

Las vacunas en las enfermedades inflamatorias intestinales

RAQUEL VICENTE LIDÓN^a, BEATRIZ SICILIA ALADRÉN^b y SANTIAGO GARCÍA LÓPEZ^a

^aServicio de Digestivo. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. España.

^bServicio de Digestivo. Hospital Comarcal. Alcañiz. Teruel. España.

Puntos clave

- En el diagnóstico inicial de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), debe revisarse el calendario de vacunaciones y completarlo, si fuera necesario.
- Se recomienda la administración anual de la vacuna antigripal y de la vacuna antineumocócica 23-valente, con revacunación cada 5 años, en todos los pacientes con EII.
- Los pacientes con EII deben recibir la vacuna conjugada de tétanos-difteria-poliomielitis inactivada cada 10 años.
- Los pacientes con EII no inmunizados contra la varicela deben vacunarse antes de iniciar tratamiento inmunosupresor (al menos 3 meses).
- En los pacientes con EII no inmunizados contra la hepatitis B, debe administrarse la vacuna y valorar la respuesta; si el título de anticuerpos obtenido es inferior a 10 U/ml, debe administrarse una dosis extra de vacuna.
- En pacientes con EII en tratamiento inmunosupresor están contraindicadas las vacunas con virus vivos.

VACUNACIONES



El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha experimentado cambios importantes en las últimas décadas, de modo que a la terapia clásica con esteroides y aminosalicilatos se ha ido sumando el uso cada vez más frecuente de fármacos inmunomoduladores (mercaptopurina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus) y más recientemente tratamientos biológicos (infiximab, natalizumab, adalimumab, certolizumab). Todos estos fármacos afectan al sistema defensivo del organismo y, aunque sus beneficios parecen claros, entrañan también riesgos, entre los cuales destacan las infecciones¹. Algunas de estas infecciones son potencialmente prevenibles mediante el uso de vacunas, lo que debe tenerse en cuenta ya al diagnosticar la enfermedad, así como hacer un uso adecuado de ellas.

Enfermedades prevenibles mediante vacunas en la enfermedad inflamatoria intestinal

Esta revisión se basa fundamentalmente en 3 fuentes: a) la guía de vacunación americana en pacientes con EII, publicada en 2004²; b) las recomendaciones sobre prevención de infecciones en pacientes con EII de un artículo reciente¹, y c) la información extraída de documentos oficiales del Ministerio de Sanidad y Consumo acerca de las recomendaciones actuales de vacunación infantil y en adultos. Ante la escasez de datos específicos sobre la seguridad e inmunización en pacientes con EII, las recomendaciones en gran medida se apoyan por la extrapolación de poblaciones similares y del conocimiento de los mecanismos básicos². En la tabla 1 se presentan las recomendaciones de las distintas vacunas en pacientes con EII y en la tabla 2, la pauta y la vía de administración.

El diagnóstico de EII es infrecuente antes de los 5 años de edad, por lo que generalmente los pacientes tienen completo el calendario de vacunación habitual. Así, la mayoría de los pacientes al

diagnóstico estarán vacunados contra: sarampión-rubéola-parotiditis, difteria-tétanos-tos ferina y poliomielitis². Sin embargo, ello no debe asumirse¹ y, en el momento del diagnóstico de EII, debe investigarse sobre el estado de inmunización del paciente y, en su caso, completar el calendario vacunal (aunque en el caso de sarampión, rubéola y parotiditis aún no está claro si la vacuna combinada contra estas enfermedades debe administrarse a los adultos, dado el riesgo bajo de adquirirlas en los países industrializados)¹.

Tabla 2. Pauta y vía de administración de las vacunas recomendadas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal inmunodeprimidos

Vacunas recomendadas	Pauta	Vía de administración
Gripe	Una dosis anualmente en otoño	i.m. o s.c.
Neumococo	Una dosis y recuerdo cada 5 años	s.c.
Tétanos-difteria	Una dosis cada 10 años*	i.m.
Polio inactiva	Combinada con la del tétanos-difteria cada 10 años (6)	i.m.
Hepatitis B	Tres dosis (0-1-6 meses)	i.m.

i.m.: intramuscular; s.c.: subcutánea.

