

Niveles de antitoxina tetánica y diftérica relacionadas con el alelo HLA-B27 en pacientes cubanos con uveítis anterior no infecciosa

Bárbara Torres-Rives* ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9729-5172>

Goitybell Martínez-Téllez ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1276-4238>

Minerva Matarán-Valdés ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6265-4814>

Lisi Osorio-Illas ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6424-0228>

Daysi Vilches-Lescaille ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8983-325X>

Cira Rodríguez-Pelier ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3920-0299>

Yaíma Zúñiga-Rosales ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9483-9971>

Teresa Collazo-Mesa ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3984-9189>

Centro Nacional de Genética Médica, La Habana, Cuba.

email: barbara.torres@infomed.sld.cu

La uveítis anterior no infecciosa es una enfermedad inflamatoria del ojo que afecta al tracto uveal y que puede causar ceguera total y otras discapacidades visuales. Esta enfermedad se ubica en el espectro de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. Se han descrito respuestas no adecuadas a la vacunación en enfermedades mediadas por el sistema inmune, por lo que se evaluaron los niveles de antitoxina tetánica y diftérica en pacientes cubanos con uveítis anterior no infecciosa, relacionada con el alelo HLA-B27. Se determinaron los niveles de antitoxina tetánica y diftérica mediante ELISA en 190 pacientes con uveítis anterior no infecciosa y controles supuestamente sanos. El 97,37% de los pacientes con uveítis mostraron niveles de protección de antitoxina tetánica mayor o igual a 0,1 UI/mL, similar a lo observado en los controles sanos (98,95%) ($p=0,4385$). Las proporciones de pacientes con uveítis anterior no infecciosa y sus controles en los diferentes niveles de protección de antitoxina tetánica fueron similares ($p>0,05$), al igual que los títulos medios geométricos ($p=0,2907$). En los pacientes con uveítis, de 65 años o más, se detectó una mayor proporción de individuos con títulos protectores de larga duración ($>1,0$ UI/mL) de antitoxina diftérica ($p=0,0065$). En los pacientes con uveítis no se observó asociación entre la presencia del alelo HLA-B27 y la respuesta de anticuerpos frente al toxoide tetánico ($p=0,6196$) y diftérico ($p=0,1917$). El 37,9% de los pacientes con uveítis y el 42% de los controles, presentaron títulos no protectores ($<0,1$ UI/mL) de antitoxina diftérica (0,1148). La mayoría de los pacientes con uveítis anterior no infecciosa y los controles supuestamente sanos presentaron protección frente al toxoide tetánico; mientras que, en los pacientes con uveítis, así como en los controles supuestamente sanos, con edad igual o más de 18 años, se debe reevaluar incluir refuerzos con toxoide diftérico para alcanzar mayores niveles de protección frente a la difteria.

Palabras clave: tétanos; difteria; antitoxinas; vacunas; uveítis; antígeno HLA-B27.

Introducción

La uveítis anterior no infecciosa (UANI) es definida como una inflamación de la úvea y estructuras subyacentes. Esta enfermedad se ubica en el espectro de enfermedades autoinmunes e inflamatorias (EAI). Es considerada, además, un problema de salud mundial, por ser causa importante de ceguera total y otras discapacidades visuales. Cuba no está exenta de esta heterogénea enfermedad y sus complicaciones.^(1,2)

En la actualidad se detectan, cada vez con mayor frecuencia, cuadros clínicos de desregulación

inmune, que incluyen: autoinmunidad, inflamación, linfoproliferación o malignidad; que se relacionan con alteraciones cualitativas o cuantitativas de la respuesta inmune. A su vez, procesos autoinmunes se han identificado en pacientes con inmunodeficiencias; sin embargo, estos cuadros no siempre se tienen en cuenta para la evaluación inicial de EAI, en detrimento del diagnóstico y tratamiento temprano de estas alteraciones inmunológicas.⁽³⁾

El estudio de los niveles de anticuerpos frente a antígenos vacunales es necesario para la evaluación de programas de vacunación y la detección de los

* Maestro en Ciencias, Médico Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Investigador y Profesor Auxiliar. Departamento de Inmunología, Centro Nacional de Genética Médica.

