

UNIVERSIDAD SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO FISIOLÓGIA MÉDICA Y BIOFÍSICA

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA
VACUNACIÓN ANTIGRI PAL EN
PACIENTES CON ARTRITIS
IDIOPÁTICA JUVENIL**

*TESIS DOCTORAL. María Soledad Camacho Lovillo
Sevilla, 2017*

Directores

Esmeralda Núñez Cuadros

Olaf Neth

Ignacio Obando Santaella

Tutor

José López Barneo

Este trabajo de investigación recibió el apoyo de una Beca “Moving4 niños con artritis”, concedida por la Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE) en
Noviembre 2014

Dedicado a mi padre

ÍNDICE

I.	RESUMEN	22
II.	INTRODUCCIÓN.....	26
	1. Artritis Idiopática Juvenil.....	26
	1.1. Epidemiología	29
	1.2. Etiopatogenia.....	29
	1.3. Clínica	31
	1.4. Tratamiento	34
	1.5. Evaluación de la actividad de la enfermedad	40
	1.6. Evolución y pronóstico.....	43
	2. Riesgo de infecciones en AIJ	43
	3. Virus de la gripe	53
	3.1. Patogénesis	55
	3.2. Inmunidad.....	56
	3.3. Epidemiología	56
	3.4. Manifestaciones clínicas	66
	3.5. Pruebas complementarias	67
	3.6. Diagnóstico.....	68
	3.7. Tratamiento	69
	3.8. Quimioprofilaxis	70
	4. Vacuna de la gripe.....	72
	4.1. Indicaciones.....	72
	4.2. Tipos.....	75
	4.3. Forma de administración	79
	4.4. Vías de administración	80
	4.5. Contraindicaciones	80
	4.6. Eficacia, efectividad e inmunogenicidad	82
	4.7. Efectos adversos	85
	5. Gripe y AIJ.....	88
	6. Vacunación en enfermedades reumáticas en niños.....	89
	7. Vacunación antigripal en AIJ.....	94

8. Vacunación antigripal en otras enfermedades reumáticas	103
III. JUSTIFICACIÓN	107
IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	111
1. Hipótesis.....	111
2. Objetivos	111
Primario:.....	111
Secundarios	111
V. MATERIAL Y METODOS	114
1. Diseño	114
2. Pacientes.....	114
2.1. Población diana	114
2.2. Población de estudio.....	114
3. Periodo de estudio	116
4. Lugar de realización del estudio	116
5. Protocolo de estudio.....	117
5.1. Evaluación basal.....	117
5.2. Evaluación postvacunación (Tpv).....	117
5.3. Evaluación 6 meses	118
5.4. Evaluación 12 meses	118
6. Variables	118
6.1. Controles	118
6.2. Variables de desenlace primarias	119
6.3. Variables de desenlace secundarias.....	119
6.4. Otras variables.....	120
7. Vacunación.....	125
8. Definiciones	126
8.1. Técnica de microneutralización	126
8.2. JADAS	127
8.3. Actividad	127
8.4. Brote	127
8.5. Efectos adversos	128

9. Aspectos éticos y de confidencialidad	128
10. Análisis estadístico.....	129
VI. RESULTADOS	132
1. Características epidemiológicas	133
2. Características clínicas	135
2.1. Actividad	136
2.2. Características relacionadas con el tratamiento	138
3. Características analíticas	139
4. Características epidemiológicas, clínicas y analíticas a los 12 meses	141
5. Características relacionadas con la inmunogenicidad.....	144
5.1. Títulos de anticuerpos	144
5.2. Tasa seroprotección, tasa de seroconversión, GMT y GMR. Análisis bivalente.....	149
5.3. Seroprotección y seroconversión para las 3 cepas en pacientes con AIJ. Análisis bivalente.....	155
6. Efectos secundarios.....	163
6.1. Efectos secundarios que siguen a la vacunación.....	163
6.2. Cambios en la actividad de enfermedad.....	164
7. Procesos infecciosos en los 6 meses posteriores a la vacunación.....	166
VII. DISCUSIÓN.....	170
VIII. CONCLUSIONES.....	187
IX. BIBLIOGRAFÍA	190
X. ABREVIATURAS	207
XI. AGRADECIMIENTOS.....	212
XII. ANEXOS	215
1. Consentimiento informado.....	215
2. Asentimiento informado	219
3. CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire	221

4. Hoja de recogida JADAS	223
5. Hoja de recogida datos basal.....	225
6. Hoja recogida datos Tpv	227
7. Hoja recogida datos 6 meses	229
8. Hoja recogida datos 12 meses	231
9. Aceptación CEIC	232

INDICE DE TABLAS

TABLA II-1. COMPARACIÓN DE LOS CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS ARTRITIS INFLAMATORIAS IDIOPÁTICAS PEDIÁTRICAS.	27
TABLA II-2. CATEGORÍAS CLÍNICAS ILAR. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.	28
TABLA II-3. TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS, TIPOS, INDICACIONES EN AIJ Y POSOLOGÍA.	37
TABLA II-4. INFECCIONES GRAVES EN AIJ EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO	49
TABLA II-5. INMUNOSUPRESORES: MECANISMO PATOGENICO Y RIESGO ASOCIADO A INFECCIONES.....	53
TABLA II-6. CARACTERÍSTICAS DE LAS REDES CENTINELA QUE INTEGRAN EL ScVGE EN ANDALUCÍA.....	59
TABLA II-7. TASA GLOBAL DE INCIDENCIA ACUMULADA DE GRIPE AJUSTADA POR EDAD. TEMPORADAS 2003-2004/2014-2015. SISTEMA CENTINELA. ESPAÑA.....	61
TABLA II-8. ACTIVIDAD GRIPAL EN LAS REDES CENTINELA QUE INTEGRAN EL ScVGE EN ANDALUCÍA.....	66
TABLA II-9. TEST DIAGNÓSTICOS DE GRIPE	68
TABLA II-10. DOSIFICACIÓN DE LOS INHIBIDORES DE LA NEURAMINIDASA PARA LA PREVENCIÓN DE LA GRIPE EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.	72
TABLA II-11. INDICACIONES DE VACUNACIÓN ANTIGRIPEAL DEL CAV-AEP.....	74
TABLA II-12. VACUNAS ANTIGRIPEALES AUTORIZADAS EN MENORES DE 18 AÑOS COMERCIALIZADAS EN ESPAÑA DURANTE LA TEMPORADA 2016-2017.....	78
TABLA II-13. CEPAS VIRALES DE CADA TEMPORADA SEGÚN RECOMENDACIONES OMS..	79
TABLA II-14. CONTRAINDICACIONES DE LAS VACUNAS.....	81

TABLA II-15.PRECAUCIONES CON LAS VACUNAS.....	82
TABLA II-16.RECOMENDACIONES VACUNACIÓN PARA PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS PEDIÁTRICAS	91
TABLA II-17. ESTUDIOS DE VACUNACIÓN ANTIGRI PAL QUE INCLUYEN PACIENTES CON AIJ. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	96
TABLA II-18. ESTUDIOS DE VACUNACIÓN ANTIGRI PAL QUE INCLUYEN PACIENTES CON AIJ. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	97
TABLA II-19. ESTUDIOS DE VACUNACIÓN ANTIGRI PAL QUE INCLUYEN PACIENTES CON AIJ. INMUNOGENICIDAD Y SEGURIDAD	98
TABLA II-20. ESTUDIOS DE VACUNACIÓN ANTIGRI PAL QUE INCLUYEN PACIENTES CON AIJ EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS	100
TABLA II-21. ESTUDIOS DE VACUNACIÓN ANTIGRI PAL QUE INCLUYEN PACIENTES CON AIJ EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	101
TABLA II-22. ESTUDIOS DE VACUNACIÓN ANTIGRI PAL QUE INCLUYEN PACIENTES CON AIJ EN TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS. INMUNOGENICIDAD Y SEGURIDAD	102
TABLA V-1: GRADOS DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN FUNCIÓN DE LA PUNTUACIÓN EN JADAS71.....	127
TABLA VI-1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLOGÍ CAS DE TODA LA MUESTRA	134
TABLA VI-2 : CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLOGÍ CAS COMPARANDO PACIENTES CON AIJ Y NIÑOS SANOS	134

TABLA VI-3: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y EPIDEMIOLOGICAS COMPARANDO PACIENTES CON AIJ QUE RECIBEN TRATAMIENTO BIOLÓGICO FRENTE A LOS QUE NO LO RECIBEN.....	135
TABLA VI-4: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SUBTIPOS DE AIJ EN LA MUESTRA GLOBAL Y EN FUNCIÓN DE SI RECIBEN TRATAMIENTO BIOLÓGICO	136
TABLA VI-5: ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN EL GRUPO AIJ EN EL MOMENTO DE LA VACUNACIÓN Y TPV.....	137
TABLA VI-6: ACTIVIDAD BASAL DE LA ENFERMEDAD EN AIJ SEGÚN RECIBEN TRATAMIENTO CON BIOLÓGICOS O NO	137
TABLA VI-7: TRATAMIENTO QUE RECIBÍAN LOS PACIENTES CON AIJ EN EL MOMENTO BASAL.....	139
TABLA VI-8 : CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS BASALES DE TODA LA MUESTRA, PACIENTES CON AIJ Y GRUPO DE SANOS	140
TABLA VI-9 CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS EN EL MOMENTO BASAL EN EL GRUPO DE AIJ SEGÚN RECIBIERAN TRATAMIENTO BIOLÓGICO O NO.....	140
TABLA VI-10 CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS EN EL MOMENTO TPV EN TODA LA MUESTRA, PACIENTES CON AIJ Y GRUPO DE SANOS	140
TABLA VI-11: CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLOGICAS DE LOS PACIENTES A LOS QUE SE REALIZÓ DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS A LOS 12 MESES	141
TABLA VI-12: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES A LOS QUE SE REALIZÓ DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS A LOS 12 MESES	141
TABLA VI-13: CARACTERÍSTICAS DE ACTIVIDAD DE LOS PACIENTES A LOS QUE SE REALIZÓ DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS A LOS 12 MESES	142
TABLA VI-14: CARACTERÍSTICAS DE TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES A LOS QUE SE REALIZÓ DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS A LOS 12 MESES	143

TABLA VI-15: CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DE LOS PACIENTES A LOS QUE SE REALIZÓ DETERMINACIÓN DE ANTICUERPOS A LOS 12 MESES	143
TABLA VI-16: TÍTULOS DE ANTICUERPOS EN EL GRUPO DE SANOS EN EL MOMENTO BASAL Y TPV (N=6).....	144
TABLA VI-17. TÍTULOS DE ANTICUERPOS EN EL GRUPO CON AIJ (N=35)	145
TABLA VI-18 PACIENTES CON TÍTULO DE ANTICUERPOS AL AÑO (N=12)	147
TABLA VI-19: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS NIÑOS \leq DE 6 AÑOS.....	148
TABLA VI-20 CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS BASALES DE LOS NIÑOS \leq DE 6 AÑOS	148
TABLA VI-21: TÍTULO DE ANTICUERPOS BASAL Y TPV DE LOS NIÑOS \leq DE 6 AÑOS	149
TABLA VI-22: TASA DE SEROPROTECCIÓN, TASA DE SEROCONVERSIÓN, GMT Y GMR PARA A/H1N1 EN PACIENTES CON AIJ Y SANOS	150
TABLA VI-23: TASA DE SEROPROTECCIÓN, TASA DE SEROCONVERSIÓN, GMT Y GMR PARA A/H3N2 EN PACIENTES CON AIJ Y SANOS	150
TABLA VI-24: TASA DE SEROPROTECCIÓN, TASA DE SEROCONVERSIÓN, GMT Y GMR PARA INFLUENZA B EN PACIENTES CON AIJ Y SANOS.....	151
TABLA VI-25: GMT EN PACIENTES CON AIJ Y SANOS.....	151
TABLA VI-26: TASA DE SEROPROTECCIÓN, TASA DE SEROCONVERSIÓN, GMT Y GMR PARA A/H1N1 EN EL GRUPO DE AIJ EN FUNCIÓN DE RECIBIR TRATAMIENTO BIOLÓGICO O NO EN EL MOMENTO DE LA VACUNACIÓN	152
TABLA VI-27: TASA DE SEROPROTECCIÓN, TASA DE SEROCONVERSIÓN, GMT Y GMR PARA A/H3N2 EN EL GRUPO DE AIJ EN FUNCIÓN DE RECIBIR TRATAMIENTO BIOLÓGICO O NO EN EL MOMENTO DE LA VACUNACIÓN	153
TABLA VI-28: TASA DE SEROPROTECCIÓN, TASA DE SEROCONVERSIÓN, GMT Y GMR PARA INFLUENZA B EN EL GRUPO DE AIJ EN FUNCIÓN DE RECIBIR TRATAMIENTO BIOLÓGICO O NO EN EL MOMENTO DE LA VACUNACIÓN	153

TABLA VI-29: GMT EN PACIENTES CON AIJ QUE RECIBEN TRATAMIENTO BIOLÓGICO O NO LO RECIBEN EN EL MOMENTO DE LA VACUNACIÓN.....	154
TABLA VI-30. TASA DE SEROPROTECCIÓN EN EL MOMENTO TPV Y A LOS 12 MESES.....	155
TABLA VI-31. TASA DE SEROPROTECCIÓN AL AÑO EN LOS PACIENTES QUE RECIBÍAN BIOLÓGICOS VERSUS LOS QUE NO LO RECIBÍAN.....	155
TABLA VI-32 : ANÁLISIS BIVARIANTE. VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS EN FUNCIÓN DE PRESENTAR O NO SEROPROTECCIÓN BASAL PARA LAS 3 CEPAS	156
TABLA VI-33: ANÁLISIS BIVARIANTE. FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO Y LA PRESENCIA O NO DE SEROPROTECCIÓN BASAL PARA LAS 3 CEPAS	157
TABLA VI-34: ANÁLISIS BIVARIANTE. VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS EN FUNCIÓN DE ALCANZAR O NO SEROPROTECCIÓN TPV PARA LAS 3 CEPAS.....	158
TABLA VI-35: ANÁLISIS BIVARIANTE. FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO Y	159
TABLA VI-36: ANÁLISIS BIVARIANTE. VARIABLES CLÍNICAS Y ANALÍTICAS EN FUNCIÓN DE ALCANZAR O NO SEROCONVERSIÓN PARA LAS 3 CEPAS.....	160
TABLA VI-37: ANÁLISIS BIVARIANTE. FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO Y	162
TABLA VI-38. SEROPROTECCIÓN BASAL VERSUS SEROCONVERSIÓN EN LA MUESTRA GLOBAL	163
TABLA VI-39.SEROPROTECCIÓN BASAL VERSUS SEROCONVERSIÓN EN EL GRUPO DE AIJ	163
TABLA VI-40: EFECTOS SECUNDARIOS RELACIONADOS CON LA VACUNACIÓN EN EL GRUPO DE PACIENTES CON AIJ Y SANOS	164
TABLA VI-41: EFECTOS SECUNDARIOS RELACIONADOS CON LA VACUNACIÓN EN EL GRUPO DE PACIENTES CON AIJ SEGÚN RECIBAN TRATAMIENTO BIOLÓGICO O NO ..	164

TABLA VI-42: ÍNDICE JADAS 71 EN LOS PACIENTES EN LOS QUE AUMENTÓ LA PUNTUACIÓN ENTRE LA VACUNACIÓN Y EL TPV	165
TABLA VI-43: GRADO DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD EN LOS PACIENTES EN LOS QUE EMPEORÓ EL JADAS 71 ENTRE LA VACUNACIÓN Y EL TPV	165
TABLA VI-44: CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES QUE SUFRIERON PROCESOS INFECCIOSOS 6 MESES TRAS LA VACUNACIÓN Y CARACTERÍSTICAS DE DICHS PROCESOS	167

INDICE DE FIGURAS

FIGURA II.1. ALGORITMO TERAPÉUTICO SEGÚN LA CATEGORÍA DE AIJ	39
FIGURA II.2. ESTRUCTURA DEL VIRUS DE LA GRIPE A.....	54
FIGURA II.3.EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA SEMANAL DE GRIPE. TEMPORADAS 2003-2004/2014-2015. SISTEMAS CENTINELA. ESPAÑA.....	60
FIGURA II.4.INCIDENCIA SEMANAL DE GRIPE Y VIRUS CIRCULANTES. TEMPORADAS 2010-11 / 2015-16. SISTEMA CENTINELA. ESPAÑA	60
FIGURA II.5. CARACTERIZACIONES GENÉTICAS DE DETECCIONES DE VIRUS DE LA GRIPE. TEMPORADA 2013-14. ESPAÑA	62
FIGURA II.6.CARACTERIZACIONES GENÉTICAS DE DETECCIONES DE VIRUS DE LA GRIPE. TEMPORADA 2014-15. ESPAÑA.	63
FIGURA II.7. TASAS ACUMULADAS DE HOSPITALIZACIÓN DE CGHCG POR GRUPO DE EDAD. TEMPORADAS 2010-11/2015-16. ESPAÑA.....	65
FIGURA II.8. TASAS DE INCIDENCIA ACUMULADA DE GRIPE POR GRUPOS DE EDAD Y TEMPORADA. TEMPORADAS 2009-10 / 2015-16. SISTEMAS CENTINELA. ESPAÑA. 66	
FIGURA II.9. RECOMENDACIONES SERPE PARA VACUNACIÓN EN NIÑOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS.....	93
FIGURA VI.1: FLUJO DE INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES.....	133

RESUMEN

I. RESUMEN

Justificación: Los niños con Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) pueden tener un mayor riesgo de padecer infecciones, no solo debido a su enfermedad sino también a los tratamientos inmunomoduladores que reciben. No hay evidencia de que estos pacientes tengan mayor riesgo de desarrollar una gripe grave o complicaciones secundarias, si bien una infección intercurrente en niños con AIJ puede plantear varios problemas, como desencadenar brotes de su enfermedad o dificultar el diagnóstico diferencial y abordaje terapéutico del proceso infeccioso. Se recomienda la vacuna antigripal anual en pacientes con enfermedades reumatológicas, aunque hasta el momento existen muy pocos estudios sobre inmunogenicidad, eficacia y seguridad de esta vacuna en pacientes con AIJ y aún menos, que la evalúe en pacientes que reciben tratamiento biológico.

Objetivo: Evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna antigripal en pacientes con AIJ

Material y métodos: Estudio analítico, observacional, prospectivo de cohortes en el que se incluyeron de forma consecutiva pacientes diagnosticados de AIJ y niños sanos entre 1 y 18 años, atendidos en nuestro centro durante las temporadas de vacunación de gripe 2013/2014 y 2014/2015. Se les administró la vacuna trivalente inactivada (Vaxigrip Sanofi Pasterur-MSD) que incluía las cepas correspondientes a cada temporada. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y analíticos y se tomaron muestras de sangre antes de la vacunación (basal) a las 4-6 semanas de la vacunación (Tpv) y a las 12 meses de completarla, para evaluar la inmunogenicidad mediante la técnica de microneutralización. Se siguió a los sujetos incluidos durante 6 meses, para recoger efectos secundarios e infecciones que pudieran seguir a la vacunación. Se realizó un análisis descriptivo y se calcularon las tasas de seroprotección basal y Tpv, seroconversión, GMT basal y Tpv, y GMR para cada una de las cepas, en pacientes con AIJ y sanos. Se realizó un análisis bivariante para determinar los factores asociados a la seroconversión y la seroprotección para las 3 cepas, utilizándose el test de Chi-cuadrado de Pearson o la corrección de Fisher para las variables cualitativas y se utilizó la T de Student o la prueba de U-Mann-Whitney para las variables cuantitativas.

Resultados: Se incluyeron 35 pacientes con AIJ y 6 niños sanos. Entre los pacientes con AIJ, 25 recibían tratamiento biológico (15 anti-TNF α , 4 anti IL-1 y 6 anti IL-6). La tasa de seroprotección Tpv en el grupo de AIJ fue de 97% para A/(H1N1)pdm y A/H3N2, y 88% para influenza B. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de seroprotección basal y Tpv, seroconversión, ni GMT entre pacientes con AIJ y niños sanos, ni entre pacientes que recibían tratamiento biológico en el momento de la vacunación y los que no lo recibían. La edad de los pacientes y el tiempo de evolución de la enfermedad se relacionaron de forma directa con presentar seroprotección basal para las 3 cepas. En 12 pacientes se evaluó la inmunogenicidad de la vacuna al año, comprobándose una elevada tasa de seroprotección para las 3 cepas (91, 83 y 91% para A/H1N1, A/H3N2 y B respectivamente). No se registró ningún efecto adverso grave ni ningún niño se diagnosticó clínicamente de gripe en los 6 meses que siguieron a la vacunación.

Conclusiones: La vacuna antigripal es inmunógena y segura en la población estudiada, tanto en niños sanos como en pacientes con AIJ, recibieran o no tratamiento biológico en el momento de la vacunación.

INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCIÓN

1. Artritis Idiopática Juvenil

La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) se define como una artritis de etiología desconocida que comienza antes de los 16 años y persiste al menos 6 semanas, tras excluir otras causas.

Es la enfermedad reumatológica crónica más frecuente en la infancia, con una prevalencia aproximada de 1 caso por cada 1.000 habitantes. Suele persistir en la edad adulta y puede causar una considerable morbilidad a largo plazo, si bien, recientes avances en el tratamiento han mejorado el pronóstico a corto y medio plazo (1).

La AIJ ha recibido distintos nombres con anterioridad, artritis crónica juvenil en Europa y artritis reumatoide juvenil en América (Tabla II-1). Esta terminología tan heterogénea dificultaba la realización de estudios multicéntricos por lo que la Liga Internacional de Asociaciones de Reumatología (ILAR) en 1993 creó un Grupo de Trabajo de Criterios de Clasificación con el fin de emitir unos criterios unificados y aplicables internacionalmente. A diferencia de clasificaciones anteriores, la propuesta por ILAR ha sido revisada en dos ocasiones (Durban 1997 y Edmonton 2011) y validada internacionalmente en distintos países, incluida España, si bien actualmente está en revisión y se prevé su modificación de nuevo en los próximos años (2).

Es importante tener presente que el término AIJ es un término “paraguas” que engloba las formas más frecuentes de artritis inflamatoria crónica pediátrica lo cual implica que no se trata de una única enfermedad. De hecho, cada vez hay más evidencias de que la denominación AIJ engloba un conjunto heterogéneo de enfermedades, tanto desde el punto de vista clínico como genético (Tabla II-2)(3).

Tabla II-1. Comparación de los criterios de clasificación de las artritis inflamatorias idiopáticas pediátricas.

	ACR (1977)	EULAR (1977)	ILAR (2001)
Denominación	Artritis reumatoide juvenil	Artritis crónica juvenil	Artritis idiopática juvenil
Tiempo de evolución	6 semanas	3 meses	6 semanas
Incluye espondiloartropatías	No	Sí	Sí
Nº Subgrupos	3	6	7
Subgrupos	<ul style="list-style-type: none"> • Sistémica • Poliarticular • Pauciarticular • Artritis psoriásica juvenil • Espondilitis anquilosante juvenil • Artritis asociada a EII 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistémica • Poliarticular FR (-) • Pauciarticular 	<ul style="list-style-type: none"> • Sistémica • Poliarticular FR (-) • Poliarticular FR (+) • Oligoarticular • Artritis psoriásica • Artritis relacionada con entesitis • Artritis indiferenciada

ACR: *American College of Rheumatology* EULAR: *European League Against Rheumatism*. ILAR *International League of Associations for Rheumatology*. FR: factor reumatoide. EII: enfermedad inflamatoria intestinal

Los criterios diagnósticos de la ILAR permiten una clasificación de la AIJ en función del número de articulaciones afectadas y de las manifestaciones extra articulares durante los primeros 6 meses de la enfermedad. Los siete grupos en los que la ILAR clasifica a los pacientes con AIJ se describen en la Tabla II-2(4).

Tabla II-2. Categorías clínicas ILAR. Criterios de inclusión y exclusión.

CATEGORÍA	EDAD Prevalencia (%)	DEFINICIÓN	CRITERIOS EXCLUSIÓN
Sistémica	Cualquiera (10–20%)	Artritis en ≥ 1 articulaciones, con o precedida por fiebre de al menos 2 semanas. Los signos o síntomas deben documentarse diariamente durante al menos 3 días y acompañados por uno o más de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • rash evanescente • linfadenopatías generalizadas • hepato/esplenomegalia • serositis 	A, B, C, D
Oligoartritis	2–4 años (50–60%)	Artritis que afecta a 1–4 articulaciones durante los primeros 6 meses. Dos subcategorías: a) Persistente: afecta a ≤ 4 articulaciones durante el curso de la enfermedad b) Extendida: afecta a > 4 articulaciones después de los primeros 6 meses	A, B, C, D, E
Poliartritis FR negativo	Adolescencia (20–30%)	Artritis con FR negativo que afecta a ≥ 5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad	A, B, C, D, y E
Poliartritis FR positivo	2–12 años (5–10%)	Artritis con FR positivo que afecta a ≥ 5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad. Dos o más pruebas de FR (tomadas al menos con 3 meses de diferencia) son positivas durante los primeros 6 meses de la enfermedad	A, B, C, y E
Artritis psoriásica	2–11 años (2–15%)	Se diagnostica si hay artritis y psoriasis, o artritis y al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • onicolisis • dactilitis • punteado ungueal • antecedentes familiares de psoriasis (1° grado) 	B, C, D, y E
Artritis relacionada con entesitis	Adolescencia (1-7%)	Artritis y/o entesitis ¹ con al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • historia de sensibilidad en articulación sacroilíaca con o sin dolor inflamatorio lumbosacro • antígeno HLA B27 positivo • debut de la artritis en un varón de más de 6 años de edad • uveítis anterior aguda (sintomática) • historia familiar de la espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, o uveítis anterior aguda (familiar de primer grado). 	A, D y E
Indiferenciada		Artritis de causa desconocida de al menos 6 semanas de duración, y que: <ul style="list-style-type: none"> • No reúne los criterios diagnósticos de ninguna de las categorías anteriores • Reúne criterios diagnósticos de más de una categoría 	

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- A. Psoriasis o antecedentes de psoriasis en los pacientes o familiares de primer grado.
B. Varones con artritis en HLA B27 positivos comenzando a partir de los 6 años.
C. Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis con enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda, o antecedentes de 1 de estos trastornos en familiares de primer grado.
D. Presencia de factor reumatoide IgM por lo menos en 2 ocasiones por lo menos con 3 meses de diferencia.
E. Presencia de AIJ sistémica en los pacientes.

1.1. Epidemiología

Las estimaciones de la incidencia (0,8-22,6/10⁵ menores de 16 años) y prevalencia (7-400/10⁵ jóvenes) de la AIJ varían considerablemente en los diferentes estudios, probablemente debido a la heterogeneidad de la enfermedad, a un infra diagnóstico y al limitado número de estudios disponibles.

A nivel nacional se han publicado dos estudios, uno realizado en el Principado de Asturias donde registran una incidencia anual de AIJ en Asturias de 3,5 por 100.000 niños menores de 16 años, y una prevalencia de 51,4 por cada 100.000 niños menores de dicha edad(5) y otro en Cataluña donde la incidencia media anual de AIJ fue de 6,9 por cada 100.000 niños menores de 16 años y la prevalencia calculada a 31 de octubre de 2006 fue de 39,7 por cada 100.000 niños menores de 16 años(6).

1.2. Etiopatogenia

El trastorno primario es la inflamación de la membrana sinovial, con potencial para provocar la destrucción de la articulación. En el líquido sinovial, se infiltran células inflamatorias y el revestimiento de la membrana sinovial se vuelve hiperplásico con aumento de su vascularización. La consiguiente destrucción de cartílago y hueso ocurre como resultado del depósito de anticuerpos y enzimas degradativas.

Como en otras enfermedades autoinmunes, el riesgo de desarrollar AIJ está determinado por una compleja combinación de factores genéticos y ambientales. La evidencia disponible sugiere que la autoinmunidad dirigida por antígenos es insuficiente para explicar todas las características de la AIJ e implica la afectación de las respuestas adaptativas e innatas (7).

1.2.1. Factores genéticos

Todos los subtipos de AIJ son genéticamente complejos, ya que ninguno de ellos muestra un patrón de herencia monogénica mendeliana, aunque se han identificado factores genéticos de susceptibilidad y severidad de la enfermedad (7).

Los hermanos de individuos afectados tienen 15–30 veces más probabilidades de desarrollar AIJ que la población general (6). Por otro lado la concordancia entre gemelos monocigóticos se ha estimado en el 25–40% (13).

Los genes HLA tienen el mayor efecto genético en AIJ y, en gran medida, la asociación a diversos alelos HLA diferencia a los subtipos definidos clínicamente(7). Se ha descrito la asociación de HLA-A2, HLA-DRB1*11 -DRB1*08 y DPB1*02 con las categorías de AIJ oligoarticular y poliarticular FR negativo, y HLA-DR4/DR14 con poliarticular FR positivo (8).

1.2.2. Factores inmunológicos

La asociación de alelos HLA con AIJ oligo y poliarticular implica un papel de la inmunidad adaptativa, especialmente las células T, en la patogénesis de estos subtipos. En estos pacientes se detectan mayores niveles de células T CD4 activadas (Th1 y Th17) en sangre que en individuos sanos y se produce una mayor liberación de citosinas proinflamatorias IFN γ e IL-17, y menor número de células T reguladoras que producen IL-10. Un defecto en el número o función de células T reguladoras produciría un fallo en la tolerancia inmunitaria a autoantígenos (9).

Los niveles séricos de TNF α e IL-6 están elevados tanto en AIJ poliarticular como oligoarticular, pero, los mayores niveles de IL-6 se encuentran en la AIJ sistémica (AIJs) En artritis activa, los niveles de citoquinas proinflamatorias generalmente son mayores en el líquido sinovial que en la circulación, debido probablemente a la producción local. En todos los subtipos de AIJ los niveles de citoquinas inflamatorias son más altos durante la actividad de la enfermedad mientras que los niveles son normales durante la remisión clínicas(7). El mecanismo patogénico de la AIJs, a diferencia del resto de subtipos, se debe a una alteración de la regulación del sistema inmune innato, predominando las citoquinas IL-6, IL-1 e IL-18, derivadas de los macrófagos (10).

La mayoría de autoanticuerpos específicos detectados en AIJ (ANA, FR, anti-CCP) no se han relacionado directamente en el desarrollo de la enfermedad, aunque sirven como biomarcadores de subgrupos clínicos. Así los ANA se asocian con uveítis en AIJ oligoarticular y, FR y/o anti-CCP se asocian con enfermedad erosiva en AIJ poliarticular.

1.2.3. Factores ambientales

La investigación sobre la influencia de los factores ambientales aún es incipiente. Globalmente, la mayoría de estos estudios apoyan la idea de que las infecciones pueden aumentar el riesgo de AIJ. Sin embargo, los mecanismos por los que esto ocurre aún no se conocen y pueden ser diferentes para cada agente infeccioso. Un modelo muy aceptado es el del mimetismo molecular (reconocimiento de un antígeno propio similar al antígeno del patógeno). Otros modelos incluyen la activación policlonal de linfocitos y el aumento de inmunogenicidad de los órganos tras la inflamación debida a la infección. También existen pruebas de una función protectora de las infecciones para el desarrollo de enfermedades autoinmunes, especialmente al comienzo de la vida (hipótesis de la higiene) (9).

Estudios de factores socio-económicos sugieren una mayor probabilidad de AIJ en niños que crecen en ambientes urbanos y familias de alto nivel de ingresos. Esto fue confirmado por el estudio australiano CLARITY, que detectó que los pacientes con AIJ provienen de familias más acomodadas que los controles. Por otro lado, no hay estudios consistentes que relacionen la lactancia materna y el tabaquismo durante el embarazo con el riesgo de desarrollar AIJ (11) (12).

1.3. Clínica

La enfermedad suele cursar en brotes con periodos de actividad y remisión, aunque a veces la actividad puede ser persistente o presentar largos periodos de inactividad.

1.3.1. Manifestaciones articulares

El síntoma principal es la artritis definida como, tumefacción articular no debida a sobrecrecimiento óseo o, si no existe tumefacción, limitación de la movilidad acompañada por dolor y/o molestias a la movilización (13). Pueden afectarse grandes y pequeñas articulaciones, incluidas la articulación temporomandibular y la columna vertebral. El dolor articular del paciente con AIJ suele ser leve o moderado. También suelen presentar rigidez articular matutina o tras el reposo y reducción del rango de motilidad articular. Puede aparecer tenosinovitis, sobre todo en las formas poliarticulares (14) (15).

1.3.2. Manifestaciones extraarticulares

a. Uveítis

La uveítis es la manifestación extraarticular más frecuente. Suele ser asintomática en su debut, típicamente no granulomatosa y afecta a la cámara anterior. Los factores de riesgo para la aparición de uveítis son: sexo femenino, positividad de los ANA, presencia de HLA-DR5 y HLA-DR1, inicio de la artritis en edad temprana (dos años de edad o menos) y los primeros años de evolución de la enfermedad. Debido a su debut asintomático, las revisiones oftalmológicas rutinarias son esenciales para descartar uveítis en los pacientes con AIJ. La frecuencia de *screening* oftalmológico dependerá del grado de riesgo. Los pacientes con HLA-B27, de los cuales un 10–15% desarrollarán uveítis que suele ser sintomática, no requieren revisiones rutinarias. Generalmente se trata con esteroides tópicos, aunque los casos resistentes pueden requerir tratamiento sistémico con metotrexato o fármacos biológicos, precisando una estrecha colaboración entre el reumatólogo y el oftalmólogo (3).

b. Manifestaciones sistémicas de la AIJ sistémica

Fiebre:

Suele ser elevada, de predominio vespertino en 1-2 picos al día y acompañarse de irritabilidad, artralgias y postración.

Exantema:

La fiebre se acompaña frecuentemente de un exantema clásico que consiste en máculas eritematosas de color rosa asalmonado. La erupción tiende a ser migratoria y evanescente en cualquier área. Predomina en el tronco y en la parte proximal de las extremidades, pero puede desarrollarse también en cara, palmas y plantas. Se pueden provocar lesiones al frotar o rascarse la piel (fenómeno de Koebner), por un baño caliente o por estrés psicológico. Es pruriginosa en un 5% de los casos y en ese caso puede ser indistinguible de la urticaria.

Otras:

La presencia de adenopatías (simétricas, firmes y móviles) y esplenomegalia es frecuente en la AIJs. La hepatomegalia es menos frecuente y suele aparecer al inicio de la enfermedad. En un 25% se asocia a aumento de transaminasas. La prevalencia de la

afectación pericárdica en la AIJs es del 3-9% (10). A veces puede aparecer pleuritis asociada a la pericarditis.

1.3.3. Complicaciones

a. Síndrome de activación macrofágica (SAM):

Es la complicación más grave de la AIJs. Se produce por una actividad prominente de linfocitos T y macrófagos que da lugar a una respuesta inflamatoria incontrolada. Clínicamente se caracteriza por la rápida aparición de fiebre persistente, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, disfunción hepática, encefalopatía, púrpura, equimosis y sangrado de mucosas. Los hallazgos de laboratorio típicos son citopenias y aumento de transaminasas, ferritina y triglicéridos. Puede haber citopenias relativas en relación al grado de inflamación sistémica y una disminución brusca de VSG. Recientemente se han elaborado unos criterios de clasificación aprobados por EULAR y ACR (16).

b. Amiloidosis:

Aunque rara, constituye una de las complicaciones más graves a largo plazo, especialmente de la AIJs. Puede llevar a insuficiencia renal por depósito de amiloide A en el parénquima renal como consecuencia de la actividad inflamatoria mantenida. Gracias a los tratamientos disponibles en la actualidad es muy poco frecuente (17).

c. Retraso del crecimiento:

Entre un 10 y un 20% de los pacientes con AIJ presentan retraso del crecimiento. Dicha alteración está causada por diferentes factores: altos niveles de citoquinas proinflamatorias derivadas de la inflamación crónica, uso crónico de corticosteroides orales, malnutrición e inmovilización. Es más frecuente que ocurra en las formas sistémicas, debido al mayor grado de inflamación de este subtipo y mayor uso de terapia prolongada con corticosteroides orales (18).

d. Osteoporosis:

La AIJ puede favorecer la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) por varios factores, entre ellos, la actividad inflamatoria, el uso de corticoides (19), la dieta y el ejercicio.

1.4. Tratamiento

El objetivo del tratamiento es controlar, de forma precoz, la actividad para evitar secuelas a largo plazo. En las últimas décadas se ha producido un importante aumento de opciones terapéuticas disponibles para niños con AIJ, mejorando notablemente su pronóstico. La estratificación del riesgo, la identificación de criterios de mal pronóstico y la consideración del nivel de actividad de la enfermedad, son clave para establecer un tratamiento óptimo (20)(21).

1.4.1. Antiinflamatorios

a. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Los AINEs más frecuentemente utilizados en la edad pediátrica son ibuprofeno, naproxeno, tolmetín, indometacina y meloxicam. Como tratamiento sintomático se utilizan en el debut de la enfermedad hasta que el fármaco inductor de remisión inicie su efecto y ante un brote en un paciente que ya esté recibiendo tratamiento (15).

b. Corticoides

Los glucocorticoides realizan una actividad inmunomoduladora, inhibiendo transitoriamente la función linfocitaria, por lo que poseen un potente efecto antiinflamatorio. Se emplean como tratamiento de rescate, hasta que el fármaco inductor de remisión haga efecto, o en los brotes articulares, si bien las nuevas terapias han permitido reducir su uso y por tanto minimizar sus efectos secundarios. Los glucocorticoides orales más utilizados en pacientes pediátricos son deflazacort, prednisona y prednisolona. También se utilizan a nivel intra articulares (acetónido/hexacetónido de triamcinolona) para evitar los efectos secundarios sistémicos y por vía iv (metilprednisolona) en casos de mayor gravedad y afectación sistémica (10).

1.4.2. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMEs)

Son fármacos utilizados para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, provocando una inmunosupresión selectiva y controlada: Sus objetivos son inducir o mantener la remisión de la enfermedad, disminuir la tasa de recaídas o brotes y permitir disminuir la administración de corticoides.

a. Metotrexate

Metotrexate (MTX) es el fármaco de elección para inducir remisión en AIJ. Se trata de un análogo del ácido fólico que inhibe la replicación celular y bloquea la producción de citoquinas (IL-1, TNF- α) mediante inhibición de la enzima dihidrofolato-reductasa.

Es la terapia inicial recomendada en todos los tipos de AIJ. La única excepción son los pacientes con sacroileítis, en los que las guías pediátricas y de adulto recomiendan no utilizar FAMEs convencionales.

MTX puede administrarse vía oral o subcutánea. A dosis bajas, la vía de administración oral y subcutánea son equivalentes, mientras que para dosis superiores a 15 mg/m²/semana, se recomienda la administración parenteral.

MTX es efectivo y bien tolerado por los niños, afectando la mayoría de sus efectos secundarios al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea). Estas molestias suelen remitir con la administración de ácido fólico a las 24 horas de la administración de MTX. Se requiere, además, monitorizar las series hematológicas y los enzimas hepáticos (22).

b. Sulfasalazina

Sulfasalazina es un aminosalicilato clásico formado por sulfapiridina, perteneciente al grupo de las sulfonamidas (acción antibacteriana) y ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) (acción antiinflamatoria) unidas por un doble enlace AZO. Al igual que MTX, SSZ se ha usado tradicionalmente para el tratamiento de la artritis poliarticular y oligoarticular. Ha demostrado su superioridad frente a placebo, pero nunca ha sido comparada con MTX. Sin embargo, la comparación indirecta con MTX parece tener mejor tolerancia y puede ser más efectiva en la mayoría de los pacientes con artritis relacionada con entesitis. Por ello, las guías actuales apoyan su uso en artritis relacionada con entesitis, pero no en otras formas de AIJ (23).

c. Leflunomida

Derivado isoxazólico con acción inmunomoduladora y propiedades antiproliferativas y antiinflamatorias. Inhibe la síntesis de pirimidinas. Aunque no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años, existen estudios que avalan su utilización en pacientes mayores de 12 años con AIJ, sobre todo en las formas poliarticular y psoriásica. Por ellos, se reserva

para casos en los que el MTX está contraindicado, no se tolera, o no es suficiente para el control de la enfermedad (23).

Existen otros FAMEs utilizados para tratar adultos con artritis reumatoide, como azatioprina, ciclosporina e hidroxicloroquina, pero raramente se usan en pacientes pediátricos (20).

1.4.3. Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb)

Los estudios disponibles han demostrado efectividad y seguridad de los medicamentos biológicos en AIJ. Su incorporación al arsenal terapéutico en estos pacientes ha supuesto un importante cambio en el manejo y una mejora ostensible en el pronóstico a corto y medio plazo de la AIJ (20). En la Tabla II-3 se resumen los tratamientos biológicos usados en AIJ .

Tabla II-3. Tratamientos biológicos, tipos, indicaciones en AIJ y posología.

PRINCIPIO ACTIVO	MECANISMO ACCIÓN	INDICACIÓN EN AIJ	VÍA	DOSIS
Etanercept	Proteína de fusión anti TNF soluble.	AIJ poliarticular y oligoarticular extendida en > 2 años, artritis psoriásica y artritis-entesis en > 12 años	sc	0.8 mg/kg/ semana
Infliximab	Anticuerpo monoclonal quimérico humano-ratón anti TNF.	No aprobado para AIJ	iv	3-6 mg/kg en las semanas 0, 2, 6 y luego cada 8 semanas
Adalimumab	Anticuerpo monoclonal humanizado anti TNF	AIJ poliarticular en > 2 años y ARE en > 6 años Eficaz en AIJ asociada a uveítis	sc	24 mg/m ² / 2 semanas
Golimumab	Anticuerpo monoclonal IgG1 humano DNA recombinante.	AIJ poliarticular > 40 kg	sc	50 mg una vez al mes
Certolizumab pegol	Fragmento Fab de anticuerpo humanizado recombinante anti TNF conjugado con polietilenglicol	No aprobado para AIJ	sc	200 mg/2 semanas
Anakinra	Antagonista del receptor de IL-1	No aprobado para AIJ Uso "off label" en AIJs	sc	1-5 mg/kg/ día SC
Canakinumab	Anticuerpo monoclonal anti-IL-1	AIJs en > 2 años	sc	4 mg/kg/ 4 semanas
Riloncept		No comercializado en España	sc	
Tocilizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado anti receptor de IL-6	AIJs y poliarticular en > 2 años	iv, sc	< 30 kg: 12 mg/kg < 30 kg: 8 mg/kg AIJs: cada 2semanas AIJp: cada 4semanas
Abatacept	Modula coestimulación linfocitos T- CTLA4 Ig	AIJ poliarticular en > 6 años	iv	10 mg/kg/dosis 0,2, 4 semanas y cada 4 semanas
Rituximab	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano anti CD 20	No aprobado para AIJ	iv	375 mg/m ² /semana 4 semanas o 750 mg/m ² /semana los días 1 y 15

AIJs: AIJ sistémica. AIJp: AIJ poliarticular. ARE: artritis relacionada con entesitis. Sc: subcutáneo. Iv: intravenoso

Existen varias guías y recomendaciones sobre el manejo de biológicos en reumatología pediátrica y están pendientes de publicación las recomendaciones del grupo SHARE sobre tratamiento de enfermedades reumáticas pediátricas. Todo paciente que vaya a iniciar tratamiento con terapia biológica debe ser sometido a una evaluación previa para estimar y prevenir los posibles riesgos, y debe ser monitorizado de forma regular durante la terapia (24).

