

# **VACUNACION FRENTE A INFLUENCIA EN PACIENTES CON TRANSPLANTE RENAL (TXR) FUNCIONANTE: RESPUESTA SEROLOGICA.**

Isabel Miguel, M<sup>o</sup> Carmen Morales, Teresa López, Adelina Rodenas, Esther Blanco, Juana Prudencio, M<sup>o</sup> Dolores Prats, Ana Isabel Sánchez  
Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Nefrología y Medicina Preventiva. Madrid.

Comunicación oral

## **INTRODUCCION**

Los pacientes con TXR tienen un incremento de la incidencia de infecciones por su estado de inmunodepresión.

La infección por Influenza puede conducir a complicaciones pulmonares, daño renal e incluso, episodios de rechazo del injerto<sup>1</sup>. El tratamiento de este tipo de infecciones es muy limitado, por lo que la prevención, mediante la vacunación en este grupo de pacientes, debería ser prioritaria<sup>2</sup>.

Sin embargo son escasos y controvertidos los trabajos <sup>3-10</sup> dirigidos a aclarar la capacidad de la respuesta inmune de los TX a la vacunación y por tanto su eficacia, sus efectos adversos locales y generales, su influencia sobre la función del injerto etc.

Consecuentemente este estudio se ha diseñado con los objetivos concretos de:

- Conocer la respuesta inmunológica de los pacientes con TXR frente a la vacunación antigripal.
- Conocer el porcentaje de TXR que alcanzan un título de anticuerpos considerado protector frente a las cepas de virus Influenza A y B, al 1º y 3º mes comparado con una población sana.
- Cuantificar y describir los efectos secundarios que se comuniquen tras la vacunación en la población trasplantada comparada con la sana.
- Cuantificar y describir la incidencia de gripe en las poblaciones vacunadas comparando ambas.

## **PACIENTES Y METODO**

Se han estudiado 37 individuos sanos voluntarios como Grupo CONTROL y 49 pacientes con TXR funcionante como Grupo de CASOS, de donante de cadáver con Creatinina sérica (Crs) no superior a 2.0 mg/dl y superado el primer año post trasplante. Todos con triple terapia inmunosupresora (Ciclosporina A + Azatioprine + Prednisona) en el momento de la vacuna y los tres meses siguientes.

La vacuna administrada a ambos grupos fue la indicada para la temporada 1996-97 (2): A/Wuhan/359/95(H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>), A/Singapore/6/86(H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>), B/Beijing/184/93.

La indicación y las posibles complicaciones de la vacunación fueron explicadas a todos y cada uno de los individuos de los dos grupos obteniendo el consentimiento escrito de cada uno de los participantes.

Se han realizado controles basales, al mes y a los 3 meses de la vacunación de:

- Tasa de anticuerpos a Influenza A y B por el método de fijación de complemento.
- Niveles de Creatinina sérica como expresión de cambios en la función del injerto.
- Registro de efectos secundarios locales y generales tras la vacunación.
- Aparición de enfermedad gripal valorada por fiebre, dolores musculares y encamamiento de 2 o más días.

Análisis estadístico: comparación de proporciones mediante el Test de  $\chi^2$ .

## **RESULTADOS**

Los dos grupos de estudio son homogéneos en cuanto a la edad, sexo y número de individuos que habían recibido vacunación frente a la influenza en años previos a este estudio (Tabla 1).

En la respuesta a la vacunación (Tabla 2), el número de pacientes TXR que forman anticuerpos frente a Influenza A en el 1º mes es del 2.9% siendo en el 3º mes 19.4% vs el grupo CONTROL en que ningún paciente tiene anticuerpos en 1º mes y el 40% los tienen en el 3º mes.

En cuanto a los pacientes con anticuerpos anti virus B de Influenza sucede algo muy parecido, aunque las diferencias entre 1° y 3° mes son menores en ambos grupos. Sin que exista significación estadística entre grupos si parece existir respuesta adecuada a la vacuna al menos en un número de pacientes trasplantados, considerando también que tampoco todos los controles son respondedores a la vacunación.