niveles de protección a escala individual y poblacional. También contribuye a la evaluación inmunitaria del paciente; por otra parte, la vacunación en pacientes con EAI es segura, eficaz y de bajo costo, lo que contribuye a disminuir la morbilidad y mortalidad por infecciones inmunoprevenibles en este grupo de pacientes.^(4,5,6,7)

Se han descrito varios alelos de las moléculas HLA y diferentes genes relacionados con la magnitud de la respuesta a las vacunas;⁽⁸⁾ también se han vinculado con autoinmunidad. Hasta la mitad de los casos con UANI se han asociados a la presencia del alelo HLA-B27. Varias teorías relacionan la presencia de este antígeno con la inmunopatogenia y diagnóstico de esta enfermedad.⁽²⁾

Las EAI se caracterizan por presentar desregulación inmune y en muchos casos existe una asociación paradójica entre inmunodeficiencias y estas enfermedades. Existen reportes en otras EAI de posibles afectaciones de la inmunidad contra inmunógenos vacunales,⁽³⁾ pero en la UANI está menos estudiada, por lo que el objetivo de este estudio fue evaluar la inmunidad frente al toxoide tetánico y diftérico y su relación con el alelo-HLA-B27 en pacientes cubanos con uveítis anterior no infecciosa.

Materiales y Métodos

Diseño

Se llevó a cabo un estudio observacional, analítico, de casos y controles en el periodo de enero 2013 a marzo 2018.

Pacientes

El universo estuvo constituido por todos los pacientes que asistieron a consultas de inflamaciones oculares del Instituto Cubano de Oftalmología “Pando Ferrer” (La Habana, Cuba) en el periodo definido. La muestra del estudio quedó representada por 197 pacientes con diagnóstico de UANI evaluados en consulta de inmunogenética por un especialista de esta área procedente del Centro Nacional de Genética Médica (La Habana, Cuba), teniendo en cuenta los criterios de selección en el periodo de enero 2013 a marzo 2018.

Criterios de Inclusión

- Edad mayor de 18 años de edad, de uno u otro sexo.
- Diagnóstico de uveítis anterior no infecciosa.
- Que firmaran el consentimiento informado de participación en el estudio.

Criterios de exclusión

- Padecer alguna enfermedad infecciosa en el momento de la extracción de sangre.
- Recibir tratamientos orales, intramusculares o endovenosos con inmunosupresores a las dosis máximas establecidas para cada medicamento una semana antes de la extracción de sangre.
- Haber recibido transfusiones de sangre u otros hemoderivados en 3 meses anteriores a la extracción de sangre.
- Pacientes con enfermedades crónicas descompensadas en el momento de la extracción.
- Pacientes con antecedentes de padecer de cáncer.
- Tratamientos con inmunoterapias dos meses previos a la extracción.

Criterios de salida

- Abandono voluntario

Los grupos de edad se definieron según lo establecido en el Esquema Nacional de Inmunización (ENI),⁽⁷⁾ que define que la vacunación de refuerzo con toxoide tetánico es cada 10 años después de los 14 y hasta los 65 años de edad, luego cada 5 años para los mayores e iguales de 65. Teniendo en cuenta que la edad de los individuos incluidos es mayor e igual a 18 años, los grupos analizados fueron: 18-24, 25-34, 35-44, 45-54, 55-64 y 65 años o más.

Esta investigación fue aprobada por el comité de ética del Centro Nacional de Genética Médica (La Habana, Cuba) y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes. Se tuvieron en cuenta los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos.⁽⁸⁾ Se excluyeron cuatro pacientes por llevar tratamiento 7 días antes de la extracción de sangre con altas dosis de inmunosupresores por agudización de la UANI. Tres pacientes abandonaron voluntariamente el estudio por cambio de domicilio de la Habana. La muestra quedó conformada finalmente por 190 pacientes con UANI.

Controles

Los controles supuestamente sanos, bajo los criterios establecidos para donantes de sangre, fueron incluidos de manera aleatoria en una proporción 1:1 según el número de pacientes incluidos, con distribución semejante según sexo, edad y color de la piel. Estos

individuos procedieron del banco de sangre provincial de la Habana.

