

Vacunación de pacientes adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias de origen autoinmune (EIA)

Documento de Consenso de la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR) y de la Sociedad Valenciana de Medicina Preventiva y Salud Pública (SVMSP)

FERNÁNDEZ MARTÍNEZ S. Medicina Preventiva y Salud Pública - Hospital General de Sagunto - Valencia
CASTELLANO CUESTA JA. Reumatología - Hospital Arnau de Vilanova - Valencia
ALEGRE SANCHO JJ. Reumatología - Hospital Universitario Doctor Peset - Valencia
BARRENENGOA SAÑUDO J. Medicina Preventiva y Salud Pública - Hospital General Universitario - Alicante
BATLLE GUALDA E. Reumatología - Hospital Clínico Universitario - San Juan - Alicante
BELMONTE SERRANO MA. Reumatología - Hospital General Universitario - Castellón
CALVO CATALÁ J. Reumatología - Hospital General Universitario - Valencia.
FERNÁNDEZ CARBALLIDO C. Reumatología - Hospital General Universitario de Elda - Alicante
JOVANI CASANO V. Reumatología - Hospital General Universitario - Alicante
NAVARRO BLASCO F. Reumatología - Hospital Universitario de Elche. Alicante.
ORTÍ LUCAS RM. Medicina Preventiva y Salud Pública - Hospital Clínico Universitario - Valencia
ROMÁN IVORRA J. Reumatología - Hospital Universitario y Politécnico La Fe - Valencia
ROSAS GÓMEZ DE SALAZAR J. Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa - Alicante
SEGARRA CASTELLÓ L. Medicina Preventiva y Salud Pública - Hospital Arnau de Vilanova - Valencia
TRÉNOR LARRAZ P. Reumatología - Hospital Clínico Universitario - Valencia

Correspondencia: Sergio Fernández Martínez - Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública - Hospital General de Sagunto - Avda. Ramón y Cajal, s/n - 46520 Sagunto - Valencia

✉ fernandez_ser@gva.es

INTRODUCCIÓN Y MÉTODOS

El objetivo de este trabajo es elaborar unas recomendaciones para la vacunación de pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias de origen autoinmune (EIA). Para ello, se reunieron en septiembre de 2013, de forma presencial, un grupo de médicos reumatólogos, miembros de la Sociedad Valenciana de Reumatología (SVR) y médicos especialistas en medicina preventiva y salud pública, miembros de la Sociedad Valenciana de Medicina Preventiva y Salud Pública (SVMSP), representativos de toda la Comunidad Valenciana. En dicha reunión se revisó la bibliografía, guías clínicas, recomendaciones y consensos más relevantes, publicados hasta la fecha sobre el tema. Se elaboraron, por consenso de los 15 médicos asistentes, las estrategias que quedan reflejadas en las tablas 2, 3 y 4, las cuales constituyen el núcleo central de este trabajo. La redacción del tema fue realizada por

dos coordinadores nombrados por el grupo de trabajo y posteriormente fue enviada a todos los participantes para su corrección y refrendo, fruto del cual surge el presente documento.

Las recomendaciones recogidas incluyen a pacientes que sufren EIA (artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, espondiloartritis, artritis psoriásica, enfermedad de Still del adulto) y enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (sobre todo lupus eritematoso sistémico, otras conectivopatías y vasculitis).

Estas recomendaciones también deberían ser aplicadas a todos los pacientes que van a ser tratados a largo plazo con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores (corticoides, metotrexato, leflunomida, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus o medicamentos biológicos tales como anti-TNF -infiximab, adalimumab, etanercept, certolizumab pegol o

golimumab- rituximab, abatacept, tocilizumab, anakinra o belimumab).

Las EIA son un grupo de enfermedades que afectan a diversos órganos y sistemas, que comparten cierta predisposición genética y unos mecanismos inflamatorios caracterizados por una disregulación de las citoquinas¹. Por este motivo, en su tratamiento se utilizan estrategias terapéuticas similares, basadas en fármacos que inhiben diferentes puntos de la inflamación y/o del sistema inmune, entre los que se incluyen los corticoides, los inmunosupresores o las nuevas terapias biológicas. Son especialmente éstos últimos los que mayor impacto han tenido sobre el control clínico y el pronóstico de las EIA, pero su efecto sobre la respuesta inmune produce, además del beneficio terapéutico, un incremento en el riesgo de sufrir infecciones².

En concreto, un amplio estudio retrospectivo de base poblacional estimó la incidencia de infección casi el doble en

pacientes con AR, respecto a controles sanos^{6,7}. Otros investigadores encuentran una incidencia de complicaciones infecciosas entre el 25 y el 45% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), y en ellos hasta el 50% de la mortalidad se puede atribuir directamente a la infección⁸. También existen evidencias de este tipo en los pacientes con psoriasis, en los que se encuentra un mayor riesgo de neumonía e infecciones virales^{9,10,11}, o en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales (EII), en los que las infecciones son una causa de muerte importante^{12,13}. Las razones que explican un aumento en el riesgo de infecciones son principalmente dos: las alteraciones en la respuesta inmune debidas a la propia enfermedad y el tratamiento con fármacos que producen una modulación de la citada respuesta, en especial las nuevas terapias biológicas¹⁻⁵.