Considerando que los títulos de anticuerpos igual o superiores a 64 son eficaces o protectores tras la vacunación de Influenza A y B, en ninguno de los pacientes del grupo TXR al 1° mes han formado anticuerpos frente virus A de la Influenza, mientras que al 3° mes lo han hecho el 15.4 % vs el grupo control en que el 3.1% de los pacientes en el 1° mes y el 37.9 % a los tres meses los formaron, siendo la diferencia estadísticamente significativa con  $p= 0.048$  y de igual forma se repite con respecto al 3° mes y con semejante significación estadística en pacientes con anticuerpos frente a Influenza B (2.6 vs 27.6  $p= 0.004$ ) (Tabla 3 ).

Los efectos secundarios a la vacunación (Tabla 4) no han sido importantes; los locales se han caracterizado por escozor, dolor e inflamación en el punto de la inyección de 2 o 3 días de duración siendo más frecuentes en el grupo control, mientras que los generales (febrícula, malestar general, cefalea moderada de 2 ó 3 días) tienen una mayor incidencia en el grupo de TXR sin que exista significación estadística.

La incidencia de enfermedad, ha sido muy semejante en ambos grupos, presentándose en el 6.1% de los pacientes del grupo TXR y en 8.1% de los controles en el período seguido y la distribución por los síntomas valorados (Tabla 6) también superponible en ambos grupos, sin que se aprecie diferencia estadística.

La función renal valorada por los niveles de Crs, comparando la cifra basal con la obtenida a los tres meses de la vacunación no ha sufrido deterioro alguno, (Tabla 5) e incluso ha experimentado una mejoría estadísticamente significativa.

## **CONCLUSIONES**

- Los pacientes con TXR funcionando responden, creando anticuerpos tras la vacuna de Influenza aunque en menor proporción que la población sana.
- Los pacientes con TXR crean títulos de anticuerpos eficaz frente a los virus de Influenza A y B aunque en menor número que la población control.

- No se ha detectado ningun efecto adverso en la evolución del injerto renal.
- A pesar de que la población trasplantada sea más vulnerable, ya que el número de pacientes que crea anticuerpos protectores de la infección es menor, la incidencia de enfermedad gripal no tiene diferencias respecto al grupo control sano.
- La vacuna de Influenza A y B produce escasos y leves efectos secundarios.
- Los pacientes con TXR funcionando son inmunodeprimidos en riesgo de contraer infección por Influenza y pueden ser beneficiarios de la vacunación antigripal de las características que cada año se indiquen.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Mauch TJ, Bratton S, Myers T, Krane E, Gentry SR, Kashtan CE. Influenza B Virus Infection in Pediatric Solid Organ Transplant Recipients. *Pediatrics* 1994;94:225-29.
2. Centers for Diseases Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45 (No. RR-5):1-25.
3. Grekas D, Alivannis P, Kiriazopoulou V, Dioudis C, Sioulis A, Derveniotis V, Tourkantonis A. Influenza vaccination on renal transplant patients is safe and serologically effective. *J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31 (11): 553-556.
4. Mauch TJ, Crouch NA, Freese DK, Braunlin EA, Dunn DL, Kashtan CE. Antibody response of pediatric solid organ transplant recipients to immunization against influenza virus. *J Pediatr* 1995; 127(6):957-960.
5. Stiver HG, Graves P, Meiklejohn G, Schroter G, Eickhoff TC. Impaired Serum Antibody Response to Inactivated Influenza A and B Vaccine in Renal Transplant Recipients. *Infect Immun.* 1977; 16:738-41.
6. Pabico RC, Douglas RG, Betts RF, McKenna BA, Freeman RB. Antibody Response to Influenza Vaccination in Renal Transplant Patients. *Ann Intern Med.* 1976;85:431 -6.

7. Kumar SS, Ventura AK, VanderWerf B. Influenza Vaccination in Renal Transplant Recipients. JAMA 1978;239:840-2.
8. Versluis DJ, Beyer WEP, Masurel N, Wenting GJ, Weimar W. Impairment of the immune response to influenza vaccination in renal transplant recipients by cyclosporine, but not azathioprine. Transplantation 1986;42:376-9.
9. Briggs WA, Rozek RJ, Migdal SD et al. Influenza Vaccination in Kidney Transplant Recipients: Cellular and Humoral Immune Responses. Ann Intern Med 1980;92:471-7.
10. Carroll RNP, Marsh SD, O Donoghue EPN, Breeze DC, Shackman R. Response to Influenza Vaccine by Renal Transplant Patients. BMJ 1974;2:701-3.