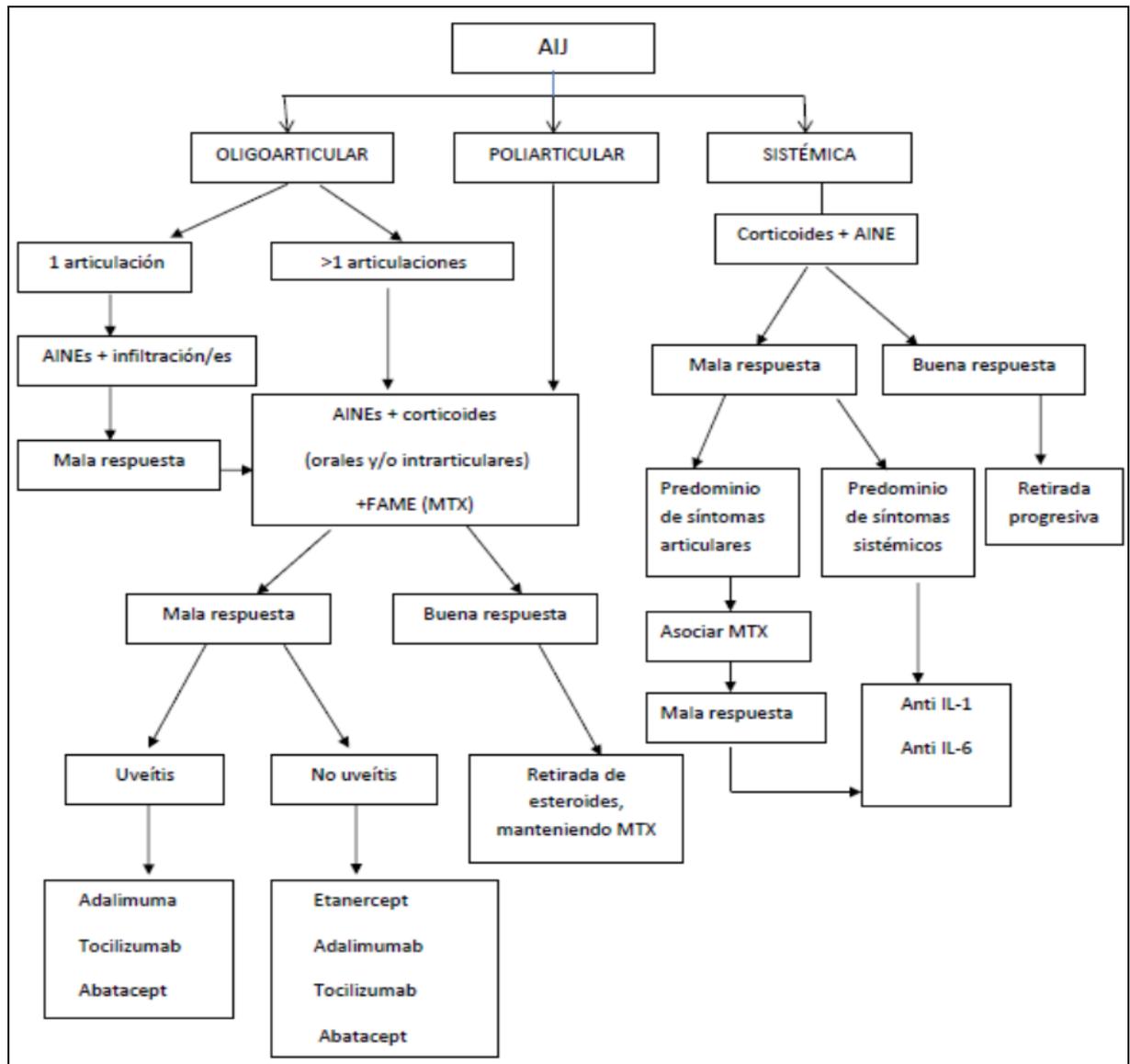
1.4.4. Estratificación del tratamiento

En 2011 se publicaron unas recomendaciones para el tratamiento de la AIJ promovidas por la ACR y basadas tanto en la revisión de la literatura como en un consenso entre expertos (21). Inicialmente establecieron 5 grupos de tratamiento, que no correspondían con la clasificación ILAR pero sí con escenarios habituales en la práctica clínica. Sin embargo, en 2013, se llevó a cabo una actualización, en la que se presentan 2 algoritmos de tratamiento diferentes en función de la presencia o no de sintomatología sistémica (25). En cada uno de ellos, las alternativas terapéuticas dependerán de la valoración global del médico y del número de articulaciones afectadas (mayor o menor a 4).

Por otro lado, la *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)*, publicó en 2012 un consenso para el tratamiento de la AIJs en el que se muestran 4 planes estandarizados de tratamiento, partiendo del uso de corticoides sistémicos, corticoides + MTX, anti IL-1 y anti-IL-6, respectivamente (26) (27). Con estas guías, pretendían facilitar el desarrollo de estudios observacionales que comparasen la efectividad de las diferentes opciones de tratamiento. Este mismo grupo, en 2014, elaboró unas guías sobre tratamiento de la AIJ poliarticular, en las que se plasman 3 algoritmos terapéuticos, diferentes entre sí, en función de la precocidad en el empleo de fármacos biológicos (28).

En la Figura II.1 se muestra un algoritmo resumen de las posibilidades de tratamiento según las recomendaciones publicadas y la práctica clínica

Figura II.1. Algoritmo terapéutico según la categoría de AIJ



Modificado de: Díaz Cordovés-Rego G, Avilés Tirado M.A, Núñez Cuadros E. Artritis idiopática juvenil. En: Urda AL, Nuñez E, Jurado A. Diagnóstico y terapéutica en Pediatría. Guía de actuación. Ed. Panamericana 2017; pág 1092-1103

Actualmente el objetivo de los tratamientos en niños debe ser conseguir la remisión clínica, ya que disponemos de arsenal terapéutico para ello. Sin embargo, una vez alcanzada, no se conoce cuál es el momento óptimo para disminuir la dosis o suspenderlos. La mayoría de los pacientes que reciben tratamientos biológicos no presentan recaídas cuando se disminuye el tratamiento (aumentando intervalo o disminuyendo dosis) pero recaen poco después de suspenderlos, siendo muy difícil alcanzar la “remisión clínica sin tratamiento”. En los estudios disponibles recaen entre el 69% y 82% de los pacientes tras la suspensión (29)(30)(31). Hay estudios en marcha para intentar identificar aquellos pacientes que pueden

tener riesgo de recaídas tras suspender tratamiento en función de los niveles séricos de diferentes biomarcadores (32).

1.5. Evaluación de la actividad de la enfermedad

1.5.1. Criterios de inactividad

En 2004 *Wallace et al* definieron el concepto provisional de “enfermedad inactiva” (33), que fue sustituido en 2011 por el de “enfermedad clínicamente inactiva” de la ACR. Este término requiere de la presencia simultánea de los siguientes ítems (13):

- No evidencia de artritis activa en ninguna articulación.
- No fiebre, exantema, serositis, esplenomegalia o linfadenopatía generalizada atribuible a AIJ.
- No evidencia de uveítis activa definida de acuerdo al Grupo de trabajo para la estandarización de la nomenclatura de uveítis (menos de una célula en un campo de 1 x 1 mm en la exploración con lámpara de hendidura)
- VSG o PCR normales o, si están elevadas, que no sea atribuible a AIJ.
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico con la mejor puntuación posible en la escala que se utilice.
- Rigidez matutina ≤ 15 minutos.

Además, este grupo introdujo 2 conceptos que incluyen temporalidad:

- “Remisión con tratamiento”: inactividad articular y oftalmológica durante al menos 6 meses con tratamiento farmacológico.
- “Remisión sin tratamiento”: inactividad durante al menos 12 meses tras la suspensión del tratamiento.

1.5.2. Índices y criterios de mejoría:

Clásicamente se han utilizado los **criterios de Pavía** que se basan en la valoración combinada de criterios clínicos, funcionales y de laboratorio (34). Las 6 variables que se consideran son:

- Número de articulaciones con artritis activa.
- Número de articulaciones con limitación de la movilidad y dolor.
- Evaluación global de la enfermedad valorada por el médico mediante escala analógica visual (VAS) (0-10cm).
- Evaluación global de la enfermedad valorada por el paciente/familia mediante VAS (0-10cm).
- Capacidad funcional mediante el cuestionario CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*).
- Velocidad de sedimentación globular (VSG).

Definición de mejoría: El ACR pediátrico valora la respuesta al tratamiento mediante el conjunto de las 6 variables comentadas en el apartado anterior. Se habla de ACR pediátrico 30/50/70/90, cuando se produce una mejoría respecto al valor basal >30%, 50%, 70% ó 90% en ≥ 3 de las 6 variables y no haya empeoramiento de más de una de las 3 restantes más de un 30%. Estos criterios se utilizan fundamentalmente en ensayos clínicos ya presentan una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85%, no obstante dada su complejidad, no se suelen utilizar en la práctica habitual.

Índice compuesto , Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS)(35)

Se desarrolló para poderlo emplear en la práctica clínica, de forma sencilla y en estudios observacionales, además de en los ensayos clínicos. Incluye 4 variables:

- VAS valorada por el médico (0-10 cm)
- VAS valorada por el paciente/familia (0-10 cm)

- Número de articulaciones con artritis activa, valorándose en 71 (JADAS71), 27 (JADAS27) o 10 (JADAS10) articulaciones.
- VSG, normalizada en escala de 0-10

La suma aritmética de la puntuación de las diferentes variables dará un valor de 0-101, 0-57 ó 0-40 para JADAS71, 27,10 respectivamente.

Posteriormente el mismo grupo(36) publicó unos puntos de corte para catalogar la enfermedad como en remisión clínica, mínima actividad o síntomas aceptables para padres/pacientes estableciendo diferencias según el tipo de AIJ(37).

Recientemente se han definido los criterios de mejoría, pendientes de validar, utilizando JADAS10 y JADAS27 respectivamente, cuantificando el descenso en la cifra del score según el nivel de actividad del que parta el paciente: baja (5-15), moderada (15-25) y elevada (25-40) (38)(39).

1.5.3. Criterio preliminar de recaída

La recaída se define como empeoramiento de, al menos, un 40% de 2 de las 6 variables recogidas en el ACR pediátrico, sin que mejore ninguna de las restantes variables en al menos un 30% (40).

1.5.4. Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)

Este cuestionario permite analizar tanto la capacidad funcional, como factores relacionados con la calidad de vida del paciente. Es un sistema de fácil aplicación, que es aplicado y validado en niños. Se puntúan: 30 preguntas, en 8 áreas, utilizando una escala de 4 puntos.

1.6. Evolución y pronóstico

La evolución de la enfermedad es variable en función del tipo de AIJ. La AIJ oligoarticular persistente es la forma de AIJ que tiene mejor pronóstico articular, con un 50% de remisiones a los 5-10 años del inicio. La evolución hacia una oligoarticular extendida, que es más probable cuando la afectación inicial incluye tobillo, muñeca o extremidad superior, disminuye el porcentaje de remisión. Debe vigilarse la aparición de disimetrías entre las extremidades, alargando la afectada mediante estímulo del cartílago de crecimiento. Las formas poliarticulares FR positivo son las de peor pronóstico (41). El curso clínico de la AIJs es muy variable. Alrededor del 40% presenta un curso monocíclico de la enfermedad, y una pequeña proporción presenta un curso policíclico caracterizado por episodios recurrentes de enfermedad activa interrumpidos por periodos de remisión sin tratamiento. La otra mitad de los pacientes con AIJS presentan un curso persistente. En la mayoría de estos casos los síntomas sistémicos finalmente se resuelven, dejando la artritis crónica como principal problema a largo plazo (10).

Los predictores más importantes de artritis destructiva son poliartritis, trombocitosis, fiebre persistente y la necesidad de corticoides en los primeros 6 meses de inicio de la enfermedad.

En los primeros estudios de AIJ, la tasa de mortalidad era del 2 al 4%, siendo actualmente quizás menor al 1% en Europa y menor al 0,5% en Norte América. En épocas anteriores la mayoría de las muertes en Europa estuvieron relacionadas con amiloidosis, mientras que en EEUU ocurrieron predominantemente en niños con artritis sistémica, y en muchos casos relacionadas con infecciones asociadas al tratamiento con corticoides. El SAM continúa siendo una seria amenaza en este grupo de pacientes.

2. Riesgo de infecciones en AIJ

Los niños con enfermedades reumatológicas tienen un riesgo potencial de sufrir infecciones debido, no sólo a su enfermedad de base, sino también a los tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores que reciben. Existe una relación directamente proporcional entre la gravedad de la enfermedad y la intensidad del tratamiento administrado, y esta asociación puede constituir un factor de confusión a la hora de valorar la

susceptibilidad frente a infecciones de una enfermedad. Además, la interpretación de los datos disponibles en la literatura tiene limitaciones importantes: en primer lugar, los estudios no están diseñados para determinar el riesgo de infección y en segundo lugar existe una falta de estudios específicos en población pediátrica. Tras la introducción de los fármacos biológicos se han creado registros nacionales e internacionales que pueden facilitar la evaluación del riesgo infeccioso en relación con estos fármacos (42). Además la mayoría de los estudios solo recogen infecciones graves, que normalmente se definen como aquellas que provocan hospitalización o precisan tratamiento antibiótico iv y no registran infecciones banales.

En adultos, las infecciones graves son causa importante de morbi-mortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas. La enfermedad subyacente, la actividad de la enfermedad, el grado de discapacidad y la presencia de co-morbilidad, son factores de riesgo independientes al tratamiento inmunosupresor.

- **Por su enfermedad**

A diferencia de lo que ocurre en la Artritis Reumatoide donde la severidad y la actividad de la enfermedad se asocian a un aumento del riesgo de infecciones, en niños con AIJ esta relación no es tan clara, si bien los estudios son insuficientes, como se ha señalado previamente (43).

Se desconoce el mecanismo exacto por el que en las artritis inflamatorias está aumentado el riesgo de infecciones. Aunque sí se sabe que está implicada la disregulación inmune. En niños con AIJ se ha demostrado un envejecimiento precoz del sistema inmune, conocido como inmunosenescencia, consistente en una disminución de la función del timo y como compensación una proliferación de células T específicas periféricas que favorecería la aparición de infecciones. Aún está en discusión si esta inmunosenescencia es causa de la AIJ o bien es consecuencia del estado inflamatorio (44).

En 2 estudios recientes, en los que se utilizaron registros de AIJ en EEUU, se analizó el riesgo de infección asociado a la enfermedad. En el primero se analizaron 8479 niños diagnosticados de AIJ que se compararon con 360.489 niños con déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Las infecciones bacterianas que precisaron hospitalización se identificaron mediante la codificación al alta hospitalaria. Se encontró un aumento del número de hospitalizaciones por infecciones bacterianas graves en pacientes con AIJ en comparación

con pacientes sanos, independientemente del tratamiento que recibían, si bien esta aumento era mayor en los pacientes que recibían una dosis igual o mayor a 10 mg/kg/día de prednisona o equivalente (45). Los pacientes con AIJ que no recibían tratamiento con MTX ni anti TNF experimentaron una tasa de hospitalización por infecciones bacterianas de 2.5 (95% de intervalo de confianza, 2.2-2.9) por 100 personas-año y los pacientes con TDAH tuvieron 1 (CI 95%, 0.9-1) hospitalización bacteriana por 100 personas-año (45). Utilizando el mismo registro, se encontró un aumento de infecciones oportunistas (fundamentalmente herpes zoster, salmonella y coccidioides) en niños con AIJ en comparación con sanos, independientemente del tratamiento (anti TNF, MTX o corticoides), si bien los casos fueron muy pocos (42 infecciones oportunistas en pacientes con AIJ) (46). Con estos resultados, los autores sugieren que hay un aumento del riesgo de infecciones en relación con la enfermedad independientemente del tratamiento, sin embargo. debido al escaso número de infecciones oportunistas y a la falta de estudios, no se pueden sacar conclusiones en cuanto al riesgo global ni en función de los tratamientos que reciben los pacientes con AIJ (43).

- **Por su tratamiento**

Los diferentes tratamientos utilizados son, en muchos casos, la causa de aumento del número de infecciones por diferentes mecanismos.

Glucocorticoides (GC):

Su asociación con aumento de riesgo de infecciones ha sido ampliamente estudiada en estas y otras patologías

Los GC tienen efectos inmunosupresores y antiinflamatorios

-Efectos inmunosupresores: los GC afectan principalmente a la inmunidad celular, lo cual se refleja en una disminución cuantitativa (linfopenia) y cualitativa (función/activación) de los linfocitos. La inhibición de la expresión génica de las citoquinas, como interleuquina (IL)-1, IL-6, IL-8 y factor de necrosis tumoral (TNF)-gamma resulta finalmente en disminución de los niveles de linfocitos T y de su función.

La inhibición del sistema inmune humoral se debe a una reducción de producción de IL-2 y de la expresión de su receptor en el linfocito B, disminuyendo la expansión clonal de

las células B y de la producción de anticuerpos. Del mismo modo, se reducen los niveles séricos de complemento.

-Efectos antiinflamatorios: los GC reducen de forma global la función de los leucocitos y también las reacciones mediadas por histamina, alterando cualquier tipo de fenómeno pro-inflamatorio. Además los GC inhiben la respuesta inflamatoria a varios niveles: adhesión epitelial, migración, quimiotaxis, fagocitosis, cadena respiratoria, y liberación de mediadores inflamatorios de los neutrófilos, macrófagos y mastocitos.

El riesgo de infección aumenta con la dosis y la duración del tratamiento con GC, por lo que se deben administrar el menor tiempo posible y a la menor dosis efectiva.

Se ha demostrado que el uso de GC de forma sistémica es factor de riesgo independiente de desarrollar una tuberculosis activa y de sufrir infecciones graves. Por último, los GC pueden enmascarar la sintomatología del inicio de cualquier proceso infeccioso, por lo que se debe hacer una vigilancia estrecha, ya que un retraso diagnóstico empeoraría el pronóstico de estos pacientes (47).

En 2 revisiones sistemáticas que evalúan los efectos secundarios asociados al uso de corticoides orales en niños con diferentes enfermedades entre las que no se incluye la AIJ, con una pauta corta (menos de 14 días) y una pauta larga, las infecciones fueron el efecto secundario grave más frecuente en ambos estudios, si bien la incidencia de infecciones fue mayor en pacientes tratados con corticoides durante más de 14 días (8.7%) que en aquellos que recibieron una pauta corta (0.9%) (48)(49).

Fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (FAMEs):

Los estudios disponibles reflejan que el uso de *metotrexate* a las dosis habituales en AIJ (10-15 mg/m²/semana) no asocia mayor riesgo de infección bacteriana grave ni de infecciones oportunistas (47)(22).

En un reciente estudio que compara FAME en monoterapia (32 pacientes) versus MTX+ET (30 pacientes) versus MTX+corticoides (32 pacientes) en AIJ no sistémica, durante un periodo de 3 meses, se recogieron 8 infecciones en el grupo de FAME en monoterapia, 13 en el grupo de FAME+ET y 6 en el grupo de MTX+corticoides, siendo todas leves o

moderadas, salvo una neumonía viral que requirió ingreso (recibía sulfasalazina en monoterapia) (50).

Fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb):

Los FAMEb son sustancias que interactúan con el sistema inmune del huésped para modificarlo. Son proteínas que imitan las citoquinas naturales o las inhiben, cuyo objetivo es controlar la inflamación que causa el daño en las enfermedades inmunomediadas como la AIJ (51). Aunque el riesgo de infección varía de unos tratamientos biológicos a otros, en general está incrementado.

Anti-factor necrosis tumoral alfa (anti-TNF α):

El TNF α juega un importante papel en la defensa frente las infecciones, activando la respuesta del sistema inmune innato, la respuesta inmune adaptativa mediada por células T y la formación y mantenimiento del granuloma.

Los resultados de los registros de adultos son contradictorios en cuanto al aumento de riesgo de infecciones en pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF α . Si bien, el registro alemán encuentra un aumento de infecciones graves en pacientes tratados con anti-TNF α en relación con los que solo reciben FAMEs, el registro británico no encuentra diferencias. Las infecciones más frecuentemente encontradas fueron las infecciones respiratorias de vías bajas, seguidas de las infecciones de piel y tejidos blandos, infecciones del tracto urinario e infecciones osteoarticulares, especialmente por bacterias (42).

En una revisión Cochrane de 2011 que evalúa más de 60000 pacientes con AR y tratamiento biológico, identifica un aumento del riesgo de infecciones graves en pacientes que reciben biológicos versus placebo, sobre todo los pacientes que reciben anti-TNF α frente a otros biológicos(52). En la era pre biológicos la frecuencia de infecciones bacterianas graves en pacientes con AR era de 0.02 a 0.017/paciente-año, y sin embargo en pacientes en tratamiento con ET el riesgo oscila entre 0.017 y 0.05/ paciente-año, una tasa muy similar a la de la población general. Una hipótesis para explicar esto, sería el efecto positivo que el tratamiento tendría en el control de la enfermedad que contrarrestaría el efecto negativo sobre el aumento de infecciones (51). En cuanto a infecciones respiratorias de vías altas la frecuencia registrada es similar en pacientes con AR en tratamiento con ET y controles (51).

En una revisión sistemática para evaluar infecciones en niños en tratamiento con anti-TNF en el que recogen las infecciones no graves y las graves de 296 pacientes con AIJ en tratamiento con INF, 2465 con ET y 242 con ADA, las infecciones no severas ocurrieron entre el 8 (2/25) y el 97% (31/32) de los pacientes y las severas entre 0 (0/25) y 9% (3/32), siendo las más frecuentes las del tracto respiratorio. Registraron 7 casos de gripe de las 1016 infecciones respiratorias de vías altas no graves en pacientes en tratamiento con ET, no identificando ningún caso en los otros dos grupos (53). Las infecciones graves en pacientes con AR y biológicos oscilan también entre 3.8 y 6.2% resultando las respiratorias las más frecuentes (53).

Hay 3 estudios publicados que evalúan infecciones bacterianas graves en AIJ (Tabla II-4). En el estudio de Beukelman *et al*, mencionado en el apartado anterior, en el que evalúan un registro de AIJ estadounidense, los autores no encuentran diferencias significativas en el número de infecciones bacterianas graves asociadas a tratamiento con anti-TNF o MTX (46). En un estudio observacional prospectivo en el que los pacientes con AIJ recibían MTX solo, ET solo o tratamiento combinado ET+MTX, no se encontró un aumento significativo de infecciones con ET comparado con MTX (54). En el registro alemán de ET se encontraron más efectos adversos graves en el grupo de tratamiento combinado ET+MTX que en el grupo de ET en monoterapia, pero sin alcanzar diferencias significativas (55).

Tabla II-4. Infecciones graves en AIJ en función del tratamiento

ESTUDIO	MEDIDA DEL ESTUDIO	GRUPOS DE MEDICACIÓN	Nº DE P	SEGUIMIENTO P/AÑO	TASA INFECCIÓN	ANÁLISIS
Beukelman et al. 2012 (45)	Infecciones bacterianas que requirieron hospitalización	No MTX o anti TNF		8777	2.5 por 100 p-año	Tasa riesgo 2 (1.5–2.5, 95% IC) vs niños sin AIJ
		MTX sin anti TNF		2646	3.3 por 100 p-año	Tasa riesgo 1.2 (0.9–1.7, 95 % IC) vs no MTX o anti TNF
		Anti TNF		1580	3.5 por 100 p-año	Tasa riesgo 1.2 (0.8–1.8,95 % IC) vs MTX sin anti TNF
Giannini et al. 2009 (54)	Infecciones que precisaron hospitalización o antibiótico iv	MTX solo	197	388	1.3 por 100p-año	Frecuencia similar en ambos grupos
		ET solo	103	224	1.8 por 100 p-año	
		MTX y ET	294	635	2.1 por 100 p-año	
Horneff et al. 2009 (55)	Infecciones graves Efectos adversos graves	ET+MTX	504		5 por 100p-año	p>0.05para diferencia entre grupos
		ET solo	100		1 por 100p-año	

P: pacientes. IC: intervalo confianza. MTX: metotrexate. ET: etanercept
 Adaptada de Hurd et al. *Curr Rheumatol Rep* (2013) 15:327 (43)

Se han publicado dos estudios que evalúan la seguridad y eficacia de ET a largo plazo. Uno es un estudio de extensión a 8 años en 69 pacientes y el otro es el registro alemán JUMBO en el que incluyen 346 pacientes que han recibido ET en algún momento, con una media de tiempo de tratamiento con ET de 6.5 años. En el estudio de extensión no se ha detectado un aumento de las infecciones graves con el aumento del tiempo de exposición a ET, permaneciendo la tasa de infecciones graves en 0.03 pacientes /año. En el estudio JUMBO la tasa de infecciones graves en pacientes con ET fue de 0.021 pacientes-año (56) (57).

En el registro alemán BIKER se evaluó la seguridad y eficacia en 13 pacientes menores de 2 años en tratamiento con ET, detectándose 5 infecciones no graves en 11 pacientes (3 bronquitis, una neumonía y una infección viral)(45)(58).

Existen menos datos respecto al resto de los anti TNF. Si se ha registrado un aumento de infecciones graves en pacientes tratados con INF y ADA, aunque las frecuencias no son mayores que las registradas en pacientes en tratamiento con FAMEs o pacientes con terapia combinada biológico+ FAMEs (51). En adultos con AR, el riesgo de infección es mayor en pacientes tratados con INF que con el resto de anti TNF α (43).

En un registro multicéntrico para detectar efectos adversos en pacientes con AIJ y tratamientos biológicos realizado en Finlandia, en el que incluyeron 348 pacientes, las infecciones fueron el efecto secundario más frecuentes. El 79% de los pacientes tuvieron una o más infecciones y de ellos el 12.6% fueron graves. De estas infecciones, 10 (50%) sucedieron en pacientes que no recibían anti TNF α (recibían rituximab, anakinra, tocilizumab o abatacept), 41 (44%) en pacientes en tratamiento con ADA, 149 (70%) en pacientes con INF y 148(69%) en aquellos en tratamiento con ET (59).

Como hemos señalado, el tratamiento con anti TNF α aumenta el riesgo de infección respiratoria y puesto que el *S. pneumoniae* es la causa más frecuente de neumonía bacteriana, se recomienda la vacunación antineumocócica en pacientes con AIJ antes de iniciar el tratamiento con anti TNF α (53).

Existe evidencia de que el tratamiento con anti TNF α aumenta el riesgo de desarrollar tuberculosis (TBC), ya que el bloqueo de TNF α produce un fallo en el control del crecimiento del bacilo y la formación del granuloma. Así, pueden favorecer el desarrollo de una enfermedad tuberculosa de novo o la reactivación de una TBC latente. Mientras que ADA e INF se unen tanto al TNF α soluble como al de membrana, ET se une sólo al receptor soluble, preservando en parte, la formación del granuloma. De esta manera, se ha visto que el tratamiento con ET tiene menos riesgo de desarrollar TBC que los que reciben tratamiento con INF o ADA. Por todo lo señalado, cuando un paciente se diagnostica de AIJ se debería realizar un screening de TBC ante la posibilidad de que precise tratamiento biológico. Además algunos de los pacientes pueden desarrollar una enfermedad extrapulmonar, que puede aparecer, incluso, tras suspender el tratamiento, por lo que se debe estar alerta ante signos y síntomas de TBC atípicos durante el tratamiento y tras la suspensión del mismo(51).

Aunque no parece que estos fármacos aumenten el riesgo de infecciones oportunistas, se han descrito casos de histoplasmosis y coccidiomicosis en zonas endémicas (Estados Unidos, Centro América y América del Sur), así como de *Listeria* spp.(53).

Se han publicado casos de varicela en niños en tratamiento con anti TNF α , algunos de ellos con complicaciones, si bien los datos en cuanto a la reactivación del herpes zoster proceden en su mayoría de estudios de adultos. Se han registrado igualmente casos de reactivación de hepatitis B en pacientes con anti TNF α y rituximab, probablemente debido a que estos tratamientos biológicos disminuyen el título de anticuerpos (51).

Anti-Interleucina-1 β (aIL-1 β)

La IL-1 β es una citoquina proinflamatoria, sintetizada por monocitos/macrófagos y células dendríticas. Es inductora de fiebre y de la producción de otros mediadores proinflamatorios como prostaglandinas, IL-6 y TNF- α . Se piensa que esta citosina juega un importante papel en la patogénesis de las enfermedades autoinflamatorias. Actualmente existen 3 inhibidores de IL-1 comercializados: anakinra, rilonacept y canakinumab, de ellos solo anakinra y canakinumab están comercializados en España y solo canakinumab está autorizado para su uso en AIJ sistémica, si bien anakinra ha sido ampliamente utilizado en pacientes con esta enfermedad. El uso de anti IL-1 se ha asociado con neutropenia y podría jugar un papel en la reactivación de tuberculosis latente (60).

Muy pocos estudios han evaluado el riesgo de infección con anakinra. En un estudio en 86 pacientes con AIJ poliarticular tratados con anakinra en 3 fases, una abierta de 12 semanas seguida de una placebo-control de 16 semanas y una fase de extensión de 12 meses, se detectaron infecciones respiratorias del tracto superior en 20 pacientes (23%) en la fase abierta, 16% en el grupo de anakinra y 20% en grupo control, en la fase placebo-control y 11% en el estudio de extensión (61)(62). En otro estudio de 46 pacientes con AIJs con una media de seguimiento de 14.5 meses, se detectaron 2 neumonías, una de ellas bacteriémica (63). En un tercer estudio randomizado controlado, 22 pacientes con AIJs en la fase abierta, a un año de seguimiento, sufrieron 44 infecciones, 4 de ellas graves (64).

Anti IL-6 (Tocilizumab)

Es un anticuerpo monoclonal humano que inhibe el receptor de IL-6. Al inhibir la IL-6 aumenta el riesgo de infecciones. Los efectos adversos graves más frecuentes recogidos en los estudios de seguridad son las neumonías y el herpes zoster. Además, debido a que tocilizumab reduce la fiebre y la inflamación puede retrasar el diagnóstico de las infecciones intercurrentes (65)

En el estudio de *Yokota et al*, randomizado doble ciego en 56 niños con AIJs se recogen 2 infecciones severas, una en el grupo de tratamiento y otra en el grupo control. En el estudio de extensión a 48 semanas se detectaron 2 infecciones en cada grupo (66). En un estudio abierto de extensión, en 67 pacientes con AIJs con una media de exposición a

tocilizumab de 3.4 años y en el que todos recibían corticoides en el momento basal, el efecto adverso severo más frecuente fueron las infecciones (13.2/100 personas-año) (67).

En un registro Japonés en el que incluyen 417 pacientes con AIJs en tratamiento con tocilizumab y los siguieron durante 52 semanas, se recogieron 284 infecciones en 171 pacientes (69.8 por 100 pacientes-año) y 74 infecciones graves en 55 pacientes (18.2 por 100 pacientes- año). En este estudio en el que las infecciones fueron el efecto secundario más frecuente, hubo 33 episodios de gripe en 30 pacientes, 3 de los cuales fueron graves (68). Los autores atribuyen la mayor frecuencia de infecciones en comparación con el estudio randomizado controlado a la inclusión de pacientes con más actividad y más dosis de corticoides (68).

En el estudio con tocilizumab y AJ poliarticular en 188 pacientes durante 2 años, se registraron 4 neumonías (2.1%) y 19 infecciones de tracto respiratorio superior (10.1%), 2 de ellas en el grupo placebo. Las infecciones fueron el efecto adverso registrado con más frecuencia (69).

En el registro alemán BIKER, analizaron los pacientes con AIJ poliarticular que recibieron tratamiento con ET, ADA o tocilizumab entre 2011 y 2015. Se registraron 66 infecciones graves, 50 en 419 pacientes tratados con ET, 13 en 236 tratados con ADA y 3 en 74 con tocilizumab (38).

Como se puede observar, la mayoría de los estudios revisados no se diseñaron para registrar infecciones, siendo estudios para evaluar la eficacia de los tratamientos, en los que se recogen las infecciones como efectos adversos y en los que al utilizar diferentes diseños se dificulta la comparación de datos. Otras limitaciones son, el escaso número de pacientes incluidos y con población heterogénea (diferentes subtipos de AIJ, edades, tiempos de evolución y grados de actividad), así como el uso de tratamientos concomitantes como los corticoides y FAMEs.

En la Tabla II-5 se resumen los efectos que los diferentes tratamientos hacen sobre el sistema inmune

Tabla II-5. Inmunosupresores: mecanismo patogénico y riesgo asociado a infecciones

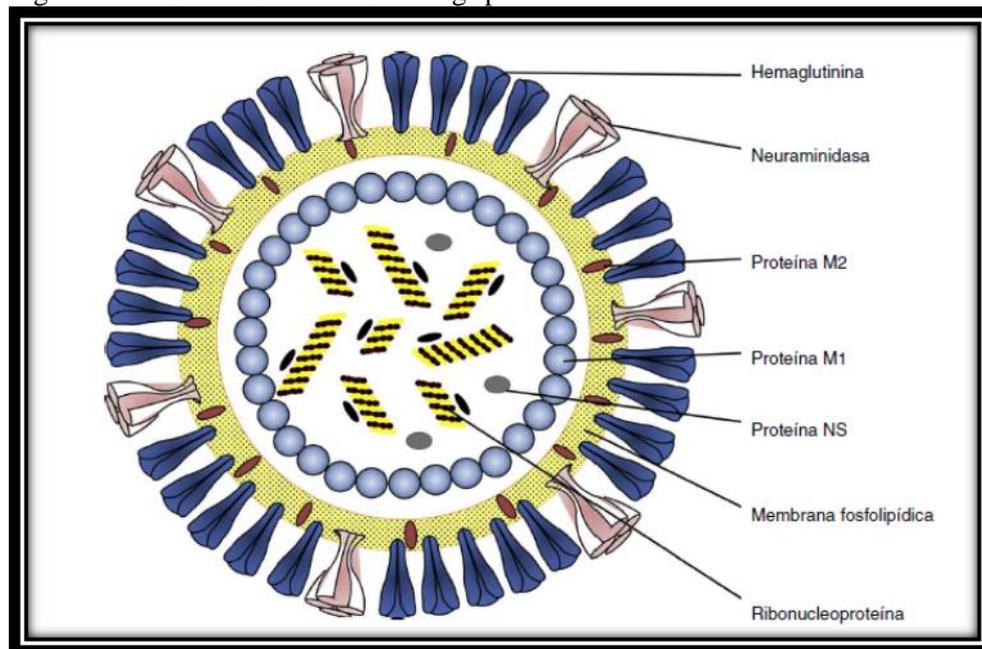
Tratamiento inmunosupresor	Mecanismo patogénico que favorece la susceptibilidad a infecciones	Susceptibilidad a infecciones específicas
Corticoides	Linfopenia Disminución de síntesis de inmunoglobulinas Disminución de citoquinas pro-inflamatorias	Bacteria: <i>Salmonella especies</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Nocardia</i> , <i>M. Tuberculosis</i> Virus: VHS, VVZ Hongos: <i>Pneumocystis jiroveci</i> , <i>Candida especies</i> , micosis endémica Parásitos: <i>Strongyloides stercoralis</i>
FAME sintético • MTX	Linfopenia Neutropenia	No gérmenes específicos
Tratamiento biológico • Anti TNF α • anti IL-1 β	Inhibición de formación de granulomas Neutropenia Inhibición de producción de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6, TNF α)	M. Tuberculosis (Infecciones por herpes zoster, <i>Listeria monocytogenes</i> , histoplasmosis y <i>P. Jirovecii</i> descrito) <i>S. pneumoniae</i>

3. Virus de la gripe

El virus de la gripe pertenece a la familia *Orthomyxoviridae*. Se conocen 3 tipos antigénicos de virus de la gripe: A, B y C. Los virus influenza A y B contienen 8 segmentos en sentido inverso de RNA monocatenario que codifica 10 y 11 proteínas respectivamente. Los virus de la gripe son esféricos irregulares de 80-120 nm o estructuras filamentosas. En su superficie existen glicoproteínas de membrana que son las dianas de la respuesta inmune del huésped, las hemaglutininas (HA) y las neuraminidasas (NA). El virus C carece de NA (70). (Figura II.2)

La HA se sintetiza como un oligopolipéptido que sufre escisión proteolítica en HA1 y HA2. Esta escisión es necesaria para su infectividad y se asocia con un aumento de virulencia. HA se expresa en la superficie y se une al ácido siálico que es el receptor de los virus influenza. NA se sintetiza como un oligopéptido y se expresa en la superficie como un tetrámero. Esta proteína destruye el ácido siálico, y por lo tanto facilita la liberación de los progenitores viriones de las células infectadas (70).

Figura II.2. Estructura del virus de la gripe A.



Extraído de: Ortiz de Lejarazua R. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;33(7):480–490(71)

Las aves acuáticas son el huésped natural del virus influenza A. Algunos subtipos han sido aislados de cerdos, caballos, focas, ballenas y humanos. Los virus influenza B y C solo se han encontrado en humanos. Los virus se denominan en función del huésped (si el huésped es animal y no humano), el área geográfica donde se aisló, el número de cepa y el año de aislamiento seguido del subtipo de HA y NA en caso de virus A(70).

Los cambios en HA, y en menor medida en NA son responsables de la epidemias. Los cambios menores en antigenicidad de HA y NA de los virus A y B se llaman *antigenic drift*, resultado de mutaciones puntuales en los genes que codifican dichas proteínas. Son las responsables de las epidemias anuales ya que estos cambios permiten escapar de anticuerpos circulantes de temporadas previas. *Antigenic shift* es un cambio mayor antigénico que sucede cuando aparece un virus A con una nueva HA. Son los responsables de las epidemias mundiales o pandemias y ocurren solo con el virus A. Ocurre también cuando un virus no humano infecta a un humano o cuando se genera un nuevo virus por reorganización entre virus humano y no humano. El reordenamiento puede ocurrir en cualquier huésped coinfectado por 2 virus A.

Los requisitos para que ocurra una pandemia son: aislamiento en humanos de un virus nuevo para el cual la población tiene poca o ninguna inmunidad, habilidad del virus de

replicarse y causar enfermedad en humanos y una transmisibilidad eficiente del virus de persona a persona (70).

Desde 1900 han ocurrido 4 pandemias:

- 1918 H1N1 gripe española,
- 1857 H2N2 gripe asiática,
- 1968 H3N2 gripe Hong Kong,
- 2009 H1N1 pandemia.

En las de 1918, 1957 y 1968 eran nuevos virus reemplazando a las cepas circulantes. El nuevo virus de 2009 incluía genes de origen en cerdos, aves y humanos que se establecieron en cerdos en Europa y EEUU (70).

3.1. Patogénesis

La gripe se transmite a través de secreciones respiratorias. Se puede transmitir a través de contacto con superficies contaminadas, como las manos contaminadas por secreciones pero no se transmite por el aire a distancia. Los virus infectan el epitelio respiratorio, produciendo rápidamente necrosis de las células epiteliales, edema e inflamación. El pico de replicación del virus ocurre 1-3 días tras la inoculación, pudiendo persistir más de 13 días en niños pequeños y en inmunodeprimidos. La mayoría se mantiene en vías respiratorias altas pero puede bajar a bronquiolos y alveolos. El epitelio se recupera en 3-5 días en ausencia de sobreinfección bacteriana, pero la completa restauración de la función ciliar y la producción de moco ocurre a las 2 semanas (70).

Los niños excretan el virus durante más tiempo que los adultos y la carga viral es mucho mayor, lo que les convierte en los principales vectores de la enfermedad (72).

En los pacientes inmunocomprometidos el virus puede permanecer durante periodos más largos, especialmente si la función de los linfocitos T está comprometida.

3.2. Inmunidad

La eliminación de las células infectadas por virus está mediada por anticuerpos dependientes de la inmunidad celular citotóxica. El desarrollo de linfocitos T citotóxicos (CTL) es muy importante para la recuperación de la enfermedad. Los CD8 HLA clase I CTL reconocen los epítomos CTL en glicoproteínas de superficies y proteínas internas y confieren inmunidad específica de subtipo y cruzada. Los linfocitos CD4 HLA clase II aumentan la producción de anticuerpos por los linfocitos B y la proliferación de CD8. La infección por gripe produce respuesta local y humoral contra NA y HA. Los anticuerpos frente HA son fundamentales para la neutralización del virus y los NA reducen la replicación. Los anticuerpos específicos producen inmunidad duradera, pero las variaciones antigénicas en HA y NA comprometen dicha inmunidad (70).

Los niveles elevados de anticuerpos anti HA, tras la exposición natural, se asocian con aumento de la protección, pero el valor absoluto de los anticuerpos no predice la protección de forma uniforme (73).

3.3. Epidemiología

Se estima que cada año se producen de 50 a 60 millones de casos de gripe que provocan unos 25 millones de visitas médicas, 117.000-816.000 hospitalizaciones y entre 3.300 y 48.000 muertes en E.E.U.U. En la edad escolar la tasa de ataque oscila entre el 5% y el 20% de los niños en edad escolar (74).

Las epidemias ocurren en los meses fríos de invierno. En algunas zonas tropicales el virus circula durante todo el año o circula fundamentalmente durante los meses de lluvia. La severidad de la epidemia de cada temporada depende de la cepa predominante que circule.

La posibilidad de que la vacuna prevenga la enfermedad varía de año en año en función de la concordancia entre la vacuna y los virus circulantes. El virus H3 N2 produce las epidemias más graves, mientras que el H1 N1 y virus B produce epidemias más leves. No obstante las tasas de mortalidad y hospitalización podrían no siempre reflejar el impacto de la gripe. Por ejemplo la pandemia del H1N1 2009 afectó fundamentalmente a niños y adultos jóvenes, con lo que la morbi mortalidad fue menor que en algunas temporadas donde el virus A H2N2 afectó predominantemente a personas mayores con comorbilidades (73).

En la población infantil, la infección ocurre con mayor frecuencia entre los niños de edad escolar. Los niños juegan un papel importante en las epidemias de gripe debido a la alta tasa de ataque entre los niños pequeños y a que son portadores durante más tiempo y con títulos más elevados que los adultos. La gripe es la responsable de numerosas hospitalizaciones y causa un porcentaje no despreciable de muertes cada año (73). Es motivo de un elevado consumo de recursos, ya que da lugar a absentismo escolar y laboral en los padres, bien por enfermar contagiados de los hijos, bien por cuidarlos mientras están enfermos. El pico en niños suele preceder al pico en adultos y por tanto el absentismo escolar suele preceder al laboral. La gripe también produce un aumento del número de visitas médicas. En Estados Unidos se estima que produce de 500 a 950 visitas médicas y de 60 a 270 visitas al servicio de Urgencias por cada 100.000 niños. La tasa de hospitalización es mayor en los niños más pequeños. En algunas temporadas, la tasa de hospitalización por gripe en niños sanos menores de 2 años, supera la tasa de hospitalización de adultos sanos mayores de 65 años. Hay más hospitalizaciones en niños con enfermedades pulmonares y cardíacas, así como con enfermedades neurológicas y neuromusculares. La mortalidad es mayor en menores de 6 meses. Un tercio de las muertes ocurren en niños con patología de base y de ellos, la mitad ocurre en pacientes con enfermedades neuromusculares. En EEUU se ha documentado un aumento en la proporción de muertes pediátricas relacionadas con la gripe asociada a coinfección entre las temporadas 2004-2005 y 2006-2007, siendo *S. áureus* la bacteria más frecuentemente aislada (70).

3.3.1. Vigilancia de la gripe en España

La vigilancia de la gripe en España se sirve de la ayuda de diversos sistemas y fuentes de información, que permiten ofrecer una visión del comportamiento de la enfermedad y de los virus gripales circulantes, tanto en el territorio nacional como en cada comunidad autónoma. El conjunto del Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE) engloba las siguientes fuentes y sistemas de información:

- Sistema centinela de vigilancia de gripe (ScVGE).
- Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG).
- Notificación de brotes de gripe.
- Mortalidad relacionada con gripe
- Vigilancia de virus respiratorio sincitial (VRS)

- Vigilancia internacional

La vigilancia epidemiológica y virológica de la enfermedad se realiza durante sus periodos de actividad, desde octubre de un año a mayo del año siguiente, mientras que en los periodos estivales se mantiene habitualmente una vigilancia virológica inter-temporada. Las redes de médicos centinelas están basadas en la colaboración voluntaria de profesionales sanitarios de atención primaria seleccionados de manera aleatoria en una zona geográfica y están dirigidas a la recogida de información de morbilidad por gripe sobre una muestra de la población de esa zona.

La definición de caso de gripe empleada actualmente incluye estos 4 puntos y es la propuesta por la Unión Europea (UE):

- Aparición súbita de los síntomas
- Al menos, uno de los cuatro síntomas generales: fiebre o febrícula, malestar general, cefalea o mialgia
- Al menos, uno de estos tres síntomas respiratorios: tos, dolor de garganta o disnea
- Ausencia de otra sospecha diagnóstica.