En general, el grado de inmunosupresión en estos enfermos depende del tipo y dosis de medicación usada. Así como la inmunoterapia altera fundamentalmente la inmunidad celular, la respuesta humoral parece permanecer más o menos intacta. Desafortunadamente, no se dispone de parámetros clínicos o de laboratorio que permitan evaluar con certeza el estado inmunitario de un paciente. Sin embargo, no todas las alternativas terapéuticas tienen la misma capacidad de producir inmunosupresión. En la tabla 1 se exponen los fármacos para el tratamiento de las EIA según su capacidad para producir o no inmunosupresión.

En el caso de los corticoides, el grado de inmunosupresión aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. La dosis exacta de corticoides sistémicos y la duración de su administración necesarias para suprimir el sistema inmune no está bien definida, ya que los efectos inmunosupresores de un tratamiento esteroideo varían, pero puede considerarse que una dosis de 2 mg/kg/día, en niños de menos de 10 kg de peso, o una dosis total igual o superior a 20 mg/día de prednisona (en niños de más de 10 kg de peso o en adultos) es suficientemente inmunosupresora para alterar la seguridad de la inmunización con vacunas vivas¹.

ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN EN PACIENTES CON EIA

Como cabría esperar, los pacientes con EIA, y en especial aquellos tratados con inmunoterapia, tienen mayor riesgo de sufrir complicaciones por algunas enfermedades inmunoprevenibles. Por lo tanto, un calendario de vacunación adecuado a las peculiaridades de estos pacientes tendría beneficios importantes. Este punto es relevante, además de por la reducción del riesgo de infección por ciertos microorganismos, por el escaso uso que se hace de las vacunas en estos pacientes. Los principales motivos para esta situación pueden ser la falta de conciencia sobre el riesgo de infección, y las dudas sobre la seguridad y eficacia de las vacunas en estos enfermos. Por otra parte, el temor a que las vacunas provoquen brotes de la enfermedad de base también influye en la infrautilización de las mismas en estos pacientes, a pesar de que la evidencia clínica muestra, que la inmunización no altera los parámetros clínicos y/o de laboratorio que reflejan la actividad de la EIA^{14,15}.

Excepto para las vacunas vivas, el balance riesgo-beneficio de la vacunación resulta favorable en estos pacientes (tabla 2). No obstante, la proporción de pacientes protegidos, el nivel de anticuerpos generados y la duración de la protección podría ser menor de lo esperado.

Es recomendable determinar el estado previo de inmunidad de los pacientes con EIA antes de la introducción de la medicación inmunomoduladora. De hecho, este sería el momento ideal para comenzar con el calendario vacunal, ya que en este periodo no están contraindicadas las vacunas vivas y la capacidad inmunógena de las vacunas inactivadas es óptima y similar a la población sana. Algunos autores sugieren que la vacunación debería comenzar en el momento del diagnóstico, sobre todo si existen factores de riesgo para una evolución rápida hacia la gravedad, ya que en estos casos es muy probable la utilización del tratamiento inmunomodulador^{16,17,18}.

En el caso de que la medicación inmunomoduladora ya se hubiese iniciado, es recomendable esperar a una posible retirada de dicha medicación de

al menos 3 meses (1 mes solo en corticoides) para conseguir un lavado farmacológico y asegurar la recuperación completa del sistema inmune. Esto se realiza no por un problema de seguridad vacunal, sino por un posible problema de falta de respuesta inmune adecuada¹.

La vacunación con vacunas no vivas (inactivadas), no está contraindicada durante el tratamiento inmunodepresor y debe realizarse siempre y cuando no sea posible este periodo de lavado anteriormente comentado. La única premisa en estas situaciones es la de no vacunar en pleno brote agudo de enfermedad. Las vacunas inactivadas pueden administrarse durante el tratamiento inmunomodulador desde el punto de vista de la seguridad, pero su eficacia puede verse comprometida, total o parcialmente, debido a la alteración en la capacidad inmunógena del paciente.

Las vacunas vivas, por motivos de seguridad, es recomendable administrarlas al menos 4 semanas antes de empezar dicho tratamiento, para asegurar que el periodo de replicación viral ha concluido antes de comprometer la inmunidad del paciente^{1,5,14,18}.