Técnicas

Se realizó la determinación de anticuerpos antitoxina diftérica (ATD) y tetánica (ATT) mediante ensayos inmunoenzimáticos en fase sólida (ELISA) (SUMA PR-521, Cuba).^(9,10) Los resultados fueron clasificados según el nivel de antitoxina: <0,1 UI/mL: niveles de antitoxina no adecuados para conferir protección; ≥0,1 UI/mL: niveles protectores. Los niveles protectores se subdividen en: 0,1-1,0 UI/mL: niveles de antitoxina para una protección confiable; y >1,0 UI/mL: niveles de antitoxina para una protección confiable de larga duración.⁽⁵⁾

Se obtuvo suero a partir de la extracción de 5 mL de sangre por punción venosa. Se vertió la sangre en un tubo de ensayo de cristal seco y se mantuvo a temperatura de laboratorio (22-25°C) hasta que se logró la retracción espontánea del coágulo. Las muestras se centrifugaron a 1.000 g y se decantó el suero en viales Eppendorf de 1,5 mL, previamente identificados. Se conservaron a -20°C hasta el momento de realizar las determinaciones.

Se realizó la extracción del ácido desoxirribonucleico mediante la técnica de precipitación salina,⁽¹¹⁾ a partir de 10 mL de sangre humana, y posteriormente se realizó el estudio molecular del alelo HLA-B27 mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).⁽¹²⁾

Análisis estadístico

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes. La normalidad de las variables se verificó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. La media geométrica y los intervalos de confianza (IC) al 95% fueron calculados para cada una de las distribuciones de ATT y ATD. Se realizó el análisis de comparación de

proporciones entre los enfermos y supuestamente sanos para comparar los niveles de protección entre ambos grupos de estudio y también se calculó el intervalo de confianza de proporciones. La comparación de los Títulos Medios Geométricos (TMG) de los pacientes con UANI y los controles se realizó a través del test no paramétrico U de Mann-Whitney. La asociación entre los niveles de protección y la presencia del alelo HLA-B27 se identificó mediante el estadígrafo Chi-cuadrado. Se utilizó la razón de disparidades (OR, del inglés: Odd Ratio) como medida de asociación y su IC al 95%. El análisis estadístico de los resultados se realizó con los programas Statistica 7.0 (Statistica Inc., New York, EE.UU.) y EPIDAT versión 3.1 (OPS; Galicia, España). Se empleó un nivel de significación estadística de 0,05.

Resultados

En los pacientes con UANI se observó una frecuencia ligeramente mayor del sexo femenino (59,47%). La mediana de la edad fue de 45 años con un rango de 33 a 55.

El 97,37% de los pacientes con UANI presentaron niveles protectores (≥0,1 UI/mL) de ATT. En el 62,10% de los pacientes se observaron niveles de ATT para una protección confiable de larga duración (>1 UI/mL). Similares resultados se observaron en los controles en los mismos niveles de protección (p=0,2525 y p=0,1964, respectivamente) (Tabla 1).

Se detectaron similares niveles protectores de ATD (>0,1 UI/mL), así como no protectores (<0,1 UI/mL), entre los pacientes con UANI y sus controles (p=0,8517 y p=0,4040, respectivamente). Sin embargo, los porcentajes de pacientes con niveles de ATD para una protección confiable de larga duración (>1,0 UI/mL)

Tabla 1. Niveles de antitoxina tetánica en pacientes cubanos con uveítis anterior no infecciosa y en individuos supuestamente sanos.

Nivel	Antitoxina tetánica			
	UANI (N=190)		Controles (N=190)	
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
<0,1 UI/mL	5	2,63 (0,86-6,03)	2	1,05 (0,13-3,75)
≥0,1 UI/mL	185	97,37 (93,97-99,14)	188	98,95 (96,25-99,87)
0,1-1,0 UI/ mL	54	28,42 (21,74-35,10)	58	30,53 (23,75-37,34)
>1,0 UI/mL	131	62,10 (62,10-75,79)	130	68,42 (61,55-75,29)
Total	190	100	190	190

UANI: uveítis anterior no infecciosa. IC: Intervalo de confianza al 95% de proporciones. N: número de pacientes

Tabla 2. Niveles de antitoxina diftérica en pacientes cubanos con uveítis anterior no infecciosa y en individuos supuestamente sanos.