*Si la primovacunación (3 dosis, con un intervalo de 1-2 meses entre las 2 primeras dosis y de 6-12 meses entre la segunda y la tercera) está incompleta, no es necesario reiniciar la pauta de vacunación, sólo completar dosis:

— En personas que han recibido una vacunación completa, según el calendario infantil actual (6 dosis) se recomienda una dosis de refuerzo única entre los 50 y los 65 años.

— En personas que han recibido la pauta de primovacunación en la edad adulta (3 dosis), se recomienda una dosis de recuerdo cada 10 años, o bien aplicar una dosis de recuerdo entre los 50 y 65 años a todo aquél que no haya recibido dosis de refuerzo en los últimos 10 años.

— En caso de heridas sucias, revacunar si hace más de 5 años.

Tabla 1. Vacunas y recomendaciones para su uso en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal inmunodeprimidos^a

Recomendadas	Contraindicadas	Autorizadas (usar si indicadas)
Gripe (virus inactivo)	Varicela ^c	Hepatitis A
Neumococo polivalente de 23 polisacáridos ^b	Rubéola/sarampión/parotiditis	Tos ferina
Tétanos-difteria (toxoides)	Fiebre amarilla ^d	Virus del papiloma humano
Polio inactiva	Tifoidea oral viva (Ty21a) ^d	Meningocócica
Hepatitis B (vacuna inactivada o de subunidad recombinante)	Polio oral y en familiares y contactos BCG Cólera oral atenuada	Haemophilus influenzae tipo B Ántrax ^d , peste ^d , rabia ^d , enfermedad de Lyme ^d , encefalitis japonesa ^d Usar con precaución: — Cólera inactivada ^d — Encefalitis por garrapata ^d

^aSe define inmunodeprimidos:

- Tratamiento con corticoides (≥ 20 mg/día prednisona o equivalente durante 2 o más semanas) hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.
- Tratamiento continuado con 6-mercaptopurina/azatioprina hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.
- Tratamiento continuado con metotrexato hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.
- Tratamiento continuado con infliximab u otros tratamientos biológicos hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento.
- Malnutrición significativa proteico-calórica.

^bSi es posible, vacunar al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor.

^cInvestigar antes del tratamiento inmunosupresor y, si no está inmunizado, administrar vacuna de virus vivos atenuados, por vía subcutánea, 2 dosis separadas de 1-2 meses en pacientes mayores de 13 años.

^dVacunas de uso poco habitual (para prevenir enfermedades relacionadas con los viajes).

Vacunación contra tétanos, difteria, tos ferina y poliomielitis

El tétanos es una enfermedad neurológica grave producida por una neurotoxina de *Clostridium tetani*. Su incidencia es baja, pero su letalidad, aun con tratamiento correcto, oscila entre el 40 y el 50%³.

La difteria es una enfermedad bacteriana aguda producida por *Corynebacterium diphtheriae*, que afecta fundamentalmente a amígdalas, faringe, laringe, nariz, a veces otras membranas mucosas o de la piel, y en ocasiones las conjuntivas o los órganos genitales. Su mortalidad alcanza el 3%.

Todos los pacientes adultos con EII deben recibir vacuna combinada contra el tétanos y la difteria cada 10 años (toxoi-de tetánico y diftérico adsorbido tipo adulto [Td]). Además, en un artículo publicado recientemente sobre prevención y diagnóstico de infecciones en pacientes con EII, también se recomienda la vacunación contra la poliomielitis (vacuna inactivada combinada con la del tétanos-difteria) igualmente cada 10 años¹. En un estudio estadounidense⁴, sólo el 45% de los pacientes interrogados en una consulta monográfica de EII recordaba estar vacunado contra el tétanos en los 10 años anteriores. En cuanto a la vacuna contra la tos ferina, no hay recomendaciones sobre su uso. Sin embargo en algunos países, como Estados Unidos, en los que está resurgiendo la enfermedad⁵, esta vacuna sí está recomendada junto con la del tétanos, difteria y poliomielitis.