En todo programa de prevención para enfermos con EIA que van a recibir terapia inmunosupresora deberán efectuarse los siguientes puntos:

- a. Historia clínica, fundamentalmente referida a vacunas, infecciones, alergias a componentes de las vacunas, potenciales contactos infecciosos, viajes a zonas endémicas para ciertas infecciones, etc...
- b. Serologías para el virus de la hepatitis B, hepatitis A, virus del SIDA, sarampión, varicela, serología de la enfermedad de Chagas en sujetos provenientes de zonas endémicas.
- c. Despistaje de infección tuberculosa latente, a través de la técnica de Mantoux y efecto *booster*. Se recomienda repetirlos cada dos o tres años, aunque la eficacia de esta estrategia no ha sido demostrada. Las técnicas basadas en el cuantiferón no están excluidas, pero deben usarse exclusivamente en las puntuales situaciones en las que están indicadas.

- d. Realización de radiografía de tórax si no se ha realizado recientemente.
- e. Administración de las vacunas indicadas.
- f. Realización de informes de actuación y recogida de datos de forma informatizada.
- g. Revacunaciones futuras.

Para la buena marcha de este programa y conjunto de recomendaciones se considera fundamental la coordinación entre los servicios de Reumatología y de Medicina Preventiva y Salud Pública de cada centro y/o departamento.

VACUNAS SISTEMÁTICAS A ADMINISTRAR EN TODOS LOS PACIENTES

Se debe considerar de forma sistemática la vacunación de gripe, neumococo, tétanos-difteria, hepatitis B y triple vírica, en todos los sujetos no inmunes a estas enfermedades (tabla 3).

Vacuna frente a la Gripe

Existe numerosa bibliografía que recomienda su administración, aunque se pone en duda su eficacia, que podría rondar en torno al 70%. No obstante, al resultar una vacuna segura, debe administrarse sin excepción a todos los pacientes inmunodeprimidos^{19,20}. La vacuna disponible es España es una vacuna trivalente inactivada cuyos serotipos están basados en la epidemiología de la gripe del año anterior en ambos hemisferios geográficos. Es una vacuna de la que existen varios preparados, y cualquiera de ellos puede ser administrado en este tipo de pacientes. Existe una vacuna tetravalente intranasal, de virus vivos, que acaba de conseguir el permiso de distribución por la Comisión Europea para su administración en niños y adolescentes entre 24 meses y 18 años, pero que está contraindicada en sujetos con inmunidad comprometida. El momento adecuado para su administración es la campaña de vacunación anual, que suele distribuirse entre los meses de octubre y marzo con variaciones puntuales. El serotipo de la gripe A es uno de los tres serotipos que están incluidos en la vacuna antigripal desde 2010, por lo que la vacunación frente a esta enfermedad es sistemática en la actualidad. Este último punto resulta fun-

TABLA 1			
FÁRMACOS INMUNOMODULADORES Y SU EFECTO INMUNOSUPRESOR			
INMUNOSUPRESORES			NO INMUNOSUPRESORES
Glucocorticoides	Infliximab	Rituximab	AINES
Ciclofosfamida	Adalimumab	Abatacept	Sulfasalazina
Metotrexate	Etanercept	Tocilizumab	5 – ASA
LEF	Certolizumab	Belimumab	Sales de Oro
Azatioprina	Golimumab	Alefacept	Hidroxicloroquina
Ciclosporina A	Anakinra	Efalizumab	Acitretina
Micofenolato		Ustekinumab	Fumarato
Tacrolimus			

damental, ya que la EIA y la gripe A comparten grupos etéreos de riesgo.

Vacuna frente a Neumococo

La edad avanzada, la comorbilidad y la inmunodepresión son los factores que más predisponen al padecimiento de una enfermedad invasiva por neumococo, por lo que la vacunación de estos pacientes debe hacerse de forma sistemática^{21,22}. Existen dos tipos de vacunas antineumocócicas, una conjugada 13-valente (13V) y una polisacárida 23-valente (23V). La vacunación debe iniciarse siempre con la vacuna conjugada 13V, administrando en situación de inmunodepresión una dosis de vacuna polisacárida 23V al menos 8 semanas después de la primera. Es recomendable dar una única dosis de recuerdo de vacuna 23V a los 5 años de la primera dosis^{18,21,22}.

En caso de haber recibido alguna dosis previa de vacuna 23V, es recomendable dejar pasar al menos un año entre la dosis de 23V y la 13V, para evitar un fenómeno de hiporrespuesta, y al menos 5 años entre la primera y la segunda dosis de vacuna polisacárida 23V, para minimizar la aparición de tolerancia inmune.

De la vacuna conjugada 13V no es precisa la administración de dosis de recuerdo. Basta con una sola dosis para crear inmunidad durante toda la vida²².

Vacuna frente a la Hepatitis B

Antes de la vacunación de hepatitis B es necesario comprobar el estado inmune del sujeto a través de la titulación de anticuerpos. Si el paciente no es inmune, se administrarán 3 dosis (0, 1 y 6 a 12 meses). Se

comprobará el título de anticuerpos un mes tras la tercera dosis y si no existe una respuesta inmune adecuada se administrará otro ciclo completo con doble dosis^{1,23,24,25}.