Nivel	Antitoxina diftérica			
	UANI (N=190)		Controles sanos (N=190)	
	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
<0,1 UI/mL	72	37,9 (30,73-45,06)	80	42,1 (34,82-49,39)
≥0,1 UI/mL	118	62,1 (54,94-69,27)	110	57,89 (50,61-65,18)
0,1-1,0 UI/ mL	106	55,79 (48,46-63,11)	108	56,84 (49,54-64,15)
>1,0 UI/mL	12	6,32 (2,59-10,03)*	2	1,05 (0,13-3,75)
Total	190	100	190	100

UANI: uveítis anterior no infecciosa. IC: Intervalo de confianza al 95% de proporciones. N: número de pacientes. *: $p < 0,05$.

fueron mayores en los pacientes con UANI comparados con los del grupo control ($p=0,0065$) (Tabla 2).

Los TMG de ATT en los pacientes con UANI son similares respecto a los detectados en los individuos supuestamente sanos ($p=0,2907$).

Los TMG totales de ATD en el grupo general de pacientes con UANI no mostraron diferencias estadísticas con los individuos controles ($p=0,1265$); sin embargo, los TMG de los niveles protectores ($\geq 0,1$ UI/mL) en los pacientes con UANI fueron mayores respecto a los controles sanos ($p < 0,0001$) (Tabla 3).

Los niveles de protección de ATT por grupos de edades (Tabla 4) fueron similares entre los pacientes con UANI e individuos supuestamente sanos en todos los grupos de edad ($p > 0,05$) (Tabla 4). Sin embargo, respecto a los niveles de ATD, se observó que los individuos de 65 o más años con UANI se encontraban más protegidos contra la difteria que los individuos sanos ($p=0,0212$) (Tabla 5).

Respecto a los TMG de ATT, el rango de edad de 18 a 24 años fue el único que mostró diferencias estadísticas entre los enfermos (0,97 UI/mL, IC 95%: 0,72-1,32 UI/mL) y controles estudiados (1,48 UI/mL, IC 95%: 1,12-1,97 UI/mL) ($p=0,0215$).

El TMG de ATD en pacientes de 45-54 años de edad con UANI (0,18 UI/mL, IC 95%: 0,13-0,24) fue superior respecto al grupo control (0,10 UI/mL; IC 95%: 0,08-0,13) ($p=0,0222$); sin embargo, no se encontraron diferencias entre la comparación de proporciones en ese mismo grupo, según los niveles de protección ($p=0,4568$). El grupo de edad de 65 o más años con UANI presentó TMG de ATD de 0,14 UI/mL con IC 95% entre 0,08 y 0,25 UI/mL, los cuales fueron estadísticamente superiores ($p=0,0480$) respecto a los detectados en individuos supuestamente sanos (0,06 UI/mL, IC 95%: 0,03-0,13 UI/mL).

En los pacientes con UANI no se observó asociación entre la presencia del alelo HLA-B27 y los niveles de protección frente al toxoide tetánico y diftérico (Tabla 6).

Tabla 3. Media geométrica e intervalos de confianza a 95% de antitoxina tetánica y antitoxina diftérica en pacientes cubanos con uveítis anterior no infecciosa y en individuos sanos.

Nivel	Antitoxina tetánica		Antitoxina diftérica	
	TMG (IC 95%)		TMG (IC 95%)	
	UANI (N=190)	Controles (N=190)	UANI (N=190)	Controles (N=190)
<0,1 UI/mL	0,06 (0,04-0,09)	0,04 (0,00-276,30)	0,04 (0,04-0,05)	0,04 (0,04-0,05)
≥0,1 UI/mL	1,18 (1,06-1,32)	1,21 (1,09-1,35)	0,27 (0,23-0,31)*	0,17 (0,15-0,18)
0,1-1,0 UI/ mL	0,46 (0,39-0,54)	0,49 (0,43-0,57)	0,22 (0,20-0,25)*	0,16 (0,15-0,18)
>1,0 UI/mL	1,75 (1,67-1,85)	1,81 (1,70-1,92)	1,43(1,15-1,78)	1,09 (0,34-3,49)
Total	1,00 (0,96-1,24)	1,19 (1,33-1,06)	0,13 (0,11-0,16)	0,10 (0,09-0,11)

UANI: uveítis anterior no infecciosa. N: número de pacientes. *: $p < 0,05$.