Las características de las redes centinelas durante las temporadas objetos de nuestro estudio de recogen en la Tabla II-6. Durante las temporadas estacionales de gripe se realiza semanalmente el análisis espaciotemporal de la difusión de la incidencia de gripe, a partir de la información obtenida de los médicos centinelas. Posteriormente se elabora un informe anual con el resumen de la temporada.

Para la vigilancia internacional se utilizan las siguientes fuentes:

- Flu News Europe (Joint ECDC-WHO/Europe weekly influenza update). Disponible en: <http://www.flunewseurope.org/>
- Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO). Disponible en: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en/
- Public Health England (PHE). Disponible en: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/SeasonalInfluenza/>
- Fluview (Centers for Diseases Control and Prevention -CDC-). Disponible en: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/> (75).

Toda la información está disponible en la página del Sistema de Vigilancia de la gripe en España del Instituto de Salud Carlos III (76).

Tabla II-6. Características de las redes centinela que integran el ScVGE en Andalucía

Temporada	Año de comienzo	Nº médicos de atención primaria	Nº pediatras	Población cubierta	Cobertura población (%)
2013/2014	1994	81	35	164.158	2,00
2014/2015	1994	79	35	159.647	1,90

Adaptado de

http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20142015/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2014-2015_vf_29092015.pdf

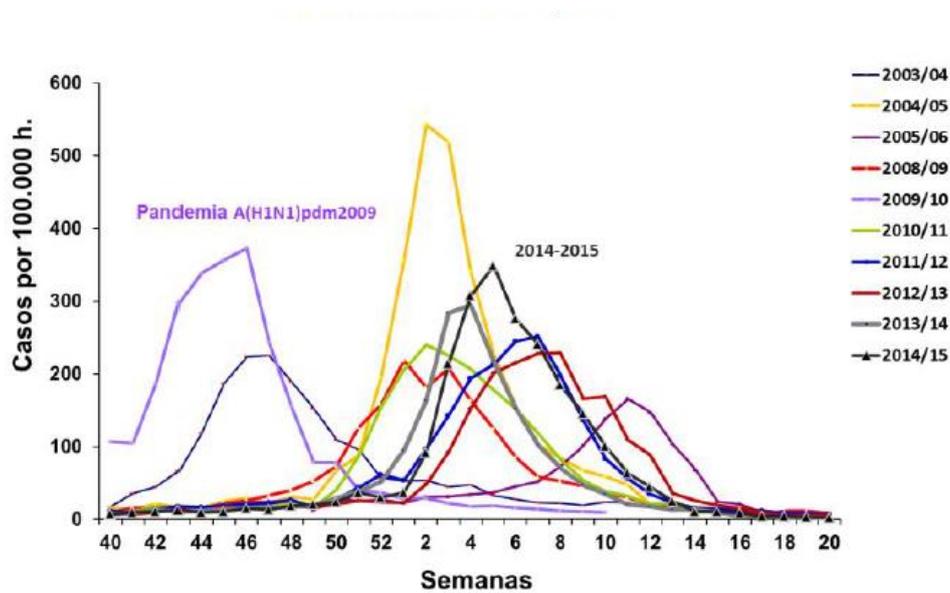
3.3.2. Características epidemiológicas de las temporadas 2013/2014 y 2014/2015

(Figura II.3 Figura II.4)

Durante la **temporada 2013-2014** (primera temporada de nuestro estudio) la actividad gripal en España fue moderada y se asoció a una circulación mayoritaria de virus de la gripe A (H1N1) pdm09 con una importante contribución de virus A (H3N2) mantenida durante toda la onda epidémica. La actividad gripal tuvo una presentación en el tiempo normal con un pico de máxima actividad gripal a finales de enero de 2014. Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado, con mayores tasas de incidencia acumulada en el grupo de 0-4 años (77).

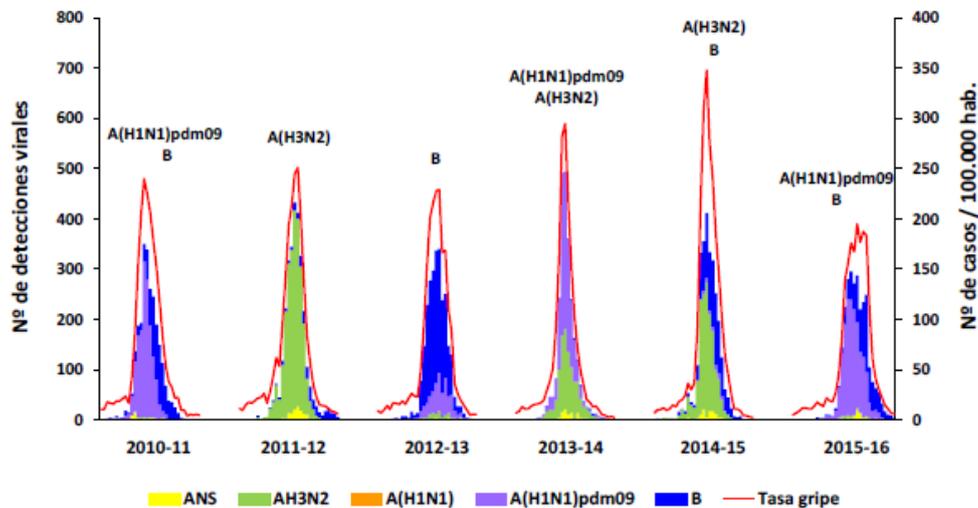
La actividad gripal en España en la **temporada 2014-2015** fue también moderada y se asoció a una circulación mayoritaria de virus de la gripe A (H3N2) con una creciente contribución de virus B a partir del pico de la epidemia. La onda epidémica gripal tuvo una presentación normal en el tiempo con el pico de máxima actividad gripal a finales de enero de 2015. Los menores de 15 años fueron el grupo de edad más afectado al igual que en la temporada anterior, pero con mayores tasas de incidencia acumulada en el grupo de 5-14 años (78).

Figura II.3. Evolución de la incidencia semanal de gripe. Temporadas 2003-2004/2014-2015. Sistemas centinela. España



Fuente: CNE. Sistema de Vigilancia de la gripe en España

Figura II.4. Incidencia semanal de gripe y virus circulantes. Temporadas 2010-11 / 2015-16. Sistema centinela. España



Fuente: http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20152016/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIP_E_2015-2016

En la temporada 2013-2014 la tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad fue una de las más bajas observadas en las diez temporadas anteriores estacionales

de gripe, exceptuando la temporada 2005-2006, lo que sugiere una transmisión de la enfermedad más concentrada en el tiempo(77) (Tabla V.8).

En la temporada 2014-2015 se registró la mayor tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad desde la temporada 2004-2005, exceptuando la pandemia de 2009-2010, lo que sugiere que en esta temporada hubo mayor transmisión del virus en la comunidad, con la consiguiente carga de enfermedad(78) (Tabla II-7).

Tabla II-7. Tasa global de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad. Temporadas 2003-2004/2014-2015. Sistema centinela. España

Temporada	Tasa de incidencia acumulada de gripe ajustada por edad	IC 95%
2003-2004	4 131,19	(2084,92 - 2177,45)
2004-2005	3146,52	(3101,13 - 3191,92)
2005-2006	1372,92	(1344,83 - 1401,02)
2006-2007	1964,07	(1929,72 - 1998,41)
2007-2008	2041,70	(2006,52 - 2076,88)
2008-2009	1865,56	(1833,24 - 1897,87)
2009-2010	2781,24	(2746,86 - 2815,63)
2010-2011	2001,57	(1971,75 - 2031,40)
2011-2012	2113,42	(2083,34 - 2143,50)
2012-2013	2072,00	(2041,77 - 2012,24)
2013-2014	1857,74	(1828,95 - 1886,53)
2014-2015	2366,93	(2333,40 - 2400,45)
2015-2016	2.004,16	(1.974,17 - 2.034,16)

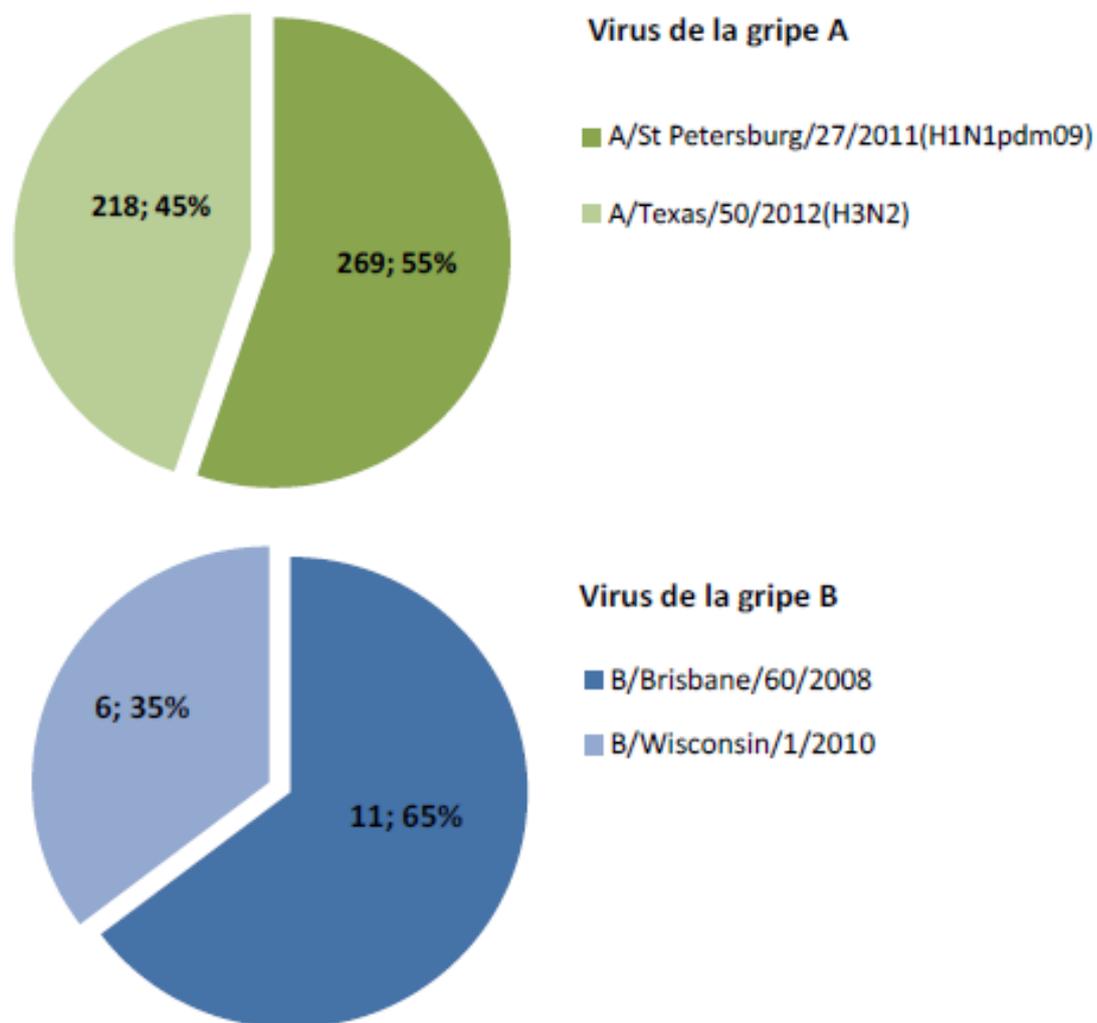
Adaptado de

http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20152016/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2015-2016

Según el análisis filogenético de los virus gripales que circularon en España durante la temporada 2013/2014, la mayoría de los virus A(H1N1)pdm09 y A(H3N2) fueron concordantes con las cepas incluidas en la vacuna de la temporada 2013-14 en el hemisferio norte. Sin embargo, los virus B del linaje Victoria no habrían estado cubiertos por la vacuna de esta temporada, que incluía el linaje Yamagata (77) (Figura II.5).

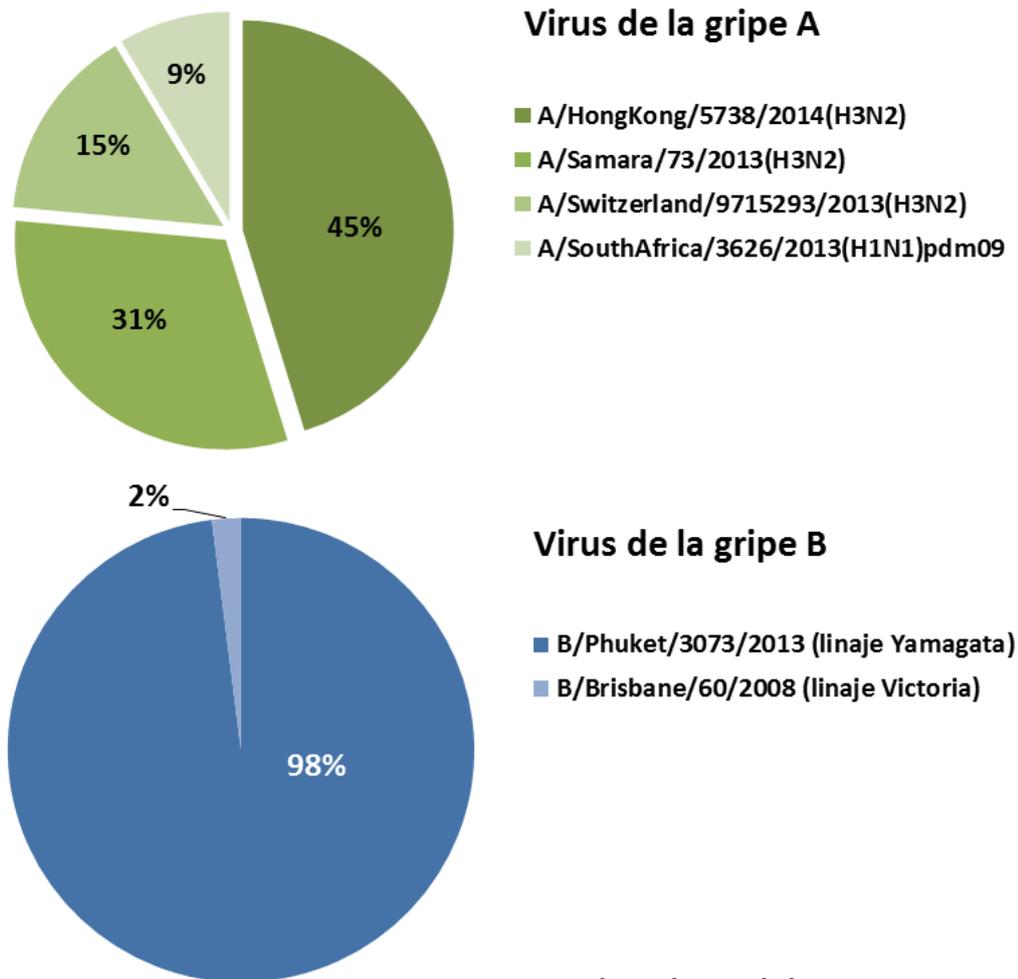
El análisis filogenético de los virus gripales que circularon en España durante la temporada 2014/2015 mostraron que el 66,8 % de los virus A(H3N2) presentaban diferencias antigénicas con respecto al virus vacunal de la temporada 2014-2015 en el hemisferio norte. Sin embargo, los virus A(H1N1)pdm09 y los virus B del linaje Yamagata estaban cubiertos por la vacuna de esta temporada(78)(Figura II.6).

Figura II.5. Caracterizaciones genéticas de detecciones de virus de la gripe. Temporada 2013-14. España



Fuente: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España

Figura II.6. Caracterizaciones genéticas de detecciones de virus de la gripe. Temporada 2014-15. España.



Fuente: Sistema de Vigilancia de la Gripe en España

En ambas temporadas la máxima circulación del virus respiratorio sincitial (VRS) se anticipó en tres semanas a la de los virus gripales, de forma que, en la semana en la que empezó a disminuir la intensidad de circulación de VRS, la onda epidémica de gripe de la temporada se encontraba en su fase de ascenso(86)(87).

En la temporada 2013/2014 se notificaron 2.475 casos graves hospitalizados confirmados de gripe de los que 12% fallecieron. El mayor porcentaje de casos graves de gripe se registró en los mayores de 64 años y en el grupo de 45-64 años. El 83% de los casos

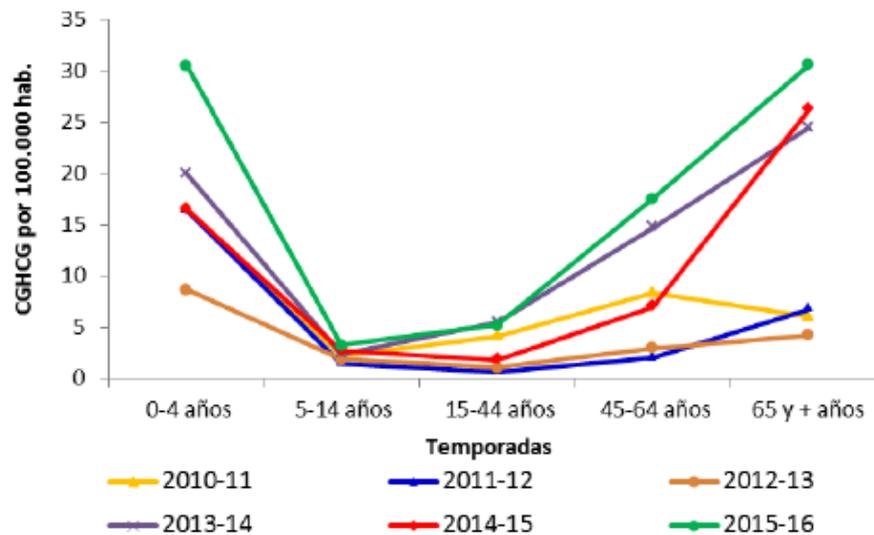
graves hospitalizados presentó algún factor de riesgo de complicaciones de gripe y el 33% había recibido la vacuna antigripal en la temporada (86).

En la temporada 2014/2015 se notificaron 1.724 casos graves hospitalizados confirmados de gripe de los que 16% fallecieron. El mayor porcentaje de casos graves de gripe se registró en los mayores de 64 años y en el grupo de 45-64 años. El 88% de los casos graves hospitalizados presentó algún factor de riesgo de complicaciones de gripe y el 52% había recibido la vacuna antigripal en la temporada (78).

En la temporada 2013-2014 se registraron mayores tasas de hospitalización acumulada que en temporadas previas. Las estimaciones de letalidad en UCI y en el total de casos graves hospitalizados confirmados de gripe sugieren una gravedad mayor que en temporadas de circulación de A(H3N2) o B, pero similar a aquellas con circulación predominante de virus A(H1N1)pdm09(77) (Figura II.7).

La epidemia gripal 2014-2015 se podría considerar una de las de mayor gravedad de las últimas temporadas tras la pandemia de 2009, fundamentalmente en mayores de 64 años, por presentar las mayores tasas de hospitalización y letalidad de la infección en los casos graves hospitalizados por gripe de este grupo de edad de las últimas temporadas, y por el exceso de mortalidad por todas las causas registrado desde el inicio del año 2015 (78)(Figura II.7).

Figura II.7. Tasas acumuladas de hospitalización de CGHCG por grupo de edad. Temporadas 2010-11/2015-16. España

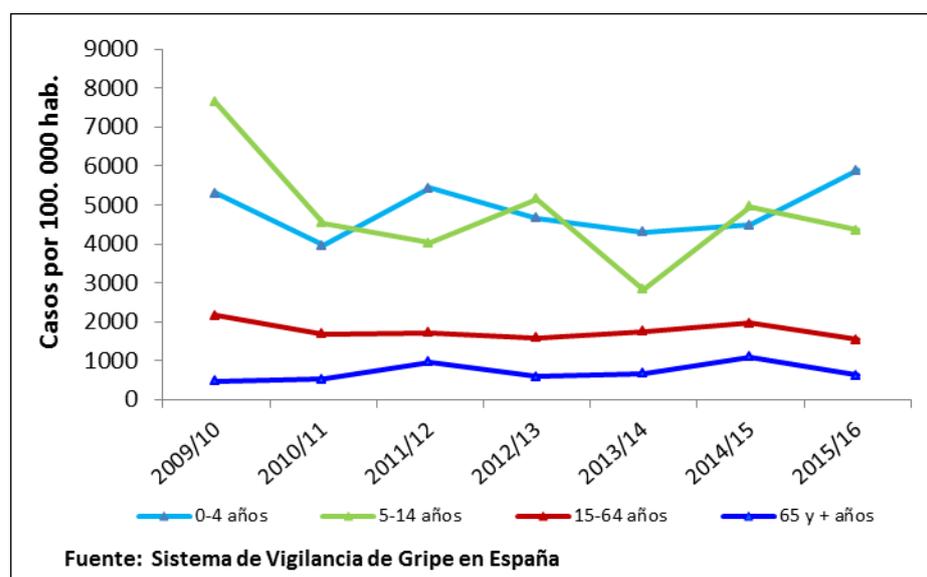


Extraído de

http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20152016/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2015-2016

Por grupos de edad, las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe en la temporada 2013/2014 se observaron en el grupo de 0-4 años (3.571,99 casos/100.000 habitantes), seguido del grupo de 5-14 años (2.198,69 casos/100.000 habitantes), como se había observado en la temporada 2011-2012, y a diferencia de lo observado en la mayoría de las temporadas previas donde las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 5-14 años(77). En la temporada 2014/2015 de nuevo las mayores tasas de incidencia acumulada de gripe se observaron en el grupo de 5-14 años (4.960,07 casos/100.000 habitantes), seguido del grupo de 0-4 años (4.496,66 casos/100.000 habitantes), como se ha venido observando en la mayoría de las temporadas previas (78). En la temporada 2015/2016 sin embargo, las mayores tasas de incidencia acumulada se observaron en el grupo de 0-4 años (5.886,82 casos/100.000 habitantes), seguido del grupo de 5-14 años (4.362,50 casos/100.000 habitantes) (79)(Figura II.8).

Figura II.8. Tasas de incidencia acumulada de gripe por grupos de edad y temporada. Temporadas 2009-10 / 2015-16. Sistemas centinela. España.



En la Tabla II-8 se resumen las características de la actividad gripal de las temporadas objetos de nuestro estudio.

Tabla II-8. Actividad gripal en las redes centinela que integran el ScVGE en Andalucía

Temporada	Semana del pico de la onda	Incidencia máx de onda epidémica ¹	Grupos de edad más afectados	Máx nivel de intensidad de actividad ^{2,3}	Máx nivel de difusión de actividad ^{2,3}	Semana(s) de mayor tasa de detección viral	Tipo/subtipo virus dominante
2013/2014	4/2014	256,62	< 15 años	Medio	Epidémico	3/2014	A(H1N1)pdm09
2014/2015	4/2015	306,55	5-14 años	Medio	Epidémico	3/2015	A(H3N2)
2015/2016	8/2016	116,06	5-14 años	Bajo	Epidémico	12/2016	A(H1N1)pdm09/ B

1 Tasa semanal/ 100.000 h

2 Indicadores de actividad gripal. EISN. ECDC. Disponible en:

http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EISN/surveillance/Pages/indicators_influenza_activitiy.aspx

3 En el pico de la onda epidémica

Adaptado de:

http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20152016/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2015-2016

3.4. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del virus de la gripe varían en función de la edad del huésped. En los lactantes se puede manifestar con irritabilidad, rechazo de tomas o fiebre sin

otros síntomas respiratorios, síntomas que pueden ser difíciles de distinguir delo de una sepsis. En recién nacidos puede producir apneas. Entre los niños preescolares y escolares son frecuentes la fiebre y los síntomas respiratorios, incluida la laringotraqueobronquitis que es frecuente. Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarreas son más frecuentes en la edad preescolar mientras que en los niños más mayores la presentación suele ser más parecida a la de adultos con inicio brusco de fiebre y malestar acompañado de cefalea, odinofagia, mialgia, anorexia y tos seca. Los síntomas respiratorios causados por la gripe se caracterizan por tos seca con un pico a los 3-4 días que persiste durante más de una semana después de que se resuelvan el resto de los síntomas. También puede aparecer odinofagia que normalmente no se asocia a exudado amigdalino, rinorrea y molestias oculares (lagrimeo, fotofobia o quemazón). La fiebre suele ser alta.

Las complicaciones incluyen la otitis media aguda (OMA), sinusitis, bronquiolitis, croup y neumonía. Se ha encontrado una imagen radiográfica compatible con neumonía en 8-16% de los niños hospitalizados por gripe, pudiendo ser una neumonía viral primaria o bacteriana secundaria. La mayoría de episodios de bronconeumonía por el virus suelen ser moderados y la recuperación es completa. Es raro que una neumonía por gripe sea fatal en un niño previamente sano. Las neumonías bacterianas suelen ser por *S. pneumoniae* o *S. aureus*. Se caracterizan por aparición de tos productiva y fiebre durante el periodo de convalecencia de la gripe y existe una consolidación lobar en la radiografía.

Otras complicaciones menos frecuentes son la miocarditis, miositis, encefalitis, mielitis transversa o síndrome de Guillain-Barré. Hasta en un 20% de niños entre 6 meses y 5 años hospitalizados por gripe han presentado convulsiones febriles asociadas a la infección por el virus (70).

3.5. Pruebas complementarias

En el hemograma el conteo de células blancas suele ser normal. Una linfopenia relativa es típica en los niños más mayores y en algunas ocasiones en los lactantes se observa neutrofilia con desviación a la izquierda.

Los hallazgos radiográficos son indistinguibles de aquellos encontrados en pacientes con infecciones causadas por otros virus respiratorios: infiltrados peribronquiales,

hiperinsuflación y atelectasias son los más frecuentes, siendo los infiltrados intersticiales y derrame pleural menos frecuentes (70).

3.6. Diagnóstico

Dada la superposición de síntomas con otras infecciones respiratorias, el diagnóstico definitivo no puede realizarse por la clínica. La definición de gripe de la CDC (temperatura $>37,8^{\circ}$ con tos y/o odinofagia sin otra causa conocida) tiene una sensibilidad del 64-65% y una especificidad de 67% (74). En un estudio realizado en niños, el diagnóstico de gripe basándose en la clínica obtuvo una sensibilidad del 38% y una especificidad del 91% cuando se comparó con confirmación en laboratorio (80). Establecer el diagnóstico mediante pruebas de laboratorio permite disminuir el uso apropiado de antibióticos, guiar el tratamiento antiviral si fuera necesario, tomar las medidas de prevención oportunas y extraer datos para la vigilancia epidemiológica. Actualmente los test disponibles para el diagnóstico son la toma de aspirado nasofaríngeo o frotis nasal para la realización de cultivos, reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (PCR-TR), test antigénicos rápidos o inmunofluorescencia (Tabla II-9). La sensibilidad de la prueba se ve afectada por la calidad de la muestra y el momento de la recogida. Generalmente son mejores las muestras nasofaríngeas que los frotis faríngeos y la toma realizada durante los primeros días de la enfermedad (70).

Tabla II-9. Test diagnósticos de gripe

Test Diagnóstico	Ventajas	Desventajas
Test antigénico rápido	-Resultado 30-60 minutos -Puede diferenciar los tipos de virus A o B -Alta especificidad (63-100%)	-Baja sensibilidad
Inmunofluorescencia Directa o Indirecta	-Resultado 2-4 horas -Alta especificidad ($>90\%$)	-Sensibilidad depende de la habilidad del operador
PCR-TR	-Resultado 6-8 horas -Alta sensibilidad y especificidad	-No disponible en todos los centros
Cultivo viral	-Considerado el “gold standard” -Alta sensibilidad y especificidad	-2-7 días para obtener resultados
Serología	-Útil para la investigación y estudios epidemiológicos	-Requiere suero de fase aguda y de convalecencia -Los resultados no están disponibles para tomar decisiones clínicas

Dada la baja sensibilidad de los test rápidos, si la prueba es negativa en paciente con alta sospecha de gripe por los síntomas, se debe valorar realizar un prueba adicional como la PCR-TR o el cultivo (79) y no deben usarse fuera de temporada ya que un test positivo lo más probable es que se aun falso positivo (83).

3.7. Tratamiento

Hay 2 tipos de fármacos antivirales disponibles para el tratamiento de la gripe, los **adamantanos** que son inhibidores de los canales de iones y activos contra el virus A pero no el B, y los **inhibidores de NA** efectivos frente a virus A y B. Los adamantanos (amantadina y rimantadina) no están recomendados en las últimas temporadas debido al aumento de virus de la gripe resistentes circulantes, siendo los datos de efectividad en niños muy limitados (70). Desde Septiembre de 2009 más del 99% de las cepas circulantes son sensibles a los inhibidores de la NA(72).

Los inhibidores de NA al unirse a la enzima NA activa inhibe la liberación de los viriones de las células infectadas. El zanamivir está aprobado en mayores de 5 años para tratamiento y como profilaxis (81) y el oseltamivir para tratamiento en niños de cualquier edad, incluidos recién nacidos y como profilaxis en mayores de un año (81). El peramivir no está disponible en España y solo aprobado para su uso en adultos (72). Oseltamivir y zanamivir reducen la duración de la gripe cuando se inician de forma precoz, además oseltamivir reduce la incidencia de exacerbación del asma y mejora la función pulmonar durante la enfermedad en niños (70).

El oseltamivir es en general bien tolerado, con pocos efectos adversos, entre los que destacan los gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos). El zanamivir no se recomienda para los pacientes con antecedentes de sibilancias o enfermedad respiratoria crónica subyacente por presentar un mayor riesgo de desarrollar broncoespasmo aunque también suele ser bien tolerado y los eventos adversos más comúnmente comunicados incluyen diarrea, náuseas, signos y síntomas nasales, bronquitis, tos, dolor de cabeza y mareos(72).

La indicación de tratamiento se basa en la gravedad de la enfermedad, en la presencia de una enfermedad de base y en el tiempo de inicio de la enfermedad. El tratamiento empírico

se recomienda a toda persona hospitalizada con sospecha de gripe y a toda persona con gripe progresiva o complicada debido a su estado de salud. También se recomienda tratamiento empírico a todas las personas con riesgo de complicaciones como aquellos con enfermedad de base, embarazadas y menores de 5 años. Debe iniciarse lo antes posible ya que el inicio precoz se asocia a una disminución en la morbi-mortalidad (70).

3.8. Quimioprofilaxis

Se debe considerar quimioprofilaxis en toda persona con riesgo de desarrollar una gripe grave y que no haya sido vacunada o haya recibido la vacuna con menos de 14 días de antelación a la exposición. Se puede desarrollar la gripe estando recibiendo quimioprofilaxis, ya que ésta reduce pero no elimina el riesgo de gripe. El uso indiscriminado de la quimioprofilaxis puede promover la resistencia a los medicamentos antivirales y reducir la disponibilidad de estos para el tratamiento de las personas que están gravemente enfermas o con alto riesgo de complicaciones por la gripe. En muchos casos es preferible advertir al paciente de los signos y síntomas de gripe para poner tratamiento de forma precoz si aparecieran. La decisión dependerá de la edad del paciente, la severidad de la enfermedad de base, la probabilidad de que complete la pauta de profilaxis y el acceso a un centro médico. El oseltamivir ha demostrado 68-89% de efectividad en la prevención de gripe confirmada por laboratorio cuando se administra de forma precoz pos exposición. Con el zanamivir se ha documentado una eficacia similar (70). La dosificación para niños y adolescentes se recoge en la Tabla II-10

3.8.1. Indicaciones de la quimioprofilaxis

a. Quimioprofilaxis pre-exposición

Debe reservarse para los niños que están en alto riesgo de presentar complicaciones relacionadas con la gripe y que no pueden ser protegidos de otra manera durante la época de circulación del virus gripal.

Ante la existencia de un brote de gripe estacional en la comunidad, los potenciales grupos de destinatarios para la quimioprofilaxis preexposición pueden incluir los siguientes:

- Niños con alto riesgo de gripe grave o complicada en los que está contraindicada la vacuna frente a la gripe.
- Niños con alto riesgo de gripe grave o complicada durante las dos semanas siguientes a la vacunación de la gripe.
- Los familiares y profesionales de la salud no vacunados y que sea probable que tengan contacto estrecho y prolongado con niños no vacunados menores de 24 meses o pertenecientes a grupos de alto riesgo de gripe grave o complicada.
- El personal y los niños no vacunados en un entorno institucional cerrado (para controlar la aparición de brotes).
- Los niños de alto riesgo que pueden no responder adecuadamente a la vacuna contra la gripe, incluyendo los inmunocomprometidos (utilizando la quimioprofilaxis como un complemento a la vacunación).
- Los niños de alto riesgo y sus familiares cuando circulan cepas de virus de la gripe que no se corresponden con las cepas que lleva la vacuna de la gripe estacional de esa temporada.

La duración de la profilaxis pre-exposición depende de la indicación. Para las personas que reciben quimioprofilaxis mientras se espera el desarrollo de una respuesta inmune a la vacuna, la duración es generalmente de dos semanas. En el resto de situaciones, esta quimioprofilaxis debe administrarse todos los días durante la duración de la potencial exposición a una persona con gripe. Pautas de duración de 28 días para el zanamivir y de 42 días para oseltamivir han sido bien toleradas, pero no hay datos publicados del uso de pautas con una duración superior a las 6 semanas

b. Profilaxis post exposición

La profilaxis post exposición puede ser indicada en los niños que han tenido contacto estrecho con un caso confirmado o sospechoso de gripe durante el periodo de infectividad, es decir, un día antes del inicio de los síntomas y hasta 24 horas después de la desaparición de la fiebre, y pertenecientes a grupos de alto riesgo de complicaciones de la gripe. Esta profilaxis está indicada sólo antes de las 48 horas de la exposición más reciente, no estando indicada en el caso de haber transcurrido más de 48 horas desde el último contacto o cuando se produjo el contacto fuera del periodo de infectividad de la persona enferma. El tratamiento precoz de las personas expuestas, como se ha señalado anteriormente, es una alternativa a la profilaxis post exposición. La duración de esta quimioprofilaxis es de aproximadamente siete días después de

la última exposición conocida. Para el control de brotes en centros cerrados de larga estancia y hospitales, la quimioprofilaxis debe administrarse durante un mínimo de dos semanas y hasta una semana después de que se identificó el último caso conocido (81).

Tabla II-10. Dosificación de los inhibidores de la neuraminidasa para la prevención de la gripe en niños y adolescentes.

	Oseltamivir (Tamiflu®, Ebilfumin®) Cápsulas: 30 mg, 45 mg, 75 mg Suspensión: 6 mg/ml	Zanamivir (Relenza®) 5 mg por inhalación
< 1 año	No recomendado en < de 3 meses ni < de 1 año pretérminos 3-11 meses: 3 mg/kg/dosis, una vez al día	No recomendado en < de 5 años
> 1 año	<15 kg: 30 mg una vez al día 15-23 kg: 45 mg una vez al día 23-40 kg- 60 mg una vez al día >40kg o > 13 años- 75 mg una vez al día	Niños ≥5 años y adultos : 2 inhalaciones (10 mg total por dosis), una vez al día

4. Vacuna de la gripe

Aunque la protección que confiere la vacuna es incompleta, se ha demostrado que confiere una protección considerable.

4.1. Indicaciones

La vacuna se recomienda sobre todo a personas que tienen mayor riesgo de padecer una gripe grave, variando las recomendaciones específicas entre los diferentes países.

Actualmente, solo algunos países realizan vacunación universal en niños sanos, aunque en diferentes periodos etarios y con diferentes vacunas, como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Finlandia, Israel, Austria, Estonia, Letonia, Polonia, Eslovaquia, Eslovenia y Malta (72). En Estados Unidos se recomienda la vacunación anual a todas las personas mayores de 6 meses y específicamente a los menores de 5 años, mayores de 50, pacientes con una enfermedad crónica o inmunodeprimidos, niños en tratamiento con aspirina, embarazadas, personas que conviven en residencias, indios americanos y nativos de

Alaska y personas con obesidad mórbida. Además los contactos y cuidadores de estas personas con mayor riesgo de gripe grave deberían vacunarse también. También está recomendada la vacunación a todo el personal de salud y los contactos de niños menores de 6 meses (70).

La vacunación en embarazadas confiere protección a los lactantes durante los 6 primeros meses (74).

La alta tasa de ataque en los niños de edad escolar juega un papel fundamental en la transmisión a la comunidad. Estudios observacionales y randomizados demuestran que la vacunación en niños se asocian con una disminución de gripe o enfermedad respiratoria entre sus contactos, lo cual apoya la vacunación universal en niños (70).

En España, en las últimas recomendaciones del CAV no se aprueba la vacunación universal en niños sanos, alegando que la efectividad es limitada en menores de 2 años y los problemas de implementación que causaría una inyección más anual (con las vacunas trivalentes inactivadas que se usan actualmente).

En la temporada 2013/2014 el CAV recomendaba la vacuna en inmunodeficiencia congénita o adquirida (incluyendo la administración de corticoides sistémicos a dosis altas y mantenidas), pero sin especificar nada más (82). En la temporada 2014/2015 la Junta de Andalucía hacía una recomendación similar, en pacientes con inmunosupresión (incluida la originada por la infección de VIH, por fármacos o en los receptores de trasplantes) (83). Es en las recomendaciones del CAV de la temporada 2016/2017 cuando se ha incluido de forma explícita la recomendación en **enfermedades reumáticas** (72) Tabla II-11.

Como se expone en el apartado III.6 “Vacunación en enfermedades reumáticas en niños” EULAR y SERPE con el aval del CAV, recomiendan la vacunación anual a todos los pacientes con enfermedades reumáticas y sus convivientes (84)(85).

Tabla II-11. Indicaciones de vacunación antigripal del CAV-AEP

1. Grupos de riesgo: niños a partir de los 6 meses de edad y adolescentes con las siguientes situaciones o enfermedades de base:

- Enfermedad respiratoria crónica (p. ej. fibrosis quística, displasia broncopulmonar, bronquiectasias, asma e hiperreactividad bronquial)
- Enfermedad cardiovascular grave (congénita o adquirida)
- Enfermedad metabólica crónica (p. ej. diabetes mellitus, errores congénitos del metabolismo)
- Enfermedad crónica renal (p. ej. insuficiencia renal, síndrome nefrótico) o hepática
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
- **Enfermedad reumática**
- Inmunodeficiencia congénita (se excluye el déficit aislado asintomático de IgA) o adquirida (incluye la administración de corticoides sistémicos a dosis altas y mantenidas)
- Asplenia funcional o anatómica
- Enfermedad oncológica
- Enfermedad hematológica moderada o grave (p. ej. hemoglobinopatía con repercusión clínica)
- Enfermedad neuromuscular crónica y encefalopatía moderada o grave
- Implante coclear
- Malnutrición moderada o grave
- Obesidad mórbida (IMC igual o mayor a 3 desviaciones estándar por encima de la media)
- Prematuridad, preferentemente <35 semanas o existencia de comorbilidad
- Síndrome de Down y otros trastornos genéticos con factores de riesgo
- Tratamiento continuado con ácido acetilsalicílico (por riesgo de síndrome de Reye en el caso de infección por virus gripal)
- Embarazo en adolescentes

2. Niños sanos a partir de los 6 meses, adolescentes y adultos sanos en contacto estrecho (convivientes y cuidadores) con pacientes de riesgo**Notas:**

Se insiste en la vacunación del entorno familiar cuando existan lactantes menores de 6 meses de edad con factores de riesgo, ya que estos no pueden recibir la vacuna antigripal.

El CAV hace un especial énfasis en la vacunación antigripal de todos los profesionales sanitarios en contacto con pacientes.

Extraída de Manual de Vacunas en línea. Comité Asesor de Vacunas AEP. In 2017. p. 1–28.
 Disponible en : <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>

4.2. Tipos

Las vacunas frente a la gripe se clasifican de manera general en 2 grandes grupos: vacunas de virus inactivados y de virus vivos atenuados. La mayoría de las vacunas que se utilizan en Europa los programas específicos de vacunación son vacunas inactivadas.

La producción de la vacuna de gripe inactivada típicamente procede de la incubación del virus de la gripe en huevos de embriones de gallina. Esta producción se ha refinado con el paso de los años. Desde 1977 la vacuna de la gripe contiene 3 componentes (H1N1, H3N2 y virus B) en las llamadas formulaciones trivalentes. Desde 1980 circula además un virus B antigénicamente diferente que ahora incluyen algunas vacunas en las formulaciones tetravalentes (70).

4.2.1. Vacunas trivalentes inactivadas

Existen 3 subtipos

- Vacunas de virus fraccionados: se obtienen mediante ruptura de la membrana lipídica del virus, fraccionando y purificando los componentes antigénicos protectores (HA y NA). Además llevan otros componentes virales como proteínas, lípidos y ARN. Son ampliamente utilizadas en nuestro medio.
- Vacunas de subunidades: constituidas por antígenos inmunizantes de superficie purificados. HA y NA exclusivamente, eliminando el resto de productos virales, por lo que su reactividad es muy escasa. Pueden producirse en embriones de gallina, pero también pueden fabricarse usando las nuevas tecnologías como la producción de proteína HA (86) recombinante expresada en baculovirus y las técnicas de DNA recombinante.
- Vacunas de subunidades virosómicas: Utilizan partículas similares a la cápsula viral (virosomas) para formar vesículas donde se integran los antígenos protectores (HA y NA), imitando de esta forma el mecanismo de presentación que ejerce el virus salvaje, lo cual refuerza su inmunogenicidad, pero sin el componente reactógeno de las proteínas internas del virus. No se encuentran disponibles en España (72)(71).

4.2.2. Nuevas vacunas

En los últimos años se han desarrollado nuevas vacunas con nuevas formas de administración, mejor respuesta inmunitaria, diferentes formas de fabricación o que incluyen 2 cepas de virus B.

a. -Vacuna atenuada intranasal

Más sencilla de administrar y mayor eficacia que la inactivada en niños (72).

En estudios en niños que reciben la vacuna de virus vivos atenuados se ha documentado portadores del virus. La frecuencia de transmisión a contactos no inmunizados es menor del 2% y es menor en los niños más mayores y adultos que son portadores de menos cantidad de virus. Las personas que reciben esta vacuna desarrollan además inmunidad local (70) y se obtiene una respuesta inmune más duradera(86).

b. -Vacunas adyuvadas:

Surgen para incrementar la respuesta inmune tras la vacunación de gripe y consisten en que a los antígenos gripales de la formulación vacunal se incorpora una sustancia que incrementa la respuesta inmunitaria. El más experimentado y de seguridad probada en vacunas de gripe es el MF59 (86). Actualmente estas vacunas solo están disponibles para adultos (71).

c. -Vacunas tetravalentes

Existen dos tipos de cepas B (linaje Victoria y linaje Yamagata) antigénicamente diferentes y con protección cruzada limitada. En las últimas temporadas, se tiene constancia de que, en al menos la mitad de ellas, circuló la cepa B que no contenía la vacuna trivalente empleada en la campaña. Dadas las dificultades para saber con antelación cuál de las cepas B va a circular predominantemente durante la temporada, el empleo de vacunas antigripales tetravalentes, con dos cepas A y dos cepas B, irá ganando presencia y se incorporará a las campañas de vacunación oficiales(70)(71).

Los datos de inmunogenicidad de las vacunas tetravalente, comparados con las trivalentes no son inferiores en las cepas que comparten con las trivalentes y son superiores en la cepa B no incluida, según los ensayos clínicos publicados. La seguridad es similar a la de las vacunas trivalentes (87).

d. -Vacunas inactivadas desarrolladas en cultivo celular

Dos vacunas usan sustratos alternativos a los embriones de gallina para la producción: uno hecho en células de mamíferos y otra una proteína HA recombinante expresada en baculovirus y producida en células de insectos. Las ventajas de estas vacunas que no utilizan huevos es que su producción puede ser más rápida y evitan tanto la incorporación de mutaciones asociadas a la adaptación del huevo como el riesgo de contaminarse por patógenos aviarios y además pueden utilizarse en los casos de antecedente de reacciones anafilácticas al huevo (70)(86).

e. -Vacuna intradérmica

La administración intradérmica podría mejorar la inmunidad mediada por células. Se están desarrollando aún estudios para determinar si esta vacuna intradérmica es más efectiva que la intramuscular (1)

Las vacunas antigripales comercializadas en España se describen en la

Tabla II-12.