La pauta de vacunación contra el tétanos en adultos no inmunizados es la siguiente: administrar 2 dosis separadas entre sí un mes, y una tercera dosis al año. Posteriormente, y para mantener la inmunidad, se recomienda una dosis de refuerzo cada 10 años durante toda la vida (Td). Respecto a la vacuna del tétanos, se pueden utilizar tanto la vía subcutánea (s.c.) profunda como la intramuscular (i.m.). Es preferible esta última por la menor incidencia de reacciones locales adversas. De forma general, podemos decir que no hay contraindicaciones. En pacientes inmunodeprimidos, se debe tener en cuenta que disminuye la eficacia de la vacuna. Tiene una buena tolerancia con escasa incidencia de efectos secundarios. Los más frecuentes son reacciones locales, caracterizadas por eritema, tumefacción y dolor locales. Como reacción general, puede dar lugar a hipertermia, mialgias, cefalea, náuseas y vómitos.

Vacunación contra el virus de la gripe

La gripe es una enfermedad respiratoria aguda causada por el virus *Influenza*. La enfermedad tiene un comienzo brusco, con fiebre, cefalea, mialgias, debilidad y afectación del tracto respiratorio superior, inferior o ambos. El 10% de la población general se ve afectada anualmente por la gripe³.

No hay datos de incidencia de esta infección en pacientes con EII, aunque en las encuestas de población no figura entre las principales causas de muerte⁶. En un estudio realizado en Estados Unidos en 2005, de 169 pacientes con EII (146 en tratamiento inmunosupresor) encuestados acerca de su estado de inmunización, sólo el 28% estaba vacunado contra la gripe⁴, lo que demuestra la infrautilización de las vacunas en estos pacientes y la poca aplicación de las guías. Sin embargo, a pesar de la escasez de evidencia en pacientes con EII, las

recomendaciones tanto del Advisory Committee on Immunization Practices⁷ para pacientes inmunodeprimidos, como de las Guías de los Center for Disease Control and Prevention (CDC)⁸ (que no incluyen específicamente la vacuna de la gripe en pacientes con EII, pero sí en pacientes inmunodeprimidos), así como los datos sobre pacientes con otras enfermedades crónicas, apoyan firmemente la inmunización frente a la gripe⁹.

Todos los pacientes con EII deben vacunarse contra la gripe^{1,2}. La vacunación debe ser anual al comienzo de los meses fríos (en otoño), con una vacuna trivalente inactivada que contiene las cepas que con más probabilidad circularán ese invierno. Se administra por vía i.m. en el deltoides en una única dosis de 0,5 ml.

Los efectos adversos son escasos, alrededor del 5%, e incluyen reacciones locales (como dolor y eritema) y reacciones de 2 tipos: síntomas generales (fiebre, mialgia, malestar general) y síntomas inmediatos (una cada 4 millones, presumiblemente de carácter alérgico, como asma, urticaria, angioedema y anafilaxia).

Aunque el uso de fármacos inmunosupresores puede afectar a la respuesta natural inmunitaria a la vacunación y a su eficacia, parece que no es el caso para la vacuna contra la gripe, al menos así se ha informado para pacientes en estas condiciones diagnosticados de artritis reumatoide¹⁰.

Vacunación contra el neumococo

El neumococo (*Streptococcus pneumoniae*) es el agente etiológico más frecuente de neumonías adquiridas en la comunidad, además de la causa más habitual de meningitis purulenta en mayores de 25 años³.

Al igual que la gripe, no hay datos de incidencia de esta enfermedad en pacientes con EII, y parece que todavía hay menos conciencia de vacunación contra el neumococo que en el caso de la gripe. En el estudio mencionado anteriormente, sólo el 9% de los pacientes encuestados con EII estaban vacunados frente al neumococo⁴. A partir de las mismas recomendaciones que en la vacuna de la gripe, la vacuna antineumocócica está recomendada en pacientes con EII^{7,9,11}.

La vacuna actualmente disponible está compuesta de 23 serotipos de polisacáridos capsulares, que son los causantes del 90% de las infecciones graves. Se administra una dosis de 0,5 ml por vía i.m. o s.c. Se puede simultanear con otras vacunas, siempre que se administren en lugares diferentes.

Presenta una buena tolerancia; aunque las reacciones locales de la vacuna pueden ser frecuentes (hasta del 50%), son de carácter leve, como dolor e induración en el lugar de la inoculación. Las reacciones generales, como fiebre o mialgias, se dan en menos del 1%, y se presentan de forma excepcional reacciones graves de tipo anafiláctico.