Tabla 4. Niveles de protección de antitoxina tetánica en pacientes cubanos con uveítis anterior no infecciosa y en individuos sanos, según grupos de edades.

Edad (años)	N (%)	Antitoxina tetánica							
		Protegidos ($\geq 0,1$ UI/mL)				No Protegidos ($< 0,1$ UI/mL)			
		N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
18-24	21 (11,05)	21	100 (83,89-100)	21	100 (83,89-100)	0	(0-16,11)	0	(0-16,11)
25-34	36 (18,95)	35	97,22 (85,47-99,93)	36	100 (90,26-100)	1	2,78 (0,07-14,53)	0	(0,000-9,739)
35-44	32 (16,84)	32	100 (89,11-100)	31	96,88 (83,78-99,92)	0	(0-10,89)	1	3,13 (0,079-16,22)
45-54	61 (32,10)	59	96,72 (88,65-99,60)	61	100 (94,13- 100)	2	3,28 (0,4-11,35)	0	0 (0,00-5,87)
55-64	22 (11,58)	21	95,45 (77,16-99,88)	22	100 (84,56- 100)	1	4,55 (0,115-22,84)	0	0 (0,00-15,44)
65 o más	18 (9,47)	17	94,44 (72,70-99,86)	17	94,44 (72,70-99,86)	1	5,56 (0,14-27,29)	1	5,56 (0,14-27,29)

UANI: uveítis anterior no infecciosa. N: número de pacientes. IC: Intervalo de confianza al 95% determinados mediante comparación de proporciones.

Tabla 5. Niveles de protección según grupos de edad de antitoxina diftérica en pacientes cubanos con uveítis anterior no infecciosa y en individuos sanos según grupos de edades.

Edad (años)	N (%)	Antitoxina diftérica							
		Protegidos ($\geq 0,1$ UI/mL)				No Protegidos ($< 0,1$ UI/mL)			
		N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)	N	% (IC 95%)
18-24	21 (11,05)	14	66,67 (43,03-85,41)	15	71,43 (47,82-88,72)	7	33,33 (14,59-56,47)	6	28,57 (11,28-52,17)
25-34	36 (18,95)	21	58,33 (40,84-75-83)	25	69,44 (53,01-85,88)	15	41,67 (24,17-59,16)	11	30,56 (14,12-47,99)
35-44	32 (16,84)	19	59,37 (40,80-77,95)	17	53,12 (34,27-71,98)	13	40,63 (22,05-59,20)	15	46,87 (28,02-75,73)
45-54	61 (32,10)	40	65,57 (52,83-78,31)	35	57,38 (44,15-70,61)	21	34,43 (21,68-47,17)	26	42,62 (29,39-55,85)
55-64	22 (11,58)	12	54,54(31,46-77,62)	13	59,10 (36,27-81,91)	10	45,45 (22,37-68,53)	9	40,91 (18,09-63,73)
65 o más	18 (9,47)	12	66,67 (44,99-86,66)*	5	27,78 (9,69-53,48)	6	33,33 (13,34-59,01)	13	72,22 (46,52-90,30)

UANI: uveítis anterior no infecciosa. N: número de pacientes. IC: determinados mediante comparación de proporciones. *: $p < 0,05$.

Tabla 6. Niveles de protección frente al toxoide tetánico y diftérico en pacientes con UANI según la presencia del alelo HLA-B 27.

Nivel de antitoxina	Antitoxina tetánica				Antitoxina diftérica			
	HLA-B27+	HLA-B27-	OR	p	HLA-B27+	HLA-B27-	OR	p
	N	N	IC 95%		N	N	IC 95%	
$< 0,1$ UI/mL	2	3	1,75 (0,28-10,79)	0,6196	24	48	1,53 (0,80-2,92)	0,1917
$\geq 0,1$ UI/mL	51	134				89		

UANI: uveítis anterior no infecciosa. HLA-B27: antígeno leucocitario humano B27, N: número de pacientes. p: probabilidad de la asociación; IC: intervalo de confianza al 95%; OR: razón de probabilidad

Discusión

La UANI es un problema de salud global por ser causa importante de ceguera total.^(1,2,3) Los pacientes con EAI como la UANI, se caracterizan por presentar desregulación inmune, por lo que identificar alteraciones

en los niveles de protección frente a inmunógenos vacunales es útil para trazar estrategias preventivas y terapéuticas en estos individuos.