En pacientes que ya hayan recibido un ciclo completo de vacunación años atrás y no tengan anticuerpos protectores en el momento de la valoración, se recomienda la administración de una dosis de recuerdo y medir la titulación de anticuerpos 1 mes después. En caso de respuesta inmune adecuada no precisará de más dosis de recuerdo. Si, por el contrario, no hubiese habido respuesta inmunológica adecuada se completará un segundo ciclo completo de vacunación de 3 dosis.

Vacuna frente a Tétanos - difteria - tosferina

La vacunación de tétanos-difteria se recomienda en todos los pacientes. Según el protocolo de vacunación antitetánica publicado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en 2009, se han de administrar en total 5 dosis a lo largo de la vida, y al menos una dosis de vacuna en la edad adulta debe llevar componente de tosferina²⁶. Los organismos internacionales recomiendan administrar una dosis de vacuna Tdpa cada 10 años^{1,14,18}.

Vacuna frente a Sarampión

Numerosas publicaciones ponen de manifiesto un aumento del riesgo y de la gravedad del sarampión en pacientes inmunodeprimidos, por lo que, en caso de no existir contraindicaciones, debería administrarse esta vacuna antes de iniciar tratamientos inmunosupresores en los sujetos no inmunes^{1,18,25}.

TABLA 2								
RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN EN PACIENTES CON TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR								
Vacuna	¿Vacuna viva?	↑ de riesgo o gravedad	Recomendación en pacientes con EIA					Notas
			CDC (1)	SER (2)	OECC (3)	FAP (4)	EULAR (5)	
TD, Tdpa	No	=	Si	Posible	Si	Si	Si	Hasta 5 dosis a lo largo de la vida. Al menos un recuerdo de Tdpa durante la edad adulta
Polio	No/Si (6)	=	Si	Posible	Si	Si	-	Usar vacuna parenteral inactivada en no vacunados y en viajeros a países de riesgo
Triple vírica	Si	↑ (Sarampión)	Si*	Si*	Si*	Si*	Si*	Se deben vacunar contactos cercanos que no hayan pasado la enfermedad. No a pacientes
Neumococo	No	↑	Si	Si	Si	-	Si	Dosis única vacuna conjugada y posteriores dosis de vacuna polisacárida al menos 8 semanas después
Gripe	No	↑	Si	Si	Si	Si	Si	Dosis anual. Contraindicada la vacunación intranasal
Papilomavirus	No	↑	-	Posible	Si	-	Si	A pesar de ↑ de riesgo en estos pacientes, no existe una premisa expresa de indicación
Varicela	Si	↑	Si*	X	Si*	-	X	Contraindicada durante el tratamiento. No hay indicación expresa de dar vacuna a pesar de riesgo aumentado
Hepatitis B	No	↑	Si	Si	-	-	Posible	Recomendada sin restricciones. Al menos dos dosis antes de iniciar terapia inmunomoduladora
Hepatitis A	No	=	-	Posible	-	-	Posible	Inmunodepresión severa dar inmunoglobulinas. Leve – moderada dar vacuna
Fiebre tifoidea	No/Si (6)	Desconocido	-	Posible/X	-	-	-	Usar vacuna VI capsular polisacárida en vez de vacuna oral viva
Fiebre amarilla	Si	Desconocido	X	X	-	-	-	Solo en viajeros. Dar documento de exención de vacunación si tratamiento ya iniciado
Encefalitis japonesa	No	=	Si	-	-	-	-	Solo en viajeros
Meningitis	No	Desconocido	Si	Posible	-	-	Posible	Vacuna tetravalente conjugada. Indicación exclusiva para viajeros y pacientes con determinada comorbilidad
TBC	Si	=	X	X	-	-	X	Contraindicada para pacientes inmunocomprometidos, pero no en contactos cercanos si se considera necesario
Cólera	Si	Desconocido	-	-	-	-	-	Solo en viajeros
Encefalitis primaveral	No	Desconocido	-	-	-	-	-	Solo en viajeros. Usar con precaución
Herpes Zoster	Si	↑	-	-	-	-	Posible	Solo plantear la vacunación antes de iniciar. No dar una vez iniciado
Haemophilus influenzae B	No	=	Si	-	-	-	Posible	Solo administrar en situaciones de comorbilidad asociada (LES, asplenia, ...)

* No recomendada en pacientes inmunodeprimidos.