En los casos en los que se va a iniciar tratamiento inmunosupresor, se recomienda administrar la vacuna, como mínimo, 2 semanas antes.

También parece razonable pensar que la eficacia de la vacuna antineumocócica, a pesar del tratamiento inmunosupresor o biológico, es adecuada, como se ha demostrado en otras enfermedades que utilizan fármacos antifactor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)¹².

La vacuna antineumocócica debe administrarse a los pacientes con EII cada 5 años.

Vacunación contra la hepatitis B

La hepatitis B continúa siendo en España un problema de salud pública importante, y hay una prevalencia intermedia de infección en la población general (antígeno de superficie del virus de la hepatitis B [HBsAg] positivo 0,9-1,69%). Aunque poco numerosos, ya hay algunos datos epidemiológicos sobre la frecuencia de hepatitis B en los pacientes con EII. Los resultados preliminares (comunicados, pero no publicados) de un estudio multicéntrico español, puesto en marcha por GETECCU sobre prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) en la EII, demuestran que la prevalencia de infección por estos dos virus en la EII en nuestro medio, en diferentes hospitales españoles, es igual o inferior a la encontrada en la población general de referencia y que se detecta un porcentaje bajo de vacunación eficaz en los pacientes con EII. En el estudio de Melmed et al⁴ se observó que de los pacientes con EII que estaban en riesgo de contraer la infección por el VHB (pacientes en hemodiálisis, con requerimientos de transfusiones, portadores de tatuajes, etc.), sólo el 28% estaba vacunado contra la infección.

Según la guía americana², la vacunación contra el VHB en los pacientes con EII estaría indicada en los mismos casos que en la población general. Sin embargo, nuestra opinión coincide con la de Viget et al, en su artículo sobre prevención de infecciones, en el que se recomienda realizar a todos los pacientes con EII serología del VHB. En caso de no estar inmunizados (ausencia de anticuerpos contra el HBsAg), debe procederse a la vacunación con la pauta estándar de 3 dosis por vía i.m. (meses 0-1-6)¹. Si el paciente está inmunodeprimido, la dosis utilizada será más alta, existiendo una formulación especial de 40 µg^{3,7}.

Además hay datos publicados sobre reactivación de hepatitis crónicas por el VHB en pacientes con EII con el uso de tratamientos biológicos (infiximab)¹³, lo que todavía apoya más la vacunación al diagnóstico.

Sin embargo, es posible que en pacientes con EII en tratamiento inmunosupresor, solo o combinado de larga evolución, pueda haber una respuesta inmunológica subóptima^{14,15}. En los resultados comunicados en la X reunión de la Asociación Española de Gastroenterología, acerca de un estudio realizado por el grupo del Hospital Reina Sofía de Córdoba para valorar la eficacia de la vacuna contra el VHB en pacientes con EII, más de la mitad de los pacientes con EII no consiguieron una respuesta adecuada a la pauta de vacuna clásica contra el VHB. Ni el tipo, la dosis o el tiempo de exposición previa a la vacuna de fármacos inmunomoduladores influyeron en la menor eficacia a la vacunación. Sin embargo, los pacientes más jóvenes respondieron mejor. Es posible que la propia enfermedad sea causa de una respuesta menor y que estos pacientes requieran un esquema de vacunación más intenso.

Por ello, es aconsejable comprobar la respuesta inmunitaria mediante serología después de la vacunación y, posteriormente, con una periodicidad de 3-5 años³. En los pacientes en los que haya habido una respuesta pobre (títulos de anticuerpos contra el antígeno de superficie del VHB inferiores a 10 UI/ml) se ha propuesto repetir una nueva dosis¹⁶, incluso administrar hasta 3 dosis adicionales separadas entre ellas 12 meses⁷.

En la vacunación actual, se emplean vacunas de recombinación genética que tienen una eficacia del 90-95% en gente sana y del 65% en inmunodeprimidos.

Vacunación contra la varicela

La incidencia de la varicela en nuestro medio es muy elevada. La mayoría de casos ocurre en menores de 10 años y tiene un curso benigno. A partir de esta edad, se estima que un 90,9% de la población presenta anticuerpos frente al virus de la varicela. Cuando la varicela afecta a adultos, sobre todo a partir de los 30 años, puede producir complicaciones graves, como neumonía, encefalitis o incluso la muerte (aproximadamente el 0,25%)³.