En un estudio nacional que se realizó en pacientes con UANI también prevaleció el sexo femenino.⁽¹⁾ De igual

forma, el comportamiento de la edad es similar a lo descrito en este y otros estudios realizados.^(1,2,3)

Las toxinas tetánicas y diftéricas son inactivadas y convertidas en toxoide tetánico y diftérico respectivamente. La administración de estos toxoides genera la producción de anticuerpos denominados ATT y ATD, los cuales desempeñan un papel importante en la protección contra el tétano y la difteria.^(5,13)

Los buenos títulos de ATT detectados en los pacientes con UANI y en los controles sanos apoyan el cumplimiento y eficacia del ENI en Cuba y las excelentes propiedades inmunogénicas del toxoide tetánico reportado en Cuba y otros países.^(5,7,13,14) La Organización Mundial de la Salud recomienda que siempre que sea posible se utilicen vacunas combinadas con el toxoide tetánico aprovechando las características de este inmunógeno.⁽¹³⁾

Csuka y cols., observaron resultados semejantes respecto a los diferentes niveles de protección de ATT en pacientes con enfermedades mediadas por el sistema inmune, como el lupus eritematoso sistémico (LES), comparado con controles sanos.⁽¹⁵⁾

Aunque se detectaron TMG ligeramente menores de ATT en los pacientes con UANI en el grupo de edad de 18 a 24 años, todos ellos se encontraban protegidos contra el tétano, al presentar valores superiores a 0,1 UI/mL, no difiriendo en este aspecto del grupo control.^(7,14)

Csuka y cols., también observaron títulos de ATT variables por grupos de edades en enfermedades mediadas por el sistema inmune. Estos autores reportaron que en pacientes con LES de 30 a 69 años se observaron menores títulos de esta antitoxina respecto a los controles sanos; sin embargo, en los menores de 30 años y mayores o iguales a 70, los títulos de ATT fueron mayores en los pacientes con LES que en sus controles.⁽¹⁵⁾

La Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas plantea que se ha observado una respuesta inmune ATT satisfactoria en estas enfermedades y que estos pacientes deben vacunarse según las recomendaciones nacionales para la población general.^(4,16)

Los niveles protectores de ATD fueron menores en ambos grupos de estudio respecto a los de ATT, lo que coincide con otras investigaciones, las cuales también han sugerido la importancia y necesidad de sustituir la vacuna monovalente de toxoide tetánico por una vacuna

bivalente contra el tétano y la difteria para adultos.^(5,14,15,17,18)

Sin embargo, otros estudios en adultos y ancianos, reportaron que los títulos de ATD después de la reactivación con toxoide diftérico no se modificaron o lo hacen muy poco comparado con el toxoide tetánico.^(17,19)

Aunque el TMG de ATD en el grupo de 45 a 54 años fue mayor en los pacientes con UANI, los niveles de protección entre ambos fueron similares. Otro estudio controlado, encontró diferencias estadísticas en los niveles de esta antitoxina en pacientes con enfermedades mediadas por el sistema inmune.⁽¹⁵⁾

No encontramos una explicación plausible para los mayores títulos de ATD encontrados en el grupo con UANI, específicamente en los mayores de 65 años. No puede descartarse la influencia del pequeño tamaño de la muestra en este grupo de edad, por lo que sugerimos realizar otras investigaciones que corroboren o no este comportamiento. No obstante, llama la atención que otras investigaciones reportaron niveles de protección de ATD muy inferiores a las del presente estudio.^(17,19)

Se describen implicaciones genéticas con relevancias en el diseño de vacunas y su efectividad.⁽⁶⁾ Un estudio de asociación a nivel de todo el genoma describió cuatro alelos clásicos (HLA-DRB1*0301, HLA-DQB1*0201, HLA-DQB1*0602 y HLA-DRB1*1501) asociados con la duración de la protección específica contra el tétano.⁽⁶⁾

En 1200 sujetos sanos, van Tok y cols., encontraron asociación entre el alelo HLA-B*2705 y bajos títulos de anticuerpos frente a la vacuna contra la Rubeola.⁽²⁰⁾

Aunque en nuestra investigación no se encontró asociación entre la presencia del alelo HLA-B27 y los títulos de ATT y ATD, se sugiere realizar estudios futuros, empleando la tipificación de la molécula HLA-B27 mediante alta resolución. Variantes alélicas de esta molécula pudieran influir sobre la respuesta a vacunas como el toxoide tetánico y diftérico.