El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) no recomienda ninguna vacuna sobre otra. Sin embargo, dado los resultados contradictorios sobre la efectividad de la vacuna de virus vivos atenuados, ha recomendado que no se utilice en Estados Unidos durante la temporada 2016-2017(73).

Para la aprobación de una vacuna de gripe inactivada se precisa según *the Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP)* al menos uno de los siguientes criterios: tasa seroprotección >70%, tasa de seroconversión >40% y factor de seroconversión >2.5 (88).

Tabla II-12. Vacunas antigripales autorizadas en menores de 18 años comercializadas en España durante la temporada 2016-2017

Nombre (fabricante)	Características	Presentación	Edad	Vía	Dosificación
Chiroflu® (Novartis)	Inactivada	Subunidades Trivalente Jeringa precargada 0,5 ml	6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml o 0,5 ml. A partir de 36 meses: 0,5 ml
Influvac®* (Abbott)	Inactivada	Subunidades Trivalente Jeringa precargada 0,5 ml	6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml o 0,5 ml. A partir de 36 meses: 0,5 ml
Mutagrip®* (SP-MSD)	Inactivada	Fraccionada Trivalente Jeringa precargada 0,5 ml	6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml o 0,5 ml. A partir de 36 meses: 0,5 ml
Vaxigrip®** (SP-MSD)	Inactivada	Fraccionada Trivalente Jeringa precargada 0,5 ml	≥6 meses	IM	Niños de 6-35 meses: 0,25 ml o 0,5 ml. A partir de 36 meses: 0,5 ml
Fluarix-Tetra® (GSK)	Inactivada	Fraccionada Tetravalente Jeringa Precargada 0,5 ml	≥36 meses	IM	A partir de 36 meses: 0,5 ml
Fluenz-Tetra® (Astra-Zeneca)	Atenuada	Virus enteros Tetravalente Aplicación nasal 0,2 ml	2-17 años	Intranasal	De 2 a 17 años: 0,1 ml en cada fosa nasal

Extraída de Manual de Vacunas en línea. Comité Asesor de Vacunas AEP. In 2017. p. 1–28.

Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>

*Vacunas disponibles durante la temporada 2013-2014

** Vacuna utilizada en nuestro estudio

Actualmente las vacunas tienen el hándicap de precisar ser fabricadas rápidamente y que no protegen frente a cepas antigénicamente diferentes de la cepa vacunal. Las mutaciones en los epítomos de HA y NA de los virus evaden la respuesta y favorecen que personas previamente inmune se reinfecten. Por este motivo las vacunas de la gripe deben ser reformuladas cada año. Estos cambios antigénicos continuos hacen necesaria la revacunación anual.

Hay un interés creciente en desarrollar vacunas que no requieran una actualización constante y una administración anual. Para ellos se está estudiando las regiones no variantes de HA como potenciales dianas (73)(89). Además se están desarrollando a su vez técnicas genéticas que permiten acortar el tiempo de fabricación de meses a semana(86).

Los virus que incluye la vacuna cada año son determinados por la vigilancia mundial y las características antigénicas de los virus aislados por la *Global Influenza Surveillance and Response System de la Organización Mundial de la Salud (OMS)* que incluye más de 120

centros nacionales de 90 países. Normalmente esta decisión se toma en Febrero para permitir la producción de vacunas en el hemisferio Norte para la temporada siguiente (70). Las cepas recomendadas durante las temporadas de nuestro estudio y la temporada previa y posterior se recogen en la Tabla II-13

Tabla II-13. Cepas virales de cada temporada según recomendaciones OMS

Temporada 2012-2013	Temporada 2013-2014	Temporada 2014-2015	Temporada 2015-2016
-Similar a A/California/7/2009 (H1N1)pmd09* - Similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2) - Similar a B/Wisconsin/1/2010-like (linaje Yamagata)	-Similar a A/California/7/2009 (H1N1)pmd09* - Similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2) - Similar a B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)**	-Similar a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 -Similar a A/Texas/50/2012 (H3N2) - Similar a B/Massachusetts/02/2012	-Similar a A/California/7/2009 (H1N1)pmd09* - Similar a A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2) - Similar a B/Phuket/3073/2013 (linaje Yamagata)**
*La cepa vacunal de virus de la gripe A (H1N1) está derivada del virus de la gripe A pandémica 2009	*La cepa vacunal de virus de la gripe A (H1N1) está derivada del virus de la gripe A pandémica 2009. ** Las vacunas tetravalentes incluirán una cepa B adicional, similar a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	Las vacunas tetravalentes, incluirán una cepa B adicional, similar a /Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	*La cepa vacunal de virus de la gripe A (H1N1) está derivada del virus de la gripe A pandémica 2009 ** Las vacunas tetravalentes incluirán una cepa B adicional, similar a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)

Extraído de CAV-AEP. Vacunación frente a la gripe estacional en la infancia y la adolescencia. Recomendaciones en:

http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Recomendaciones_vacgripe_CAV-AEP

4.3. Forma de administración

La vacuna debe ser administrada durante el otoño de cada año (de octubre a diciembre en el hemisferio norte) antes del inicio de la temporada gripal. Aunque se recomienda la revacunación anual, algunos estudios sugieren que las vacunaciones repetidas pueden asociarse con disminución de la efectividad (70).

Se requieren dos dosis de la vacuna trivalente separadas al menos por 4 semanas en los menores de 9 años que se vacunen por primera vez para obtener una respuesta adecuada (90).

4.4. Vías de administración

La administración de vacunas inactivadas se realiza mediante inyección intramuscular profunda. Para los niños pequeños que aún no caminan, el sitio preferido para la administración de la vacuna es la zona anterolateral externa del muslo, en su tercio medio, y para el resto es el deltoides.

En pacientes con alteraciones de la coagulación o que reciben terapia anticoagulante se recomienda la administración de las vacunas antigripales no adyuvadas por vía subcutánea.

La vacuna debe conservarse entre +2 °C y +8 °C y aplicarse preferiblemente a temperatura ambiente. El periodo de validez es de un año (2).

4.5. Contraindicaciones

(Tabla II-14 Tabla II-15)

La vacuna está contraindicada si existen antecedentes de reacción anafiláctica al huevo o a otros componentes de la vacuna. La mayoría de los niños con alergia al huevo pueden recibir la vacuna de la gripe en un centro sanitario(70). Las vacunas actualmente disponibles en nuestro país proceden de cultivos de gallina, aunque contienen mínimas cantidades de huevo. Aún no están disponibles en España las vacunas cultivadas en medios celulares y las obtenidas por tecnología recombinante, exentas totalmente de proteínas de huevo. Existen estudios que muestran una muy buena seguridad en mayores de 2 años con antecedentes de alergia al huevo

Las recomendaciones actuales son:

- Los sujetos con reacciones leves al huevo, como urticaria, pueden ser vacunados de la gripe. Podrían recibir cualquiera de las vacunas disponibles.
- Personas con reacciones graves tras la toma de huevo como angioedema, dificultad respiratoria o síntomas que hayan requerido adrenalina, pueden ser vacunadas con cualquiera de las vacunas disponibles, pero deberán ser vacunadas en centros, no necesariamente hospitalarios, con medios y preparación para atender eventuales reacciones graves.

- Una reacción alérgica grave a la vacuna antigripal, independientemente del componente que sea la causa de la reacción, es una contraindicación para recibir futuras dosis de la vacuna (72).

Tabla II-14 Contraindicaciones de las vacunas

<ul style="list-style-type: none"> • Reacción alérgica grave a los componentes de la vacuna • Antecedentes de reacción grave a una dosis previa de la vacuna • Edad: niños menores de 6 meses (menores de 24 meses para la vacuna atenuada y menores de 36 meses para la vacuna inactivada tetravalente)
<p>Contraindicaciones de vacunas atenuadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edad inferior a 24 meses. • Historia de reacción anafiláctica a gentamicina, gelatina o arginina. • Antecedente de síndrome de Guillain-Barré. • Embarazo. • Inmunodeficiencias o tratamientos que produzcan inmunodepresión; no se incluyen la infección por VIH estable en tratamiento antirretroviral o el tratamiento con corticoides a dosis bajas. • Tratamientos prolongados con salicilatos por el riesgo de síndrome de Reye. • Toma de antivirales para la gripe en las 48 horas previas. • Recepción de vacunas parenterales de virus vivos (exceptuando la de la fiebre amarilla) en las 4 semanas previas. Pueden, en cambio, administrarse el mismo día. No es necesario guardar ningún intervalo específico en la administración de la vacuna intranasal de la gripe y las restantes vacunas de virus vivos y las inactivadas.

Disponible en : <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>

Tabla II-15. Precauciones con las vacunas

Precauciones comunes a los dos tipos de vacuna
<ul style="list-style-type: none"> • Se recomienda posponer la vacuna cuando exista alguna enfermedad febril o cualquier proceso agudo moderado o grave. No es necesario retrasarla ante procesos leves. • Los pacientes con alergia grave al huevo pueden ser vacunados en centros sanitarios con experiencia en el reconocimiento y tratamiento de reacciones alérgicas graves
Precauciones para la vacuna inactivada
<ul style="list-style-type: none"> • Niños que desarrollaron un síndrome de Guillain-Barré dentro de las 6 semanas posteriores a una vacunación antigripal previa. En niños sanos se recomienda no vacunar
Precauciones para la vacuna atenuada
<ul style="list-style-type: none"> • Asma en niños mayores de 2 años es una precaución según la ficha técnica. • No debe administrarse en el caso de crisis aguda de asma. • En caso de asma grave está contraindicada • En aquellos que hayan requerido tratamiento con esteroides en los 14 días previos o bien requieran dosis altas de corticoide inhalado para el control (>800 mcg/día de budesonida o >500 mcg/día de fluticasona) está contraindicada. Se desconoce la seguridad • La seguridad no está establecida en pacientes con condiciones médicas de base que supongan un riesgo de desarrollo de complicaciones en una gripe, por ej. enfermedad pulmonar crónica, cardiovascular (excluyendo la hipertensión arterial), enfermedad renal, hepatopatías, enfermedades neurológicas, hematológicas, metabólicas (diabetes) • Contacto con sujetos con inmunodepresión profunda, como aquellos que hayan recibido un trasplante de células hematopoyéticas; en este caso se vacunarán con la inactivada o, si reciben la atenuada, evitarán el contacto en los 7 días posteriores a la recepción de la vacuna. Los contactos de pacientes con formas menos graves de inmunodepresión (diabetes, asma, VIH, en tratamiento con corticoides) pueden recibir cualquiera de las dos vacunas.

Disponible en : <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>

4.6. Eficacia, efectividad e inmunogenicidad

La **eficacia** de la vacuna mide la capacidad de la vacuna de prevenir la enfermedad en individuos vacunados. Los estudios que utilizan para medir la eficacia la confirmación del laboratorio, suelen estimar una protección mayor que los que usan la enfermedad clínica como parámetro (73).

Estudios randomizados en adultos muestran una eficacia media del 59% (51-67; 95% de IC) en prevenir gripe confirmada mediante laboratorio. La limitación de los estudios randomizados es que se realizan en una población seleccionada

La **efectividad** se refiere a como la vacuna protege frente a la gripe cuando se utiliza en la comunidad de forma rutinaria. Se evalúan en estudios observacionales (91). Su limitación es la existencia de factores de confusión

Los estudios caso-control test negativo intentan minimizar el sesgo de acceso a los sistemas de salud y el infradiagnóstico de casos de gripe. A las personas sospechosas de gripe se les diagnostica por una prueba muy sensible y específica como es la PCR y se compara el estado vacunal de los que tienen test positivo con los que lo tienen negativo (73).

La eficacia de la vacuna depende de la edad del receptor de la vacuna, de la concordancia antigénica entre la cepa vacunal y la cepa epidémica y del parámetro utilizado para medir la eficacia. La efectividad es variable y normalmente mayor en niños y adultos sanos menores de 65 años (86).

La **immunogenicidad** es la capacidad de una vacuna de inducir una respuesta inmune (91). Se puede cuantificar mediante diferentes técnicas.

-La respuesta de anticuerpos frente a NA se determinan normalmente mediante la **inhibición por hemaglutinación (HAI)** y suele ser el marcador serológico de una respuesta inmunológica eficiente a la vacuna (86). Esta técnica es fácil de realizar y reproducible. Las técnicas de neutralización de virus son más laboriosas pero tienen la posibilidad de detectar anticuerpos funcionantes y títulos bajos. Los estudios más recientes están centrados en la actividad de NA y en la inmunidad celular inducida por vacunas.

HAI mide la capacidad de los anticuerpos presentes en el suero, de prevenir la aglutinación entre los eritrocitos y la hemaglutinina viral. El título de anticuerpos se expresa como la dilución sérica mayor que muestra una inhibición completa.

La respuesta humoral depende de la edad, el uso de tratamientos concomitantes o la existencia de infecciones intercurrentes (91).

Habitualmente para HAI un título de 40 se define como aquel que produce una protección del 50% frente a la gripe, si bien esto se basa en estudios realizados en adultos y se extrapola a niños (91). Sin embargo, los niños pueden tener reducida su inmunidad celular y no haber tenido exposición previa al virus o a la vacuna. Se ha demostrado que estos sujetos *naive* requieren un título mayor de anticuerpos. En un estudio realizado en 777 niños entre 6 y

72 meses de edad en los que se evaluó la inmunogenicidad tras 2 dosis de vacuna trivalente adyuvada, los resultados para el H3N2 revelaron que un título de 1:110 conferiría el 50% de protección en esta población, y que títulos de 1:215, 1:330 y 1: 629, predecían una protección del 70%, 80% y 90% respectivamente (92).

-Neutralización viral: mide también la respuesta humoral. El título neutralizante es la mayor dilución que inhibe el 50% de crecimiento del virus. Esta técnica detecta anticuerpos capaces de neutralizar el virus, frente HAI que solo mide los anticuerpos que se dirigen contra la hemaglutinación viral. Otra ventaja de esta técnica es que detecta anticuerpos a títulos bajos.

Entre los inconvenientes está que es una técnica laboriosa y costosa, que necesita manipular al virus salvaje (bioseguridad) y que requiere un personal entrenado para realizarla.

A falta de más estudios, se asume que los títulos de anticuerpos detectados por neutralización se correlacionan con los de HAI (93).

-Inmunidad mediada por células: actualmente la inmunidad inducida por las vacunas se basa en la producción de anticuerpos capaces de neutralizar a los patógenos, siendo también necesaria la inmunidad celular para defenderse de ellos. Aunque en la gripe la inmunidad celular no contribuye de forma significativa a prevenir la infección, sí juega un papel en el aclaramiento viral después del contagio y en la prevención de las complicaciones. Los linfocitos T tienen un papel crucial en la producción de respuesta humoral e intervienen directamente en reducir la replicación viral.

-En un amplio estudio randomizado placebo-control que evaluó la eficacia de la **vacuna inactivada trivalente** en niños entre 1 y 15 años, se comprobó que la la eficacia vacunal se situaba entre 77-91%. Otros estudios en temporadas con una peor concordancia entre las cepas vacunales y circulantes han estimado una efectividad del 57% entre los niños vacunados. Existen menos datos de eficacia y efectividad de la vacuna en niños con enfermedades crónicas. Sin embargo se ha visto que la respuesta vacunal en niños con asma es igual a la de niños sanos y en pacientes VIH sin síntomas de SIDA se alcanzan títulos de anticuerpos protectores. Además la vacunación en las embarazadas produce protección en los lactantes, probablemente por el paso de anticuerpos. En un estudio randomizado, la

vacunación en embarazadas fue 63% efectiva en prevenir la gripe confirmada por laboratorio en lactantes menores de 6 meses (70).

La eficacia en niños entre 2 y 9 años es mejorable ya que se estima en un 50-65% (72).

-Para intentar mejorar la protección vacunal se utiliza **aumento de dosis**. En 2009 se aprobó en EEUU una vacuna para mayores de 65 años con un aumento de 4 veces en el antígeno vacunal (70). En un estudio randomizado se demuestra que la vacuna conteniendo 4 veces más dosis de HA que la estándar confirió mayor protección que la dosis estándar de vacuna no obstante este aumento fue moderado (73)

Los estudios muestran que la vacuna de virus vivos atenuados tiene una muy buena eficacia sobre todo en niños. Tanto la vacuna trivalente inactivada como la atenuada son seguras y efectivas pero entre ellas existen diferencias en la respuesta inmune. En estudios randomizados en niños pequeños la vacuna inactivada fue más efectiva en gripe confirmada por laboratorio independientemente de la concordancia con las cepas circulantes y produjo mejor protección cruzada durante las temporadas en las que las cepas vacunales no eran muy concordantes con las cepas de virus circulantes (70).

Los estudios observacionales han detectado una disminución de la efectividad de la vacuna de virus vivos atenuados sobre todo frente H1N1 en las temporadas 2010-2011 y 2013-2014, por lo que ACIP ha recomendado que esta vacuna no se use en la temporada 2016-2017. Las razones de esta disminución de efectividad no están aún aclaradas pero podrían estar relacionadas con las vacunaciones repetidas que aumentarían la inmunidad basal e interferirían en la replicación del virus vacunal (73).

4.7. Efectos adversos

Las vacunas antigripales han demostrado tener un perfil de seguridad elevado, como así lo apoyan numerosos estudios. Por tanto el balance riesgo-beneficio es netamente favorable (72)(94).

Los estudios de seguridad de una vacuna no deben extrapolarse al resto de vacunas de la gripe. De igual modo, todas las vacunas empleadas en niños precisan de estudios de seguridad realizados en población pediátrica. Se debe tener en cuenta que puede haber

diferencias de seguridad debido a diferencias genéticas que predispongan a efectos secundarios en determinadas poblaciones(94).La mayoría de estudios en niños demuestran que las vacunas de la gripe son seguras y producen pocos efectos secundarios, que generalmente son leves y autolimitados. No obstante, algunos efectos adversos como la fiebre o las convulsiones febriles son más frecuentes en niños que en adultos (94).

El *Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) de la OMS publicó en 2013 unas guías para evaluar la causalidad de los efectos adversos de las vacunas (95). El manual contiene algunos criterios para evaluar la causalidad de los efectos secundarios de las vacunas, pero en la mayoría de los casos es difícil determinar esta causalidad, siendo necesario llevar a cabo múltiples estudios, en diferentes poblaciones y con diferentes métodos de estudio para determinarlo (94).

4.7.1. Vacunas inactivadas

El efecto adverso más frecuente es la **reacción local**, en forma de enrojecimiento y dolor, con una frecuencia variable que oscila entre el 5-20 % de casos, según diferentes estudios. En general, son leves y no requieren atención médica (72). No depende de la dosis administrada, pero sí es más frecuente en adultos que en niños y en vacunas con adyuvantes (94).

Reacciones de hipersensibilidad: la mayoría son IgE mediadas y dan lugar a urticaria, prurito angioedema, conjuntivitis, rinitis, broncoespasmo síntomas gastrointestinales o shock cardiovascular. La forma más grave es la anafilaxia. Suelen ocurrir una hora tras la administración, pero se han descrito más tardías. Las vacunas de la gripe pueden contener proteínas de huevo, antibióticos (polimixina B o neomicina), estabilizantes (gelatina) o conservantes (tiomersal) que pueden ser las responsables de estas reacciones. Se han descrito con todas las vacunas de la gripe aunque con diferentes frecuencias según el país y el tipo de vacuna(94).

La **fiebre**, aparece con más frecuencia en niños menores de 2 años, con una frecuencia variable, según edad, entre 5,5 y 6,9 % (72). La frecuencia generalmente disminuye con la edad y es menor con las vacunas de virus fraccionados y mayor con las vacunas adyuvadas. Las vacunas inactivadas se han asociado a fiebre 24-48 horas tras la vacunación. Los estudios que utilizan intervalos más largos, pueden incluir episodios febriles

por otras causas. También se ha de tener en cuenta que los niños más pequeños tienen más episodios febriles, lo cual puede ser un factor de confusión si no se utiliza un grupo control(94).

Las crisis febriles aparecen con una frecuencia de 1,1 por 1000 en niños pequeños.

Malestar general y mialgias: son más frecuentes en adultos. Suelen aparecer el primer día tras la vacunación y persistir durante el segundo. Las mialgias son más frecuentes con las dosis mayores frente a las estándar de vacunas. En niños estos síntomas suelen ser leves(94).

Se desconoce si la vacuna antigripal incrementó el riesgo de **síndrome de Guillain-Barré** en los niños que lo presentaron tras vacunarse en los años setenta. En la actualidad, se estima que el riesgo de desarrollar síndrome de Guillain-Barré por una infección gripal es mayor que por la vacunación (72)(94). Los estudios en 1976-1977 detectaron un pequeño aumento del riesgo de Guillain Barré entre los adultos, si bien la evidencia es insuficiente en niños (94).

Con la evidencia disponible tampoco se puede establecer una relación causal entre vacuna de la gripe y encefalomiелitis aguda diseminada (**ADEM**). Tampoco se ha encontrado relación con el inicio o recaída de **esclerosis múltiple, ni con la parálisis de Bell**. Por otro lado si existe evidencia de que la vacuna de la gripe no aumenta el riesgo de **Púrpura trombocitopénica idiopática** (94).

En la actualidad, ninguna de las vacunas antigripales comercializadas se asocian a un incremento del riesgo de narcolepsia (72) (94).

Respecto a las enfermedades reumatológicas, no hay suficiente evidencia para relacionar la vacuna de la gripe y el inicio o exacerbación de artropatía, tampoco de que la vacuna de la gripe sea un factor de riesgo para el desarrollo de una AIJ ni de que se asocie a cambio en la actividad de la **AIJ** o brote (94)(96)(88).

4.7.2. Vacunas atenuadas

Diversos estudios han valorado la seguridad de las vacunas atenuadas de administración nasal, prestando especial atención a los niños de 6 a 59 meses. Tanto en

ensayos clínicos, como metaanálisis y estudios de seguridad poscomercialización, han demostrado la ausencia de efectos adversos serios cuando la vacuna se administra a los grupos de población en que está indicada.

Los efectos más frecuentes son congestión nasal, rinorrea y discreta elevación de temperatura, dentro de los 3-4 días que siguen a la administración de la primera dosis.

En niños mayores no se ha detectado asociación de sibilancias o asma tras la administración de la vacuna. Pero en un ensayo clínico aleatorizado, se detectaron episodios de sibilancias con significación clínica en niños menores de 24 meses en los 42 días siguientes a la vacunación, en especial en el grupo de 6-11 meses, con mayor frecuencia que entre los que recibieron la vacuna inactivada (72).

5. Gripe y AIJ

Las infecciones respiratorias del tracto superior son muy frecuentes, afectando a más del 85% de niños anualmente y se asocian elevados costes directos e indirectos (43).

Existen escasos estudios publicados sobre infecciones por virus respiratorios en AIJ, por lo que se desconoce si estos pacientes pueden tener un riesgo aumentado de padecer una infección por gripe o esta puede ser más grave, en comparación con los niños sanos (88). En el estudio de *Carvalho et al* detectaron 105 episodios de infecciones respiratorias en 61 y 63 pacientes diagnosticados de AIJ en 2 temporadas consecutivas, de ellos, 25 episodios fueron catalogados clínicamente como cuadros gripales. La tasa de ataque calculada fue similar a la de la población sana de esa edad. Todos los episodios se resolvieron satisfactoriamente, salvo un caso que presentó otitis media aguda y neumonía por virus parainfluenza (88) El 20% (10/50) de los brotes de AIJ que se detectaron durante el estudio se asociaron a infección respiratoria (7 episodios gripales), por lo que los autores sugieren que los brotes (88) o recaídas de la enfermedad pueden asociarse a infecciones respiratorias y a gripe.

En otro estudio se comparan 10 pacientes diagnosticados de gripe y AIJ en tratamiento con tocilizumab con 11 pacientes con gripe y AIJ sin tratamiento biológico. La infección por gripe no desencadenó brote de la enfermedad en ninguno de los dos grupos y todos los pacientes se recuperaron sin complicaciones. No hubo mayor prevalencia de gripe en el grupo

de tocilizumab, si bien las manifestaciones clínicas fueron más leves en el grupo con anti IL-6 con menor grado de fiebre en comparación con los pacientes que no recibían tocilizumab (65).

En el estudio de *Toplak et al* que incluye 31 pacientes con AIJ y 14 controles sanos que se siguieron 6 meses tras la vacunación antigripal, se registran 3 casos de gripe diagnosticados por PCR. En este estudio tampoco se encontró una correlación entre la incidencia de infecciones respiratorias y la actividad de la AIJ (96).

En un registro multicéntrico para detectar efectos adversos en pacientes con AIJ y tratamientos biológicos realizado en Finlandia, en el que incluyeron 348 pacientes, se recogieron 9 casos de gripe, 8 de ellas en pacientes que recibían anti TNF y 1 caso en AIJ con otros biológicos (59).

En una revisión sistemática y meta-análisis llevado a cabo en pacientes con AR y tratamiento con anti TNF, en las que se especificaban los efectos adversos no graves (definidos como aquellos que no precisan antibiótico iv y/u hospitalización), se ha detectó un aumento del 20% de la frecuencia de infecciones no graves en pacientes tratados con ADA o INF vs placebo, pero no se detecta aumento en los pacientes tratados con ET. En todos los estudios que analiza este meta análisis, las infecciones no graves más frecuentes fueron las del tracto respiratorio, representando el 65%, mientras que los cuadros gripales representaron un 15%, siendo los segundos en frecuencia (97). También se ha hallado un aumento del 20% de infecciones no graves en pacientes con AR tratados con corticoides orales, pero no en aquellos tratados con MTX (98).

6. Vacunación en enfermedades reumáticas en niños

Se debe asegurar una vacunación eficaz y completa en los pacientes con enfermedades reumáticas pediátricas. La seguridad y eficacia de las vacunas en estos pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador ha sido cuestionada durante años, existiendo pocos datos en la literatura y aún menos en la población pediátrica. Durante mucho tiempo se han extrapolado las recomendaciones hechas para otras enfermedades crónicas.

EULAR publicó en 2011 una revisión sistemática de los estudios existentes en vacunación en enfermedades reumáticas pediátricas y elaboró unas recomendaciones basándose en el consenso de expertos (99)(84). Las recomendaciones se exponen en la Tabla II-16. En 2015 se realizó una actualización de los estudios disponibles sobre inmunogenicidad y seguridad de vacunas en enfermedades reumáticas pediátricas. Muchos de ellos evaluaron la inmunogenicidad de la vacunación de gripe (n=10) y la mayoría se realizaron en pacientes con AIJ (n=13)(100). En esta actualización se añaden 21 estudios a los 27 revisados anteriormente por EULAR.

Tabla II-16.Recomendaciones vacunación para pacientes con enfermedades reumáticas pediátricas

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR
<ol style="list-style-type: none"> 1. No deben administrarse vacunas de virus vivos en pacientes con enfermedades reumáticas que reciban corticoides, FAME o anti TNF. 2. Para asegurar una adecuada respuesta inmune se recomienda determinar anticuerpos tras la vacunación en todos los pacientes con enfermedades reumáticas y tratamiento con altas dosis de corticoides (≥ 2 mg/kg or ≥ 20 mg/día durante ≥ 2 semanas) o rituximab. Y debe valorarse determinarlos en pacientes en tratamiento con anti TNF. 3. En pacientes con indicación de vacuna antineumocócica o de gripe se recomienda vacunar antes de iniciar tratamiento con rituximab, siempre que sea posible 4. En niños con enfermedades reumáticas y herida sucia se recomienda administrar IGIV antitetánica en aquellos pacientes tratados con rituximab en los 6 meses previos ya que la respuesta a la vacuna puede no ser adecuada. 5. Para asegurara una adecuada respuesta se recomienda determinar anticuerpos en sangre después e administrar la vacuna antineumocócica 23 valente en pacientes que recibían MTX en el momento de la vacunación.
VACUNAS DE VIRUS VIVOS TENUADOS
<ol style="list-style-type: none"> 1. Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos en pacientes con altas dosis de FAME, altas dosis de glucocorticoides o tratamientos biológicos. Sin embargo se puede considerar individualmente sopesando el riesgo de infección versus el riesgo de que la vacuna induzca una infección. 2. Se recomienda a todos los pacientes con enfermedades reumáticas pediátricas que se adhieran a los calendarios de vacunación de cada país de virus vivos a menos que reciba dosis altas de FAMES, altas dosis de corticoides o biológicos. Se puede considerar un dosis de recuerdo de varicela, triple vírica o fiebre amarilla en pacientes con MTX < 15 mg/m²/semana o dosis bajas de corticoides. 3. Se recomienda no administra la BCG durante la enfermedad de Kawasaki activa. 4. Se recomienda recoger en la historia antecedente de infección por varicela o vacunación antes de iniciar tratamiento con inmunosupresores a dosis altas o biológicos. En caso de no haber presentado la enfermedad ni haber recibido la vacuna, considerar la vacunación.
VACUNAS INACTIVADAS
<ol style="list-style-type: none"> 1. La TT (tétanos tosferina) debería administrarse a todos los pacientes con LES juvenil o AIJ de acuerdo con los calendarios de cada país. 2. Se recomienda adherirse al calendario para vacunación frente a Hepatitis B, tétanos, difteria, pertussi, <i>Haemophilus</i> influenza b, neumococo y meningococo. 3. Se recomienda adherirse al calendario para vacunación frente a hepatitis A, poliovirus, encefalitis Japonesa, fiebre tifoidea, rabia y cólera. 4. Se debe considerar la vacunación anual frente a la gripe en todos los pacientes con enfermedades reumáticas pediátricas. 5. En caso de que la vacunación frente a <i>Haemóphilus</i>, neumococo y meningococo no estén incluidas en los calendarios nacionales deben recomendarse en los pacientes con enfermedades reumáticas pediátricas y niveles bajos de complemento o asplenia. Se deben considerar en pacientes con altas dosis de inmunosupresores o tratamiento biológicos antes de iniciarlos. 6. Se recomienda adherirse a los calendarios vacunales nacionales para la vacunación del Virus del papiloma Humano (VPH). Dado el elevado riesgo en mujeres con LES, se recomienda vacunarlas en la adolescencia pero los profesionales deben vigilar potenciales fenómenos tromboembólicos.

La Sociedad Española de Reumatología Pediátrica (SERPE) publicó en junio de 2015 dos documentos informativos con recomendaciones de vacunación en niños con enfermedades reumáticas uno dirigido padres y pacientes y otro dirigido a pediatras de atención primaria (Figura II.9) basándose fundamentalmente en las recomendaciones EULAR. (99)(84). La SERPE, con el aval del Comité Asesor de Vacunas (CAV) de las AEP, recomienda administrar las vacunas según el calendario de vacunación vigente, teniendo en consideración puntualizaciones, entre las que se encuentran:

- Se recomienda especialmente la vacunación frente a neumococo y gripe. Se recomienda la vacunación frente a la hepatitis A en pacientes que reciben tratamientos hepatotóxicos (tocilizumab y MTX).
- Se recomienda no administrar vacunación de la triple vírica y varicela, por ser vacunas de virus vivos, en determinadas circunstancias. Estas vacunas están contraindicadas en niños en tratamiento con inmunosupresores a dosis altas, fármacos biológicos o inmunoglobulina i.v en los últimos 12 meses.
- Se recomienda consultar con el reumatólogo pediátrico si el niño se encuentra con un brote o su enfermedad esté mal controlada. En algunos casos, podría ser más apropiado retrasar la administración de las vacunas hasta que se consiga un mejor control de la enfermedad
- Se intentará poner al día el calendario de vacunación antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, ya que durante su administración la inmunogenicidad puede ser menor.
- Es fundamental actualizar el calendario de vacunación de los miembros de la familia.

No hay aún recomendaciones específicas para la vacunación del meningococo B en pacientes con enfermedades reumáticas.

En cuanto a la vacunación frente a la gripe, se recomienda la vacunación anual en época estacional, al niño, los convivientes y cuidadores, con las siguientes consideraciones:

-Indicada a partir de los 6 meses de edad.

-En niños menores de 9 años: 2 dosis separadas por 4-6 semanas el primer año que se vacuna, después una dosis anual.

- Los productos de administración intranasal están contraindicados tanto en estos pacientes como en sus familiares.

Figura II.9. Recomendaciones SERPE para vacunación en niños con enfermedades reumáticas

INMUNOSUPRESORES / FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	FÁRMACOS BIOLÓGICOS Y VÍA ADMINISTRACIÓN
METOTREXATO (10-15 mg/m ² /sem o 0,4 mg/kg/sem) vo/sc	ETANERCEPT sc
AZATIOPRINA (1-3 mg/kg/día) vo	ADALIMUMAB sc
LEFLUNOMIDA (0,25-0,5 mg/kg/día) vo	INFLIXIMAB iv
SULFASALAZINA (40 mg/día hasta 2 g/día) vo	ANAKINRA sc
CICLOFOSFAMIDA (0,5-2 mg/kg/día vo o pulsos iv)	CANAKINUMAB sc
CICLOSPORINA (2,5 mg/día) vo/iv	TOCILIZUMAB iv/sc
CORTICOIDES * vo/iv	ABATACEPT iv
	RITUXIMAB iv
	GOLIMUMAB sc

* Se consideran dosis inmunosupresoras los pulsos iv, las dosis ≥ 2 mg/kg/día durante > 2 semanas o ≥ 1 mg/kg/día durante > 28 días. En mayores de 10 kg, dosis ≥ 20 mg/día durante > 2 semanas también se consideran inmunosupresoras.

BIBLIOGRAFÍA DESTACADA:

- Vacunación en enfermedades crónicas. Inmunización en circunstancias especiales. Manual de vacunas en línea de la AEP. Actualizado en marzo 2015. Disponible en: <http://vacunas.aep.org>
- Heijstek MW, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2011;70:1704-12.
- Rubin LG, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis. 2014;58:e44-100.

Realizado por:
GRUPO DE TRABAJO SERPE:
"Prevención y tratamiento de infecciones en reumatología pediátrica"
Coordinadoras:
Dra. Esmeralda Núñez
Dra. Laura Fernández
Dra. Marisol Camacho

Fecha actualización: Junio 2015

Avalado por:




SERPE
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE REUMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

VACUNACIÓN EN NIÑOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS
(Información para pediatras de atención primaria)



Disponible en: <http://www.reumaped.es/index.php/vacunacion-en-ninos>

En general, las vacunas son inmunógenas en pacientes con enfermedades reumáticas según los estudios de los que disponemos, si bien carecemos de estudios que evalúen eficacia. Aunque la tasa de seroprotección suele ser adecuada, en algunos estudios de pacientes con biológicos la concentración de anticuerpos es menor. Los estudios con glucocorticoides a dosis bajas (< 20 mg/día) y con MTX no muestran detrimento en la inmunogenicidad a corto plazo (84).

La persistencia de anticuerpos protectores a largo plazo es menor en pacientes con enfermedades reumáticas pediátricas que en individuos sanos para algunos patógenos (DTP, hepatitis B, meningococo C), de ahí la importancia de monitorizar niveles de anticuerpos y poner dosis de recuerdo para asegurar la protección de nuestros pacientes, si bien los niveles

de anticuerpos circulantes por si solos no predicen la protección a largo plazo ya que también influye la inmunidad celular.

Las vacunas son seguras en estos pacientes y en la mayoría de los estudios no influyen la actividad de la enfermedad, esto se ha demostrado fundamentalmente con la triple vírica en AIJ y la varicela en LES juvenil. Tampoco hay evidencia de que los adyuvantes causen mayor actividad en las enfermedades reumáticas pediátricas. No se ha registrado ninguna infección por virus vivos atenuados en pacientes con AIJ vacunados de *booster* de triple vírica ni en LES juvenil con el *booster* de la vacuna de la varicela(100). En un estudio en el que 296 826 adolescentes sanas reciben una dosis de la vacuna del VPH no se detecta asociación entre la vacunación y la aparición de tromboembolismo, por lo que la recomendación EULAR de vigilar a las pacientes con LES que reciben esta vacuna no sería necesaria (101).

No hay estudios en pacientes con enfermedades reumáticas y vacunas de *Haepmophilus influenzae* b, pertussis, meningococo B y polio inactivada.

7. Vacunación antigripal en AIJ

Como hemos visto en los apartados anteriores, la vacunación de la gripe se recomienda en niños mayores de 6 meses que tienen riesgo de padecer una gripe grave o con complicaciones. En general se recomienda a todos los pacientes inmunodeprimidos y por extrapolación a los pacientes con enfermedades reumáticas, si bien no se ha demostrado que los niños con enfermedades reumáticas tengan mayor riesgo de padecer una gripe grave. Hasta 2011 no había recomendaciones específicas para estos pacientes. Es entonces cuando EULAR recomienda considerar la vacunación anual de gripe en todos los niños con enfermedades reumáticas con un grado de recomendación D (84)(99). En 2015 se publican las recomendaciones de SERPE avaladas por CAV (98), y es en la temporada 2016/2017 cuando el CAV incluye explícitamente las enfermedades reumáticas en niños entre los grupos de riesgo con indicación anual de vacunación antigripal (79).

Hasta la fecha se han publicado 15 artículos que incluyen 899 pacientes pediátricos con enfermedades reumáticas y evalúan la inmunogenicidad de la vacuna antigripal. Sólo en 2 estudios (69) (70) se evalúa la incidencia de infecciones respiratorias y cuadros gripales, pero debido a que incluyen muy pocos pacientes no se pueden extraer conclusiones en relación a la eficacia de la vacuna (75). En 11 de estos estudios se incluyen pacientes con AIJ y en 6 pacientes con AIJ en tratamiento con fármacos biológicos (Tabla II-17, Tabla II-18, Tabla II-19, Tabla II-20, Tabla II-21 y Tabla II-22).

En todos los estudios el perfil de seguridad de la vacuna en pacientes con AIJ es bueno. En ninguno se registran efectos adversos graves, salvo en el estudio de *Dell' Era et al* (102) que recoge 2 efectos adversos graves en el grupo de AIJ, si bien no especifican en qué consisten. Este estudio es el único que utiliza una vacuna adyuvada.

En ningún estudio hay evidencia de que la vacuna desencadene brote de la enfermedad.

En la mayoría de los estudios se ha utilizado para evaluar la eficacia de la vacunación antigripal técnicas de HAI. Solo el estudio de *Toplak et al* utiliza la técnica de microneutralización que ha demostrado ser más sensible y específica (96).

En el estudio de *Malleson et al*, que es el primero (año 93), se comparan 34 pacientes diagnosticados de AIJ con 13 niños sanos. La inmunogenicidad de la vacuna trivalente es buena en ambos grupos y no encuentran diferencias en función de recibir o no corticoides y FAMEs (103).

El estudio de *Miraglia et al* es multicéntrico y evalúa la inmunogenicidad de la vacuna monovalente H1N1 en diferentes tipos de patologías (cáncer, trasplante, VIH...) en pacientes adultos, e incluye un grupo de 83 AIJ. No especifican tratamiento ni actividad de la enfermedad. Las tasas más elevadas de seroprotección pre y post vacunal y de seroconversión (21%, 85.5%, 78%) se registraron en el grupo de AIJ, siendo similares a las registradas en los individuos sanos (104).

El estudio de *Ogimi et al*, estudia la inmunogenicidad en 49 niños con diferentes enfermedades reumáticas entre las que incluye 23 AIJ y 36 niños sanos. Los tratamientos que reciben son corticoides en la mayoría, uno o varios FAMEs, y solo incluye 1 paciente en tratamiento con biológico (*infiximab*). No encuentra diferencias en cuanto a tasa de

seroconversión entre enfermos y sanos ni en GMT ni en GMR. Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a edad, sexo, diagnóstico, dosis de corticoides o tratamiento inmunosupresor que recibían (105).

En el estudio de Kamakoudi-Tsakalidou *et al* se evalúa la vacunación antigripal en 70 pacientes con enfermedades reumáticas crónicas, entre ellos 49 niños con AIJ, y 5 niños sanos. Encuentran una tasa buena de seroprotección sin registrar diferencias según el regimen de tratamiento que reciben los pacientes (prednisona + 1 FAMEs, prednisona + más de un FAMEs o FAMEs sin prednisona) la actividad de la enfermedad, ni entre pacientes con AIJ y LES. La vacuna no desencadenó brotes de la enfermedad y no se diagnosticaron cuadros gripales en los 6 meses siguientes a la vacunación (106).

Tabla II-17. Estudios de vacunación antigripal que incluyen pacientes con AIJ. Características de los estudios

Artículo	Temporada vacunal. Tipo de vacuna	Metodología de determinación de anticuerpos	Nº pacientes AIJ	Nº Controles	Nº AIJ en tto con biológicos	Tiempo de determinación de respuesta
<i>Malleson et al</i> (103) 1993 Canadá	1991/1992-2008/2009. A/(H1N1)pdm, H3N2,B	HAI	34	13	No especificado	4-6 semanas
<i>Miraglia et al</i> (104) 2011 Brasil	2009. A/(H1N1)pdm	HAI	83	-	No especificado	3semanas
<i>Ogimi et al</i> (105) 2011 Japón	2006-2007 A/(H1N1)pdm, H3N2,B	HAI	23	36	1 infliximab	2-4 semanas
<i>Kamakoudi-Tsakalidou et al</i> (106), 2001 Grecia	1900-2000 A/(H1N1)pdm, H3N2,	HAI	49	5	0	30-38 días

Tabla II-18. Estudios de vacunación antigripal que incluyen pacientes con AIJ. Características de los pacientes

Artículo	Edad media (años)	Vacunación temporada anterior (%)	Tipo AIJ	Actividad enfermedad	Nº pacientes con FAMES	Nº pacientes con corticoides
<i>Malleson et al</i> (103) 1993 Canadá	AIJ: 12.8 Sanos 10.1	AIJ: 11.7%	1 sistémica 17 oligoarticular 6 poliarticular 8 ERA 2 psoriásica	25 AIJ activas	9 FAMES	7
<i>Miraglia et al</i> (104) 2011 Brasil	AIJ: 13	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado	No especificado
<i>Ogimi et al</i> (105) 2011 Japón	Enfermedades reumáticas: 12.1 Sanos 8.6	No especificado	No especificado	No especificado	18 MTX	45
<i>Kamakoudi -Tsakalidou et al</i> (106) 2001 Grecia	Enfermedades reumáticas: 11.6	0%	10 sistémica 8 oligoarticular persistente 11 oligoarticular extendida 13 poliarticular FR - 2 poliarticular FR + 2 psoriásica 3 indiferenciada	16 AIJ activas	29 MTX del grupo de enfermedad reumática (n=70)	57 del grupo de enfermedad reumática (n=70)

AIJ: artritis idiopática juvenil. ET: etanercept. ERA: artritis relacionada con entesitis. FAMES: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos. MTX: metotrexate

Tabla II-19. Estudios de vacunación antigripal que incluyen pacientes con AIJ. Inmunogenicidad y seguridad

Artículo	Tasa seroprotección pre vacunal	Tasa de seroprotección post vacunal	Seguridad. Efectos adversos (EA)
Malleson et al (103) 1993 Canada	AIJ 52 % H1N1 79% H3N2 39% B Sanos 40% H1N1 60% H3N2 40% B	AIJ 100 % H1N1 97% H3N2 97% B Sanos 90% H1N1 90% H3N2 90% B	Locales (enrojecimiento): AIJ 15% Sanos: 8% Sistémicos (fiebre, malestar): AIJ 19%, 46% Sanos 8%, 23% No EA graves
Miraglia et al (104) 2011 Brasil	AIJ: 21.7%	AIJ 85.5% H1N1	Locales AIJ: 1.3% enrojecimiento Sistémicos AIJ: 20% malestar, 0% fiebre No EA graves
Ogimi et al (105) 2011. Japón	No especifica	No especifica	Locales Enfermos: 2% Sanos: 8% No EA graves
Kamakoudi-Tsakalidou et al (106) 2001 Grecia	Enfermedad reumática 30 % H1N1 98% H3N2 51% B	Enfermedad reumática 97 % H1N1 100% H3N2 80% B Sanos 100% H1N1 100% H3N2 100% B	Enfermedad reumática Locales 4.2% Sistémicos 2.8%

El estudio de Toplak *et al* es el único que utiliza la técnica de microneutralización. Compara la respuesta vacunal en 31 pacientes con AIJ frente a 14 niños sanos y los siguen 6 meses para determinar infecciones, actividad de la enfermedad e inmunogenicidad a los 6 meses. En el 13% de los pacientes se produjo un brote de la enfermedad en el mes siguiente a la vacunación pero ninguno de estos pacientes cumplían criterios de inactividad en el momento de la vacunación. En este estudio destacan el alto porcentaje de pacientes que tenían títulos protectores de anticuerpos previo a la vacunación, lo que atribuyen a infecciones en temporadas previas. Tanto en el grupo de sanos como en el de AIJ, en el que analizaron separadamente los que recibían FAMEs, hubo una buena respuesta al mes (tasa de seroprotección y GMT), si bien los 4 pacientes que recibían anti-TNF α no respondieron de forma significativa. Uno de los pacientes que recibía anti-TNF α no desarrolló títulos protectores al mes para H1N1 y para H3N2. Estos 4 pacientes en tratamiento con anti-TNF α era la primera temporada que se vacunaban. A los 6 meses las tasas de seroprotección para los 3 virus fueron superiores al 70% en AIJ y sanos (96).