TABLA 3

VACUNAS SISTEMÁTICAS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO INMUNODEPRESO

Vacuna	Titulación Ac previa vac.	Recomendación	Antes de iniciar tto inmunosupresor	Después de iniciar tto inmunosupresor	Notas
Tétanos/difteria	No	Recomendada	Administrar hasta completar	Administrar hasta completar 5 dosis/vida	Al menos 1 dosis de vacuna con componente de tosferina en la edad adulta
Gripe	No	Recomendada	Vacunación anual. Evitar vacunas de virus vivos	Vacunación anual. Evitar vacunas de virus vivos	Virus vivos. Aún no comercializada en España
Hepatitis B	Si	Recomendada	3 dosis 0 m, 1 m y 6-12 m	3 dosis 0 m, 1 m y 6-12 m	Comprobar Ac 1 mes tras 3ª dosis. Si no respuesta dar ciclo completo de doble dosis
Neumococo	No	Recomendada	Vacunar con 13V y booster con 2 dosis de 23v	Vacunar con 13V y booster con 2 dosis de 23v	Siempre dar 1ª dosis con conjugada 13v y recuerdo con polisacárida 23v a las 8 semanas
Sarampión	Si	Recomendada	0 m y 1 m	No administrar	Inmunosupresor

La vacuna del sarampión solo está disponible como triple vírica (sarampión, rubeola, parotiditis). Al tratarse de una vacuna de virus vivos, no puede administrarse después de haber iniciado el tratamiento inmunosupresor, siendo necesario dejar pasar al menos 4 semanas tras la vacunación, antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. Antes de la vacunación, es necesario comprobar el estado inmune del sujeto a través de la titulación de anticuerpos. Si la titulación es negativa y el paciente ha sido vacunado previamente, en cualquier momento, se administrará una sola dosis. Si la titulación es negativa y el paciente nunca ha sido vacunado se administrarán dos dosis (0 y 1 m). También se deben vacunar contactos cercanos de los pacientes que no hayan pasado la enfermedad^{1,18}.

VACUNAS NO SISTEMÁTICAS, A CONSIDERAR EN CASOS PARTICULARES (tabla 4)

Vacuna frente al Meningococo

El proceso de vacunación sistemática frente a meningococo C supuso un cambio importante en la epidemiología de esta enfermedad. Existen varios serotipos de meningococo capaces de causar la enfermedad, si bien es cierto que el serotipo más frecuente en España es el serotipo B, seguido en frecuencia por el serotipo C y

menos frecuentemente por los serotipos Y, W y A²⁹. De este modo, será recomendable la administración de vacuna conjugada al menos frente a meningitis C, de la que es necesario una única dosis a lo largo de toda la vida. Existe una vacuna conjugada tetravalente frente a serotipos A, C, W e Y, que podría administrarse en estos pacientes, y también en caso de viajes de riesgo a zonas endémicas^{30,31}.

Se trata de una vacuna de tipo inactivada, por lo que no hay inconveniente alguno para su administración antes, durante, o después de iniciada la terapia inmunodepresora, si bien por eficacia vacunal se recomienda su administración antes de iniciar el tratamiento. Existe una vacuna frente al serotipo B, recientemente aprobada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de uso exclusivo hospitalario, que podría tener su indicación en este tipo de pacientes en un futuro.

Esta vacuna es recomendable administrarla en pacientes con lupus eritematoso sistémico^{27,28}, déficit de complemento, hipogammaglobulinemia, asplenia, hiposplenia o en sujetos que hayan tenido contacto con pacientes de enfermedad invasora por meningococo.

Vacuna frente a la Hepatitis A

Aunque el padecimiento de una hepatitis A aguda no produce, en gene-

ral, un aumento en la gravedad de la EIA, sí que está indicada la vacunación en determinadas condiciones de riesgo^{32,33}. La vacuna de hepatitis A puede administrarse de forma individual, o asociada al VHB en una misma inoculación. A las 2-4 semanas de la administración se produce una respuesta inmune adecuada en más del 95% de los pacientes, aunque en pacientes inmunodeprimidos se han observado respuestas inadecuadas. Es una vacuna inactivada que se administra en dos dosis, a los 0 y a los 6-12 meses. Antes de su administración, se recomienda realizar cribado serológico (determinación de Ig G) a los pacientes mayores de 40 años. Los menores de esta edad pueden vacunarse sin realizar estudio serológico previo. También se requiere una titulación de anticuerpos a las 4 semanas de la segunda dosis y, en caso de resultar negativa, precisará de una única dosis de refuerzo.

Los pacientes que hayan obtenido una titulación protectora en algún momento de la vida no precisan un nuevo ciclo de vacunación, ya que esta vacuna genera inmunidad de por vida. Haber padecido la enfermedad genera inmunidad también de forma perpetua.