Esta anterior recomendación se sustenta en que Ovsyannikova y cols., demostraron en ratas transgénicas con la expresión de HLA-B27, que la activación de la respuesta inmune innata, después de la estimulación con *Mycobacterium tuberculosis* inactivo, incrementó la expresión y producción de citocinas proinflamatorias, lo cual se asoció con el desencadenamiento de espondiloartropatías y con la severidad de la espondilitis y artritis, respecto a ratas sin la expresión de HLA-B27.⁽²¹⁾

No se encontraron diferencias en cuanto a la respuesta contra toxoide tetánico y diftérico en la mayor parte de los pacientes con UANI y sus controles supuestamente sanos. Los adultos cubanos requieren refuerzos con toxoide diftérico.

Conflicto de intereses

Ninguno de los autores declara poseer conflictos de intereses que interfieran con los resultados de la investigación.

Referencias

- Cartaya MB, Barrios MA, Veá HB, Rodríguez KA, Frutos IA, Lescaille DV. Evaluación farmacoterapéutica y evolutiva de uveítis crónicas y recurrentes no infecciosas. *Rev Cubana Oftalmol.* 2014;27(3):369-89. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762014000300006.
- Wakefield D, Yates W, Amjadi Sh, McCluskey P. HLA-B27 Anterior Uveitis: Immunology and Immunopathology. *Ocul Immunol Inflamm.* 2016;24(4):450-9. doi: <https://10.3109/09273948.2016.1158283>.
- Fischer A, Provot J, Jais JP, Alcais A, Mahlaoui N, members of the CEREDIH French PID study group. Autoimmune and inflammatory manifestations occur frequently in patients with primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(5):1388-93.e8. doi: <https://10.1016/j.jaci.2016.12.978>.
- Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* 2019;5:e001035. doi: <https://10.1136/rmdopen-2019-001035>.
- Ochoa R, Martínez JC, Ferriol X, Sotolongo F. Niveles de antitoxina tetánica y diftérica en recién nacidos y niños preescolares cubanos. *Rev Cubana Med Trop* 2006;58(1):44-9. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/mtr/vol58_1_06/mtr08106.pdf.
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. Personalized vaccinology: A review. *Vaccine.* 2018;36(36):5350-57. doi: <https://10.1016/j.vaccine.2017.07.062>.
- López-Ambrón L, Egües-Torres LI, Pérez-Carreras A, Galindo-Santana BM, Galindo-Sardiña MA, Resik-Aguirre S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. *Rev Panam Salud Publica.* 2018;42:e34. doi: <https://10.26633/RPSP.2018.34>.
- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310:2191-4. doi: <https://10.1001/jama.2013.281053>.
- Rodríguez-Pelíer CV, Zúñiga-Rosales Y, Torres-Rives B, Matarán-Valdéz M. Validación de un ensayo inmunoenzimático tipo ELISA para cuantificar niveles de antitoxina diftérica en suero humano. *Rev haban cienc méd.* 2018;17(4):527-39. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2113>.
- Rodríguez-Pelíer CV, Martínez-Téllez G, Torres-Rives B, Zúñiga-Rosales Y, Alles-Gustavo A, Martínez-Perera A. Estandarización y validación de un ELISA para la cuantificación de antitoxina tetánica en suero humano. *Rev haban cienc méd.* 2013;12(4):534-41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2013000400005&lng=es.
- Miller SA, Dykes DD, Polesky Hf. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleotide cells. *Nucleic Acids Res.* 1988;16:1215-8. doi: <https://10.1093/nar/16.3.1215>.
- Bon M, Dybicz A, Bergh F. Genotyping of HLA-B27 by Real-Time PCR without Hybridization Probes. *Clin Chem.* 2000;46(7):1000-2. doi: <https://10.1093/nar/16.3.1215>.
- World Health Organization. The immunological basis for immunization series: module 3: tetanus. Geneva: WHO; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail/the-immunological-basis-for-immunization-series-module-3-tetanus-update-2018>.
- Fernández R, Ochoa R, Agüero B. Evaluación de la inmunidad contra el tétanos y la difteria en trabajadores del Instituto Finlay ocupacionalmente expuestos a riesgos. *VacciMonitor.* 2004;10(3):10-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2004000300002&lng=es.
- Csuka D, Czirkaj L, Hobor R, Illes Z, Banati M, Rajczy K, et al. Effective humoral immunity against diphtheria and tetanus in patients with systemic lupus erythematosus or myasthenia gravis. *Mol Immunol.* 2013;54:453-6. doi: <https://10.1016/j.molimm.2013.01.012>.
- Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies. *J Cutan Med Surg.* 2019;23(1):50-74. doi: <https://10.1177/1203475418811335>.
- Petráš M, Oleár V, Molitorisová M, Dáňová J, Čelko AM, Nováková E, et al. Factors Influencing Persistence of Diphtheria Immunity and Immune Response to a Booster Dose in Healthy Slovak Adults. *Vaccines (Basel).* 2019;7(4):139-48. doi: <https://10.3390/vaccines7040139>.
- Weinberger B. Adult vaccination against tetanus and diphtheria: the European perspective. *Clin Exp Immunol.* 2017;187(1):93-9. doi: <https://10.1111/cei.12822>.
- World Health Organization. Diphtheria vaccine. Review of evidence on vaccine effectiveness and immunogenicity to assess the duration of protection ≥ 10 years after the last booster dose. Geneva: WHO; 2017. Disponible en: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/2_Review_Diphtheria_results_April2017_final_clean.pdf.
- van Tok MN, Satumtira N, Dorris M, Pots D, Slobodin G, van de Sande MG, et al. Innate Immune Activation Can Trigger Experimental Spondyloarthritis in HLA-B27/Hu β 2m Transgenic Rats. *Front Immunol.* 2017;8:920-32. doi: <https://10.3389/fimmu.2017.00920>.
- Ovsyannikova IG, Pankratz VS, Larrabee BR, Jacobson RM, Poland GA. HLA genotypes and rubella vaccine immune response: additional evidence. *Vaccine.* 2014;32(33):4206-13. doi: <https://10.1016/j.vaccine.2014.04.091>.