El estudio de Dell'Era *et al* evalúa una vacuna adyuvada en 60 pacientes con AIJ (30 que recibían FAMES y 30 etanercept) y los compara con 30 niños sanos. Encuentran una menor GMT para H1N1 al mes en el grupo de etanercept en comparación con los sanos y los que recibían FAMES y menor tasa de seroprotección, seroconversión y GMT en el grupo de etanercept para virus B. Los autores concluyen que los pacientes en tratamiento con anti-TNF α pueden no estar protegidos frente a virus B tras la vacunación. Recogen 2 efectos adversos severos en el grupo de AIJ que no especifican (102).

En el estudio de Aikawa *et al* comparan la inmunogenicidad de la vacuna monovalente frente A/H1N1 en 95 niños con AIJ y la comparan con 91 sanos. Encuentran que la seroconversión es menor en el grupo de AIJ que en el de sanos (p 0.008) y menor en la forma poliarticular (p 0.0098). El subtipo de AIJ, la actividad de la enfermedad y el tipo de tratamiento (incluido anti-TNF α) son similares en pacientes en los que hay seroconversión y en los que no la hay. Tras la vacuna no observan empeoramiento de la actividad de la enfermedad. Tampoco encontraron diferencias en inmunogenicidad en función de recibir o no tratamiento inmunosupresor y recibir MTX o anti-TNF α (107).

El estudio de Shinoki *et al* comparan 27 pacientes con AIJs en tratamiento con tocilizumab frente a un grupo de 17 sanos sin encontrar diferencia de respuesta en ambos grupos ni tampoco en función de la duración de administración de tocilizumab (< 2 años vs > 2 años de tratamiento). Cuando comparan la respuesta en pacientes con altas dosis o bajas dosis de prednisolona (>0.2 mg/kg vs < 0.2 mg/kg), tampoco hay diferencias estadísticamente significativas, si bien la respuesta parece ser más baja en pacientes con más dosis de corticoides (108).

El estudio de Carvalho *et al* es uno de los pocos que evalúa las infecciones respiratorias agudas en 2 temporadas, así como la vacunación en 44 individuos con AIJ, siendo las tasas de seroprotección tras la vacuna mayores del 70% para todas las cepas. La respuesta a la vacuna no se vio influenciada por la actividad de la enfermedad, pero los pacientes que recibían anti-TNF presentaron menos seroconversión y seroprotección para H1N1. No hubo diferencias en función de la actividad de la enfermedad ni si recibían corticoides. No se encontraron diferencias en el ACRped 30 tras la vacunación ni se detectaron episodios gripales 6 meses tras la vacunación (88).

El estudio de Woerner *et al* evalúa la inmunogenicidad de la vacuna trivalente durante 2 temporadas en un grupo de 36 niños con enfermedades autoinmunes de los cuales 18 recibían anti TNF (8 en combinación con MTX) y 18 MTX, frente a 16 niños sanos. Concluyen que los pacientes con enfermedades autoinmunes, independientemente del tratamiento que reciben, alcanzan una seroprotección tras la vacuna comparable a la que alcanzan los niños sanos. De los 36 pacientes, 25 eran AIJ, si bien el estudio no especifica qué tipo de AIJ, de los cuales 13 recibían anti-TNF α (8 en combinación con MTX) y 12 MTX en monoterapia)(109).

Tabla II-20. Estudios de vacunación antigripal que incluyen pacientes con AIJ en tratamiento con fármacos biológicos. Características de los estudios

Artículo	Temporada vacunal. Tipo de Vacuna	Metodología de determinación de anticuerpos	Nº pacientes AIJ	Nº Controles	Nº AIJ en tto con biológicos	Tiempo de determinación de respuesta
Toplak et al (96). 2012 Eslovenia	2008/2009 A/(H1N1)pdm, H3N2,B	Micro neutralización	31	14	anti-TNF α 4	1 mes
Dell' Era et al .(102) 2012 Italia	2010/2011- 2008/2009 A/(H1N1)pdm, H3N2,B	HAI	60	30	Etanercept 30	1 mes
Aikawa et al (107) 2013 Brasil	2009 A/(H1N1)pdm	HAI	95	91	anti-TNF α 16	3 semanas
Shinoki et al .(108) 2012 Japón	2007/2008 A/(H1N1)pdm, H3N2,B	HAI	27	17	Tocilizumab 27	4 -7 semanas
Carvalho et al (88) 2013 Brasil	2008 A/(H1N1)pdm, H3N2,B	HAI	44	10	anti-TNF α 5	30-40 días
Woerner et al (109) 2011 Suiza	2007/2008 2008/2009 A/(H1N1)pdm, H3N2,B	HAI	25 (11 otras enfermedades autoinmunes)	16	Anti TNF α 13	4-8 semanas

Tabla II-21. Estudios de vacunación antigripal que incluyen pacientes con AIJ en tratamiento con fármacos biológicos. Características de los pacientes

Artículo	Edad media (años)	Vacunación temporada anterior(%)	Tipo AIJ	Actividad enfermedad	Nº pacientes con FAMEs	Nº pacientes con corticoides
Toplak et al (96) 2012 Eslovenia	AIJ: 11 Sanos:11.9	AIJ: 12.9% Sanos: 21%	2 sistémicas 15 oligoarticular persistente 3 oligoarticular extendida 3 poliarticular FR- 4 psoriásica 4 ERAs	18 AIJ activa	8 MTX 3leflunomida 2sulfasalazina	7
Dell' Era et al(102) 2012 Italia	AIJ con FAME: 8.43 AIJ ET:9.5 Sanos: 9.11	AIJ con FAME 10% AIJ ET 6.7% Sanos 6.7%	No especificado	No especificado	30 MTX o sulfasalazina	No especificado
Aikawa et al (107) 2013 Brasil	AIJ: 14.9 Sanos: 14.6	No especificado	18 sistémicas 24 oligoarticular 12 poliarticular FR+ 33 poliarticullar FR- 8 ERAs	No especificado	47 MTX	5
Shinoki et al(108) 2012 Japón	AIJ: 10.4 Sanos: 10.6	AIJ 96.3% Sanos 11.7%	27 sistémicas	No especificado	Ningún FAMEs	24
Carvalho et al (88) 2013 Brasil	AIJ: 11 Sanos: No especifica	No especifica	7 sistémicas 11 oligoarticular persistente 9 oligoarticular extendida 12 poliarticular FR- 4 poliarticular FR+	25 enfermedad activa	31 MTX o leflunomida	6
Woerner et al(109) 2011 Suiza	Enfermedades reumáticas: 13.75 Sanos: 11.9	No especifica	No especifica	No especifica	18 MTX	7

AIJ: artritis idiopática juvenil. ET: etanercept. ERA: artritis relacionada con entesitis. FAMEs: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos. MTX: metotrexate

Tabla II-22. Estudios de vacunación antigripal que incluyen pacientes con AIJ en tratamiento con fármacos biológicos. Inmunogenicidad y seguridad

Artículo	Tasa seroprotección pre vacunal	Tasa de seroprotección post vacunal	Seguridad. Efectos adversos (EA)
Toplak et al(96) 2012 Eslovenia	AIJ 80 % H1N1 98 % H3N2 60 % B Sanos 80% H1N1 83% H3N2 62% B	AIJ 100% H1N1 100% H3N2 84% B Anti-TNFα 75% H1N1 75% H3N2 100% B Sanos 100% H1N1 100% H3N2 78% B	EA a corto plazo: AIJ 35% Sanos 36% Locales (Dolor en sitio de inyección): AIJ 32% Sanos 21% Sistémicos (Malestar general y cefalea): AIJ 3% Sanos 14% No EA graves
Dell' Era et al(102) 2012 Italia		FAMEs 100% H1N1 100% H3N2 83.3% B Etanercept 100% H1N1 100% H3N2 30% B Sanos 100% H1N1 100% H3N2 93.3% B	Locales: FAMEs 43.3% Etanercept 36.7% Sanos 40% Sistémicos: FAMEs 30% Etanercept 26.7% Sanos 26.7% EA severos: FAMEs 3.3% Etanercept 3.3%
Aikawa et al (107) 2013 Brasil	AIJ 20% H1N1 Anti TNF 18.8% H1N1 Sanos 20.9% H1N1	AIJ 88.4% H1N1 anti-TNFα 100% H1N1 Sanos 95.6% H1N1	Locales (Dolor): AIJ 21.1% Sanos 23.1% No EA graves
Shinoki et al.(108) 2012 Japón	AIJ 44.4% H1N1 74.4% H3N2 25.9% B Sanos 29.4% H1N1 82.4% H3N2 29.4% B	AIJ 88.9% H1N1 85.2% H3N2 40.7% B Sanos 76.5% H1N1 100% H3N2 35.3% B	Locales: AIJ 14.8% Sanos 0% No EA graves
Carvalho et al(88) 2013 Brasil	AIJ 48.8 % H1N1 46.5 % H3N2 46.5 % B Sanos 70% H1N1 60% H3N2 50% B	AIJ 100% H1N1 91% H3N2 95% B Anti TNFα 60% H1N1 100% H3N2 80% B Sanos 100% H1N1 80% H3N2 100% B	Dolor local AIJ 13.6% Sanos 10% Otros cambios locales AIJ 4.5% Sanos 10%
Woerner et al(109) 2011 Suiza	Grupo ER para ≥ 2 cepas: 42% 2007//2008 33% 2008/2009 Sanos para ≥ 2 cepas 30% 2007//2008 50% 2008/2009	Grupo ER para ≥ 2 cepas: 87% 2007//2008 73% 2008/2009 Sanos para ≥ 2 cepas 90% 2007//2008 83% 2008/2009	Locales Grupo ER: 14% Sanos 13% Sistémicos Grupo ER: 12% Sanos: 7%

ER: enfermedad reumática EA: efectos adversos. FAMEs: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

Hasta el momento no se ha publicado ningún estudio que evalúe la eficacia y seguridad de la vacuna antigripal en pacientes con AIJ tratados con anti IL-1. Solo hay un estudio en que vacunan de DTP a 3 pacientes con síndrome de Hiper Ig D en tratamiento con anakinra con una buena respuesta (110) y un estudio que evalúa la inmunogenicidad de la vacuna de la gripe en 25 adultos sanos que reciben una dosis de canakinumab y lo comparan con 26 controles que no lo reciben, siendo similar la respuesta a la vacuna en ambos grupos (111).

8. Vacunación antigripal en otras enfermedades reumáticas

- **En niños**

Cuatro estudios incluyen pacientes con LES juvenil y muestran, en general, menor respuesta en pacientes que en sanos. En el estudio de Campos et al (112) incluyen 118 pacientes con LES juvenil y 102 controles sanos, y encuentran menores tasas de seroprotección, seroconversión y GMT en enfermos que en niños sanos lo cual asocian a un mayor índice de actividad de la enfermedad y a recibir una mayor dosis de corticoides (100)(113).

En dermatomiositis juvenil, dos estudios registraron menores tasas de seroconversión en pacientes que en sanos, y también se relacionó con el uso de corticoides (113).

En un estudio que compara 11 pacientes con esclerodermia juvenil con controles sanos no encuentran diferencias en inmunogenicidad en ambos grupos (106).

En los dos estudios que incluyen vasculitis primarias encuentran menores tasas de seroconversión en pacientes que en controles (106) (109).

- **En adultos**

Aunque no se conoce la incidencia exacta de la gripe en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes, la vacunación antigripal ha demostrado disminuir los ingresos por gripe y la mortalidad en estos pacientes. En 2010 EULAR recomienda firmemente la vacunación antigripal a todos los pacientes adultos con enfermedades reumáticas (114).

Los efectos secundarios en enfermos son similares a los registrados en pacientes sanos.

En las enfermedades reumáticas en adultos, dosis bajas de corticoides (menos de 10mg/día), FAMEs, anti TNF y tocilizumab parecen tener mínima o ninguna influencia en la inmunogenicidad de la vacuna antigripal.

Hay 2 estudios en los que la inmunogenicidad en aquellos pacientes tratados con tocilizumab fue similar a la de los controles sanos.

En la mayoría de estudios en los que evalúa la vacuna en pacientes con anti TNF la respuesta es similar a la de los controles sanos, y en aquellos estudios en los que los títulos que se detectan son menores que en los controles sanos, se alcanzan títulos protectores.

En cuanto a los FAMEs algunos estudios demuestran que disminuyen la respuesta a la vacuna y en otros que no se afecta la respuesta.

Las dosis altas de corticoides, abatacept y rituximab si disminuyen la respuesta inmune a la vacuna (115)(116).

JUSTIFICACIÓN

III. JUSTIFICACIÓN

Los niños con enfermedades reumatológicas tienen un riesgo potencial de sufrir infecciones debido, no sólo a su enfermedad de base, sino también a los tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores que reciben.

La seguridad y eficacia de las vacunas en los pacientes con enfermedades reumáticas que reciben estos tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador ha sido cuestionada durante años. Con la comercialización de nuevas terapias surgen nuevos interrogantes, existiendo en la actualidad pocos datos en la literatura sobre seguridad y eficacia en este grupo de pacientes con enfermedades autoinmunes y menos aún en la población pediátrica.

Durante mucho tiempo se han extrapolado las recomendaciones hechas para otras enfermedades crónicas. Recientemente EULAR ha publicado unas recomendaciones para vacunación en adultos y niños con enfermedades reumatológicas basadas en la literatura existente. Según lo publicado, en estos pacientes las vacunas parecen ser seguras, efectivas y su administración no desencadena brotes de enfermedad (84)(99).

En general se recomienda la vacuna antigripal a todos los niños entre 6 meses y 18 años con enfermedades crónicas. Como ya hemos comentado son muy pocos los estudios específicos en niños con enfermedades reumatológicas, algunos con escaso número de pacientes y que incluyen patologías reumáticas diferentes. No hay evidencia de que los niños con AIJ tengan mayor riesgo de desarrollar una gripe grave o complicaciones secundarias (bronquitis, neumonías, otitis, meningitis), si bien una infección intercurrente en un paciente con patología reumática de base puede plantear varios problemas:

- Obliga a hacer un diagnóstico diferencial brote de la enfermedad de base versus infección intercurrente
- Dificultad en el diagnóstico de una infección ya que algunos tratamientos que reciben estos pacientes pueden enmascarar o atenuar los síntomas habituales de presentación
- Puede provocar un brote de su enfermedad secundario a la infección

- En muchos casos obliga a suspender los tratamientos de base de la enfermedad, lo cual también aumenta el riesgo de descompensación de su proceso reumático
- En muchas ocasiones se sobretrata a estos pacientes con antibióticos de amplio espectro y/o se realizan hospitalizaciones y pruebas complementarias innecesarias ante la sospecha de infección grave
- Aumento de la tasa de absentismo escolar de los pacientes y laboral de sus padres y cuidadores el cual se añade al ya existente por sus revisiones rutinarias y descompensaciones de su enfermedad

La AIJ es una enfermedad heterogénea cuyo tratamiento ha evolucionado en los últimos años con un crecimiento exponencial del arsenal terapéutico disponible. Existen hasta la fecha muy pocos estudios que evalúen la eficacia y la seguridad de la vacuna antigripal en esta población y que la evalúe en función de los tratamientos que reciben, incluyendo los más recientes, entre los que se encuentran los tratamientos biológicos.

En la mayoría de estudios publicados se evalúa la inmunogenicidad de la vacuna antigripal utilizando la técnica de inhibición por hemaglutinación (HAI) que mide niveles de anticuerpos pero no su funcionalidad frente al virus. Se han desarrollado nuevas técnicas más laboriosas que permiten detectar títulos bajos de anticuerpos y aquellos anticuerpos capaces de neutralizar el virus, resultando estas técnicas más específicas y sensibles.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

IV. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

H1: La vacunación antigripal es inmunógena y segura en pacientes con AIJ.

H2: Puede haber diferencias en cuanto a inmunogenicidad y seguridad de la vacunación antigripal en los pacientes con AIJ en función de los tratamientos que reciben dichos pacientes.

2. Objetivos

Primario: Evaluar la inmunogenicidad de la vacuna antigripal en pacientes con AIJ

Secundarios:

- 1- Evaluar si existen diferencias en inmunogenicidad entre pacientes con AIJ e individuos sanos con similares condiciones epidemiológicas.
- 2- Estudiar si existen diferencias en cuanto a inmunogenicidad, seguridad y eficacia en los pacientes que reciben tratamientos biológicos en relación a pacientes que no los reciben
- 3- Describir los efectos secundarios relacionados con la vacunación en pacientes con AIJ
- 4- Analizar la tasa de infección por gripe en niños con AIJ 6 meses tras la vacunación y compararla con la tasa de individuos sanos vacunados

MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y METODOS

1. Diseño

Estudio analítico, observacional, prospectivo de cohortes en pacientes con AIJ e individuos sanos

2. Pacientes

2.1. Población diana

Pacientes con AIJ.

2.2. Población de estudio

2.2.1. Casos

Pacientes diagnosticados de AIJ según ILAR (4) con edades comprendidas entre 1 y 18 años y que son atendidos en la consulta de Reumatología pediátrica del Hospital Virgen del Rocío durante las temporadas de vacunación de gripe 2013/2014 y 2014/2015. Los casos se seleccionaron de forma consecutiva entre los pacientes con diagnóstico de AIJ que asistieron a las visitas de revisión rutinarias en las 2 temporadas del estudio siempre que cumpliesen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Durante la campaña de vacunación 2013/2014 se ofreció participar a los pacientes en tratamiento con anakinra o tocilizumab por ser pacientes con un control más estrecho. Este grupo formó parte del estudio piloto. Posteriormente, durante la temporada 2014/2015

se ofreció la participación a todos los pacientes diagnosticados de AIJ que acudían a la consulta durante el periodo de inclusión

a. Muestra de estudio

Criterios de inclusión

- Niños ≥ 1 y ≤ 18 años.
- Con diagnóstico de AIJ según los criterios de ILAR, activos o en remisión, independientemente del tiempo de seguimiento, actividad de la enfermedad y tratamiento que recibían.
- Sus representantes legales, o los propios participantes, si eran mayores de 12 años, firmaran el consentimiento informado de participación en el estudio.

Criterios de exclusión

- Contraindicación de vacuna antigripal (reacción anafiláctica a vacuna previa o a huevo, infección aguda que provoque fiebre mayor de 38°C en el momento de la vacunación, historia de enfermedad desmielinizante)
- No otorgar consentimiento informado
- Dificultad de seguimiento o no accesibilidad al hospital

2.2.2. Controles

a. Muestra de estudio

Los sujetos sanos han sido reclutados en las consultas de Reumatología pediátrica del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla durante el periodo de estudio y son familiares, preferentemente hermanos de los pacientes reclutados.

Criterios de inclusión

- Niños ≥ 1 y ≤ 18 años
- Individuos sanos
- Firma del consentimiento informado de participación en este estudio por los representantes legales o los propios participantes (si ≥ 12 años)

Criterios de exclusión

- Padecer cualquier tipo de enfermedad crónica
- No otorgar consentimiento
- Contraindicación de vacuna antigripal (reacción anafiláctica a vacuna previa o a huevo, infección aguda que provoque fiebre mayor de 38°C en el momento de la vacunación o historia de enfermedad desmielinizante)

3. Periodo de estudio

Campaña vacunación antigripal 2013/2014

- Periodo inclusión: 15 Octubre 2013-15 Diciembre 2013
- Periodo de estudio 15 Octubre 2013-15 Diciembre 2014

Campaña vacunación antigripal: 2014/2015

- Periodo inclusión: 15 octubre 2014-15 Diciembre 2014
- Periodo de estudio: 15 Octubre 2014-15 Diciembre 2015

4. Lugar de realización del estudio

Los pacientes se reclutaron consecutivamente en la consulta de Reumatología pediátrica del Hospital Infantil Virgen del Rocío de Sevilla. Nuestro centro es un hospital pediátrico de tercer nivel y centro de referencia para la provincia de Sevilla y Huelva. Dentro de la provincia de Sevilla atiende a una población pediátrica de referencia de 141.138 niños menores de 16 años y tiene en seguimiento activo alrededor de 150 pacientes con AIJ. La Unidad de Reumatología pediátrica, que pertenece a la sección de Infectología, Reumatología e Inmunodeficiencias del Hospital, está compuesta actualmente por 2 pediatras especialistas en Reumatología pediátrica, aunque durante el periodo de estudio sólo había un facultativo atendiendo a estos pacientes. La determinación de anticuerpos por microneutralización se llevó a cabo en el Instituto de Biomedicina (IBIS) de Sevilla donde existe un equipo de investigación, coordinado por la Dra. Pilar Pérez Romero con una amplia experiencia en este campo (119)(120)(121).

5. Protocolo de estudio

5.1. Evaluación basal

Durante las visitas rutinarias de los pacientes a la consulta de Reumatología pediátrica que coincidieron con la campaña de vacunación antigripal de cada temporada, la reumatóloga pediátrica que los atendía les explicaba el estudio y les ofrecía participar. Si aceptaban, se les ofrecía participar a sus hermanos como grupo control. Una vez firmado el consentimiento y asentimiento por los padres y pacientes mayores de 12 años, respectivamente, la pediatra recogía los datos basales (anexo 5), procedía a la exploración para poder calcular el JADAS basal (anexo 4) y se les entregaba el cuestionario CHAQ para cumplimentar (anexo 3). Posteriormente acudían a consulta de extracciones para realizar la analítica basal que servía a su vez de analítica rutinaria de control. De forma simultánea, la enfermera procedía a la vacunación antigripal tras la extracción de sangre. Los pacientes en tratamiento con tocilizumab iv lo reciben en el Hospital de día y este procedimiento lo realizaba la enfermera de dicho servicio previo a la administración del tratamiento. Si el paciente era menor de 9 años y era la primera vez que recibía la vacuna se citaba para la segunda dosis vacunal.

Posteriormente se procedía a darles una cita en consulta para el control postvacunación (Tpv). Este se realizó entre las 4 y 6 semanas tras la administración de la última dosis vacunal.

5.2. Evaluación postvacunación (Tpv)

En esta visita se evaluaba de nuevo al paciente, y se rellenaban los datos de la “hoja de datos Tpv” (anexo 6) en la que se incluían los datos referentes a efectos secundarios tras la vacunación preguntados explícitamente al paciente y sus tutores. Se exploraba de nuevo al paciente para calcular el JADAS (anexo 4) y se entregaba un cuestionario CHAQ. Posteriormente, ese mismo día, se procedía a la extracción de la analítica.

Se les entregaba y explicaba el cuestionario para recogida de síntomas que pudieran suceder desde la primera dosis de vacunación hasta 6 meses tras la vacunación (“hoja de recogida datos 6 meses”) (anexo 7). Los episodios entre la primera dosis de vacunación y la fecha Tpv se recogieron de forma retrospectiva.

5.3. Evaluación 6 meses

El paciente continuaba posteriormente con sus visitas rutinarias, programándose una a los 6 meses tras la última dosis de vacuna. En dicha visita se le solicitaba la “hoja de datos 6 meses” (anexo 7).

5.4. Evaluación 12 meses

A los pacientes incluidos en el estudio que acudieron en visita rutinaria durante la siguiente temporada de vacunación (15 Octubre 2015-15 Diciembre 2015) y aún no habían recibido la vacuna de esta nueva temporada, se procedió a extraerles muestra de sangre para estudio de inmunogenicidad, junto con la analítica rutinaria. Se recogieron” datos a los 12 meses” (anexo 8), se calculó JADAS en este momento y se entregó cuestionario CHAQ.

Las muestras para la determinación de anticuerpo fueron centrifugadas y tras obtener el suero se almacenó a -80° en el IBIS para la posterior determinación. El resto de las muestras se procesaron en el laboratorio del Hospital de forma rutinaria.

6. Variables

6.1. Controles

Se realizaron controles clínicos y analíticos en 4 momentos diferentes: basal y a las 4-6 semanas (Tpv), 6 meses y al año de completar la vacunación (previo a la temporada siguiente).

En cada uno de estos momentos el paciente fue revisado en la consulta, se realizó control analítico y el médico cumplimentó una hoja recogida de datos (anexos 5-8).

En los pacientes que recibieron 2 dosis de vacuna se tomó como momento basal la fecha de la primera dosis y se consideró el Tpv a las 4-6 semanas de la segunda dosis.

6.2. Variables de desenlace primarias

Títulos de anticuerpos: Se determinaron en el momento basal, Tpv y al año.

6.3. Variables de desenlace secundarias

- **Tasa de seroprotección**

Porcentaje de sujetos que presentan título de anticuerpos $\geq 1:40$.

Se determinaron en el momento basal, Tpv y al año.

- **Tasa de seroconversión**

Porcentaje de sujetos con un aumento de cuatro veces el título de anticuerpos respecto al basal, para pacientes con un título positivo prevacunación ($>1/10$).

Para pacientes con un título negativo prevacunación (título de anticuerpos $< 1:10$), se consideró seroconversión cuando se alcanzó un título postvacunación $>1/40$. Se calculó en el momento Tpv respecto al momento basal.

- **Geometric mean titers (GMT):** media geométrica del título de anticuerpos

en el grupo de individuos vacunados. Se determinó basal y Tpv.

Si tenemos “n” muestras de títulos de anticuerpos (M_1, M_2, \dots, M_n) el GMT sería igual a la raíz “n” de la multiplicación de las muestras (120).

$$GMT = \sqrt[n]{M_1 \times M_2 \times M_3 \times \dots \times M_n}$$

ó se podría expresar también como:

$$GMT = (M1 \times M2 \times M3 \times \dots \times Mn)^{1/n}$$

- **Geometric mean ratio (GMR)**

Es el estadístico estándar para comparar la inmunogenicidad entre dos grupos. Se calculó mediante el cociente: GMT Tpv/GMT basal (120).

$$GMR = \frac{GMT\ g.\ experimental}{GMT\ g.\ control}$$

6.4. Otras variables

6.4.1. Variables epidemiológicas

1. Nombre, apellidos y teléfono
2. Número de historia
3. Fecha de inclusión del paciente
4. Sexo: varón o mujer
5. Fecha de nacimiento
6. Fecha de vacunación
7. N° de dosis de vacuna recibidas
8. Fecha de 2ª dosis de vacuna, si la hubo
9. Vacunación antigripal en campaña previa: si/no
10. N° conviventes
11. N° de conviventes que se vacunaron de gripe en la campaña previa al estudio

6.4.2. Variables clínicas basales

1. Categoría de AIJ (sistémica, poliarticular FR positivo/negativo, oligoarticular persistente/extendida, psoriásica, artritis-entesitis)
2. Fecha de diagnóstico de la AIJ
3. Enfermedades concomitantes
4. Existencia uveítis en su evolución: si/no
5. Escala visual analógica (VAS) de bienestar valorado por el paciente/padres (0-10 cm)
6. VAS de la actividad de la enfermedad evaluada por el médico (0-10 cm)
7. Número de articulaciones dolorosas (NAD) 0-71
8. Número de articulaciones tumefactas (NAT) 0-71
9. Número de articulaciones limitadas (NAL) 0-71
10. Número de articulaciones activas (NAL) 0-71
11. CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*): 0-3. Es una medida específica de enfermedad sobre el estado funcional que comprende dos índices, discapacidad y falta de confort. Fue cumplimentado por niños mayores de 9 años o los padres en menores de esta edad. Ha demostrado su utilidad en pacientes de 1-19 años (anexo 3)
12. JADAS 71 (*Juvenile arthritis disease activity score*): 0-101 (anexo 4)(35)
13. Brote: si/no
14. Actividad: inactividad/leve/moderada/alta
15. Tiempo de evolución de la enfermedad (desde el diagnóstico hasta el momento de la vacunación)
16. Tratamiento que recibe en la actualidad: Ninguno/FAMEs/biológico monoterapia/biológico+FAMEs
17. Tipo de biológico
18. Corticoides sistémicos: si/no
19. Dosis de tratamiento (mg/kg/día), vía de administración y pauta (diaria, cada 48h, cada 72 horas, semanal, quincenal, cada 3 semanas, cada 4 semanas)
20. Dosis de MTX o tratamiento biológico: estandar o pauta de desescalado (menor de la recomendada en ficha técnica para tratamiento)

21. Fecha de inicio del tratamiento biológico
22. Tiempo de tratamiento con fármaco biológico (desde el inicio del tratamiento hasta el momento de la vacunación)

6.4.3. Variables clínicas Tpv

1. Escala visual analógica (VAS) de bienestar valorado por el paciente/padres (0-10 cm)
2. VAS de la actividad de la enfermedad evaluada por el médico (0-10 cm)
3. Número de articulaciones dolorosas (NAD) 0-71
4. Número de articulaciones tumefactas (NAT) 0-71
5. Número de articulaciones limitadas (NAL) 0-71
6. Número de articulaciones activas (NAL) 0-71
7. CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*): 0-3. Es una medida específica de enfermedad sobre el estado funcional que comprende dos índices, discapacidad y falta de confort. Fue cumplimentado por niños mayores de 9 años o los padres en menores de esta edad. Ha demostrado su utilidad en pacientes de 1-19 años (anexo 3)
8. JADAS 71 (*Juvenile arthritis disease activity score*): 0-101 (anexo 4) (35)
9. Brote: si/no
10. Actividad: inactividad/leve/moderada/alta
11. Tratamiento que recibe en la actualidad: Ninguno/FAMES/biológico monoterapia/biológico+FAMES
12. Tipo de biológico
13. Corticoides sistémicos: si/no
14. Dosis de tratamiento (mg/kg/día), vía de administración y pauta (diaria, cada 48h, cada 72 horas, semanal, quincenal, cada 3 semanas, cada 4 semanas)
15. Dosis de MTX o tratamiento biológico: estandar o pauta de desescalado (menor de la recomendada en ficha técnica para tratamiento)
16. Efectos secundarios a la vacuna
 - Reacción local tras la vacuna: si/no
 - Tipo de reacción local (describir)

- Reacción sistémica tras la vacuna: si/no
- Tipo de reacción sistémica
- Reacción grave: si/no
- Tipo de reacción grave

6.4.4. Variables clínicas 6 meses

Mediante cuestionario entregado a los padres, se recogen los procesos febriles/infecciones que suceden 6 meses tras la vacunación de la gripe

1. n° de procesos febriles (fiebre $\geq 38^{\circ}$ C)
2. n° de días con fiebre $\geq 38^{\circ}$ C
3. n° de procesos con síntomas respiratorios (tos, rinorrea, sibilancias)
4. n° de cuadros gripales diagnosticados clínicamente por un médico o a juicio del pediatra reumatólogo. Se definió caso de gripe a la aparición súbita de los síntomas: fiebre $\geq 38^{\circ}$ y síntomas respiratorios (tos, dolor de garganta y/o disnea) en ausencia de otra sospecha diagnóstica.
5. n° de días que el niño recibe tratamiento antibiótico
6. n° de días que el niño falta la colegio por la infección
7. n° de días que el padre o la madre faltan al trabajo por la infección,
8. necesidad de ingreso por la infección: si/no

6.4.5. Variables clínicas al año

1. Escala visual analógica (VAS) de bienestar valorado por el paciente/padres (0-10 cm)
2. VAS de la actividad de la enfermedad evaluada por el médico (0-10 cm)
3. Número de articulaciones dolorosas (NAD) 0-71
4. Número de articulaciones tumefactas (NAT) 0-71
5. Número de articulaciones limitadas (NAL) 0-71
6. Número de articulaciones activas (NAL) 0-71
7. CHAQ (*Childhood Health Assessment Questionnaire*): 0-3. Es una medida específica de enfermedad sobre el estado funcional que comprende dos índices, discapacidad y falta de confort. Fue cumplimentado por niños

mayores de 9 años o los padres en menores de esta edad. Ha demostrado su utilidad en pacientes de 1-19 años (anexo 3)

8. JADAS 71 (*Juvenile arthritis disease activity score*):0-101 (35)(anexo 4)
9. Brote: si/no
10. Actividad: inactividad/leve/moderada/alta
11. Tratamiento que recibe en la actualidad: Ninguno/FAMEs /Biologico monoterapia/biológico+FAME
12. Tipo de biológico
13. Corticoides sistémicos: si/no
14. Dosis de tratamiento (mg/kg/día), vía de administración y pauta (diaria, cada 48h, cada 72 horas, semanal, quincenal, cada 3 semanas, cada 4 semanas)
15. Dosis de MTX o tratamiento biológico: estándar o pauta de desescalado (menor de la recomendada en ficha técnica para tratamiento)

6.4.6. Variables de laboratorio basales

1. FR (UI)
2. ANA (título)

Los ANA se determinan en nuestro laboratorio mediante ELISA, considerando negativos los títulos menores de 1/160
3. Los anticuerpos antifosfolípidos que se determinan en nuestro laboratorio son
 - Anticoagulante lúpico (test de Exner y Russel)
 - Anticuerpos anticardiolipina (Ig G e Ig M)
 - Anti b2 glicoproteína (Ig G e Ig M)
4. Inmunoglobulinas (IG)

Los niveles de IgG normales en mg/dl según edades son

 - 2-6 años: 400-1.100
 - 7-12 años: 600-1230
 - Adultos: 700-1600
5. Leucocitos ($10^9/L$)

6. Neutrófilos($10^9/L$)
7. Linfocitos($10^9/L$)
8. Plaquetas($10^9/L$)
9. Hemoglobina (g/L) (Hb)
10. VSG (mm en la 1ª hora)

6.4.7. Variables de laboratorio Tpv, 6 meses y al año

1. Leucocitos ($10^9/L$)
2. Neutrófilos($10^9/L$)
3. Linfocitos($10^9/L$)
4. Plaquetas($10^9/L$)
5. Hemoglobina (g/L)
6. VSG(mm en la 1ª hora)

7. Vacunación

Los pacientes menores de 9 años no vacunados en temporada anterior recibieron 2 dosis de vacuna anual de la gripe separadas por 1 mes, según ficha técnica. El resto recibió una sola dosis de la vacuna correspondiente a la temporada

Los pacientes recibieron la vacuna trivalente de virus fraccionados, inactivados, sin adyuvante (**Vaxigrip Sanofi Pasterur-MSD**) conteniendo las siguientes cepas:

Temporada 2013-2014:

- cepa derivada de A/California/7/2009 (H1N1)pmd09
- cepa similar a A/Victoria/361/2011 (H3N2) derivada de A/Texas/50/2012,
- B/Massachussets/02/2012

Temporada 2014-2015:

- cepa derivada de a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09,

- cepa derivada de A/Texas/50/2012(H3N2),
- B/Massachusetts/02/2012.

8. Definiciones

8.1. Técnica de microneutralización

La determinación de anticuerpos específicos frente los antígenos de gripe A H1N1, A H2N3 y B se realizó mediante la **técnica de Microneutralización** en el momento basal, Tpv y al año.

La técnica de microneutralización se basa en la capacidad de los anticuerpos neutralizantes del suero de inhibir la actividad citopática que poseen los virus influenza sobre células Madin-Darby de Canine Kidney (MDCK). Diluciones seriadas del suero problema previamente inactivados por calor son incubadas con una cantidad estándar de virus de referencia (100 TCID₅₀ / 50 µL), representativos de los virus de la gripe estacional contenidos en la vacuna del estudio (los virus fueron cedidos por el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III). Posteriormente se añaden células MDCK y tras una incubación a 37 °C durante toda la noche se fijan con acetona al 80%. La presencia del virus intracelular se detecta mediante un ELISA, utilizando un anticuerpo monoclonal específico frente a la nucleoproteína de los virus A y B correspondientes con las cepas estacionales contenidas en las vacunas del estudio (Antibodyshop-BioPorto Diagnostics A/S, Gentofte, Denmark), seguido de un anticuerpo secundario anti-ratón conjugado a la enzima peroxidasa (Sigma-Aldrich Buchs, Switzerland) para la detección colorimétrica. El título final de anticuerpos neutralizantes se determina mediante la lectura de la densidad óptica entre las células con y sin infección (con y sin neutralización). El título neutralizante al 50% (NT50) para cada muestra se calcula como sigue: $NT50 = 5 \times 2^{(N/2 + 0.5)}$, donde N es el número total de pocillos en el

que se ha producido la neutralización. Los títulos por debajo del límite de detección (<1:5) se han considerado como título de 1:5 y los mayores de 1:1256 como 1:1256 (119).

8.2. JADAS

Para evaluar la actividad de la enfermedad, con los datos procedentes de la exploración y la analítica se calculó el Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) versión 71 en cada una de las 4 visitas (basal, Tpv, 6 meses y al año) (anexo 4). Este índice fue establecido por Consolaro *et al* (35).

8.3. Actividad

Para valorar la actividad se utilizaron los cortes de Consolaro *et al* (36)(37) (Tabla V-1). Las AIJ de inicio sistémico se evaluó como poliartritis y las artritis entesitis en función del número de articulaciones afectadas durante su evolución (≤ 4 oligoartritis y >4 poliartritis).

Tabla V-1: Grados de actividad de la enfermedad en función de la puntuación en JADAS71

	Oligoartritis	Poliartritis
Enfermedad inactiva	≤ 1	≤ 1
Baja actividad	1.1-2	1.1-3.8
Moderada actividad	2.1-4.2	3.9-10.5
Alta actividad	>4.2	>10.5

Adaptado de Consolaro *et al. Pediatric Rheumatology* (2016) 14:23

8.4. Brote

Se definió como un empeoramiento del 40% en al menos 2 parámetros ACR pediátricos de actividad sin una mejoría simultánea del 30% o más en el resto de los parámetros ACR pediátricos (nº de articulaciones activas, nº de articulaciones limitadas, valoración de actividad del médico mediante VAS, valoración de bien estar del paciente mediante VAS, CHAQ y VSG) (40).

8.5. Efectos adversos

Los efectos adversos que pueden suceder tras la vacunación están definidos por la OMS en el, Global Vaccine Safety Initiative (GVSI). Son cualquier evento médico adverso que sigue a la vacunación y que necesariamente no tiene una relación causal con el uso de la vacuna. Pueden ser signos, síntomas, hallazgos de laboratorio o enfermedad.

Un efecto secundario grave se define como aquel que produce muerte o amenaza para la vida, requiere hospitalización o prolongación de una hospitalización existente, que da lugar a incapacidad persistente o significativa, que produce una anomalía congénita o que requiere de intervención para prevenir incapacidad permanente o daño (95).

Dado que en la definición de la OMS no se establece temporalidad, salvo que sea posterior a la vacuna, hemos definido efectos secundarios sistémicos o locales relacionados con la vacuna aquellos que ocurrieron hasta 7 días posteriores a la vacunación, ya que la mayoría de efectos ocurren en las primeras 72 horas tras la vacunación y en algunas ocasiones hasta 7 días después (94).

Los procesos febriles o cuadros catarrales que ocurrieron entre 7 días y 6 meses tras la vacuna se interpretaron como procesos infecciosos, si bien se registraron efectos secundarios graves durante los 6 meses posteriores a la vacunación.

9. Aspectos éticos y de confidencialidad

El estudio ha sido aprobado por el comité ético de investigaciones clínicas (CEIC) del Hospital Virgen del Rocío (anexo 9). Todos los padres o tutores firmaron su consentimiento informado y todos los pacientes de 12 años o más firmaron el asentimiento informado (anexos 1 y 2).

Los datos han sido tratados de forma confidencial en todo momento dentro del entorno hospitalario por el investigador principal de este estudio. La base de datos construida con los datos de los pacientes se mantuvo en todo momento en el hospital con carácter confidencial y se disociaron los datos clínicos de los identificativos.

10. Análisis estadístico

En primer lugar se llevó a cabo un estudio descriptivo de las variables del estudio. Para ello se utilizaron las frecuencias absolutas y porcentaje en el caso de las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se resumieron mediante la media y la desviación estándar (DE), así como el rango (mínimo y máximo) o la mediana (p50) y rango intercuartílico (p25-p75), dependiendo del grado de asimetría de las mismas.

Se realizó la comprobación de normalidad mediante el test de Shapiro-Wilk ($n < 50$) y se analizó la homogeneidad mediante el test de Levene.

Para determinar los factores asociados a la seroconversión y la seroprotección se realizó un análisis bivalente, utilizándose el test de Chi-cuadrado de Pearson o la corrección de Fisher para las variables cualitativas. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizó la T de Student o la prueba de U-Mann-Whitney, según las variables siguieran o no una distribución normal. Para el análisis de la variable GMT fue necesaria la transformación logarítmica de los títulos de anticuerpos obtenidos para poder realizar posteriormente la comparación de medias geométricas a través de la técnica T de Student para medidas independientes. El hecho de que los títulos sean múltiplos unos de otros (1/40, 1/80, 1/160...), implica que los logaritmos de las concentraciones incrementaran aritméticamente, por lo cual la media aritmética de los logaritmos, sería la media geométrica logarítmica (120):

$$\log GMT = \frac{(\log M1 + \log M2 + \log M3 + \dots + \log Mn)}{n}$$

El nivel de significación estadística, se estableció en $p < 0.05$.

Los datos se analizaron con el software IBM® SPSS® Statistics 19.

RESULTADOS

VI. RESULTADOS

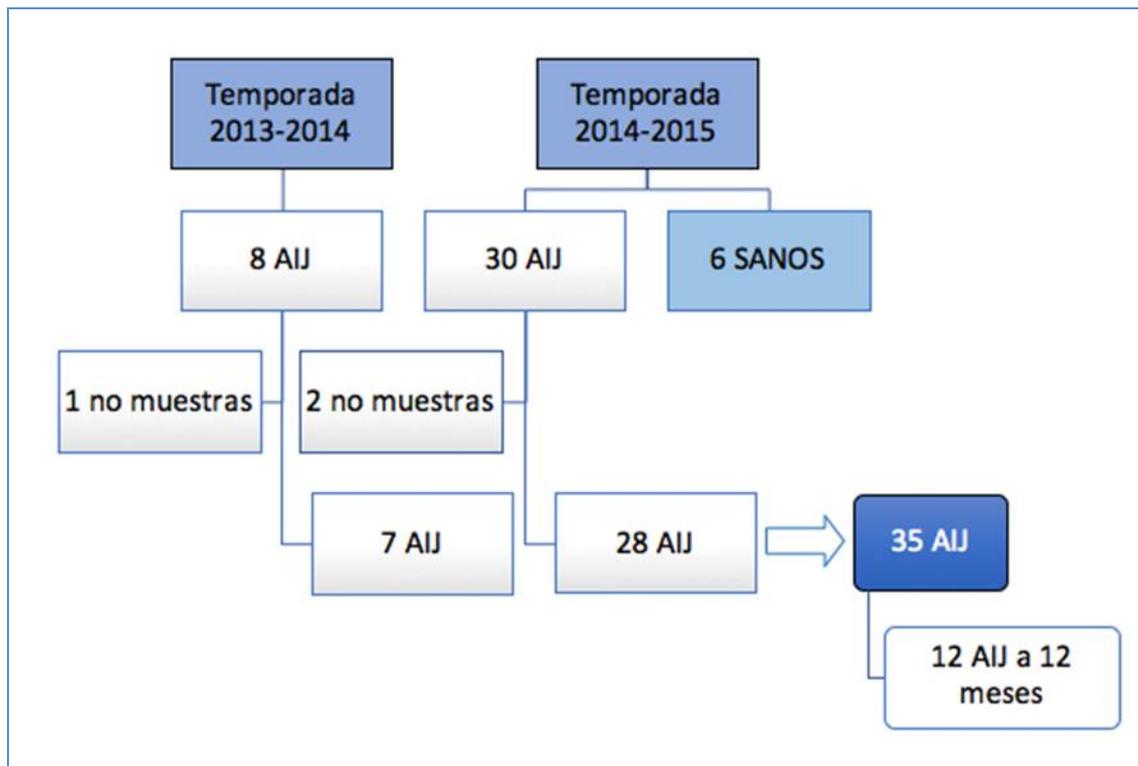
Durante la primera temporada (2013-2014) se incluyeron 8 pacientes con AIJ en tratamiento con anakinra o tocilizumab. Uno se excluyó por no obtener muestras de sangre en los 2 momentos establecidos (basal y Tpv).