Otros grupos de riesgo que precisan de la vacunación son los varones homosexuales o heterosexuales con prácticas

TABLA 4

OTRAS VACUNAS A CONSIDERAR EN PACIENTES CON TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR

Vacuna	Titulación Ac previa vac.	Recomendación	Antes de iniciar tto inmunosupresor	Después de iniciar tto inmunosupresor	Notas
Meningococo	No	Recomendada ¹	Vacuna conjugada C en dosis única	Vacuna conjugada C en dosis única	Valorar administrar tetravalente conjugada en viajeros a zonas de riesgo
Hepatitis A	Si	Recomendada ²	Si titulación negativa dar 2 dosis en 0 m y 6-12 m	Si titulación negativa dar 2 dosis en 0 m y 6-12 m	Comprobar Ac 1 mes tras 2 ^a dosis. Si no respuesta dar dosis única de recuerdo y solicitar nueva titulación dosis
Haemophilus influenza B	No	Recomendada ³	Dosis única	Dosis única	En la edad adulta tan solo es necesario administrar una dosis. Si ha recibido la vacuna en la infancia no es necesaria
Poliomielitis	No	Recomendada ⁴	Inyectable inactivada. Una dosis en la edad adulta	Inyectable inactivada. Una dosis en la edad adulta	Solo aplicable a viajeros a países de riesgo
Papilomavirus	No	Recomendada ⁵	Inyectable inactivada. Tres dosis en 0 m, 1-2 m y 6 m	Inyectable inactivada. Tres dosis en 0 m, 1-2 m y 6 m	Solo financiada e incluida en calendario vacunal en niñas a la edad de 14 años
Varicela	No	Recomendada ⁶	2 dosis separadas con al menos un mes e iniciar medicación inmunomoduladora al menos 4 semanas tras vacunación completa	No administrar	Contraindicada durante el tratamiento. No hay indicación expresa de dar vacuna a pesar de riesgo aumentado
Herpes Zoster	No	Recomendada	Única dosis e iniciar medicación inmunomoduladora al menos 4 semanas tras vacunación completa	No administrar	Vacuna de virus vivos. Contraindicada en pacientes inmunodeprimidos por cualquier vía. La única indicación por ficha técnica es pacientes mayores de 50 años

¹ Administrar en paciente con lupus eritematoso sistémico, deficiencias en el complemento, hipogammaglobulinemia, asplenia-hipoesplenia o contacto con casos de enfermedad invasora por Meningococo C.

² Administrar en personas nacidas después de 1960 que pertenezcan a alguno de los siguientes grupos de riesgo:

- Viajes a zonas de riesgo de alta-media endemicidad de enfermedad.
- Usuarios de drogas por vía parenteral.
- Varones homosexuales o heterosexuales con prácticas de riesgo.
- Cuidadores de pacientes ingresados en Instituciones socio-sanitarias.
- Trabajadores de determinado tipo de laboratorios.
- Hepatopatía crónica por VHB o VHC.
- Receptores de transfusiones o hemoderivados de forma repetida.
- Trabajadores en contacto con aguas residuales no tratadas.

³ Pacientes con lupus eritematoso sistémico, asplenia, anemia de células falciformes, pacientes infectados por VIH (sintomáticos o no), EPOC, o con déficit de inmunidad humoral.

⁴ Solo valorar vacunación si se duda de administración correcta durante la infancia y viaje a zonas con casos documentados de poliomielitis.

⁵ Es una vacuna con indicación ideal de mujeres sin contactos sexuales previos. Por ficha técnica se pueden vacunar mujeres de hasta 26 años.

⁶ Indicada si no hay antecedente clínico de haber padecido la enfermedad o se dispone de analítica con IgG (-).

de riesgo, los usuarios de drogas por vía parenteral, pacientes con hepatopatía crónica por VHB o VHC, cuidadores de pacientes ingresados en instituciones sociosanitarias, o los receptores de transfusiones de hemoderivados de forma repetida, entre otros.

Vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo B

Si bien se trata de un patógeno más frecuente en niños menores de 5 años, aparece también en la edad adulta, en forma de enfermedad invasiva, en pacientes con comorbilidad asociada^{18,29}. Se trata de una

vacuna conjugada que precisa de una única dosis si se administra en la edad adulta. Si el paciente ha recibido la vacuna durante la edad infantil, no es precisa su administración en el adulto.

Está indicada en pacientes con lupus eritematoso sistémico, asplenia, anemia

de células falciformes, infectados sintomáticos o no por VIH, EPOC o con déficit de inmunidad humoral. Es una vacuna inactivada, por lo que no existen riesgos para su administración, incluso durante el tratamiento inmunodepresor.

Vacuna frente a la Poliomielitis

La vacunación masiva frente a la poliomielitis llegó a España en 1964, por lo que los nacidos a posteriori deberían estar todos correctamente vacunados frente a esta enfermedad. La cobertura vacunal en España es superior al 90% y no se registran casos de poliomielitis en nuestro país desde 1989. Los únicos riesgos de contraer esta enfermedad son: visitar algún país endémico, o por contacto con algún caso importado^{30,31}. Cuando esté indicada, debe administrarse en la edad adulta una única dosis de vacuna inyectable inactivada. No se debe emplear la vacuna oral de virus vivos atenuados.