TABLAS

Tabla 1.- Características de los sujetos participantes en el estudio.

|  | <b>CASOS</b>           | <b>CONTROLES</b> | <b>Significación estadística (p)</b> |
|--|------------------------|------------------|--------------------------------------|
| <b>Nº sujetos</b>                                    | <b>49</b>              | <b>37</b>        | -                                    |
| <b>Edad media (años)</b>                             | <b>49,8</b>            | <b>51,9</b>      | <b>0,51</b>                          |
| <b>Sexo: (%)</b>                                     |                        |                  |                                      |
| - Varones  | <b>51</b>              | <b>47,2</b>      | <b>0,82</b>                          |
| - Mujeres  | <b>49</b>              | <b>52,8</b>      |                                      |
| <b>Tiempo (meses) medio desde el trasplante (DS)</b> | <b>44,7<br/>(36,6)</b> | -                | -                                    |
| <b>Vacunación previa (%)</b>                         | <b>38,3</b>            | <b>36,1</b>      | <b>1</b>                             |

Tabla 2.- Respuesta adecuada a la vacunación antigripal.

|                    | <b>CASOS<br/>N=47</b> | <b>CONTROLES<br/>N=39</b> | <b>Significación estadística (p)</b> |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| <b>Influenza A</b> |                       |                           |                                      |
| - 1 mes (%)        | <b>2,9</b>            | <b>0</b>                  | <b>1</b>                             |
| - 3 meses (%)      | <b>19,4</b>           | <b>40</b>                 | <b>0,14</b>                          |
| <b>Influenza B</b> |                       |                           |                                      |
| - 1 mes (%)        | <b>3,7</b>            | <b>9,5</b>                | <b>0,57</b>                          |
| - 3 meses (%)      | <b>6,5</b>            | <b>24</b>                 | <b>0,12</b>                          |

Tabla 3.- Consecución de títulos protectores de anticuerpos frente a Influenza A y B, 1 y 3 meses tras la vacunación antigripal.

|                    | <b>CASOS<br/>N=47</b> | <b>CONTROLES<br/>N=39</b> | <b>Significación<br/>estadística (p)</b> |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|--|
| <b>Influenza A</b> |                       |                           |  |
| - 1 mes (%)        | 0                     | 3,1                       | 0,42                                     |
| - 3 meses (%)      | 15,4                  | 37,9                      | <u>0,048</u>                             |
| <b>Influenza B</b> |                       |                           |  |
| - 1 mes (%)        | 0                     | 9,5                       | 0,43                                     |
| - 3 meses (%)      | 3,1                   | 27,6                      | <u>0,004</u>                             |

Tabla 4.- Aparición de efectos adversos tras la vacunación antigripal

|                      | <b>CASOS<br/>N=49</b> | <b>CONTROLES<br/>N=37</b> | <b>Significación<br/>estadística (p)</b> |
|----------------------|-----------------------|---------------------------|--|
| <b>Locales (%)</b>   | 2                     | 13,5                      | 0,08                                     |
| <b>Generales (%)</b> | 10,2                  | 5,4                       | 0,69                                     |

Tabla 5.- Función renal en los casos tras la vacunación antigripal.

|                                | <b>Basal</b> | <b>A los<br/>3 meses</b> | <b>Significación<br/>estadística (p)</b> |
|--------------------------------|--------------|--------------------------|--|
| <b>Creatinina (mg/dl) (DS)</b> | 1,6 (0,56)   | 1,5 (0,55)               | <u>0,00</u>                              |

Tabla 6.- Aparición de gripe tras la vacunación antigripal

|                            | <b>CASOS<br/>N=49</b> | <b>CONTROLES<br/>N=37</b> | <b>Significación<br/>estadística (P)</b> |
|----------------------------|-----------------------|---------------------------|--|
| <b>1. Fiebre (%)</b>       | <b>4,9</b>            | <b>8,6</b>                | <b>0,65</b>                              |
| <b>2. Mialgia (%)</b>      | <b>7,3</b>            | <b>8,8</b>                | <b>1</b>                                 |
| <b>3. Encamamiento (%)</b> | <b>4,1</b>            | <b>5,9</b>                | <b>1</b>                                 |
| <b>Gripe (1 + 2 + 3)</b>   | <b>6,1</b>            | <b>8,1</b>                | <b>1</b>                                 |