Durante la segunda temporada (2014-2015) se incluyeron 30 niños con AIJ y 6 sanos, de los cuales 5 eran hermanos de los pacientes y uno primo hermano de una paciente con AIJs. Dos pacientes se excluyeron por no disponer de muestras de sangre en los 2 momentos establecidos (basa y Tpv). Ningún paciente se incluyó en las dos temporadas.

Por tanto, en total se reclutaron 41 niños, 6 sanos y 35 con AIJ. No obstante, sólo se pudo obtener muestra al año para determinación de anticuerpos en 12 niños con AIJ. El flujo de inclusión de pacientes se detalla en la Figura VI.1

En la temporada 2015-2016 no se pudieron incluir pacientes porque se produjeron cambios en la vacuna de esta temporada y no se disponía de los nuevos virus para la técnica de microneutralización.

Figura VI.1: Flujo de inclusión de los pacientes



De los 5 pacientes incluidos en el estudio menores de 9 años y no vacunados la temporada anterior, 3 recibieron 2 dosis de vacuna y uno sólo una dosis, por estar muy próximo a los 9 años.

1. Características epidemiológicas

La edad media del total de niños incluidos fue de 10.1 años (rango 3.1-16.9) en el momento de la vacunación, con predominio de mujeres. Destaca que un elevado porcentaje de niños se habían vacunado el año anterior (58.5%), lo cual contrasta con un bajo número de convivientes vacunados la temporada previa (Tabla VI-1). La media de días que transcurrieron entre la vacunación y la extracción Tpv fue de 39.9 días.

Tabla VI-1: Características demográficas y epidemiológicas de toda la muestra

VARIABLE	TOTAL NIÑOS (n=41)
Sexo mujer, n (%)	27(65.9%)
Edad (años) en el momento de vacunación, media (DE)	10.1 (3.59)
Vacunación el año anterior, n (%)	24 (58.5%)
Nº convivientes, media(rango)	3.34 (1-5)
Nº convivientes que se vacuna, media (rango)	1 (0-4)
Tº entre vacuna y Tpv (días),mediana (RIQ)	38 (31.5-43)

En la Tabla VI-2

Tabla VI-3 se exponen las características demográficas y epidemiológicas del grupo de AIJ y del grupo de sanos, así como del grupo de AIJ con tratamiento biológico versus los pacientes AIJ que no recibían tratamiento biológico en el momento de la vacunación.

En todos los grupos (AIJ, sanos, AIJ con tratamiento biológico y AIJ sin tratamiento biológico), predominan las mujeres, siendo la edad media similar. Destaca el alto porcentaje de pacientes que se vacunaron el año anterior en el grupo de tratamiento biológico (72%).

Tabla VI-2 : Características demográficas y epidemiológicas comparando pacientes con AIJ y niños sanos

VARIABLE	AIJ (n=35)	Sanos(n=6)
Sexo mujer, n (%)	23 (65.7%)	4 (66.7%)
Edad (años) en el momento de vacunación, media(DE)	10.03 (3.44)	10.83(4.7)
Vacunación el año anterior, n (%)	22 (62.9%)	2 (33.3%)
Nº convivientes, media(DE)	3.37 (0.84)	3.17(1.32)
Nº convivientes que se vacuna, media(DE)	0.97 (1.2)	1.67 (0.81)
Tº entre vacuna y Tpv (días), mediana (RIQ)	40.8(14.6)	34.5(5.85)

Tabla VI-3: Características demográficas y epidemiológicas comparando pacientes con AIJ que reciben tratamiento biológico frente a los que no lo reciben

VARIABLE	Biológico(n=25)	No biológico(n=10)
Sexo mujer, n (%)	17 (68%)	6 (60%)
Edad (años) en el momento de vacunación, media(DE)	10.6 (2.87)	8.5(4.37)
Vacunación el año anterior, n (%)	18(72%)	4(40%)
Nº convivientes, media(DE)	3.4 (0.76)	3.3(1.05)
Nº convivientes que se vacuna, media(DE)	1.2 (1.3)	0.3(0.48)
Tº entre vacuna y Tpv (días),mediana (RIQ)	39.52(15.53)	44.1(12.47)

2. Características clínicas

Entre las formas de AIJ, el subtipo más frecuente fue la AIJ oligoarticular persistente, no incluyéndose en el estudio ningún paciente con AIJ poliarticular FR positivo, psoriásica e indiferenciada. Destaca la forma de AIJ sistémica que representa un 20% del total de pacientes con AIJ incluidos. (Tabla VI-4). Entre los pacientes con artritis relacionada con entesitis, 3 presentaban HLA B 27 positivo. Los ANA eran positivos al diagnóstico en 9 de las AIJ.

La mayoría de los pacientes llevaban varios años de evolución de la enfermedad. (Tabla VI-4). Entre las complicaciones, destaca la uveítis, desarrollada por 6 pacientes a lo largo de su evolución. Como enfermedad concomitante relevante, solo un paciente presentaba retraso psicomotor de origen connatal.

Tabla VI-4: Características clínicas y subtipos de AIJ en la muestra global y en función de si reciben tratamiento biológico

VARIABLE	AIJ n=35	Biológico n=25	No biológico n=10
Edad (años) diagnóstico, media (DE)	4.69 (2.76)	4.64 (2.44)	4.8 (3.58)
T° evolución (años), media (DE)	4.66(3.22)	5.24(3.28)	3.2 (2.7)
Tipos AIJ n(%)			
Oligoarticular persistente	13 (37.1)	7 (28%)	6 (60%)
Oligoarticular extendida	6 (17.1)	5(20%)	1 (10%)
Poliarticular FR -	6 (17.1)	4(16%)	2(20%)
Poliarticular FR +	0 (0)	0	0
Sistémica	7 (20)	7(28%)	0
Artritis-entesitis	3 (8.5)	2(8%)	1(10%)
Psoriásica	0	0	0
Indiferenciada	0	0	0

2.1. Actividad

En la Tabla VI-5 se detallan los datos referentes a la actividad de la enfermedad en el momento de la vacunación (basal) y en el momento Tpv en el grupo de AIJ, y en la Tabla VI-6 en función de si los pacientes AIJ reciben tratamiento biológico o no lo reciben.

Tabla VI-5: Actividad de la enfermedad en el grupo AIJ en el momento de la vacunación y Tpv

VARIABLE	Basal (n=35)	Tpv (n=35)
JADAS71, media(rango)	3.94(0-20)	2.65(0-18)
VAS paciente/padres, media (DE)	1.65(2.09)	1.02(1.5)
VAS medico basal, media (DE)	1.77(2.2)	1.17(1.8)
Nº Articulaciones activas, media (DE)	0.6 (1.11)	0.4(0.94)
Nº Articulaciones limitadas , media(DE)	0.68 (2.08)	0.54(1.89)
Nº Articulaciones dolorosas, media (DE)	0.34(0.8)	0.31(0.63)
Nº Articulaciones tumefactas, media (DE)	0.54(1.12)	0.48(1.73)

Tabla VI-6: Actividad basal de la enfermedad en AIJ según reciben tratamiento con biológicos o no

VARIABLE	Biológico (n=25)	No biológico (n=10)
JADAS71,media(rango)	3.88 (0-20)	4.1(0-17)
VAS paciente/padres, media (DE)	1.6(1.95)	1.8(2.52)
VAS medico basal, media (DE)	1.8(2.19)	1.7(2.35)
Nº Articulaciones activas, media (DE)	0.68(1.24)	0.4(0.69)
Nº Articulaciones limitadas , media(DE)	0.8(2.41)	0.4(0.84)
Nº Articulaciones dolorosas, media (DE)	0.36(0.86)	0.3(0.67)
Nº Articulaciones tumefactas, media (DE)	0.44(1.04)	0.8(1.31)

Para valorar la actividad se utilizaron los cortes de *Consolaro et al* (36)(37) como hemos explicado previamente y se detalla en la Tabla V-1.

Las 3 artritis entesitis del estudio tuvieron afectación poliarticular durante su evolución.

De los 35 pacientes con AIJ, en el momento basal, 15 presentaban enfermedad inactiva (JADAS \leq 1), 7 actividad baja (JADAS 1.1-2 en oligoartritis y 1.1-3.8 en poliartritis), 8 actividad moderada (JADAS 2.1-4.2 en oligoartritis y 3.9-10.5 en poliartritis) y 5 alta (> 4.2 en oligoartritis y > 10.5 en poliartritis).

En el momento Tpv, 17 pacientes presentaban enfermedad inactiva, 6 baja actividad, 10 moderada y 2 alta.

2.2. Características relacionadas con el tratamiento

Más del 70% de pacientes con AIJ recibían tratamiento biológico en el momento de la vacunación. De ellos, 13 (52%) recibían una dosis menor a la estándar por estar en pauta de desescalado, bien por disminución de dosis, bien por espaciado del intervalo. Los pacientes llevaban un tiempo medio de tratamiento con biológico, en el momento de la vacunación, de 38.72 meses (DE 25.70) (rango 4-91).

Solo 2 recibían tratamiento con corticoides sistémicos, uno los tomaba vo a 0.1 mg/kg/día en tratamiento concomitante con MTX y el otro en forma de bolo iv a 10 mg/kg/día y en tratamiento concomitante con tocilizumab.

De los 17 pacientes que recibían MTX, 6 lo tomaban vo y 6 (35.2%) recibían una dosis menor a la estándar (10-15 mg/m²/semana).

Cinco pacientes con MTX y 11 con biológicos estaban con dosis de tratamiento menor al estándar en Tpv. Un paciente había suspendido tocilizumab por ineficacia. No hubo variaciones en el número de pacientes que tomaban MTX entre el momento basal y Tpv y solo se suspendieron corticoides sistémicos en un paciente en Tpv.

Los tratamientos que recibían en el momento de la vacunación se detallan en Tabla VI-7.

Tabla VI-7: Tratamiento que recibían los pacientes con AIJ en el momento basal

VARIABLE	Basal n(%)	Tpv n(%)
Sin tratamiento	3 (8.5)	3 (8.5)
MTX monoterapia	7(20)	8 (22.8)
Biológico	25 (71.4)	24 (68.5)
• Anakinra	4	4
• Tocilizumab	6	5
• Etanercept	11	11
• Adalimumab	4	4
Corticoides sistémicos	2 (5.7)	1 (2.8)
Biológico +MTX	10 (28.5)	9 (25.7)
Biológico monoterapia	15 (42.8)	15 (42.8)

3. Características analíticas

En 38 niños se obtuvo analítica en el momento basal (Tabla VI-8). Todos los pacientes presentaban niveles de IgG dentro de los valores normales para su edad. Solo un paciente presentaba leucocitos menores de $4.5 \times 10^9/L$ (3.18), uno neutrófilos menores de $1.5 \times 10^9/L$ (1.45) y 6 pacientes presentaban linfocitos menores de $1.5 \times 10^9/L$ en el momento de la vacunación. De los 6 con linfopenia, 5 recibían tratamiento biológico (2 con ET y 3 con tocilizumab), 2 de ellos como tratamiento combinado con MTX y uno MTX en monoterapia. Cuatro pacientes presentaban plaquetas mayores de $450 \times 10^9/L$, de ellos 2 tenían JADAS 71 de 0, uno de 5 y otro de 17. Ningún individuo presentó una VSG mayor de 20 mm/h en el momento de la vacunación. En la Tabla VI-9 se comparan los datos analíticos basales en función de si los pacientes recibían tratamiento biológico o no.

Las características analíticas en el momento Tpv de toda la muestra, tanto en pacientes con AIJ como en niños sanos, se detallan en la Tabla VI-8

Tabla VI-8 : Características analíticas basales de toda la muestra, pacientes con AIJ y grupo de sanos

	Total n=38	AIJ n=35	Sanos n=3
IgG mg/dl, media(rango)	1068.7 (694-1869)	1077.28(694-1869)	777.3(n=1)
Leucocitosx10⁹/L, media (rango)	6.91.(3.18-12.8)	6.74(3.18-12.8)	8.49(6.89-9.7)
Linfocitosx10⁹/L, media (rango)	2.5(1.18-5.2)	2479(1.18-5.2)	2.85(2.32-3.51)
Neutrófilosx10⁹/L, media (rango)	3.58(1.45-6.76)	2.8(1.45-6.76)	4.87(3.39-6.05)
Hb g/L, media (rango)	13.3 (11.5-15.2)	13.26 (11.5-15.2)	13.3(13.1-13.4)
Plaquetasx10⁹/L, media (rango)	294.3(163-594)	290(163-594)	328.3(271-432)
VSG mm/h, media(rango)	7.5 (1-19)	7.5(1-19)	7(2-12)

Tabla VI-9 Características analíticas en el momento basal en el grupo de AIJ según recibieran tratamiento biológico o no

	Biológicos n=25	No biológicos n=10
Leucocitosx10⁹/L, media (rango)	6.79(4.01-11.05)	9.18(5.2-15.34)
Linfocitosx10⁹/L, media (rango)	2.21(1.15-4.65)	2.63(1.46-5.32)
Neutrófilosx10⁹/L, media (rango)	3.69(1.68-6.3)	5.48(2.5-9.36)
Hb g/L, media (rango)	13.4(12.2-15.2)	12.9(11.5-14.6)
Plaquetasx10⁹/L, media (rango)	286 (163-594)	300 (183-456)
VSG mm/h, media,(rango)	6.8(1-18)	9.3(5-19)

Tabla VI-10 Características analíticas en el momento Tpv en toda la muestra, pacientes con AIJ y grupo de sanos

	Total n=38	AIJ n=35	Sanos n=3
Leucocitosx10⁹/L, media (rango)	7.56(4.01-15.34)	7.48(4.01-15.34)	8.49(6.89-9.7)
Linfocitosx10⁹/L, media (rango)	2.38(1.15-5.32)	2.33(1.15-5.32)	3.02(2.67-3.47)
Neutrófilosx10⁹/L, media (rango)	4.22(1.68-9.36)	4.2(1.68-9.36)	4.46(3.15-5.84)
Hb g/L, media (rango)	13.5(11.5-15.4)	13.54(11.5-15.4)	13.3(13.1-13.4)
Plaquetasx10⁹/L, media (rango)	287.41(175-482)	283.9(175-482)	328.3 (271-432)
VSG mm/h, media(rango)	7.1(2-17)	7.1(3-17)	7(2-12)

4. Características epidemiológicas, clínicas y analíticas a los 12 meses

Del grupo de pacientes incluidos en el estudio, a 12 de ellos se les pudo extraer analítica para determinación de niveles de anticuerpos al año de la vacunación y previo a la vacunación de la temporada siguiente. Todos eran del grupo de AIJ. Las características epidemiológicas y clínicas de este grupo se describen en las Tabla VI-11 y Tabla VI-12.

Tabla VI-11: Características epidemiológicas de los pacientes a los que se realizó determinación de anticuerpos a los 12 meses

VARIABLE	AIJ 12 meses n=12
Sexo mujer, n (%)	8(66.7%)
Edad (años) en el momento de vacunación, media(DE)	10.67(3.86)
Vacunación el año anterior, n (%)	6 (50%)
Nº convivientes, media(DE)	3.1 (0.71)
Nº convivientes que se vacuna, media(DE)	0.67(0.88)
Tº entre vacuna y Tpv (días), mediana (RIQ)	38.58(14.55)

Tabla VI-12: Características clínicas de los pacientes a los que se realizó determinación de anticuerpos a los 12 meses

VARIABLE	AIJ 12 meses n=12
Edad(años)diagnóstico, media (DE)	5.17(2.58)
Tº evolución en el momento de vacunación(años), media (DE)	4.92 (3.34)
Tipos AIJ, n (%)	
Oligoarticular persistente	7 (58.3%)
Oligoarticular extendida	1(8.3%)
Poliarticular FR -	1 (8.3%)
Poliarticular FR +	0 (0%)
Sistémica	1(8.3%)
Artritis-entesitis	2 (16.6%)

En el momento de la evaluación, a los 12 meses de la vacunación, 7 pacientes de los 12 estaban inactivos o presentaban mínima actividad, y 5 actividad moderada o alta, muy similar al momento basal en el que 8 estaban inactivos o presentaban mínima actividad y 4 presentaban actividad moderada o alta. Las características relacionadas con la actividad de este grupo, basales y a los 12 meses, se muestran en la Tabla VI-13.

Tabla VI-13: Características de actividad de los pacientes a los que se realizó determinación de anticuerpos a los 12 meses

VARIABLE	Basal n=12	A los 12 meses n=12
JADAS 71, media, rango	3(0-9)	4.8(0-9)
VAS paciente/padres, media (DE)	1.16	1(1.6)
VAS medico basal, media (DE)	1.5	1.9(2.9)
Nº Articulaciones activas, media (DE)	0.5	0.4(0.9)
Nº Articulaciones limitadas , media(DE)	0.33	0.66(0.77)
Nº Articulaciones dolorosas, media (DE)	0.16	0.25(0.62)
Nº Articulaciones tumefactas, media (DE)	0.25	0.4(0.9)

En este momento 6 pacientes recibían tratamiento biológico, al igual que en el momento de la vacunación, (Tabla VI-14) y uno corticoides orales a dosis baja (0.2 mg/kg/día). Tres de los 6 pacientes que recibían biológicos estaban en pauta de desescalado y uno de los 5 pacientes en tratamiento con MTX recibía dosis menor a la estándar (10-15 mg/m²/semana). Solo un paciente recibía leflunomida en tratamiento concomitante con tocilizumab.

Los pacientes llevaban un tiempo medio de tratamiento con biológico, en el momento de la vacunación, de 38.52 meses (DE 25.70) (rango 6.6-74).

Tabla VI-14: Características de tratamiento de los pacientes a los que se realizó determinación de anticuerpos a los 12 meses

VARIABLE	Basal. N (%)	A los 12 meses. N (%)
Sin tratamiento	2 (8.3)	3(25)
MTX monoterapia	4 (33)	3(25)
Biológico	6 (50)	6 (50)
• Anakinra	0	0
• Tocilizumab	1	1
• Etanercept	3	2
• Adalimumab	2	3
Corticoides sistémicos	1 (8.3)	1 (8.3)
Biológico +MTX	3 (25)	2(16.6)
Biológico +leflunomida	0 (0)	1(8.3)
Biológico monoterapia	3 (25)	3(25)

De estos 12 pacientes, en el momento de la evaluación a los 12 meses, ninguno presentaba leucopenia, linfopenia, neutropenia ni tampoco anemia para su edad. En todos las plaquetas se encontraban dentro del rango de la normalidad. En 3 pacientes la VSG era ≥ 20 (Tabla VI-15).

Tabla VI-15: Características analíticas de los pacientes a los que se realizó determinación de anticuerpos a los 12 meses

VARIABLE	Basal	A los 12 meses
Leucocitos x10⁹/L, media (rango)	7.2 (4.6-9.5)	7.55(4.73-12.06)
Linfocitos x10⁹/L, media (rango)	2.5 (1.1-3.9)	2.49(1.52-5.64)
Neutrófilosx10⁹/L, media (rango)	3.8(3-6.4)	3.39(1.82-6.52)
Hb g/L, media (rango)	12.9(11.5-14.6)	13(11.9-16)
Plaquetasx10⁹/L , media (rango)	294(208-387)	296 (201-416)
VSG mm/h, media,(rango)	9(1-19)	12.7 (2-45)

5. Características relacionadas con la inmunogenicidad

5.1. Títulos de anticuerpos

5.1.1. Títulos de anticuerpos en pacientes con AIJ y sanos

Los títulos de anticuerpos en el momento basal y Tpv para cada cepa en sanos y pacientes AIJ se detallan en la Tabla VI-16 y Tabla VI-17. En 6 pacientes AIJ no se alcanzó seroprotección en Tpv para una cepa (**resaltados** en la Tabla VI-17)

Tabla VI-16: Títulos de anticuerpos en el grupo de sanos en el momento basal y Tpv (n=6)

Paciente	H1N1 Basal	H1N1 Tpv	H3N2 Basal	H3N2 Tpv	FLUB Basal	FLUB Tpv
1	40	640	5	320	80	2560
2	160	160	80	2560	40	40
3	20	160	10	80	80	160
4	20	320	40	320	80	640
5	10	1280	10	320	40	2560
6	40	160	80	160	80	2560

Tabla VI-17. Títulos de anticuerpos en el grupo con AIJ (n=35)

Pacient e	H1N1 Basal	H1N1 Tpv	H3N2 Basal	H3N2 Tpv	FLUB Basal	FLUB Tpv
1	320	1280	160	320	320	640
2	80	640	20	160	160	1280
3	80	160	40	80	40	40
4	160	640	80	80	80	80
5	160	160	40	160	80	80
6	320	320	80	80	80	160
7	80	320	40	80	20	80
8	80	640	20	1280	40	80
9	5	160	5	80	40	320
10	80	80	20	40	80	80
11	10	40	5	20	20	40
12	80	320	20	640	40	640
13	160	640	80	640	80	160
14	40	640	20	320	40	40
15	40	80	40	80	80	80
16	20	320	20	2560	40	40
17	20	320	20	2560	160	640
18	40	320	40	320	40	320
19	80	2560	40	80	40	40
20	20	2560	40	640	20	80
21	5	40	20	80	5	20
22	20	80	40	160	20	80
23	80	160	80	320	20	20
24	10	2560	10	1280	40	640
25	40	320	40	640	5	20
26	80	320	80	640	80	640
27	1280	1280	2560	2560	10	80
28	320	320	320	640	40	80
29	80	80	80	80	320	320
30	5	1280	10	160	5	20
31	40	40	20	80	40	320
32	5	160	40	80	20	320
33	20	20	40	40	40	40
34	40	40	40	320	640	1280
35	40	640	40	640	5	40

De estos 6 pacientes que no tuvieron seroprotección a alguna cepa en Tpv, 3 eran varones y 3 mujeres, con una edad media en el momento de la vacunación de 8.8 años (3.2-13.4). Uno de ellos había recibido 2 dosis de vacunación por su edad y sólo 2 pacientes no habían recibido la vacunación la temporada previa. La edad media al diagnóstico fue de 4.2 años (1.5-5.5) y los subtipos de AIJ eran 2 oligoarticular persistente, 2 oligoarticular extendida y 2 sistémicas. Uno de ellos recibía corticoides iv en el momento de la vacunación y 4 MTX, 2 de ellos a dosis menor de la estándar. 5 de los 6 pacientes recibían biológicos (2 tocilizumab, 2 adalimumab y 1 anakinra), 4 de ellos en tratamiento combinado con MTX, estando en pauta de desescalado los 2 pacientes que recibían adalimumab. La media de duración del tratamiento biológico era de 1.8 años (0.3-3.4). 4 pacientes tenían baja actividad o enfermedad inactiva (JADAS 71) en el momento de la vacunación y 2 tenían actividad alta (una de ellas la paciente sin tratamiento biológico).

5.1.2. Títulos de anticuerpos a los 12 meses

En la Tabla VI-18 se exponen los títulos de anticuerpos determinados al año en los 12 pacientes en los que se obtuvo muestra de sangre para realizar la determinación. Todos fueron vacunados en la temporada 2014/2015 y la extracción se realizó antes de la vacunación de la temporada 2015/2016. De estos 12 pacientes, 2 no tuvieron al año títulos \geq 1:40 para 2 de las 3 cepas, resaltados en Tabla VI-18. Corresponden a 2 pacientes que no presentaban seroprotección en el momento Tpv para una de las cepas. Uno es un paciente que se vacunó estando recibiendo tratamiento con adalimumab y el otro es una paciente de 3 años de edad en tratamiento con MTX que se vacunó con alta actividad de la enfermedad. Un paciente no presentó seroprotección para una cepa al año, se trata de una paciente con AIJs que en el momento de la vacunación recibía corticoides a dosis bajas, MTX y tocilizumab. El resto (9/12) mantuvo niveles de seroprotección al año para las 3 cepas.

Tabla VI-18 Pacientes con título de anticuerpos al año (n=12)

P	H1N1 Basal	H1N1 Tpv	H3N2 Basal	H3N2 Tpv	FLUB Basal	FLUB Tpv	H1N1 al año	H3N2 al año	FLU B al año
3	80	640	0	160	160	1280	320	160	640
4	80	160	0	80	40	40	40	40	40
8	320	320	80	80	80	160	80	80	160
13	80	80	20	40	80	80	80	40	320
14	10	40	5	20	20	40	20	5	80
16	80	320	20	640	40	640	160	40	320
22	20	320	20	2560	40	40	40	40	80
24	40	320	40	320	40	320	80	160	640
28	5	40	20	80	5	20	320	20	10
31	10	2560	10	1280	40	640	40	40	640
34	1280	1280	2560	2560	10	80	640	640	40
38	40	40	20	80	40	320	80	10	40

P: paciente

5.1.3. Menores de 72 meses

En el estudio se incluyeron 6 niños (entre pacientes AIJ y sanos) \leq de 6 años cuyas características clínicas y analíticas se describen en la Tabla VI-19 y Tabla VI-20. Todas eran niñas y el 50% habían recibido la vacuna de la gripe la temporada previa. Dos de ellas habían recibido 2 dosis de vacunación. La media de edad al diagnóstico de las AIJ fue 2.9 años y el tiempo medio de evolución de 1.53 años. Las pacientes que recibían MTX lo hacían a dosis estándar y la que recibía anakinra estaba en pauta de desescalado.

Tabla VI-19: Características clínicas de los niños \leq de 6 años

Paciente	Edad a la vacunación (años)	Diagnóstico	Tratamiento	JADAS 71 basal
12	3,15	Oligoarticular persistente	No tratamiento	17
27	3,99	Sano	-	-
28	3,28	Oligoarticular persistente	MTX	8
29	4,62	Poliarticular	MTX	2
34	4,98	Oligoarticular persistente	MTX	1
42	6,19	Sistémica	Anakinra	0

Tabla VI-20 Características analíticas basales de los niños \leq de 6 años

Paciente	Leucocitos $\times 10^9/L$	Neutrófilos $\times 10^9/L$	Linfocitos $\times 10^9/L$	Hb g/L	Plaquetas $\times 10^9/L$	VSG mm/h
12	10.38	4.80	4.69	13,2	456	5
27	9.86	6.05	2.74	12,3	450	5
28	8.30	3.12	4.24	11,5	316	19
29	9.34	5.21	3.28	12,1	378	12
34	4.63	2.02	1.62	12,1	247	10
42	6.37	2.81	2.81	12,7	265	12
media	8.14	4.00	3.23	12.3	352	10.5

De los niños incluidos, menores de 72 meses, todos alcanzaron título $>1:40$ Tpv para las 3 cepas, menos el paciente n° 28 que no lo alcanzó para la cepa B. Sin embargo, 2 pacientes no alcanzaron título $>1:110$ en Tpv para H1N1 y para H2N3, y 4 para B (resaltados en la Tabla VI-21). Sólo el sujeto sano (n° 27) presentó un título de anticuerpos en Tpv $>1:110$ para las 3 cepas. El paciente 28 no alcanzó título en Tpv $>1:110$ para ninguna de las 3 cepas. De los pacientes 28 y 34 se dispone de título al año para H1N1, H3N2 y B: 320, 20,10 y 640,640 ,40 respectivamente.

Tabla VI-21: Título de anticuerpos basal y Tpv de los niños \leq de 6 años

Paciente	H1N1 Basal	H1N1 Tpv	H3N2 Basal	H3N2 Tpv	FLUB Basal	FLUB Tpv
12	5	160	5	80	40	320
27	40	160	80	160	80	2560
28	5	40	20	80	5	20
29	20	80	40	160	20	80
34	1280	1280	2560	2560	10	80
42	40	640	40	640	5	40

El paciente 42 solo recibió una dosis de vacunación aunque era menor de 9 años y no se había vacunado la temporada anterior, sin embargo alcanzó seroprotección y seroconversión para los 3 virus en el momento Tpv

5.2. Tasa seroprotección, tasa de seroconversión, GMT y GMR. Análisis bivariante.

5.2.1. Tasa seroprotección, tasa de seroconversión, GMT y GMR en grupo de AIJ y sanos

Se han calculado las tasas de seroprotección basal y Tpv, GMT basal y Tpv, tasas de seroconversión y GMR en pacientes con AIJ y sanos para cada una de las cepas (Tabla VI-22, Tabla VI-23 y Tabla VI-24). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las medidas ni ninguna de las cepas en ambos grupos.

Tabla VI-22: Tasa de seroprotección, tasa de seroconversión, GMT y GMR para A/H1N1 en pacientes con AIJ y sanos

A/H1N1	Sanos (n=6)	AIJ (n=35)	Valor de p
GMT* media (DE)			
Basal	1.50(0.41)	1.67(0.56)	0.469
Tpv	2.50(0.38)	2.43(0.55)	0.773
GMR media (DE)			
	1.80(0.71)	1.64(0.81)	0.646
Seroprotección n (%)			
Basal	3 (50)	24 (68.6)	0.393
Tpv	6(100)	34(97.1)	0.999
Seroconversión n (%)			
	5(83.3)	23(65.7)	0.645

*GMT expresado como \log_{10}

Tabla VI-23: Tasa de seroprotección, tasa de seroconversión, GMT y GMR para A/H3N2 en pacientes con AIJ y sanos

A/H3N2	Sanos (n=6)	AIJ (n=35)	Valor de p
GMT* media (DE)			
Basal	1.35(0.51)	1.58(0.48)	0.290
Tpv	2.50(0.50)	2.36(0.55)	0.575
GMR media (DE)			
	2.08(0.85)	1.60(0.55)	0.079
Seroprotección n (%)			
Basal	3(50)	22 (62.9)	0.662
Tpv	6(100)	34(97.1)	0.999
Seroconversión n (%)			
	5(83.3)	22(62.9)	0.645

*GMT expresado como \log_{10}

Tabla VI-24: Tasa de seroprotección, tasa de seroconversión, GMT y GMR para influenza B en pacientes con AIJ y sanos

Flu B	Sanos (n=6)	AIJ (n=35)	Valor de p
GMT* media (DE)			
Basal	1.80(0.15)	1.61(0.50)	0.364
Tpv	2.80(0.76)	2.07(0.54)	0.07
GMR media (DE)	1.55(0.42)	1.35(0.36)	0.235
Seroprotección n (%)			
Basal	6 (100)	24(68.6)	0.167
Tpv	6(100)	31(88.6)	0.999
Seroconversión n (%)	4(66.7)	15(42.9)	0.390

*GMT expresado como \log_{10}

En la Tabla VI-25.se recogen las medias y rangos de GMT para cada una de las cepas en individuos sanos y AIJ

Tabla VI-25: GMT en pacientes con AIJ y sanos

GMT (rango)	Sanos (n=6)	AIJ (n=35)
A/H1N1		
Basal	31.7 (10 -160)	47.8 (5-1280)
Tpv	320 (160-1280)	273.1 (20-2560)
A/H3N2		
Basal	22.44 (5-80)	38.44 (5-2560)
Tpv	320 (80-2560)	233.0 (20-2560)
Flu B		
Basal	63.4 (40-80)	40.8 (5-640)
Tpv	640 (40-2560)	118.9 (20-1280)

5.2.2. Tasa seroprotección, tasa de seroconversión, GMT y GMR en grupo de AIJ según reciban o no tratamiento biológico

Se han calculado, igualmente las tasas de seroprotección basal y Tpv, GMT basal y Tpv, tasas de seroconversión y GMR, para la 3 cepas, en aquellos pacientes AIJ que recibían tratamiento biológico en el momento de la vacunación frente a aquellos que no lo recibían (Tabla VI-26, Tabla VI-27 y Tabla VI-28). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas sin encontrar diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas de ninguna de las cepas, salvo en el GMR para la cepa B, que fue mayor en el grupo sin tratamiento biológico.

Tabla VI-26: Tasa de seroprotección, tasa de seroconversión, GMT y GMR para A/H1N1 en el grupo de AIJ en función de recibir tratamiento biológico o no en el momento de la vacunación

A/H1N1	Biológico (n=25)	No biológico (n=10)	Valor de p
GMT* media (DE)			
Basal	1.66 (0.45)	1.72 (0.81)	0.830
Tpv	2.38(0.55)	2.56(0.56)	0.394
GMR media (DE)	1.58(0.79)	1.79(0.86)	0.510
Seroprotección n (%)			
Basal	18(72)	6(60)	0.689
Tpv	24(96)	10(100)	0.999
Seroconversión	15(60)	8(80)	0.434

*GMT expresado como \log_{10}

Tabla VI-27: Tasa de seroprotección, tasa de seroconversión, GMT y GMR para A/H3N2 en el grupo de AIJ en función de recibir tratamiento biológico o no en el momento de la vacunación

A/H3N2	Biológico (n=25)	No biológico (n=10)	Valor de p
GMT* media (DE)			
Basal (DE)	1.54(0.30)	1.69(0.80)	0.577
Tpv (DE)	2.30(0.57)	2.53(0.50)	0.267
GMR media (DE)	1.54(0.49)	1.73(0.71)	0.383
Seroprotección n (%)			
Basal	17(68)	5(50)	0.444
Tpv n (%)	24(96)	10(100)	0.999
Seroconversión n (%)	15(60)	7(70)	0.709

*GMT expresado como \log_{10}

Tabla VI-28: Tasa de seroprotección, tasa de seroconversión, GMT y GMR para influenza B en el grupo de AIJ en función de recibir tratamiento biológico o no en el momento de la vacunación

FluB	Biológico (n=25)	No biológico (n=10)	Valor de p
GMT* media (DE)			
Basal	1.62(0.50)	1.57(0.52)	0.778
Tpv	1.96(0.49)	2.35(0.57)	0.053
GMR media (DE)	1.28(0.36)	1.55(0.26)	0.038
Seroprotección n (%)			
Basal	17(68)	7(70)	0.999
Tpv	22(88)	9(90)	0.999
Seroconversión n (%)	8(32)	7(70)	0.062

*GMT expresado como \log_{10}

En la Tabla VI-29 se recogen las medias y rangos de GMT para cada una de las cepas en pacientes con tratamiento biológico y sin tratamiento biológico

Tabla VI-29: GMT en pacientes con AIJ que reciben tratamiento biológico o no lo reciben en el momento de la vacunación

GMT (rango)	Biológico (n=25)	No biológico (n=10)
A/H1N1		
Basal	45.9 (5 -320)	52.7 (5 -1280)
Tpv	242.5 (20-2560)	367.5 (40-2560)
A/H3N2		
Basal	34.82 (5-80)	49.2 (5-2560)
Tpv	199.7 (20-2560)	342.9 (80-2560)
Flu B		
Basal	26.1 (5-640)	37.3 (5-320)
Tpv	91.9 (20-1280)	226.2 (20-1280)

5.2.3. Tasa seroprotección al año

Para el grupo de pacientes en los que se pudo obtener el título de anticuerpos al año (n=12), la tasa de seroprotección fue de 91.6% para A/H1N1, 83.3% para A/H2N3 y 91.6% para B. En la Tabla VI-30 se muestra la tasa de seroprotección de este grupo de pacientes en el momento Tpv y al año.

En la Tabla VI-31, exponemos las tasas de seroprotección al año de los pacientes en tratamiento con biológico (n=6) y los que los que no recibían biológico en el momento de la vacunación.

Tabla VI-30. Tasa de seroprotección en el momento Tpv y a los 12 meses

Tasa seroprotección n=12	Tpv n=12	Al año n=12
A/H1N1	100%	91.6%
A/H3N2	66.6%	83.3%
Flu B	91.6 %	91.6 %

Tabla VI-31. Tasa de seroprotección al año en los pacientes que recibían biológicos versus los que no lo recibían

Tasa seroprotección al año n=12	Con biológico n=6	Sin biológico n=6
A/H1N1	83.3%	100%
A/H3N2	83.3%	83.3%
A/Flu B	100%	83.3%

5.3. Seroprotección y seroconversión para las 3 cepas en pacientes con AIJ. Análisis bivariente

5.3.1. Seroprotección basal

Se realizó un análisis comparativo de los pacientes con AIJ que presentaron seroprotección basal para los 3 virus (n=13) frente a aquellos que no la presentaron para uno o más de los 3 virus (n=22) (Tabla VI-32), no encontrando diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables estudiadas, a excepción de la edad media en el momento de la vacunación y el tiempo de evolución de la enfermedad. Los pacientes que presentaron seroprotección basal para las 3 cepas tenían una edad media mayor y más tiempo de evolución de la enfermedad que aquellos que no la presentaron.

Tabla VI-32 : Análisis bivariante. Variables clínicas y analíticas en función de presentar o no seroprotección basal para las 3 cepas

	Seroprotección basal para las 3 cepas	No seroprotección basal para una o más cepas	Valor de p
Sexo, n (%)			
Mujer	10(77%)	13(59%)	0.463
Hombre	3(23%)	9(41%)	
Edad a la vacunación (años), media (DE)	12.1(2.26)	9.05(3.61)	0.03
Vacunación temporada previa, n (%)			0.07
Si	11(84.6%)	11(50%)	
No	2(15.3%)	11(50%)	
Tipo AIJ, n (%)			0.689
No sistémica	11(84.6%)	17 (77.2%)	
Sistémica	2 (15.3%)	5(22.7%)	
Tº evolución de enfermedad (años), media (DE)	6.77(2.89)	3.41 (2.77)	0.02
JADAS 71 basal, media (DE)	2.30 (3.37)	4.22(5.55)	0.931
Leucocitosx10⁹/L basal, media (DE)	6.63(1.47)	6.81(2.30)	0.803
Linfocitos x10⁹/L basal, media (DE)	2.49(0.90)	2.47(1.11)	0.785
Neutrófilos x10⁹/L basal, media (DE)	3.40(1.16)	3.51(1.36)	0.973
Hb g/L basal, media (DE)	13.38(0.92)	13.19(0.85)	0.544
Plaquetas x10⁹/L basal, media (DE)	266.84(75.94)	303.95(106.01)	0.375
VSG mm/h basal, media (DE)	6.84(2.96)	7.90(4.81)	0.479

Para las variables cuantitativa se ha empleado media (DE) y para las cualitativas n (%)

El análisis de los factores relacionados con el tratamiento que podrían influir en presentar seroprotección basal se presenta en la Tabla VI-33. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a seroprotección basal para las 3 cepas en función de si los pacientes recibían o no tratamiento, si recibían corticoides, tratamiento biológico o MTX, ni tampoco en aquellos que recibían tratamiento combinado con biológico más MTX. En los pacientes con tratamiento biológico, 10 presentaban seroprotección basal para los 3 virus, mientras que 15 no presentaban seroprotección basal para uno o más de los 3 virus. Tampoco se han encontrado diferencias en función del tipo de biológico que recibían en el momento de la vacunación (anti-TNF α , anti IL-1 o anti IL-6). Utilizar una pauta de tratamiento biológico estándar o menor de la establecida en ficha

técnica, por estar en pauta de desescalado, tampoco influyó en el hecho de presentar seroprotección basal para los 3 virus.

Tabla VI-33: Análisis bivariante. Factores relacionados con el tratamiento y la presencia o no de seroprotección basal para las 3 cepas

TRATAMIENTO	Seroprotección basal para las 3 cepas. N (%)	No seroprotección basal para una o más cepas. N (%)	Valor de p
Tratamiento			
Si	12(92.3%)	20 (91%)	0.999
No	1 (7.6%)	2 (9%)	
Con corticoides			
Si	0(0%)	2(100%)	0.519
No	13 (39.4%)	20 (60.6%)	
Metotrexate			
Si	4 (30.7%)	13 (59%)	0.105
No	9 (69.2%)	9 (41%)	
Biterapia (MTX+biológico)			
Si	3(23%)	8 (36.3%)	0.478
No	10(77%)	14(63.6%)	
Biológico			
Si	10 (77%)	15 (68%)	0.709
No	3 (23%)	7 (32%)	
Anti -TNFα			
Si	7 (70%)	8 (53.3%)	0.678
No	3(30%)	7 (46.6%)	
Tocilizumab			
Si	2 (20%)	4 (26.6%)	0.999
No	8. (80%)	11(73.3%)	
Anakinra			
Si	1 (10%)	3 (20%)	0.626
No	9 (90%)	12 (80%)	
Biológico pauta desescalado (n=13)			
Si	7(70%)	6 (40%)	0.226
No	3(30%)	9 (60%)	

5.3.2. Seroprotección Tpv

Se compararon los pacientes con AIJ en los que se alcanzó seroprotección para los 3 virus en Tpv (n=29) con aquellos pacientes en los que no se alcanzó (n=6) (Tabla VI-34), no encontrando diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las variables analizadas.

Tabla VI-34: Análisis bivariante. Variables clínicas y analíticas en función de alcanzar o no seroprotección Tpv para las 3 cepas

VARIABLE	Seroprotección Tpv para las 3 cepas	No seroprotección Tpv para una o más cepas	Valor de p
Sexo, n (%)			
Mujer	20(69%)	3(50%)	0.391
Hombre	9(31%)	3 (50%)	
Edad a la vacunación (años), media (DE)	10.55(3.43)	8.33(3.5)	0.141
Vacunación temporada previa, n (%)			
Si	18(62.1%)	4(66.7%)	0.999
No	11 (37.9%)	2(33.3%)	
Tipo AIJ, n (%)			
No sistémica	24(82.7%)	4 (66.6%)	0.576
Sistémica	5(17.2%)	2(33.3%)	
T° evolución de enfermedad (años), media (DE)	4.83(3.38)	3.83(2.4)	0.552
JADAS 71 basal, media (DE)	3.60 (4.08)	5.21 (7.88)	0.859
Leucocitosx10⁹/L basal, media (DE)	Si 6.65 (1.79)	7.2 (3.05)	0.948
Linfocitosx10⁹/L basal, media (DE)	2.37(0.92)	2.98(1.40)	0.827
Neutrófilosx10⁹/L basal, media (DE)	3.51(1.25)	3.24 (1.48)	0.126
Hb g/L basal, media (DE)	13.29(0.83)	13.1 (1.1)	0.759
VSG mm/h basal, media (DE)	7.2(3.24)	9 (7.64)	0.860

Para las variables cuantitativa se ha empleado media (DE) y para las cualitativas n (%)

El análisis de los factores relacionados con el tratamiento que podrían influir en alcanzar seroprotección Tpv se presenta en la Tabla VI-35. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a seroprotección Tpv para las 3 cepas en función de si los pacientes recibían o no tratamiento, si recibían corticoides, tratamiento biológico o MTX, ni tampoco en aquellos que recibían tratamiento combinado con biológico más MTX. En los pacientes con tratamiento biológico, en 20 se alcanzó seroprotección Tpv para los 3 virus, mientras que en 5 no se logró. Tampoco se encontraron diferencias en función del tipo de biológico que recibían en el momento de la vacunación (anti-TNF α , anti IL-1 o anti IL-6). Utilizar una pauta de tratamiento biológico estándar o de desescalado, tampoco influyó en la posibilidad de alcanzar seroprotección Tpv para los 3 virus.