Aunque poco común, la infección por varicela se ve de vez en cuando en pacientes con EII. Por lo general, estos pacientes están inmunodeprimidos y las infecciones pueden ser más graves, e incluso mortales¹⁷⁻¹⁹. A pesar de la creciente utilización de inmunosupresores en el tratamiento de la EII, la varicela sigue siendo poco frecuente y, por lo general, la infección responde al tratamiento con aciclovir.

Si el paciente con EII no está con tratamiento inmunosupresor y no tiene una historia fiable de haber pasado la varicela, debe realizarse estudio serológico. Si no está inmunizado, hay que iniciar la vacunación, ya que puede precisar tratamiento inmunosupresor durante su enfermedad. Además, debería interrogarse a los pacientes si han estado expuestos a la varicela antes de comenzar con esteroides u otros inmunosupresores. Si se documenta una reciente exposición, entonces el tratamiento inmunosupresor debe retrasarse durante al menos 3 semanas desde el momento del contacto¹⁷.

La vacuna contra la varicela contiene virus vivos atenuados, por lo que está contraindicada en pacientes en tratamiento inmunosupresor o cuando se prevé que va a ser necesario iniciarlo de manera urgente.

Se administra una dosis de 0,5 ml por vía s.c. en menores de 12 años.

En adultos y niños mayores de 12 años, se administran 2 dosis de 0,5 ml separadas de 4 a 8 semanas, ya que la tasa de seroconversión es inferior a la de los niños²⁰.

Su eficacia después de la administración de una dosis en niños sanos parece ser superior al 95%. En adolescentes y adultos se estima en un 78%, y después de la segunda dosis se llega al 99%³.

Otras consideraciones

Respecto a otras vacunas

En cuanto a la vacuna de la hepatitis A, está indicada en los mismos casos que la población general. Se utiliza la vacuna de virus inactivados por vía i.m., 2 dosis separadas de 6 a 12 meses.

Recientemente, y aunque hay cierta controversia, se ha incorporado al calendario la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), administrada a las niñas de 11-12 años. Esta vacuna persigue disminuir la incidencia de cáncer de cérvix. Además, en el caso concreto de la EII, hay una preocupación creciente, sobre todo por el probable aumento del riesgo de displasia cervical asociado al tratamiento con azatioprina^{21,22}. De forma práctica, en las niñas con EII, reciban o no azatioprina, debería administrarse la vacuna. En mujeres jóvenes, lo ideal sería la vacunación previa antes de comenzar su actividad sexual. En las mujeres sexualmente activas es más discutible la utilidad de la vacuna. Podría ser eficaz también, ya que pocas mujeres jóvenes están infectadas con todos los serotipos contra los que protege la vacuna, pero no es posible establecer una recomendación firme²³.

Tabla 3. Recomendaciones generales para la inmunización de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII)²

<ol style="list-style-type: none"> 1. Deben seguirse las recomendaciones estándar sobre los programas de inmunización para adultos y niños 2. Al diagnóstico de EII (niños y adultos), revisar el calendario de vacunaciones general y completarlo, si es necesario 3. Los adultos que no tengan constancia de haber pasado la varicela, se les realizará un test de serología para varicela. Los no inmunizados deberán recibir la vacuna de la varicela. Los niños que no presenten inmunidad también deben vacunarse 4. Las vacunas virus vivos o atenuados están contraindicadas en pacientes adultos y pediátricos inmunodeprimidos. Esto incluye: <ul style="list-style-type: none"> — Tratamiento con corticoides (≥ 20 mg/día prednisona o equivalente, o 2 mg/kg/día si menos de 10 kg, durante 2 o más semanas) — Tratamiento continuado con dosis efectivas de 6-mercaptopurina/ azatioprina — Tratamiento continuado con metotrexato — Tratamiento continuado con infliximab/tratamientos biológicos — Malnutrición significativa calórico-proteica 5. Siempre que sea posible, la respuesta inmunológica adecuada (reflejada en la respuesta serológica) deberá averiguarse en individuos que han requerido vacunación durante un tratamiento inmunosupresor. Deberían considerarse dosis repetidas cuando la respuesta a la inmunización no es suficiente 	<p>Hasta 3 meses después de finalizar el tratamiento</p>
--	--

Generales

Los esteroides sistémicos, sólo en altas dosis (más de 20 mg/día durante más de 2 semanas) interfieren con la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas. Sin embargo, siempre debe hacerse un juicio individual que valore el riesgo-beneficio.