Vacuna frente al Papilomavirus

En un estudio de 2006 se observó que la prevalencia de displasia cervical en mujeres afectas de EIA en tratamiento inmunosupresor era del 18-42%, frente al 5-7% de las pacientes sanas³⁴. Por ello, parece apropiado administrar esta vacuna si se cumplen las premisas generales para ello. Su indicación es ideal en niñas menores de edad que aún no han tenido contacto sexual alguno, si bien, según la ficha técnica, se puede vacunar hasta mujeres de 26 años. Actualmente está incluida en el calendario vacunal oficial en niñas, a los 14 años de edad, administrándose 3 dosis de vacuna inactivada a los 0 meses, 1-2 meses y 6 meses. Según un estudio publicado en diciembre de 2013 no se ha encontrado mayor asociación entre efectos adversos y vacunación comparando pacientes con o sin inmunodepresión³⁶.

Vacuna frente a la Varicela

Se trata de una vacuna de virus vivos, por lo que está contraindicada en aquellos pacientes que ya hayan iniciado tratamiento inmunosupresor. En caso de ser empleada hay que dejar pasar al menos 4 semanas entre su administración y el ini-

cio de la terapia inmunosupresora^{18,29}. Se administra en dos dosis, separadas al menos un mes entre ambas. Si bien no hay indicación expresa de su administración en pacientes con EIA, debería plantearse en todos los que vayan a iniciar terapia inmunosupresora, siempre y cuando no tengan historia de haber padecido la enfermedad o se disponga de una analítica con IgG positiva.

Vacuna frente al Herpes zóster

Es una vacuna de virus vivos, por lo que su administración está restringida a las situaciones en las que la inmunidad del paciente no se halle comprometida^{18,29}. Requiere de una única dosis, y es necesario dejar transcurrir al menos 4 semanas, tras su administración, para iniciar la terapia inmunosupresora. La única indicación de esta vacuna, según la ficha técnica, es a pacientes mayores de 50 años, y está recomendada a todos los potenciales pacientes que vayan a tener riesgo de padecer algún grado de inmunodepresión, por lo que su administración en los pacientes afectados de EIA es adecuada.

OTRAS CONSIDERACIONES

La vacunación de los convivientes es otro factor clave para evitar el desarrollo de episodios infecciosos en el paciente inmunodeprimido. Sería recomendable la administración anual de vacuna antigripal a estos convivientes, así como vacunar frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela a aquellos no inmunes¹⁸.

Otro tema de gran interés es el de la vacunación de recién nacidos de madres afectas de EIA que estén en tratamiento con inmunosupresores que atraviesan la barrera placentaria, como pueden ser los tratamientos biológicos anti-TNF, que han sido detectados en sangre de lactantes hasta 6 meses después del nacimiento. En estos recién nacidos está contraindicada la vacunación frente al rotavirus, al tratarse de una vacuna de virus vivos atenuados³⁵. Se ha confirmado el paso transplacentario de infliximab y adalimumab, que pueden alcanzar concentraciones plasmáticas en el niño hasta un 150% mayor que en sus madres. A diferencia de los fármacos previos, parece

ser que los niveles de certolizumab en sangre periférica y de cordón del recién nacido fueron sólo del 3,9% respecto a la madre, por lo que podría considerarse en algunos casos concretos, si fuera absolutamente necesario, la vacunación con vacuna de rotavirus en recién nacidos de madres que están expuestas a certolizumab³⁷.

La vacunación de pacientes viajeros a zonas de riesgo de determinadas enfermedades deben seguir los mismos principios que para el resto de los pacientes, tratando de evitar, en la medida de lo posible, la administración de vacunas de microorganismos vivos. En el caso de la fiebre amarilla, que es la única vacuna de este tipo que pudiera ser de administración obligatoria para poder acceder a determinados países, está contraindicada su administración en estos pacientes, por lo que en estas situaciones es necesaria la realización de un certificado oficial de exención de vacunación por parte de los Centros de Vacunación Internacional (CVI). Para el resto de las vacunas se recurrirá a las vacunas inactivadas, que podrán ser administradas sin riesgo añadido. No debemos olvidar incidir en el cumplimiento exhaustivo de las medidas de prevención durante el viaje, por un posible descenso de la actividad inmune de la vacuna^{18,30}.

El proceso de vacunación del paciente pediátrico afecto de EIA debe seguir las mismas consideraciones que la vacunación del adulto, pero creemos conveniente la realización de un documento específico al respecto debido a la gran cantidad de particularidades que existen en este grupo de edad.

CONCLUSIONES

La colaboración entre sociedades científicas se hace cada vez más importante para asegurar una adecuada atención al paciente, con criterios de calidad y seguridad. Del fruto de la colaboración de la SVR y la SVMPS surge el presente documento que pretende servir de ayuda para mejorar la seguridad del paciente a través de un programa de vacunación exhaustivo y adecuado de pacientes con tratamiento inmunosupresor.