Tabla VI-35: Análisis bivariante. Factores relacionados con el tratamiento y la presencia o no de seroprotección Tpv para las 3 cepas

TRATAMIENTO	Seroprotección Tpv para las 3 cepas. N (%)	No seroprotección Tpv para una o más cepas. N (%)	Valor de p
Tratamiento			
Si	26 (89.7%)	6 (100 %)	0.999
No	3 (10.3%)	0(0%)	
Con corticoides			
Si	1 (3.5%)	1(16.6)	0.318
No	28 (96.5%)	5(83.3%)	
Metotrexate			
Si	13(44.8%)	4 (66.6%)	0.402
No	16 (55.1%)	2 (33.3%)	
Biterapia (MTX+biológico)			
Si	8 (27.5%)	3 (50%)	0.352
No	21(72.4%)	3(50%)	
Biológico			
Si	20(69%)	5 (83.3%)	0.649
No	9(31%)	1 (16.7%)	
Anti -TNFα			
Si	2 (50%)	13(61.9%)	0.358
No	2(50%)	8 (38%)	
Tocilizumab			
Si	4 (20%)	2 (40%)	0.562
No	16. (80%)	3 (60%)	
Anakinra			
Si	3 (15%)	1 (20%)	0.999
No	17 (85%)	4 (80%)	
Biológico pauta desescalado			
Si	11(55%)	2(40%)	0.645
No	9 (45%)	3(60%)	

5.3.3. Seroconversión

Se llevó a cabo un análisis comparativo de los pacientes con AIJ en los que hubo seroconversión para los 3 virus (n=10) con aquellos pacientes en los que no hubo(n=25) (Tabla VI-36), no encontrando diferencias estadísticamente significativas para las variables analizadas, salvo para la vacunación en la temporada previa. Se obtuvo un menor

porcentaje de seroconversión para las 3 cepas en los pacientes que habían recibido la vacunación la temporada previa.

Tabla VI-36: Análisis bivariante. Variables clínicas y analíticas en función de alcanzar o no seroconversión para las 3 cepas

VARIABLE	Seroconversión para las 3 cepas	No seroconversión para una o más cepas	Valor de p
Sexo, n (%)			
Mujer	4(40%)	17 (68%)	0.706
Hombre	6(60%)	8 (32%)	
Edad a la vacunación (años), media (DE)	9.6(6.73)	10.4(3.34)	0.549
Vacunación temporada previa, n (%)			
Si	3(30%)	19 (76%)	0.020
No	7(70%)	6 (24%)	
Tipo AIJ, n (%)			
No sistémica	9(90%)	19 (76%)	0.644
Sistémica	1(10%)	6 (24%)	
Tº evolución de enfermedad (años), media (DE)	3.5 (3.53)	5.12(3.036)	0.183
JADAS 71 basal, media (DE)	Si 4.1(5.4)	3.8(4.68)	0.853
Leucocitos x10⁹/L basal, media (DE)	7.36(1.8)	6.5(2.07)	0.108
Linfocitos x10⁹/L basal, media (DE)	2.47(0.96)	2.48(1.06)	0.984
Neutrófilos x10⁹/L basal, media (DE)	4.09(1.27)	3.22(1.21)	0.068
Hb g/L basal, media (DE)	12.95(0.47)	13.39 (0.96)	0.180
VSG mm/h basal, media (DE)	8.1 (2.72)	7.28(4.7)	0.279

Para las variables cuantitativa se ha empleado media (DE) y para las cualitativas n (%)

Los factores relacionados con el tratamiento que podrían influir en la seroconversión se presentan en la Tabla VI-37. Los 3 pacientes que no recibían tratamiento presentaron seroconversión para las 3 cepas. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a seroconversión para las 3 cepas en función de si los pacientes recibían o no corticoides, MTX, ni tampoco en aquellos que recibían tratamiento combinado con biológico más MTX. Los pacientes que recibían tratamiento biológico, 4 alcanzaron seroconversión para los 3 virus, mientras que en 21 no se logró, siendo la diferencia estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias en función del tipo de biológico que recibían en el momento de la vacunación (anti-TNF α , anti IL-1 o anti IL-6). Ninguno de los pacientes en los que se utilizaba una dosis de tratamiento biológico menor de la habitual, por estar en pauta de desescalado, tuvo seroconversión para los 3 virus.

Tabla VI-37: Análisis bivariante. Factores relacionados con el tratamiento y la presencia o no de seroconversión para las 3 cepas

TRATAMIENTO	Seroconversión para las 3 cepas. N (%)	No seroconversión para una o más cepas. N (%)	Valor de p
Tratamiento			
Si	7 (70%)	25(100%)	0.018
No	3 (30%)	0 (0%)	
Con corticoides			
Si	0(0%)	2 (8%)	0.999
No	10(100%)	23(92%)	
Metotrexate			
Si	5 (50%)	12 (48%)	0.999
No	5 (50%)	13 (52%)	
Biterapia (MTX+biológico)			
Si	2 (20%)	9 (36%)	0.447
No	8 (80%)	16 (64%)	
Biológico			
Si	4(40%)	21(84%)	0.016
No	6(60%)	4 (16%)	
Anti-TNFα			
Si	7 (70%)	8 (53.3%)	0.999
No	3 (30%)	7 (46.6%)	
Tocilizumab			
Si	1 (25%)	5 (23.8%)	0.999
No	3. (75%)	16 (76.1%)	
Anakinra			
Si	1 (25%)	3 (14.2%)	0.527
No	3 (75%)	18 (85.7%)	
Biológico pauta desescalado			
Si	0(0%)	13 (61.9%)	0.039
No	4 (100%)	8 (38.1%)	

En la muestra global del estudio se compararon la tasa de seroprotección basal (niños con seroprotección basal para las 3 cepas) con la seroconversión (niños con seroconversión para las 3 cepas) (Tabla VI-38)

Tabla VI-38. Seroprotección basal versus seroconversión en la muestra global

		Seroconversión	No seroconversión	Valor de p
Seroprotección basal				0.084
	Si	2 (15.3%)	13 (46.4%)	
	No	11(84.6%)	15 (53.5%)	

En aquellos niños que presentaban seroprotección basal para los 3 virus hubo menos seroconversión para las 3 cepas, no resultando significativo este hallazgo ($p=0.084$).

Si analizamos sólo el grupo de pacientes con AIJ, al comparar las tasas de seroprotección basal con las de seroconversión (Tabla VI-39) tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.259$), aunque presentaron mayor porcentaje de seroconversión los pacientes que no tenían seroprotección basal.

Tabla VI-39.Seroprotección basal versus seroconversión en el grupo de AIJ

		Seroconversión	No seroconversión	Valor de p
Seroprotección basal				0.259
	Si	2 (20%)	11 (44%)	
	No	8 (80%)	14 (56%)	

6. Efectos secundarios

6.1. Efectos secundarios que siguen a la vacunación

No hubo ningún efecto secundario grave entre el momento de la vacunación y los 6 meses posteriores, ni en los pacientes con AIJ ni en el grupo de niños sanos.

Los efectos secundarios locales y sistémicos relacionados con la vacunación se recogen en la Tabla VI-40 y Tabla VI-41.

Los efectos secundarios locales fueron en 6 casos tumefacción local y en un caso un hematoma, sucediendo 6 de ellos en el grupo de pacientes con AIJ y sólo uno sanos. Los efectos secundarios sistémicos fueron en un caso malestar general y en el otro fiebre que se mantuvo 24 horas tras la vacunación.

Tabla VI-40: Efectos secundarios relacionados con la vacunación en el grupo de pacientes con AIJ y sanos

	Total niños N=41	AIJ N=35	Sanos N=6
Locales	7 (17.1%)	6 (17.1%)	1(16.7%)
Sistémicos	2(4.9%)	1(2.9%)	1(16.7%)

Tabla VI-41: Efectos secundarios relacionados con la vacunación en el grupo de pacientes con AIJ según reciban tratamiento biológico o no

	Tratamiento biológico N=25	No tratamiento biológico N=10
Locales	4 (16%)	2 (20%)
Sistémicos	-	1 (4%)

6.2. Cambios en la actividad de enfermedad

En 6 pacientes se produjo un empeoramiento en la puntuación del índice JADAS71 entre el momento de la vacunación y el Tpv, no obstante solo 3 pasaron de índice de actividad baja o inactivo a moderado (Tabla VI-42 y Tabla VI-43). Ninguno de los 3 pacientes cumplía criterio ACR pediátrico de brote de su enfermedad (40).

Tabla VI-42: Índice JADAS 71 en los pacientes en los que aumentó la puntuación entre la vacunación y el Tpv

Tipo AIJ	Basal	Tpv
Artritis-entesitis	3	7
Oligoarticular persistente	1	3
Artritis-entesitis	0	2
Poliarticular	0	8
Artritis-entesitis	5	8
Sistémica	1,5	2,5

Tabla VI-43: Grado de actividad de la enfermedad en los pacientes en los que empeoró el JADAS 71 entre la vacunación y el Tpv

Tipo AIJ	Basal	Tpv
Artritis-entesitis	baja	moderada
Oligoarticular persistente	inactiva	moderada
Artritis-entesitis	inactiva	baja
Poliarticular	inactiva	moderada
Artritis-entesitis	moderada	moderada
Sistémica	baja	baja

7. Procesos infecciosos en los 6 meses posteriores a la vacunación

Doce niños sufrieron procesos infecciosos en los 6 meses posteriores a la vacunación. Ninguno fue diagnosticado clínicamente de gripe. Ninguno precisó ingreso. Todos los procesos infecciosos ocurrieron en el grupo de AIJ, con una edad media a la vacunación de 8.7 años (3.1-12.9) y siendo niñas 9 de ellos. Todos menos un paciente habían sido incluidos en el estudio en la temporada 2014/2015 y 3 de ellos habían recibido 2 dosis de vacunación. La media de convivientes fue de 3.3 (2-4). La media de JADAS71 en el momento de la vacunación fue de 3.4 (0-17), presentando 4 de los pacientes una actividad moderada-alta. Dos pacientes no recibían tratamiento en el momento de la vacunación, 3 recibían MTX en monoterapia y 7 tratamiento biológico, de los cuales 3 estaban en pauta de desescalado y 4 recibían biterapia con biológico y MTX. Tres de estos 12 pacientes no presentaban títulos de anticuerpos >1:40 para algunas de las 3 cepas en el momento Tpv.

En la Tabla VI-44 se detallan las características de los procesos infecciosos. El diagnóstico clínico fue realizado por un médico en todos los casos, bien por el pediatra de atención primaria bien por el médico de urgencias. En ningún caso se realizaron pruebas complementarias para la realización de diagnóstico microbiológico de gripe.

Tabla VI-44: Características de los pacientes que sufrieron procesos infecciosos 6 meses tras la vacunación y características de dichos procesos

TIPO AIJ	TTO	Nº cuadros febriles	Nº días con fiebre	Síntomas respiratorios	Nº ciclos tto ab	Nº días con ab	Nº días no acude al colegio por episodio infeccioso	DIAGNÓSTICO DEL EPISODIO
Oligoarticular persistente	ADA+MTX	1	3	No	0	0	3	FA
Oligoarticular persistente	ET	1	1	No	1	7	0	Catarro vías altas
Oligoarticular persistente	No tto	1	3	No	1	7	3	Otitis catarral
Oligoarticular extendida	ET+MTX	1	4	No	0	0	4	Catarro vías altas
Poliarticular	ET	1	1	No	0	0	2	Catarro vías altas
Artritis entesitis	ET+MTX	1	5	No	1	7	5	Amigdalitis
Oligoarticular extendida	-	1	7	tos, congestión	1	7	1	Otitis catarral
Oligoarticular persistente	MTX	2	7	tos	0	0	7	Catarro, exantema
Poliarticular	MTX	1	2	tos, congestión	1	7	2	Catarro vías altas
Oligoarticular extendida	ADA+MTX	4	15	No	4	28	10	FA repetición
Oligoarticular persistente	MTX	1	4	tos	0	0	5	Varicela
Sistémica	ANA	1	1	No	1	7	0	GEA y flemón odontógeno

Ab: antibiótico. ADA: adalimumab. AIJ: artritis idiopática juvenil. ANA: anakinra. ET: etanercept. FA: faringoamigdalitis. GEA: gastroenteritis aguda. MTX: metotrexate. Tto: tratamiento

DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

Fortalezas del estudio

Hasta el momento existen pocos estudios que valoren la respuesta a la vacuna antigripal trivalente en pacientes con AIJ que reciben tratamientos biológicos. En el caso concreto de los fármacos anti IL-1 no existen datos publicados sobre eficacia y seguridad de dicha vacuna en esta población. De ahí el interés de este trabajo, que evalúa la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna antigripal trivalente inactivada en 2 temporadas consecutivas, en una población de pacientes con AIJ frente a individuos sanos, empleando una técnica más sensible y específica que la utilizada habitualmente, y en el que un elevado porcentaje de pacientes de la muestra reciben diferentes tratamientos biológicos, incluyendo anti IL-1.

Según algunos autores, las técnicas utilizadas habitualmente para determinar la inmunogenicidad a la vacuna antigripal, como la HAI, pueden dar lugar a dificultades en la interpretación de los resultados. Se ha demostrado que existe reactividad cruzada de algunas cepas vacunales con diferentes cepas de virus circulantes, por lo que los anticuerpos que un paciente puede tener previamente a la vacunación se pueden deber, tanto a una infección previa, como a la vacunación en años precedentes para la misma cepa. Este hecho dificulta el poder distinguir entre respondedores y no respondedores a la vacuna (64). Además, en estudios en pacientes inmunodeprimidos, la tasa de seroconversión se relacionó de forma inversa con el número de veces que el paciente había sido vacunado previamente con esa cepa, sin embargo la seroprotección basal no se relacionó directamente con este hecho (121). Por este motivo, se proponen nuevas técnicas de estudio, tanto cuantitativas como cualitativas, para una mejor evaluación de la respuesta vacunal. Se trata de estudios que evalúan la inmunidad celular y la funcionalidad de los anticuerpos (64)(122), como lo hace la técnica de microneutralización empleada en el trabajo que presentamos.

La técnica de microneutralización tiene la ventaja de que al detectar anticuerpos funcionantes, es más sensible y específica que la HAI, que solo detecta los anticuerpos que inhiben la hemaglutinación viral. Además es capaz de detectar anticuerpos a títulos bajos. Como inconvenientes principales, podemos destacar que es una técnica laboriosa y cara,

que necesita de personal entrenado y de medidas de bioseguridad para la manipulación del virus salvaje, por esto no se usa actualmente de forma rutinaria. En nuestro caso, se ha podido llevar a cabo gracias a que hemos contado con la financiación de una beca de la SERPE y con personal entrenado y con experiencia para realizarla (117)(118)(119). Se estima que los títulos detectados con esta técnica se correlacionan con los detectados mediante HAI (91) (123) y que unos niveles elevados de anticuerpos se asocian con aumento de la protección. No obstante, el valor absoluto de los anticuerpos no predice la protección de forma uniforme (73), no conocemos cual es el título protector en niños con AIJ, ni tampoco se ha medido la inmunidad celular, la cual puede influir en conseguir una mejor o peor respuesta humoral (91).

Todos los artículos publicados utilizan la técnica de HAI para determinar la inmunogenicidad de la vacunación antigripal en AIJ, a excepción del trabajo de Toplak *et al* que utiliza la misma técnica de microneutralización que la de nuestro estudio (96).

Características descriptivas de los pacientes

En nuestra muestra destaca una edad media elevada, en torno a 10 años y como cabía esperar por el origen autoinmune la enfermedad, un predominio de mujeres. En los 10 estudios que hemos revisado que incluyen pacientes con AIJ y que evalúan la inmunogenicidad de la vacuna antigripal, también la edad media de todos está por encima de los 9 años. Probablemente esto se deba a la edad de presentación de algunas formas de AIJ y a que es más fácil incluir a los pacientes que llevan más tiempo de evolución de la enfermedad que a aquellos en los que ha pasado poco tiempo desde el debut y aún tienen poca confianza en los profesionales o más incertidumbre acerca de la evolución de la enfermedad. Esta edad media elevada pudo haber favorecido una mejor respuesta a la vacuna (91). De la misma forma, es más probable que los niños más mayores hayan padecido una gripe en temporadas anteriores o hayan recibido vacunación antigripal previamente, y por tanto tengan mayores tasas de seroprotección basal y secundariamente menores tasas de seroconversión.

En general, podemos decir que los **datos epidemiológicos** son similares en el grupo de sanos y de AIJ, así como en el grupo de AIJ que recibe tratamientos biológicos versus los que no los recibían en el momento de la vacunación. Una excepción lo constituyen los pacientes sin tratamiento biológico, que tenían una media de edad inferior a la de los que sí

los recibían (8.5 vs 10 años) y un menor tiempo de evolución (3.8 vs 5.8 años). Sí se constató una diferencia notoria entre los pacientes y los sanos en cuanto al número de individuos vacunados la temporada previa, llegando a ser esta tasa superior al 70% en los pacientes que recibían tratamiento biológico versus 40% en los que no lo recibían. Los niños sanos eran todos convivientes de los pacientes, con lo que según las recomendaciones establecidas, la tasa de vacunación en temporada previa debería haber sido similar. Este dato puede traducir que en los pacientes se recomienda de forma activa la vacunación anual antigripal en temporada en nuestras consultas, lo que puede haber favorecido la alta tasa de seroprotección pre y postvacunal que hemos detectado. En ninguno de los artículos revisados en los que se especifica la tasa de vacunación la temporada previa el porcentaje es tan elevado como en nuestro trabajo, a excepción del estudio de Shinoki *et al*, en el que el 96% de los pacientes AIJ se habían vacunado la temporada anterior (108). Esto contrasta con los pocos convivientes que se vacunaron, con una media en torno a uno, ya que en muchas familias no se vacunó la temporada previa ninguno de los convivientes, lo cual puede reflejar que no hay tanta concienciación de la importancia de que los convivientes de pacientes crónicos cumplan sus calendarios vacunales y en especial de que se vacunen de la gripe cada temporada (72). Se recogió el número de convivientes para valorar si pudo influir el convivir con mayor número de personas con padecer más episodios gripales, pero dado que no registramos ningún episodio de gripe no hemos podido validar esta relación. No obstante, el bajo número de convivientes registrado (en la mayoría conviven solo padre, madre y un hermano) podría a su vez tener un efecto protector sobre estos pacientes, a pesar de la no vacunación familiar.

El tiempo que transcurrió entre la vacunación y el momento Tpv fue de media 40 días, resultado acorde con la literatura en la que este tiempo varió entre 2 y 8 semanas (105)(109).

En cuanto a las **características clínicas** de nuestros pacientes, la edad media al diagnóstico y el tiempo medio de evolución fueron similares en el grupo de tratamiento biológico y en el que no lo recibía. No hemos podido representar todos los tipos de AIJ, ya que no hemos incluido ningún paciente con la forma poliarticular FR positivo ni la psoriásica, al ser subtipos poco frecuentes. Sí hemos incluido un elevado porcentaje de pacientes con AIJ forma sistémica, probablemente porque en la primera temporada reclutamos sólo pacientes en tratamiento con anakinra y tocilizumab (fármacos de elección

en este subtipo), y con artritis relacionada con entesitis (8.5%). En la mayoría de los estudios incluyen los diferentes tipos de AIJ en diferente porcentaje, generalmente en función de su prevalencia. Sólo el estudio de Shinoki *et al* incluye exclusivamente AIJs, por lo que es una población más homogénea. Debido a que este subtipo posee un mecanismo etiopatogénico diferente al resto de las AIJ, cabría esperar una respuesta vacunal diferente, sin embargo los autores de este estudio no encuentran una menor respuesta en AIJs frente al grupo control (10) (108).

En nuestro trabajo se valoró la **actividad de la enfermedad** en el momento de la vacunación y en el momento Tpv utilizando el score compuesto JADAS para intentar dilucidar si la actividad podía influir en la respuesta de los pacientes a la vacuna (35) y para poder detectar si la vacunación desencadenaba brotes de la enfermedad. Muchos pacientes presentaban un JADAS de 0 en el momento de la vacunación, y la puntuación máxima fue de 20, lo cual traduce que eran pacientes bastante estables. Además, más del 60% presentaban una enfermedad inactiva o baja actividad, la media del nº de articulaciones limitadas, dolorosas, tumefactas y activas era menor de 1 tanto en el momento basal como Tpv, y la media del VAS padre/paciente y VAS médico fue menor de 2 en todos los grupos. No incluimos los datos referentes al CHAQ ya que muy pocos pacientes completaron el cuestionario. La baja actividad de la enfermedad en el momento de la vacunación ha podido favorecer una buena respuesta en nuestro estudio. Sin embargo, los datos derivados de la revisión de la literatura indican que la actividad no influye en la respuesta a la vacunación antigripal en AIJ (88)(106)(107), a pesar de que en los estudios en los que se especifica la actividad, el porcentaje de pacientes activos a la vacunación fue mayor del 50% (88)(96)(103). En cualquier caso, las recomendaciones indican vacunar a los pacientes en situación estable siempre que esto sea posible (84)(85).

Destacamos el elevado porcentaje de pacientes del estudio que recibían **tratamientos** biológicos en el momento de la vacunación (más del 70%) aunque más de la mitad recibían dosis menor a la standard por estar inactiva su enfermedad. Además, 3 pacientes con AIJ no recibían ningún tratamiento para su enfermedad por inactividad y sólo 2 recibían corticoides. Todos estos datos hablan a favor de la estabilidad de la enfermedad en gran parte de la muestra en el momento de la vacunación, que como hemos comentado anteriormente, ha podido favorecer una buena respuesta a la vacuna en nuestra

población. Ninguno de los estudios publicados hasta el momento hace referencia a la pauta de desescalado en relación con la respuesta a la vacuna de la gripe en AIJ.

En cuanto a las **características analíticas** de nuestra cohorte, en ningún individuo se detectaron niveles de IgG por debajo de los límites normales para su edad por lo que la falta de respuesta a la vacuna no podríamos atribuirla a una hipogammaglobulinemia. Además, solo un paciente presentó leucopenia y neutropenia (no graves), y la mayoría de las linfopenias (5/6) fueron también leves y relacionadas con los tratamientos biológicos (tocilizumab y etanercept). Ningún paciente presentaba VSG mayor de 20 mm/h en el momento de la vacunación o anemia para su edad, y muy pocos trombocitosis, lo cual refuerza de nuevo la alta tasa de inactividad de la muestra.

Evaluación inmunogenicidad

En nuestra muestra hemos hallado una alta tasa de **seroprotección** en el momento Tpv para cada una de las 3 cepas, tanto en el grupo de niños sanos como en el grupo de AIJ (mayor del 85%) y sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, lo cual reflejaría que nuestra población estudiada está razonablemente protegida frente a la gripe tras la vacunación. Estas tasas son igualmente elevadas en los niños con AIJ que recibían tratamiento biológico en el momento de la vacunación y sin diferencias significativas respecto a los que no lo recibían. Estos datos concuerdan con los de la literatura, en la que se recogen unas tasas de seroprotección superiores al 80% para las 3 cepas, tanto en niños sanos como en AIJ tras la vacunación (88)(96)(103)(104)(106)(107)(109). Sólo en el estudio de Shinoki *et al* detectan unas tasas de seroprotección postvacunal para virus B de 40 y 35% para AIJs y sanos, respectivamente, que atribuyen a la vacuna y no a las características de los niños (108).

Respecto a la tasa de **seroconversión** que hemos encontrado, ésta no ha resultado ser tan alta como la de seroprotección, aunque sí fue mayor del 40% para cada una de las 3 cepas, en pacientes con AIJ y sin diferencias respecto al grupo de sanos. Esto coincide con la mayoría de estudios (103)(105)(106)(108), aunque algunos registran una menor tasa de seroconversión en niños enfermos que en sanos(107)(109) y en otros se reflejan unas tasas de seroconversión en AIJ más elevadas que las que hemos encontrado nosotros (74-93%)(88), si bien no especifican la tasa de seroprotección previa a la vacunación ni el porcentaje de individuos vacunados la temporada previa. Es probable que estas tasas de

seroconversión de nuestro estudio estén en relación con una elevada tasa de seroprotección basal, mayores del 50% para cada una de las 3 cepas en enfermos y sanos. En el grupo de pacientes con AIJ que presentaban seroprotección basal para las 3 cepas hubo menos seroconversión, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Las altas tasas de seroprotección basal probablemente se deban a la elevada edad media de la población de estudio (en torno a 10 años) que hace más probable que hayan padecido gripe en temporadas anteriores y al alto porcentaje de niños que se habían vacunado la temporada previa (cercano al 60%). El hecho de padecer la enfermedad o recibir tratamiento biológico no parece influir en este hallazgo, ya que no hemos encontrado diferencias en las tasas de seroprotección basal ni seroconversión entre niños sanos y con AIJ, ni entre pacientes que recibían tratamiento biológico o no lo recibían.

Tampoco hemos encontrado diferencias significativas en **GMT** basal y en Tpv ni en GMR para ninguna de las 3 cepas en los 2 grupos (sanos y AIJ). En el grupo de sanos los valores de GMT son mayores para las 3 cepas que en el de AIJ pero sin llegar a ser las diferencias significativas. Cuando comparamos estos parámetros en pacientes con AIJ que recibían tratamiento biológico en el momento de la vacunación y los que no lo recibían, encontramos mayor GMT en el grupo sin tratamiento biológico, aunque esta diferencia solo fue significativa en GMR para virus B. Las diferencias en GMT en Tpv para este mismo virus tampoco llegaron a ser estadísticamente significativas, probablemente debido al pequeño tamaño muestral. Estos hallazgos concuerdan de nuevo con la mayor parte de la literatura, en la que no se detectan diferencias en GMT postvacunación entre enfermos y sanos (88)(103)(105)(106)(108). En algunos estudios como el de Woerner *et al* (109) encuentran un GMR menor en niños con enfermedades autoinmunes que en sanos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

En 6 estudios que evalúan la vacunación antigripal se incluyen pacientes con AIJ y tratamientos con biológicos (5 con anti-TNF α y 1 con tocilizumab). En el estudio de Toplak *et al* encuentran una menor tasa de seroconversión y menor GMT postvacunal en los 4 pacientes que recibían anti-TNF α , aunque en sólo uno de ellos no se alcanzó seroprotección para 2 cepas (96). Del mismo modo, en el estudio de Dell'Era *et al* encuentran una menor tasa de seroprotección, seroconversión y GMT para el virus B en el grupo de etanercept (102), y en el de Carvalho *et al*, los pacientes que recibían anti-TNF α presentaron menor seroprotección y seroconversión para A/H1N1(88). En el trabajo de

Shinoki *et al*, que es el único que incluye tratamiento con tocilizumab, los pacientes con más dosis de corticoides tuvieron una peor respuesta a la vacuna (108). Como comentamos previamente, cuando analizamos en nuestro estudio el grupo con tratamiento biológico, no hay diferencias significativas con respecto al grupo sin tratamiento biológico ni en tasas de seroprotección ni de seroconversión, en ninguna de las 3 cepas analizadas de forma independiente. No obstante, sí se observa una tendencia a un menor GMT en el grupo que recibían fármacos biológicos pero sin diferencias significativas.

Debido a que todos los individuos sanos alcanzaron seroprotección Tpv para las 3 cepas, hemos realizado un **análisis bivariante** sólo en pacientes con AIJ y agrupando aquellos que presentaron seroprotección en Tpv para las 3 cepas para compararlos con aquellos que no la presentaron para al menos una de las cepas. No se encontró ningún paciente que no alcanzara seroprotección Tpv para dos cepas o más. Se intentaron también buscar factores que pudieran influenciar el no alcanzar seroconversión, para ello, igualmente hemos agrupado y comparado los pacientes que alcanzaron seroconversión para las 3 cepas, frente a los que no la alcanzaron para una o más de las cepas.

Más del 80% de los pacientes (29/35) alcanzaron seroprotección Tpv para las 3 cepas y tan solo en 6 pacientes no se alcanzaron niveles de seroprotección Tpv para alguna de las 3 cepas. No hemos encontrado relación entre tener seroprotección Tpv para las 3 cepas y los parámetros analizados: edad y sexo, vacunación la temporada previa, tiempo de evolución de la enfermedad y tipo de AIJ (separando la forma sistémica del resto de las formas por ser el tipo con una etiopatogenia y presentación diferente al resto), actividad (JADAS71) y parámetros analíticos (valores absolutos basales de leucocitos, linfocitos, neutrófilos, Hb, plaquetas y VSG). En cuanto al tratamiento, hemos comparado el no recibir ningún tratamiento, recibir corticoides, recibir MTX, recibir tratamiento combinado MTX+biológico, recibir biológico y dentro de este grupo hemos comparado el recibir un tipo de biológico (anti TNF, anti IL-1, anti Il-6) con el resto, y finalmente si se relaciona con recibir el biológico en el momento de la vacunación en pauta standard o en pauta de desescalado. La seroprotección tanto basal como Tpv no se relacionó con los parámetros de tratamiento analizados.

Sí podemos decir que los 6 pacientes que no alcanzaron seroprotección Tpv para una cepa tenían una edad media menor a la de todo el grupo de AIJ (8.8 vs 10 años) y que 5 de ellos recibían tratamiento con fármacos biológicos en el momento de la vacunación, 4

de ellos en combinación con MTX y uno combinado con corticoides. Recibir tratamiento combinado podría disminuir la respuesta a la vacunación, si bien en nuestro grupo no hemos podido corroborar esta hipótesis.

En más del 70% de los pacientes (25/35) con AIJ no hubo seroconversión para una o más cepas, lo cual puede deberse a la alta tasa de seroprotección basal que presentaban los pacientes (mayores del 60% para las 3 cepas analizadas de forma independiente, y casi el 40% de los pacientes presentaban seroprotección basal para las 3 cepas). Además, sólo 2 de los 13 pacientes que presentaron seroprotección basal para las 3 cepas, alcanzaron seroconversión para los 3 virus. De igual manera, el haber recibido la vacunación en la temporada previa se relacionó de forma significativa con no presentar seroconversión para una o más cepas. Aquellos pacientes que presentaban seroprotección basal para las 3 cepas tenían una edad media en el momento de la vacunación mayor que los que no la presentaron y un mayor tiempo de evolución de la enfermedad, lo cual concuerda con la literatura, ya que estos pacientes tienen mayor probabilidad de haber padecido una gripe en temporadas anteriores. Aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa, los pacientes vacunados la temporada previa tenían con mayor probabilidad seroprotección basal para las 3 cepas que los que no se habían vacunado en temporadas previas.

Los pacientes que no reciben ningún tratamiento de mantenimiento para su AIJ (vs recibir algún tratamiento), que no reciben tratamiento biológico (vs tratamiento biológico) o que en caso de recibirlos lo hacen con una pauta estándar (vs pauta de desescalado) tienen una mayor probabilidad de conseguir seroconversión para las 3 cepas según los resultados de nuestro análisis. Los pacientes en tratamiento biológico tienen mayor edad media (10.5 vs 8.5 años), mayor tiempo de evolución de la enfermedad (5.2 vs 3.2 años) y se han vacunado la temporada previa en mayor porcentaje (72 vs 40%), lo cual podría justificar que tengan mayor seroprotección basal y por tanto menor seroconversión. Igualmente sucede con aquellos que tienen el tratamiento biológico en pauta estándar y con los que no reciben tratamiento. Los pacientes que no recibían tratamiento para su enfermedad tenían una edad media a la vacunación de 9.2 años (frente a 10.6 los que recibían tratamiento), un tiempo de evolución de 4.8 años (frente a 5.3 años) y ninguno estaba vacunado la temporada previa. Los pacientes con biológico en pauta estándar tenían una edad media a la vacunación de 10.6 años (frente a 11.4 en los que recibían pauta

de desecado), un tiempo de evolución de la enfermedad de 4.9 años (frente a 6.7 años) y una tasa de vacunación la temporada previa de 66.6% (frente a 84%).

Nuestros 4 pacientes con anakinra son los primeros pacientes con AIJ en los que se ha evaluado la inmunogenicidad de la vacuna antigripal, alcanzando todos seroprotección Tpv para las 3 cepas, y sin que encontremos una respuesta diferente a la del resto de los biológicos.

Inmunogenicidad en menores de 6 años

En nuestro estudio hemos considerado como tasa de seroprotección al porcentaje de niños con título $\geq 1:40$, como en la mayoría de trabajos publicados. Este título se corresponde con una disminución del 50% del riesgo de padecer una gripe, si bien estos datos provienen de análisis realizados en adultos, cuyos resultados se suelen extrapolar a los niños. Sin embargo, los estudios de Black *et al* realizados en más de 4000 niños menores de 72 meses estiman que el título asociado a una disminución del 50% del riesgo de padecer gripe esa temporada fue de 1:110 en lugar de 1:40 que se asociaba solo a un 22% de protección. Este título debería ser más elevado, probablemente porque en estas edades tempranas la experiencia inmunológica previa con el virus o la vacuna es menor. En niños más mayores podrían intervenir otros mecanismos como la inmunidad celular, favoreciendo que un nivel menor de anticuerpos fuera suficiente. También podría influir que en estas edades el inóculo es mayor precisando una mayor título de anticuerpos para evitar la infección (92).

En nuestra muestra sólo hemos incluido 6 pacientes menores de 72 meses en los que objetivamos una muy buena tasa de seroprotección en Tpv para A/H1N1, A/H3N2 y B respectivamente (100, 100 y 83.3%), aunque si tomamos como título de seroprotección 1:110 esta tasa sería menor (66.6, 66.6 y 33.3%). Sin embargo, no sabemos cuál sería la tasa adecuada de seroprotección para nuestra población AIJ, incluso lo deseable sería conseguir una disminución del riesgo mayor del 50%.

Evaluación de inmunogenicidad al año

En un pequeño grupo de nuestros pacientes (n=12) hemos podido determinar el título de anticuerpos a largo plazo, comprobando una muy buena tasa de seroprotección para las 3 cepas (mayor del 80%). Incluso para A/H3N2 la tasa de seroprotección al año es mayor

que la registrada en el momento Tpv, lo cual podría explicarse porque algunos pacientes podrían haber padecido una gripe durante ese año. En este grupo, el 50% habían recibido la vacunación la temporada previa y están representados todos los subtipos de AIJ incluidos en el estudio. Seis de estos pacientes recibían tratamiento biológico en el momento de la vacunación y el mismo número lo recibían también en el momento de la evaluación a los 12 meses. En estudios que miden la persistencia de los anticuerpos a largo plazo en adultos inmunodeprimidos, han evidenciado una buena tasa de seroprotección mediante HAI al año, para cepas A y B, tanto en individuos sanos como en enfermos. Sin embargo, al segundo año la tasa de seroprotección para virus B cae, mientras que para el A se mantiene aceptablemente hasta el tercer año (124), por lo que los expertos siguen recomendando la vacunación anual en inmunodeprimidos, aunque las cepas vacunales no cambien. Estudios en niños sanos, a un año, también detectan adecuadas tasas de seroprotección, sobre todo para A/H1N1 y A/H3N2 y en menor medida para B (76.5%, 64.7%, y 54.6% respectivamente) (125). Además se han registrado mejores tasas de seroprotección a largo plazo en niños más mayores y con vacunas adyuvadas (126). En AIJ, sólo el estudio de Toplak *et al* evalúa la inmunogenicidad a largo plazo (6 meses) y encuentra seroprotección en más del 60% tanto en el grupo de AIJ como en el grupo control, incluso los 4 pacientes que recibían anti-TNF α presentaban títulos protectores a los 6 meses de la vacunación (96).

Efectos secundarios

Los efectos secundarios tras la vacunación en nuestros pacientes fueron muy poco frecuentes y todos leves, encontrándose datos similares en los estudios disponibles. En la literatura revisada no se hallan diferencias en cuanto a efectos secundarios entre niños sanos o enfermos o según el tratamiento que reciban. Tampoco hemos detectado estas diferencias en nuestro estudio, en el que los efectos secundarios más frecuentes fueron los locales, pero sin llegar al 20% de los niños y mucho menos frecuentes los sistémicos (alrededor del 5%). Los porcentajes de efectos secundarios que recogen los diferentes autores oscilan entre 0% y más del 40%, si bien las cifras más altas las encontramos en relación a síntomas muy subjetivos como el dolor o el malestar general, como se recoge en la Tabla II-20 y Tabla II-22. La proporción más elevada de efectos secundarios, tanto locales como sistémicos, los encontramos en el estudio de Dell' Era *et al* que es el único que emplea una vacuna adyuvada (102).

En ningún estudio de los revisados en los que se utiliza la vacunación antigripal en pacientes con AIJ se detectan EA graves, salvo en el estudio de Dell' Era *et al* en el que se recogen 2 efectos adversos graves, uno en un paciente con FAMEs y otro en un paciente con etanercept (102), pero no especifican en que consistieron y finalmente los autores no los atribuyeron a la vacunación.

Actividad

Las infecciones respiratorias pueden desencadenar brotes de la enfermedad, sin embargo no hay evidencia, de que la vacuna de la gripe sea un factor de riesgo para el desarrollo de una AIJ, o la inducción de autoanticuerpos, ni se asocia a cambio en la actividad de la enfermedad o brote (94). En el estudio de Carvalho *et al* la administración de la vacuna no se asoció a brote o empeoramiento de la enfermedad y el 20% de los brotes se asociaron a infecciones respiratorias (88). En el estudio de Toplak *et al* más de la mitad de los pacientes tenían una enfermedad activa en el momento de la vacunación, presentando sólo 4 de ellos brote de su enfermedad un mes tras la vacunación (96). Esto concuerda con los hallazgos de nuestro estudio, en el que sólo 6 pacientes empeoraron el JADAS71 entre el momento de la vacunación y el momento Tpv, de los cuales solo 3 pasaron de índice de actividad baja o inactiva a moderado. No obstante, ninguno de los 3 pacientes cumplía criterio ACR pediátrico de brote de su enfermedad (40). Además, no se objetivaron cambios importantes entre los tratamientos que recibían los pacientes en el momento basal y en el Tpv (Tabla VI-7), lo cual refuerza que no hubo cambios sustanciales en la actividad tras la vacunación.

Infecciones 6 meses tras la vacunación

Doce pacientes presentaron infecciones banales en los 6 meses que siguieron a la vacunación, todas en el grupo de niños con AIJ pero ninguna grave. Estos datos coinciden con los estudios existentes, en los que la propia enfermedad reumática aumenta el riesgo de padecer infecciones, si bien la mayoría de los estudios solo recogen infecciones graves, que normalmente se definen como aquellas que provocan hospitalización o precisan tratamiento antibiótico iv y no registran infecciones banales (43)(54). En estas publicaciones puede haber un sesgo de inclusión ya que generalmente se tiende a ingresar

y sobretratar con antibióticos a los pacientes que reciben tratamiento biológico por el temor a infecciones bacterianas graves. Además, el uso de corticoides de forma sistémica es factor de riesgo de sufrir infecciones graves (47). La baja actividad que presentaban nuestros pacientes y que la mayoría no recibía corticoides ha podido favorecer que no registráramos infecciones graves. Se desconoce la incidencia real de infecciones banales, tanto en niños sanos mayores de 3 años como en pacientes con AIJ.

La mayor parte de las infecciones registradas fueron infecciones respiratorias de vías altas como cabía esperar por su elevada incidencia en niños (43). La mayoría presentaron un solo episodio en estos 6 meses, salvo un paciente en tratamiento combinado con adalimumab y MTX que presentó 4 episodios de amigdalitis en este período.

Ninguno de nuestros pacientes fue diagnosticado de gripe en los 6 meses siguientes a la vacunación. Esto probablemente se deba, además de a la alta tasa de seroprotección tras la vacunación en nuestro grupo, al escaso número de pacientes incluidos en el estudio, y a que las infecciones respiratorias registradas tras la vacunación se diagnosticaron clínicamente y no se confirmaron mediante técnicas microbiológicas. Esto podría haber infravalorado el número de casos de gripe, ya que los pacientes en tratamiento inmunomodulador pueden tener un a presentación atípica de la enfermedad o más leve. Además la PCR no puede utilizarse como marcador de infección al estar inhibida por tratamientos como el tocilizumab. Este fármaco también puede producir leucopenia y neutropenia, si bien la linfopenia podría utilizarse como marcador de infección viral (65).

También es posible que los sujetos de nuestro estudio debido a su enfermedad de base, estén más protegidos de contagios en su vida cotidiana que la población general, ya que sus padres y familiares podrían estar más concienciados del riesgo de infecciones, lo que les llevaría a establecer medidas de prevención más rigurosas. Esto justificaría una menor tasa de infección, tanto en los pacientes como en los sujetos sanos incluidos que conviven con ellos.

Respecto a la actividad de la gripe, las dos temporadas gripales del estudio fueron bastante similares, con un nivel de actividad moderada y resultando los menores de 15 años el grupo de edad más afectado, aunque en la temporada 2013/2014 hubo una tasa de incidencia mayor en menores de 4 años y en la temporada 2014/2015 en el grupo de 5-14 años. A pesar de ello, no se registraron casos de gripe entre nuestros pacientes que se

encontraban la mayoría en este grupo etario. En general, la tasa de incidencia acumulada ajustada por edad fue menor en la temporada 2013/2014 (1857,74) que en la siguiente (2366,93).

En la temporada 2013/2014 predominó la circulación del virus A(H1N1) y las cepas que circularon fueron concordantes con las incluidas en la vacuna de esta temporada, mientras que en la 2014/2015 circuló mayoritariamente el A(H3N2) con diferencias antigénicas con respecto al virus incluido en la vacuna en esta temporada (77)(78) Por tanto, cabría esperar más casos de gripe en los pacientes de nuestro estudio vacunados y controlados en la temporada 2014/2015, si bien el tamaño muestral no nos ha permitido identificar diferencias. Al ser dos temporadas con moderado nivel de actividad, hubiésemos necesitado un tamaño muestral aún mayor que en las temporadas de alta actividad para detectar algún caso de gripe.

Con los datos observacionales registrados podríamos decir que la vacuna ha sido efectiva en los pacientes de nuestro estudio.

Dificultades y limitaciones del estudio

La principal limitación de nuestro estudio es el bajo número de niños reclutados, aunque si lo comparamos con los artículos publicados de vacuna antigripal en AIJ, solo 3 incluyen más de 50 pacientes (102)(104)(107) y ninguno incluye más de 30 AIJ con tratamiento biológico. Al ser un estudio realizado en un solo centro y una enfermedad poco frecuente no se han podido reclutar más casos. Además, tampoco hemos podido ampliarlo a más temporadas ya que las cepas vacunales cambian cada temporada y los resultados no habrían sido comparables.

El bajo número de niños sanos incluidos no nos ha permitido parearlos por edad y sexo. Sí hemos conseguido que sean niños con iguales condiciones epidemiológicas (familiares de los enfermos) y más concienciados para poder incluirlos en el estudio al conocer la enfermedad. En general, en los estudios en población pediátrica en nuestro medio, siempre resulta difícil reclutar niños sanos a los que hay que hacerle al menos 2 extracciones de sangre, por ser un procedimiento invasivo y por el absentismo escolar que ello provoca.

También podríamos considerar como limitación el incluir pacientes de dos temporadas diferentes ya que las condiciones pueden cambiar de un año a otro, si bien como hemos visto, las 2 temporadas consecutivas de nuestro estudio tuvieron una epidemiología muy similar y se utilizaron 2 vacunas antigripales prácticamente iguales.

AIJ es un “término paraguas” que engloba diversos tipos de artritis crónica de comienzo en la infancia por lo que una dificultad añadida al bajo número de pacientes, es que los diferentes subtipos de AIJ son muy diferentes entre sí, constituyendo un grupo muy heterogéneo. La forma sistémica constituye un grupo diferente con una etiopatogenia distinta al resto de grupos (disregulación inmunidad innata vs inmunidad adaptativa) (3)(10). En el estudio no hemos podido representar a todos los subtipos, ya que algunos como la forma poliarticular FR positivo son poco frecuentes, si bien está sobrerrepresentada la forma sistémica (20%) y la artritis relacionada con entesitis (8.5%). Hemos incluido más pacientes de la forma sistémica debido, probablemente, a que en la primera temporada incluimos específicamente pacientes en tratamiento con anakinra y tocilizumab que son los fármacos biológicos de elección habituales en este subtipo.

Los pacientes que se siguen de forma más estrecha son aquellos que reciben tratamiento biológico, y son también las familias más concienciadas con el riesgo de infecciones y los beneficios de la vacunación. Esto probablemente ha constituido un sesgo de inclusión y ha favorecido el reclutamiento de un alto porcentaje de pacientes que recibían tratamientos biológicos.