Los esteroides tópicos e inhalados no tienen impacto en las vacunas orales o inyectadas.

Debe dejarse un período de al menos 3 meses entre el tratamiento con altas dosis de esteroides y la administración de vacunas tanto inactivadas (para asegurar la inmunogenicidad), como vivas (para reducir el riesgo de diseminación).

Respecto al tratamiento inmunosupresor, idealmente todas las vacunas y dosis de recuerdo deberían administrarse al menos 10-14 días antes de iniciar el tratamiento. Si esto no puede hacerse con seguridad, la inmunización debería retrasarse hasta al menos 3 meses después que el tratamiento haya finalizado, o hasta que este tratamiento esté a las dosis más bajas posibles.

En la tabla 3 se presentan las recomendaciones generales para la vacunación en los pacientes con EII.

4. ● Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, et al. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1834-40.
5. Raguckas SE, VandenBussche HL, Jacobs C, Klepser ME. Pertussis resurgence: diagnosis, treatment, prevention and beyond. *Pharmacotherapy.* 2007;27:41-52.
6. Nordenholtz KE, Stowe SP, Stormont JM, Stowe MM, Chessin LN, Shah AN, et al. The cause of death in inflammatory bowel disease: A comparison of death certificates and hospital charts in Rochester, New York. *Am J Gastroenterol.* 1995;90:kl 927-32.
7. ●● Recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immunoglobulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep.* 1993;42:1-18.
8. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of influenza: Recommendations of the advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2004;53:40.
9. Poland G, Couich R, Faggett W. Improving Influenza and pneumococcal immunization rates among high-risk adults. Summary of a roundtable hosted by the national Coalition for Adult Immunization. 1998;24:1-26.
10. Fomin I, Capsi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:191-4.
11. CDC: Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the ACIP. *MMWR.* 1997;46(RR 08):1-32.
12. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol.* 2004;31:1356-61.
13. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suárez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut.* 2004;53:1363-5.
14. Bruguera M, Cremades M, Salinas R, Costa J, Grau M, Sans J, et al. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J Clin Gastroenterol.* 1992;14:27-30.
15. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:623-5.
16. Nye FJ, Kennedy N. Update on vaccination guidelines. *Br J Hosp Med.* 1997;57:313-8.
17. Mouzas IA, Greensterin AM, Giannadaki E, Balasubramanian S, Manousos ON, Sachar DB. Management of varicella infection during the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1534-7.
18. Triantafyllidis JK, Cheraakakis P, Papalouca E. Severe infection by varicella virus in an adult with ulcerative colitis: favorable response to acyclovir treatment. *Hellenic J Gastroenterol.* 1995;71-73.
19. Keene JK, Lowe DK, Grosfeld JL, Fitzgerald JF, Gonzales-Crussi F. Disseminated varicella complicating ulcerative colitis. *JAMA.* 1978;239:45-6.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 1996;45:1-36.
21. Venkatesan T, Beaulieu D, Ferrer V, Weber LR, Podoll J, Knox JF, et al. abnormal PAP smears, cervical dysplasia and immunomodulator therapy in women with inflammatory bowel disease (IBD). *Gastroenterology.* 2006;130:A3.
22. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal pap smears in woman with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:631-6.
23. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR.* 2007;56:1-24.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Ensayo clínico controlado

1. ●● Viget N, Vernier-Massouille G, Salmon-Ceron D, Yazdanpanah Y, Colombel JF. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut.* 2008;57:549-58.
2. ●● Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:677-92.
3. Pareja B, Álvarez P, Batalla M, Comin B, Gómez M, Nino M, et al. Prevención de las enfermedades transmisibles. Grupo de Trabajo de Enfermedades Transmisibles del PAPPs. *Aten Primaria.* 1999;24(Suppl 1):99-117.