Tetanus and diphtheria antitoxin levels related to the HLA-B27 allele in Cuban patients with non-infectious anterior uveitis

Abstract

Non-infectious anterior uveitis is an inflammatory disease of the eye that affects the uveal tract and can cause total blindness and other visual disabilities. Autoimmune and inflammatory diseases are associated with qualitative and quantitative alterations in the immune response; therefore, the levels of tetanus and diphtheria antitoxin related to the HLA-B27 allele were evaluated in Cuban patients with non-infectious anterior uveitis. Tetanus and diphtheria antitoxin levels were determined by ELISA in 190 patients with non-infectious anterior uveitis and healthy control individuals. 97.37% of patients with uveitis showed protective tetanus antitoxin levels greater than and equal to 0.1 IU/mL as well as healthy controls (98.95%) ($p=0.4385$). The proportions of patients with non-infectious anterior uveitis and presumably healthy controls in the different levels of protective tetanus antitoxin were similar at all levels of protection, as were the geometric mean titers for this antitoxin. Patients with uveitis aged 65 years or older had a higher proportion of individuals with long-term reliable protective titers (>1.0 IU/mL) of diphtheria antitoxin ($p=0.0065$). In uveitis patients, no association was observed between the presence of the HLA-B27 allele and the antibody response against tetanus toxoid ($p=0.6196$) and diphtheria ($p=0.1917$). Similarly, 37.9% of patients with uveitis and 42% of their controls had non-protective titers (<0.1 IU/mL) of diphtheria antitoxin (0.1148). Most patients with anterior uveitis and control subjects were protected against tetanus ($p>0.05$), while in patients with uveitis and supposedly healthy controls, aged 18 years or older, the administration of booster doses with diphtheria toxoid should be reevaluated to achieve higher levels of protection against diphtheria.

Keywords: tetanus; diphtheria, antitoxins; vaccines, uveitis; HLA-B27 antigen.

Recibido: 30 de Junio de 2020

Aceptado: 1 de Octubre de 2020