En cuanto a la valoración de la actividad de la enfermedad, es siempre difícil hacerlo de forma objetiva. Así, en nuestro estudio, hemos utilizado el índice JADAS que es un score compuesto y fácil de realizar pero que entre sus ítems incluye la valoración de padre/paciente. Esta medida tiene siempre un alto grado de subjetividad y en muchas ocasiones los padres valoran el daño y no sólo la actividad (37). También puede constituir un sesgo de inclusión la baja actividad de la enfermedad, ya que pacientes en situación estable de su enfermedad es más probable que accedan a participar en el estudio.

Dado el bajo número de pacientes reclutados, no hemos podido calcular la eficacia ni efectividad de la vacunación. Además los casos que presentaron infecciones respiratorias tras la vacunación se diagnosticaron clínicamente y no por técnicas microbiológicas. Esto podría haber infravalorado el número de casos de gripe, ya que los

pacientes en tratamiento inmunomodulador pueden tener una presentación atípica o más leve de la enfermedad (65).

CONCLUSIONES

VIII. CONCLUSIONES

- La vacuna antigripal inactivada trivalente es inmunógena en el grupo de pacientes con AIJ de nuestro estudio, alcanzándose unas tasas de seroprotección postvacunal superiores al 85% para las 3 cepas (97% para A(H1N1)pdm y A/H3N2 y 88% para B).
- No existen diferencias significativas en cuanto a tasas de seroprotección basal y Tpv, tasa de seroconversión, GMT basal y Tpv, y GMR entre pacientes con AIJ e individuos sanos, en ninguna de las cepas analizadas de forma independiente en nuestro estudio.
- Los pacientes que recibían tratamiento biológico en el momento de la vacunación no presentaron menor tasa de seroprotección, tasa de seroconversión o GMT, para cada una de las cepas, que aquellos que no lo recibían.
- La edad de los pacientes y el tiempo de evolución de la enfermedad se relacionaron de forma directa con presentar seroprotección basal para las 3 cepas.
- Los pacientes con AIJ vacunados en la temporada anterior, los que recibían cualquier tratamiento, especialmente fármacos biológicos y concretamente en pauta de desescalado, tuvieron menor probabilidad de presentar seroconversión para las 3 cepas.
- La inmunogenicidad de la vacuna se mantuvo a los 12 meses, comprobándose una elevada tasa de seroprotección para las 3 cepas (91, 83 y 91% para A/H1N1, A/H3N2 y B respectivamente) en este momento.
- La vacuna antigripal trivalente inactivada resultó segura en nuestra población de estudio, no constatándose brotes de la enfermedad en los pacientes con AIJ tras su administración.
- No se detectaron casos de gripe en nuestra muestra en los 6 meses posteriores a la vacunación, por lo que podría resultar eficaz en este grupo de pacientes.
- No obstante, se necesitan estudios que incluyan mayor número de pacientes para determinar la eficacia de la vacunación en pacientes con AIJ.

BIBLIOGRAFÍA

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Petty RE, Laxer RM, Lindsley CB and Wedderburn. Juvenile Idiopathic Arthritis. En: Cassidy JT. Textbook of Pediatric Rheumatology. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2015. p.188–204.
2. Giancane G, Consolaro A, Lanni S, Schiappapietra B, Ravelli A. Juvenile Idiopathic Arthritis : Diagnosis and Treatment. Rheumatol Ther. 2016;3:187–207.
3. De Inocencio Arocena J, Casado Picón R. Artritis idiopática juvenil. Introducción. Criterios de clasificación, mejoría, recaída y remisión. Epidemiología y periodicidad de las revisiones oftalmológicas. Protoc diagn ter pediatr. [Internet] 2014;1:1-8 Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01_critierios_clasificacion_ajj
4. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. J Rheumatol. 2004;31(2):390–2.
5. Martínez Mengual L, Fernández Menéndez JM, Solís Sánchez G, Fernández Díaz M, Fernández González N. Epidemiological study of juvenile idiopathic arthritis in the last sixteen years in Asturias (Spain). An Pediatr. 2007;66:24–3.
6. Modesto C, Antón J, Rodríguez B, Bou R, Arnal C, Ros J, Tena X, Rodrigo C, Rotés I, Hermsilla E. Incidence and prevalence of juvenile idiopathic arthritis in Catalonia (Spain). Scand J Rheumatol. 2010;39:472–9.
7. Macaubas C, Nguyen K, Milojevic D, Park JL ME. Oligoarticular and polyarticular JIA: epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Rheumatol. 2009;5(11):616–26.
8. Hersh AO, Prahalad S, City SL. Immunogenetics of juvenile idiopathic arthritis: A comprehensive review. J Autoimmun. 2016;64:113–24.

9. Torrente -Segarra V, Antón J. Patogenia de la enfermedad. En: Modesto M, Gamir ML. Artritis Idiopática Juvenil. 1th. Barcelona: Marge Médica Books; 2011. p. 35–50.
10. Calvo I. Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico. *Protoc diagn ter pediater*. [Internet]. 2014;1:27–36. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/04_aij_inicio_sistemico.pdf
11. Ellis J. Possible environmental determinants of juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology*. 2010;49:411–25.
12. Ellis J. CLARITY - ChiLdhood Arthritis Risk factor Identification sTudY. *Pediatr Rheumatol*. 2012;10:37.
13. Wallace CA, Giannini EH, Huang B, Itert L, Ruperto N. American College of Rheumatology provisional criteria for defining clinical inactive disease in select categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care and Research*. 2011. 63(7):929–36.
14. de Inocencio J, Casado Picón R. Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular. En: *Protoc diagn ter pediater*. [Internet] 2014;1:21-6. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/03_aij_poliarticular_0.pdf
15. Marco Puche A, López Montesinos B, Calvo Penadés I. Artritis idiopática juvenil oligoarticular. En: *Protoc diagn ter pediater*. [Internet] 2014;1:9-19. Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-reumatologia>
16. Ravelli A, Minoia F, Dav S, Horne A, Bovis F, Avcin T, et al. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis A European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology / Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collabo. *Arthritis Rheum*. 2016;68(3):566–76.
17. Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schöntube M, et al. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46(9):2392–401.

18. García-Consuegra Molina J, Merino Muñoz R, Lama More R, Coya Viña J. Growth in children with juvenile idiopathic arthritis. *An Pediatr* 2003; 2003;58(6):529–37.
19. Stagi S, Masi L, Capannini S, Cimaz R, Tonini G, Matucci-Cerinic M et al. Cross-sectional and longitudinal evaluation of bone mass in children and young adults with juvenile idiopathic arthritis: the role of bone mass determinants in a large cohort of patients. *J Rheumatol*. 2010;37(9):1935–43.
20. Stoll ML. Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: a revolution in care. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2014;23:12–3.
21. Beukelman T, Patkar NM, Saag KG, Tolleson-Rinehart S, Cron RQ, DeWitt EM, et al. 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: initiation and safety monitoring of therapeutic agents for the treatment of arthritis and systemic features. 465-482. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63:465–82.
22. Calvo I, Antón J, López Robledillo JC, De Inocencio J, Gamir ML, Merino R, et al. Recomendaciones para el uso de metotrexato en pacientes con artritis idiopática juvenil. *An Pediatr*. 2016;84(3):177e1-177e8.
23. *Pediamecum*. [Internet] Disponible en: <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/>
24. Gomez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batle E, Cañete JD. Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reum Clin*. 2011;5:284–98.
25. Ringold S, Weiss PF, Beukelman T, DeWitt EM, Ilowite NT, Kimura, et al. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: Recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2499–512.
26. DeWitt EM, Kimura Y, Beukelman T, Nigrovic P, Onel K, Prahalad S. Consensus Treatment Plans for New-Onset Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis*

- Care Res (Hoboken). 2012; 64(7): 1001–1010
27. Kimura Y, Morgan Dewitt E, Beukelman T, Stoll ML, Nigrovic PA, Onel K, et al. Adding canakinumab to the childhood arthritis and rheumatology research alliance consensus treatment plans for systemic juvenile idiopathic arthritis: Comment on the article by DeWitt et al. *Arthritis Care Res.* 2014;66(9):1430–1.
 28. Ringold S, Weiss PF, Colbert RA, DeWitt EM, Lee T OK. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Consensus Treatment Plans for New Onset Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2014;66(7):1063–72.
 29. Foell D, Wulffraat N, Wedderburn LR, Wittkowski H, Frosch M, Gerss J et al. Methotrexate withdrawal at 6 vs 12 months in juvenile idiopathic arthritis in remission: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010;303(13):1266–73.
 30. Iglesias E, Torrente-Segarra V, Bou R, Ricart S, González MI, Sánchez J et al. Non-systemic juvenile idiopathic arthritis outcome after reaching clinical remission with anti-TNF- α therapy: a clinical practice observational study of patients who discontinued treatment. *Rheumatol Int.* 2014;34(8):1053–7.
 31. Remesal A, Inocencio JDE, Merino R. Discontinuation of etanercept after successful treatment in patients with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatology.* 2010; 37(9):1970–1971
 32. Blazina S, Markelj G, Avramovic MZ, Toplak N AT. Management of Juvenile Idiopathic Arthritis : A Clinical Guide. *Pediatr Drugs.* 2016;18:397–412.
 33. Wallace CA, Ruperto N GE. Preliminary criteria for clinical remission for select categories of juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004;31(11):2290–4.
 34. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT MA. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(7):1202–9.
 35. Consolaro A, Ruperto N, Bazso A, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Filocamo G, et al. Development and Validation of a Composite Disease Activity Score for Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2009;61(5):658–666.

36. Consolaro A, Bracciolini G, Ruperto N, Pistorio A, Magni-Manzoni S, Malattia C, et al. Remission, minimal disease activity, and acceptable symptom state in juvenile idiopathic arthritis: Defining criteria based on the juvenile arthritis disease activity score. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2366–74.
37. Consolaro A, Giancane G, Schiappapietra B, Davì S, Calandra S, Lanni S, et al. Clinical outcome measures in juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J [Internet]*. 2016;14(1):23.
38. Horneff G, Klein A, Klotsche J, Minden K, Huppertz H-I, Weller-Heinemann F, et al. Comparison of treatment response, remission rate and drug adherence in polyarticular juvenile idiopathic arthritis patients treated with etanercept, adalimumab or tocilizumab. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):272.
39. Calasan MB, De vries LD, Vastert SJ, Heijstek MW, Wulfraat NM. Interpretation of the Juvenile Arthritis Disease Activity Score: Responsiveness, clinically important differences and levels of disease activity in prospective cohorts of patients with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2014;53(2):307–12.
40. Brunner HI, Lovell DJ, Finck BK GE. Preliminary definition of disease flare in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2002;29(5):1058–64.
41. Solís P. Artritis idiopática juvenil. *Pediatría Integr [Internet]*. 2013;11(30):1856–64. Disponible en : <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541213705390>
42. Strangfeld A, Listing J. Bacterial and opportunistic infections during anti-TNF therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006;20(6):1181–95.
43. Hurd A, Beukelman T. Infectious complications in juvenile idiopathic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(5):1–7.
44. Mayerl C, Prelog M. Immunosenescence and juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev.* 2012;11(5):297–300.
45. Beukelman T, Xie F, Chen L, Baddley JW, Delzell E, Grijalva CG et al. Rates of Hospitalized Bacterial Infection Associated with Juvenile Idiopathic Arthritis and Its

- Treatment. *Arthritis Rheum.* 2012;64(8):2773–80.
46. Beukelman T, Xie F, Baddley JW, Chen L, Delzell E, Grijalva CG, et al. Brief report: Incidence of selected opportunistic infections among children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2013;65(5):1384–9.
 47. Afif W, Loftus E V. Safety Profile of IBD Therapeutics: Infectious Risks. *Med Clin North Am.* 2010;94(1):115–33.
 48. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic review of the toxicity of short-course oral corticosteroids in children. 2016;365–70.
 49. Aljebab F, Choonara I, Conroy S. Systematic Review of the Toxicity of Long-Course Oral Corticosteroids in Children. 2017;1–18.
 50. Hissink Muller PCE, Brinkman DMC, Schonenberg D, Koopman-Keemink Y, Brederije ICJ, Bekkering WP, et al. A comparison of three treatment strategies in recent onset non-systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: initial 3-months results of the BeSt for Kids-study. *Pediatr Rheumatol Online J [Internet].* 2017;15(1):11. Disponible en: <http://ped-rheum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12969-017-01384>
 51. Davies HD and AAP COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Infectious Complications With the Use of Biologic Response Modifiers in Infants and Children. *Pediatrics.* 2016;59(6):762–84.
 52. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L MJ, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J LML, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;16(2).
 53. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis and inflammatory bowel disease treated with tumor necrosis factor- Inhibitors: Systematic review of the literature. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1318–30.

54. Giannini EH, Ilowite NT, Lovell DJ, Wallace CA, Rabinovich CE, Reiff A, et al. Long-term safety and effectiveness of etanercept in children with selected categories of juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(9):2794–804.
55. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D, et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *AnnRheumDis.* 2009;68(4):519–25.
56. Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, et al. Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(5):1496–504.
57. Minden K, Niewerth M, Zink A, Seipelt E, Foeldvari I, Girschick H, et al. Long-term outcome of patients with jia treated with etanercept, results of the biologic register jumbo. *Rheumatol (United Kingdom).* 2012;51(8):1407–15.
58. Windschall D, Müller T, Becker I, Horneff G. Safety and efficacy of etanercept in children with juvenile idiopathic arthritis below the age of 2 years. *Rheumatol Int.* 2015;35:613–8.
59. Tarkiainen M, Tynjälä P, Vähäsalo P, Lahdenne P. Occurrence of adverse events in patients with JIA receiving biologic agents: long-term follow-up in a real-life setting. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(7):1170–6.
60. Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med.* 2005;201(9):1479–86.
61. Ilowite N, Porras O, Reiff A, Rudge S, Punaro M, Martin A, et al. Anakinra in the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis: Safety and preliminary efficacy results of a randomized multicenter study. *Clin Rheumatol.* 2009;28(2):129–37.
62. Woerner A, Ritz N. Infections in children treated with biological agents. *Pediatr*

- Infect Dis J. 2013;32(3):284–8.
63. Nigrovic PA, Mannion M, Prince FHM, Zeff A, Rabinovich CE, Van Rossum MAJ, et al. Anakinra as first-line disease-modifying therapy in systemic juvenile idiopathic arthritis: Report of forty-six patients from an international multicenter series. *Arthritis Rheum.* 2011;63(2):545–55.
 64. Cagigi A, Cotugno N, Rinaldi S, Santilli V, Rossi P, Palma P. Downfall of the current antibody correlates of influenza vaccine response in yearly vaccinated subjects: Toward qualitative rather than quantitative assays. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(1):22–7.
 65. Kawada J-I, Kitagawa Y, Iwata N, Ito Y. Clinical characteristics of influenza virus infection in juvenile idiopathic arthritis patients treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2013;23(5):972–6.
 66. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N U, H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N KT. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. *Lancet.* 2008;371:998–1006.
 67. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Takei S, Iwata N, et al. Longterm Safety and Effectiveness of the Anti-interleukin 6 Receptor Monoclonal Antibody Tocilizumab in Patients with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2014;41:759-767.
 68. Yokota S, Itoh Y, Morio T, Origasa H, Sumitomo N, Tomobe M, et al. Tocilizumab in systemic juvenile idiopathic arthritis in a real-world clinical setting : results from 1 year of postmarketing surveillance follow-up of 417 patients in Japan. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1654–1660.
 69. Brunner HI, Ruperto N, Zuber Z, Keane C, Harari O, Kenwright A, et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with polyarticular-course juvenile idiopathic arthritis: results from a phase 3, randomised, double-blind withdrawal trial. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1110–7.

70. Dawood FS, Subbarao K, Fiore AE. Influenza viruses. En: Long S, Pickering K, Prober G. Principles and practice of pediatric infectious diseases. 4thed: Elsevier; 2012. p. 1149–59.
71. De Lejarazu RO, Tamames S. Vacunación antigripal. Efectividad de las vacunas actuales y retos de futuro. *Enfermedades Infecc y Microbiol Clin Monogr*. 2015;33(7):480–90.
72. Comité Asesor de Vacunas AEP. [Internet] 2017. Manual de Vacunas en línea. Merino Moína M. ed. p. 1–28. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
73. Treanor JJ. Influenza Vaccination. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1261–8.
74. Livingston RA, Bernstein HH. Prevention of Influenza in Children. *Infect Dis Clin North Am* [Internet]. 2015;29(4):597–615. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.idc.2015.07.008>
75. Informe de Vigilancia de la gripe en España Información adicional - Temporada 2016-2017 [Internet]. Disponible en : http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20162017/home/Informacion_adicional_SVGE_temporada2016-2017.pdf
76. Sistema de Vigilancia de la gripe. Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Disponible en: <http://vgripe.isciii.es/gripe>
77. Informe de Vigilancia de la Gripe en España. Temporada 2013-2014. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. Disponible en : http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20132014/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2013-2014_v19022015.pdf
78. Informe de Vigilancia de la Gripe en España Temporada 2014-2015. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III [Internet]. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20142015/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2014-2015_vf_29092015.pdf
79. Informe de Vigilancia de la Gripe en España Temporada 2015-2016 Centro

- Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20152016/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2015-2016
80. Peltola V, Reunanen T, Ziegler T, Silvennoinen H HT. Accuracy of clinical diagnosis of influenza in outpatient children. *Clin Infect Dis.* 2005;41(8):1198–200.
81. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.
82. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Aristegui Fernández J, Merino Moína M, Ruiz-Contreras J, Cilleruelo Ortega MJ et al. Recomendaciones del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) para la campaña 2013-2014 [Internet]. Disponible en : http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/Recomendaciones_vac_gripe_CAV-AEP_2013_14.pdf
83. Horcajo JD. Recomendaciones campaña de vacunación de gripe estacional 2014-2015 [Internet]. Disponible en : http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/farmaciadesevilla/portalugcfarmaciasesevilla/images/docu/Gestion_suministro_Medicamentos/Vacunasaep/2014-2015/2014_10_
84. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F K-PI. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1704–12.
85. Núñez E, Camacho M, Fernández L. Vacunación en niños con enfermedades reumáticas. [Internet]. Disponible en : <http://www.reumaped.es/index.php/vacunacion-en-ninos>
86. Nogales A, Martínez-Sobrido L. Reverse Genetics Approaches for the Development of Influenza Vaccines. *Int J Mol Sci.* 2016;18(1):20
87. Bekkat-Berkani R, Ray R, Jain VK, Chandrasekaran V, Innis BL. Evidence update: GlaxoSmithKlines inactivated quadrivalent influenza vaccines. *Expert Rev*

- Vaccines. 2016;15(2):201–14.
88. Carvalho LM, de Paula FE, Silvestre RVD, Roberti L, Arruda E, Mello W a, et al. Prospective surveillance study of acute respiratory infections, influenza-like illness and seasonal influenza vaccine in a cohort of juvenile idiopathic arthritis patients. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11(1):10.
 89. Ren H, Zhou P. Epitope-focused vaccine design against influenza A and B viruses. *Curr Opin Immunol*. 2016;42:83–90.
 90. Inluenza (Flu). Centers for disease control and prevention [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/protect/children.htm>
 91. Trombetta C, Perini D, Mather S, Temperton N, Montomoli E. Overview of Serological Techniques for Influenza Vaccine Evaluation: Past, Present and Future. *Vaccines*. 2014;2(4):707–34.
 92. Black S, Nicolay U, Vesikari T, Knuf M, Del Giudice G, Della Cioppa G, et al. Hemagglutination Inhibition Antibody Titers as a Correlate of Protection for Inactivated Influenza Vaccines in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(12):537.
 93. Stephenson I, Das RG, Wood JM, Katz JM. Comparison of neutralising antibody assays for detection of antibody to influenza A/H3N2 viruses: An international collaborative study. *Vaccine*. 2007;25(20):4056–63.
 94. Halsey NA, Talaat KR, Greenbaum A, Mensah E, Dudley MZ, Proveaux T, et al. The safety of influenza vaccines in children: An Institute for Vaccine Safety white paper. *Vaccine*. 2015;33(2015):F1–67.
 95. World Health Organization/Global Vaccine Safety (2013). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification; 2013. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf
 96. Toplak N, Šubelj V, Kveder T, Čučnik S, Prosenc K, Trampuš-Bakija A, et al. Paediatric rheumatology Safety and efficacy of influenza vaccination in a prospective longitudinal study of 31 children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin*

- Exp Rheumatol. 2012;30:436–44.
97. Dao KH, Herbert M, Habal N, Cush JJ. Nonserious Infections. Should There Be Cause for Serious Concerns? *Rheum Dis Clin North Am.* 2012;38(4):707–25.
 98. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):956–60.
 99. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, van der Klis F, Koné-Paut I, Fasth A, et al. Vaccination in paediatric patients with auto-immune rheumatic diseases: A systemic literature review for the European League against Rheumatism evidence-based recommendations. *Autoimmun Rev.* 2011;11(2):112–22.
 100. Groot N, Heijstek MW, Wulffraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(7):46.
 101. Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *BMJ.* 2013;347(9396):f5906.
 102. Dell’Era L, Corona F, Daleno C, Scala A, Principi N, Esposito S. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine.* 2012; 30: 936– 940.
 103. Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW WJ. Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study. *J Rheumatol.* 1993;Oct;20(10):1769–7.
 104. Miraglia JL, Abdala E, Hoff PM, Luiz AM, Oliveira DS, Saad CGS, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 2009 influenza a (H1N1) inactivated monovalent non-adjuvanted vaccine in elderly and immunocompromised patients. *PLoS One.* 2011; 6(11) e27214.
 105. Ogimi C, Tanaka R, Saitoh A, Oh-Ishi T. Immunogenicity of Influenza Vaccine in Children With Pediatric Rheumatic Diseases Receiving Immunosuppressive Agents.

- Pediatr Infect Dis J. 2011;30:208–11.
106. Kanakoudi-Tsakalidou F, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tsitsami E, Kyriazopoulou-Dalaina V. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2001;19(5):589–94.
 107. Aikawa NE, Campos LMA, Goldenstein-Schainberg C, Saad CGS, Ribeiro AC, Bueno C, et al. Effective seroconversion and safety following the pandemic influenza vaccination (anti-H1N1) in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol*. 2013;42(1):34–40.
 108. Shinoki T, Hara R, Kaneko U, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2012; ;22(6):871-6
 109. Woerner A, Sauvain M-J, Aebi C, Otth M, Bolt IB. Immune response to influenza vaccination in children treated with methotrexate or/and tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *Hum Vaccin*. 2011;7(12):1293–8.
 110. Bodar J, Kuijk LM, Drenth J P H, van der Meer J W M, Simon A FJ. On-demand anakinra treatment is effective in mevalonate kinase deficiency. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:2155–8.
 111. Chioato A, Nosedà E, Felix SD, Stevens M, Del Giudice G, Fitoussi S, et al. Influenza and meningococcal vaccinations are effective in healthy subjects treated with the interleukin-1 β -blocking antibody canakinumab: Results of an open-label, parallel group, randomized, single-center study. *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17(12):1952–7.
 112. Campos LMA, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JCB, Miraglia J, et al. High disease activity: An independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res*. 2013;65(7):1121–7.
 113. A Silva CC, Aikawa NE, Silva CA, Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Vaccinations in

- juvenile chronic inflammatory diseases: an update. *Nat Publ Gr.* 2013;9(210):532–54395.
114. Assen S Van, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, Emery P, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. 2011; 10(6):341-52.
 115. Thomas K VD. Immunization in patients with inflammatory rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016;30(5):901–15.
 116. Ranjan P, Chakrawarty A, Kumari A, Kumar J. Immunization in Patients with Rheumatic Diseases: A Practical Guide for General Practitioners. *J Clin Diagnostic Res.* 2015;9(5):OE01-OE04.
 117. Cordero E, Perez-Ordoñez A, Aydillo TA, Torre-Cisneros J, Gavaldá J, Lara R, et al. Therapy With m-TOR Inhibitors Decreases the Response to the Pandemic Influenza A H1N1 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2011;11:2205–13.
 118. Perez-Romero P, Bulnes-Ramos A, Torre-Cisneros J, Gavaldá J, Aydillo TA, Moreno A, et al. Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation is efficacious and safe. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21(11):1040.e11-1040.e18.
 119. Cordero E, Aydillo T, Perez-Ordoñez A, Torre-Cisneros J, Lara R, Segura C, et al. Deficient long-term response to pandemic vaccine results in an insufficient antibody response to seasonal influenza vaccination in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2012;93(8):847–54.
 120. Nauta J. Standard Statistical Methods for the Analysis of Immunogenicity Data. En: *Statistics in Clinical Vaccine Trials.* Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 19–46.
 121. Rinaldi S, Zangari P, Cotugno N, Manno EC, Brolatti N, Castrucci MR, et al. Antibody but not memory B-cell responses are tuned-down in vertically HIV-1 infected children and young individuals being vaccinated yearly against influenza. *Vaccine.* 2014;32(6):657–63.

122. Cagigi A, Rinaldi S, Santilli V, Mora N, C. Manno E, Cotugno N, et al. Premature ageing of the immune system relates to increased anti-lymphocyte antibodies (ALA) after an immunization in HIV-1-infected and kidney-transplanted patients. *Clin Exp Immunol.* 2013;174(2):274–80.
123. Verschoor CP, Singh P, Russell ML, Bowdish DME, Brewer A, Cyr L, et al. Microneutralization assay titres correlate with protection against seasonal influenza H1N1 and H3N2 in children. *PLoS One.* 2015;10(6):7–13.
124. Severson JJ, Richards KR, Moran JJM, Hayney MS. Persistence of influenza vaccine-induced antibody in lung transplant patients and healthy individuals beyond the season. *Hum Vaccines Immunother.* 2012;8(12):1850–3.
125. Kang EK, Eun BW, Kim NH, Kim YK, Lim JS KD. Hemagglutination inhibiting antibody persistence 1 year after influenza vaccination in Korean children and adolescents. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(4):895–902.
126. Knuf M, Leroux-Roels G, Rümke HC, Abarca K, Rivera L, Lattanzi M PP, Arora A, Kieninger-Baum D DCG. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted A/H1N1 pandemic influenza vaccine in children from three to seventeen years of age. *Vaccine. vaccines.* 2015;33(1):174–81.

ABREVIATURAS

X.ABREVIATURAS

ACIP: *Advisory Committee on Immunization Practices*

ACR: *American College of Rheumatology*

ADA: adalimumab

ADEM: encefalomiелitis aguda diseminada

AEP: Asociación Española de Pediatría

AIJ: artritis idiopática juvenil

AIJp: AIJ poliarticular

AIJs: AIJ de inicio sistémico

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

ANA: anticuerpos antinucleares

ANCA: anticuerpos anti citoplasma de los neutrófilos

Anti CCP: anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado

AR: artritis reumatoide

ARE: artritis relacionada con entesitis

CARRA: *Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance*

CAV: comité asesor de vacunas

CGHCG: Vigilancia de casos graves hospitalizados confirmados de gripe

CHAQ: *Childhood Health Assessment Questionnaire*

CNM: Centro Nacional de Microbiología

DE: desviación estándar

EEUU: Estados Unidos

ET: etanercept

EULAR: *European League Against Rheumatism*

FAME: fármacos modificadores de la enfermedad

FAMEb: fármacos modificadores de la enfermedad biológicos

FAMEs: fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos

FR: factor reumatoide

GACVS: *Global Advisory Committee on Vaccine Safety*

GC: glucocorticoides

GMR Geometric mean ratio

GMT Geometric mean titers

HA: hemaglutininas

HAI: inhibición por hemaglutinación

IBIS: Instituto de Biomedicina

IC: intervalo de confianza

IGIV: inmunoglobulinas intravenosas

IL: interleucina

ILAR: *the International League of Associations for Rheumatology*

Im: intramuscular

INF: infliximab

Iv: intravenoso

JADAS: *Juvenile Arthritis Disease Activity Score*

LES: lupus eritematoso sistémico

MDCK: *Madin-Darby de Canine Kidney*

MTX: metotrexate

NA: neuraminidasas

OMA: otitis media aguda

OMS: organización mundial de la salud

PCR-TR: reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real

RIQ: Rango intercuartílico

Sc: subcutáneo

ScVGE: Sistema centinela de vigilancia de gripe

SERPE: Sociedad Española de Reumatología Pediátrica

SHARE: *Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe*

TBC: tuberculosis

TNF: factor de necrosis tumoral

Tpv: tiempo postvacunación

UE: unión Europea

VAS: escala analógica visual

VAS: escala analógica visual

Vo: vía oral

VPH: virus del papiloma humano

VRS: virus respiratorio sincitial

Vs: versus

VSG: velocidad de sedimentación globular

AGRADECIMIENTOS

XI. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer, en primer lugar, a los pacientes y sus familias el haber hecho posible este estudio.

A mi amiga Lola, ya que sin su fuerza y apoyo nunca hubiera terminado este trabajo.

A mi directora Esmeralda, como siempre pendiente de todo y haciendo el trabajo bien hecho.

A mis maestros Ignacio Obando y Olaf Neth que me inculcaron la curiosidad por la investigación.

A Walter, Peter, Bea y Cristina ya que todos han puesto su granito de arena en el proyecto.

A Concha nuestra farmacéutica y las enfermeras de extracciones, todas colaboradoras del proyecto.

A Laura y Paula que llevaron el mayor peso de la asistencia durante la recta final del proyecto.

A Angel Bulnes y Pilar López, que han realizado la técnica y colaborado en todo momento.

A SERPE ya que gracias a sus becas y su apoyo a la investigación en Reumatología pediátrica pude tener financiación para el proyecto.

A Estíbaliz que me animó todos estos años desde la distancia.

A Pepi, mi auxiliar de la consulta, que con tanto cariño y respeto ha tratado a los pacientes y a los médicos.

A todos mis maestros de estos años de los que he aprendido las cosas que no están en los libros: Julia García Consuegra, Rosa Merino, Segundo López Ros, Juan Navarro, Pedro Macías, Mercedes Carranza, Manolo Molina.

A mi hermano Pedro que me salvó de la tecnología.

A mi padre, médico con mayúsculas, que no pudo terminar su tesis por cuidar de su familia.

Y finalmente, a mi marido y mis hijas que me han soportado y dado cariño todo este tiempo.

ANEXOS

XII. ANEXOS

1. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN PARA LA FAMILIA

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza: Estudio para evaluar si la vacuna antigripal es efectiva en pacientes con Artritis Idiopática Juvenil. Para ello necesitamos extraer una muestra de sangre antes de la vacunación antigripal que se recomienda administrar a todos estos pacientes cuando se inicia la campaña. Se necesitará otra muestra de sangre 6 semanas después de la vacunación

Importancia: Los niños con enfermedades reumatológicas pueden tener más riesgo de infecciones cuando reciben tratamiento inmunosupresores. Las infecciones pueden desencadenar un brote de su enfermedad y/o interrumpir los tratamientos que habitualmente reciben.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La donación/participación es totalmente voluntaria.
- El donante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente: la extracción de sangre se realizará coincidiendo con los controles rutinarios habituales del paciente para evitar más pinchazos. La vacunación se administrará en el Hospital por el personal de enfermería.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de Reumatología Pediátrica (Hospital Infantil) en el teléfono: 955.012927 o en el correo electrónico: soledad.camacho.sspa@juntadeandalucia.es

CONSENTIMIENTO INFORMADO–CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL
PADRE/MADRE/TUTOR

Yo (Nombre y Apellidos).....

Padre/madre/tutor de.....

Con DNI.....

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Información al Paciente)

- He podido hacer preguntas sobre el estudio “SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA VACUNACIÓN ANTIGRI PAL EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL”

- He recibido suficiente información sobre el estudio “SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA VACUNACIÓN ANTIGRI PAL EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL” He hablado con el profesional sanitario informador:

- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.

- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.

• Deseo ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Sí No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto titulado “SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA VACUNACIÓN ANTIGRIPAL EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL”

Firma representante legal
informador

Firma del profesional sanitario

Fecha:

Fecha:

2. Asentimiento informado

ASENTIMIENTO INFORMADO (PACIENTE DE 12 AÑOS O MAYOR)

(Anexo al consentimiento informado del padre/madre/tutor)

Yo (Nombre y Apellidos).....

Con DNI.....

- He leído el documento informativo entregado a mis padres/tutores (Información para la familia)

- He podido hacer preguntas sobre el estudio “SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA VACUNACIÓN ANTIGRI PAL EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL”

- He recibido suficiente información sobre el estudio “SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA VACUNACIÓN ANTIGRI PAL EN PACIENTES CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL” He hablado con el profesional sanitario informador:

- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio.

- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.

- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.

• **Deseo** ser informado/a de mis datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.

Sí

No

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto titulado”
SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA VACUNACIÓN ANTIGRI PAL EN PACIENTES
CON ARTRITIS IDIOPÁTICA JUVENIL”

Firma representante legal

Firma del participante

Fecha.....

Fecha.....

Firma del profesional sanitario informador

Fecha.....

3. CHAQ: Childhood Health Assessment Questionnaire

NOMBRE: INICIALES: Fecha de la visita: ___/___/___

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL						
<i>CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)</i>						
1						
2	Hemos confeccionado este cuestionario para tener un mejor conocimiento del modo en que la enfermedad que padece su hijo/a le afecta en su vida diaria. Escoja la respuesta a cada pregunta que describa el grado de dificultad que tuvo su hijo/a DURANTE LA SEMANA PASADA . Indique tan solo las dificultades o limitaciones DEBIDAS A SU ENFERMEDAD (por ejemplo, si su hijo/a no puede o le cuesta realizar cierta actividad por ser muy pequeño y no por su enfermedad, marque NO PROCEDE . Puede añadir al final los comentarios que desee.					
3		Sin NINGUNA dificultad	Con ALGUNA dificultad	Con MUCHA dificultad	INCAPAZ de realizar	NO PROCEDE
4	VESTIRSE Y ASEARSE*					
5	¿Su hijo/a es capaz de?:					
6	¿Vestirse, incluyendo abrocharse los botones y atarse los cordones de los zapatos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	¿Enjabonarse el pelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	¿Quitarse los calcetines?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	¿Cortarse las uñas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	LEVANTARSE**					
11	¿Su hijo/a es capaz de?:					
12	¿Levantarse de una silla baja o del suelo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	¿Acostarse y levantarse de la cama o ponerse de pie en la cuna?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	COMER***					
15	¿Su hijo/a es capaz de?:					
16	¿Cortar la carne con el cuchillo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	¿Llevarse una taza o un vaso a la boca?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	¿Abrir una caja de cereales nueva?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	CAMINAR****					
20	¿Su hijo/a es capaz de?:					
21	¿Caminar al aire libre en terreno llano?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	¿Subir cinco escalones?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Señale qué ayudas o aparatos utiliza habitualmente su hijo para realizar estas actividades					
24	Bastón de puño****	<input type="checkbox"/>	Ayudas técnicas para vestirse(gancho para botones, tirador de cremallera, calzador de mango largo, etc.)*		<input type="checkbox"/>	
25	Andador****	<input type="checkbox"/>	Adaptaciones para o cubiertos o lápices***		<input type="checkbox"/>	
26	Muletas****	<input type="checkbox"/>	Silla adaptada****		<input type="checkbox"/>	
27	Silla de ruedas****	<input type="checkbox"/>	Otros (especificar: _____)		<input type="checkbox"/>	
28	Señale para qué actividades necesita su hijo ayuda de otra persona A CAUSA DE SU ENFERMEDAD					
29	Vestirse y asearse*	<input type="checkbox"/>	Comer***	<input type="checkbox"/>		
30	Levantarse**	<input type="checkbox"/>	Caminar****	<input type="checkbox"/>		

ENCUESTA PARA LA EVALUACION DE LA SALUD INFANTIL***CHILDHOOD HEALTH ASSESMENT QUESTIONNAIRE (CHAQ)***

- 66 Estamos interesados en conocer el grado de dolor que tiene su hijo a causa de la enfermedad que padece.
En la siguiente línea horizontal **graduada de 0 (SIN DOLOR) a 100 (DOLOR MUY INTENSO)**, señale con un cruz el grado de dolor que usted piensa que ha tenido su hijo/a **A CAUSA DE SU ENFERMEDAD DURANTE LA SEMANA PASADA.**
- 67 Ningún dolor 0 _____ 100 Dolor muy intenso
- 68 Considerando todos los aspectos en que la enfermedad afecta a su hijo/a, valore cómo se desenvuelve en su vida diaria.
Señálelo con una cruz en la siguiente línea horizontal, **graduada de 0 (SE DESENVUELVE MUY BIEN) a 100 (SE DESENVUELVE MUY MAL).**
- 69 Muy bien 0 _____ 100 Muy mal

4. Hoja de recogida JADAS



JADAS 71

Código de paciente: _____

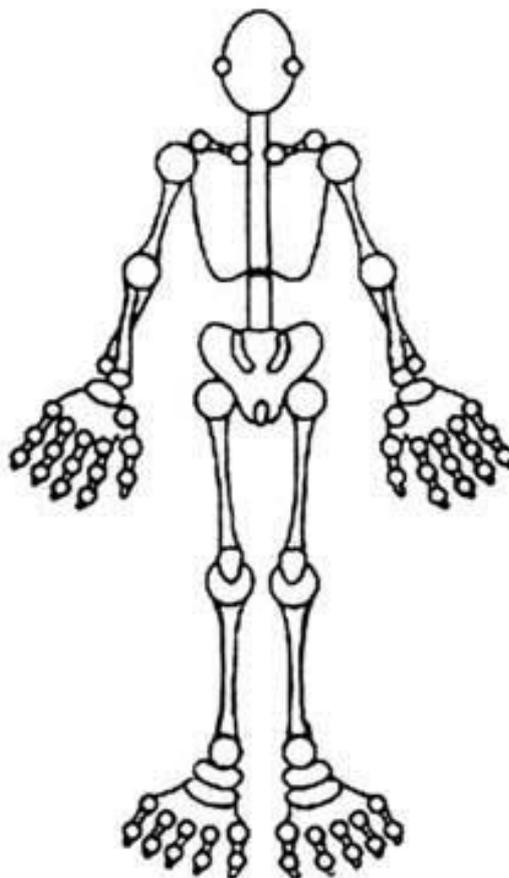
Fecha de visita: _____

Visita basal, Tpv, 6m, 1 año: _____

1. Contaje de articulaciones activas *Un punto por articulación afectada*



Score 1



2. Escala Visual Analógica:

Puntuar del 0-10 según el cm marcado, siendo 0 “nada de actividad” y 10 “actividad máxima”

Sumar la puntuación del médico y la de los padres ó paciente

Score 2.1
(padre ó
paciente)

a) Padres:



b) Paciente (≥ 8 años):



c) Doctor/a:



Score 2.2
(doctor/a)

3. Valor normalizado de VSG* =

Si valor < 20 mm/h, convertir a 0 mm/h. Si valor > 120 mm/h, convertir a 120 mm/h
 $(VSG \text{ (mm/h)} - 20) / 10$

Score 3

Score TOTAL
(Score 1 + Score 2.1 +
Score 2.2 + Score 3)

5. Hoja de recogida datos basal

HOJA 1: BASAL

Fecha de vacuna (de la 1º dosis si se pone 2):.....

Nº de dosis: 1.....2.....

Fecha programada para 2º dosis (si < 9 años y 1º vez que se vacuna).....

Nombre y apellidos.....

Nº Hª.....

Fecha nacimiento.....

Teléfono:.....

Número de personas que viven en casa (sin contar al paciente).....

Número de personas que viven en casa y se vacunan de la gripe el año anterior.....

Se vacunó de la gripe el año anterior: si....no....

Diagnostico.....

Fecha de diagnóstico.....

Tratamiento actual.....

Nº de articulaciones inflamadas.....

Nº de articulaciones con dolor.....

Nº de articulaciones con limitación de motilidad.....

Nº de articulaciones activas.....

VAS padre/niño (0 a 10 la actividad de la enfermedad ,0 sin síntomas-10 muy mal).....

VAS médico (0 a 10 la actividad de la enfermedad ,0 sin síntomas-10 muy mal).....

JADAS71:

CHAQ.....

FECHA CONTROL Tpv:.....

Rellenar el día de la vacuna de la gripe en la consulta (si se pone 2 dosis, se rellena con la primera dosis)

6. Hoja recogida datos Tpv

HOJA 2: Tpv

Fecha Tpv (4-6 semanas tras la última dosis de vacuna):.....

Fecha de 2º dosis de la vacuna(si < 9 años y 1º vez que se vacuna):

Nombre y apellidos.....

Nº Hª.....

Fecha nacimiento.....

Anotar reacciones tras cualquiera de las dosis de la vacuna

Tuvo reacción local con la vacuna (inflamación, rojez....): si no

Describirla:.....

Tuvo fiebre tras la vacuna: si no

Temperatura máxima:.....

Días que duró la fiebre:.....

Otras reacciones tras la vacuna:.....

Otros síntomas tras vacuna (tos, mocos...):.....

Tratamiento actual.....

Nº de articulaciones inflamadas.....

Nº de articulaciones con dolor.....

Nº de articulaciones con limitación de motilidad.....

Nº articulaciones activas:.....

VAS padre/niño (0 a 10 la actividad de la enfermedad ,0 sin síntomas-10 muy mal).....

VAS médico (0 a 10 la actividad de la enfermedad ,0 sin síntomas-10 muy mal).....

JADAS71:

CHAQ:

7. Hoja recogida datos 6 meses

HOJA 3: SÍNTOMAS

Fecha de entrega de la hoja:

Fecha de la vacuna (última dosis):

Fecha en que debe ser recogida la hoja (entregar en consulta a los 6 m de la vacunación):.....

Nombre y apellidos.....

Nº Hª.....

Anotar cuadros de fiebre y/o síntomas respiratorios (tos, asfixia...) desde la primera dosis de vacuna hasta 6 meses tras la vacuna de la gripe

En cada episodio: (rellenar una hoja por cada episodio)

➤ Fecha del episodio:

♣ Tª máxima:.....

♣ Nº días de fiebre:.....

♣ Días que no ha podido ir al colegio por el cuadro respiratorio:.....

- ⤴ Días que el padre ha tenido que faltar al trabajo:.....
- ⤴ Días que la madre ha tenido que faltar al trabajo:.....

- ⤴ Otros síntomas: (tos, mocos, trabajo para respirar....):.....

- ⤴ Tomó antibióticos: si...no...nombre del antibiótico.....días que lo tomó....

- ⤴ Tuvo que suspender su tratamiento habitual: si....no....Días que no lo tomó:....

- ⤴ Hubo empeoramiento de su artritis: si....no...

- ⤴ Precisó ingreso: si.....no
- ⤴ Diagnóstico del proceso: :.....

- ⤴ Pruebas complementarias
 - Radiografía: si....no....resultado....
 - Analítica de sangre: si.....no.....resultado

- ⤴ Pediatra que hizo diagnóstico:
 - atención primaria
 - urgencias
 - consulta de reumatología pediátrica
 - Otros

8. Hoja recogida datos 12 meses

Fecha (1 año tras la última dosis de vacuna, antes de temporada siguiente):.....

Nombre y apellidos.....

Nº Hª.....

Fecha nacimiento.....

Tratamiento actual.....

Nº de articulaciones inflamadas.....

Nº de articulaciones con dolor.....

Nº de articulaciones con limitación de motilidad.....

Nº articulaciones activas:.....

VAS padre/niño (0 a 10 la actividad de la enfermedad ,0 sin síntomas-10 muy mal).....

VAS médico (0 a 10 la actividad de la enfermedad ,0 sin síntomas-10 muy mal).....

JADAS 71.....

CHAQ.....

9. Aceptación CEIC



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD Y BIENESTAR SOCIAL

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE CENTRO H.U. VIRGEN DEL ROCÍO

El Comité de Ética de la Investigación de Centro H.U. Virgen del Rocío de Sevilla, en Sesión celebrada el 29 de octubre de 2013 (Acta 09/13):

1. Ha procedido a la revisión del Proyecto Tesis Doctoral titulado:
 - Código de CEI: **2013PI/255**
 - Presentado por **Soledad Camacho Lovillo**
 - Titulado: **“Seguridad y eficacia de la vacunación antigripal en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil”.**
2. Tras su valoración procede a emitir **INFORME FAVORABLE** del mismo.

Y para que conste y surta los efectos oportunos se expide la presente certificación en Sevilla, a 8 de noviembre de 2013



Fdo.: Javier Bautista Paloma
Presidente