Los pacientes con EIA presentan un mayor riesgo de enfermedades infecciosas que son inmunoprevenibles. Las vacunas inactivadas son seguras y, generalmente efectivas, en pacientes en tratamiento inmunosupresor. Las vacunas de microorganismos vivos atenuados están contraindicadas una vez se ha instaurado el tratamiento inmunosupresor.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todos los socios de la SVR y de la SVMPSP la revisión crítica de este trabajo y sus aportaciones al mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(10):1815-27.
- 2.- Nam JL, Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Takase K, Leon-Garcia M, Emery P, et al. Efficacy of biological disease-modifying antirheumatic drugs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014.
- 3.- Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. Consenso SER sobre la gestión del riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin* 2011;7(5):284-98.
- 4.- Ramiro S, Gaujoux-Viala C, Nam JL, Smolen JS, Buch M, Gossec L, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2013 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2014.
- 5.- van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):414-22.
- 6.- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46:2294-300.
- 7.- Lacaille D, Guh DP, Abrahamowicz M, Anis AH, Esdaile JM. Use of nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs and risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;59:1074-81.
- 8.- Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:318-36.
- 9.- Moreno Ramirez D, et al. Vacunación del paciente con psoriasis en tratamiento biológico. *Piel* 2011; 26(1): 25-30.
- 10.- Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National psoriasis foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031-42.
- 11.- Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:94-105.
- 12.- Jess T, Winther KV, Munkholm P, Langholz E, Binder V. Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology* 2002;122:1808-14.
- 13.- Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Survival and cause-specific mortality in ulcerative colitis: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County. *Gastroenterology* 2003;125:1576-82.
- 14.- Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, Orenstein W. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 677-692.
- 15.- Esteve Comas M, Loras Alastruey C, Fernandez-Bañares F. How do we manage vaccinations in patients with inflammatory bowel disease? *Dig Dis* 2009;27:370-374.
- 16.- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, Buch M, Burmester G, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2013.
- 17.- Tornero J, Sanmartí R, Rodríguez V, Martín E, Marenco JL, González-Álvarez I, et al. Actualización del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clin* 2010;6:23-36.
- 18.- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older - United States, 2013. *MMWR* 2013; 62/Supplement; 1-19.
- 19.- Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2011; published online Oct 26. DOI:10.1016/S1473-3099(11)70246-0.
- 20.- Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2010;7:CD001269.
- 21.- Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, October 12, 2012; 61(40):816-9.
- 22.- Picazo JJ, et al. Consenso sobre la vacunación antineumocócica en el adulto con patología de base. *Rev Esp Quimioter* 2013;26(3):232-252.
- 23.- Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-reventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1834-40.
- 24.- van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases. *Autoimmun Rev* 2011;10(6):341-52.
- 25.- Sharmeel K, et al. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *The Am Journal of Gastroenterology* 2010;105:1231-1238.
- 26.- Vacunación en Adultos. Recomendaciones. Vacunas de difteria y tétanos. Ministerio de Sanidad y Consumo, Comisión de Salud Pública. 2009.
- 27.- Liopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996;25:318-36.
- 28.- Calvo-Alén J, Silva-Fernández L, Úcar-Angulo E, Pego-Reigosa JM, Olivé A, Martínez-Fernández C, Martínez-Taboada V, Marenco JL, Loza E, López-Longo J, et al. Consenso de la SER sobre el uso de terapias biológicas en el lupus eritematoso sistémico. *Reumatol Clin* 2013 Sep-Oct; 9(5):281-96. Epub 2013 Jul 17.
- 29.- Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual. Año 2011. Monografías. Red de Vigilancia Epidemiológica de España. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. 2012 [http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/RENAVE_INFORME_ANUAL_2011.pdf].
- 30.- Jong EC, Freedman DO. The immunocompromised traveler. *CDC Travelers' Health Yellow Book*. Atlanta, GA, USA: Centers for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/travel/yellowbook/2013/chapter/immunocompromised-traveler.aspx>.
- 31.- Beltran B, et al. Inflammatory bowel disease in travelers: Choosing the right vaccines and check-ups. *World J Gastroenterol* 2011 June 14; 17(22):2708-2714.
- 32.- Jason K, Velayos F, Terrault N, Mahadevan U. Viral Hepatitis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 16(6):925-32.
- 33.- Centers for Disease Control. <http://www.cdc.gov/hepatitis/Statistics/2011Surveillance/Commentary.htm#hepA>.
- 34.- Bhatia J, Bratcher J, Korelitz B, Vakher K, Mannor S, Shevchuk M, et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(38):6167-71.
- 35.- Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol* 2010;105(6):1231-8.
- 36.- Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. *J Intern Med* Dec 2013.
- 37.- Mahadevan U, et al. Placental Transfer of Anti-Tumor Necrosis Factor Agents in Pregnant Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:286-92