



# Vacunación en pacientes con enfermedades reumatológicas

LAURA FERNÁNDEZ SILVEIRA<sup>a</sup> Y M. ISABEL GONZÁLEZ-TOMÉ<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Inmunodeficiencias Pediátricas. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Inmunodeficiencias. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España.

laurifsilveira@hotmail.com; maribelgt@hotmail.com

## Puntos clave

- En los pacientes con enfermedades reumatológicas la administración de las vacunas no solo no está contraindicada, sino al contrario, altamente recomendada.
- La vacunación en este grupo de pacientes tiene un papel fundamental en la prevención de infecciones.
- A veces, no hay datos suficientes de seguridad y eficacia, lo que ocasiona dudas y frecuentes omisiones en su administración.
- Los pacientes vacunados 2 semanas antes del inicio del tratamiento o durante el mismo pueden necesitar ser revacunados al menos 3-12 meses después de suspendida la inmunosupresión.
- Las vacunas de organismos vivos, en general, están contraindicadas en pacientes con altas dosis de inmunosupresión o fármacos biológicos; mientras no haya más datos disponibles, se debe respetar siempre para vacunar el periodo entre 2 semanas antes y 3 meses desde su finalización.

## Introducción

Los pacientes pediátricos con enfermedades reumatológicas son un grupo con una alta susceptibilidad a las infecciones, que, además, aumentan el riesgo de exacerbación. Por ello es imprescindible conocer cuál es la pauta de vacunación más adecuada.

La posibilidad de reagudización de la enfermedad tras la administración de las vacunas, sugerida a raíz de casos esporádicos o pequeñas series de casos, el riesgo teórico de infección tras la vacunación con microorganismos vivos y las dudas en relación con la inmunogenicidad de las vacunas en estos pacientes han tenido como consecuencia una práctica vacunal heterogénea entre distintos profesionales y una cobertura vacunal insuficiente<sup>1</sup>. Recientemente, se han publicado recomendaciones sobre vacunación por parte de varias sociedades científicas y algunos estudios pediátricos que evalúan la seguridad y la respuesta a diferentes vacunas<sup>2</sup>.

La evaluación de la respuesta vacunal es compleja. La mayoría de los trabajos estudian la respuesta humoral y/o celular y muy pocos tienen en cuenta el impacto clínico de la vacuna. Los resultados sobre seguridad deben ser interpretados con precaución, ya que la mayoría de los estudios incluyen a pacientes en remisión y se han diseñado para evaluar la inmunogenicidad y no la seguridad<sup>2,3</sup>.

El objetivo de este artículo es conocer cuáles son las recomendaciones actuales de vacunación en pacientes pediátricos con enfermedades reumatológicas.

## Reglas generales para la vacunación en estos pacientes

1. Siempre que sea posible, deben administrarse todas las vacunas del calendario vacunal y este debe actualizarse en cualquier sujeto antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor (tablas 1 y 2).
2. Si el tratamiento va a ser solo transitorio, se puede esperar a finalizarlo, mientras que si va a ser prolongado, se debería vacunar cuando el paciente esté con las dosis más bajas de inmunosupresores.
3. En niños con tratamiento inmunosupresor, hay que elegir siempre que se pueda el mejor momento para vacunar teniendo en cuenta que la respuesta inmunitaria es adecuada entre las 2 semanas antes de iniciar el tratamiento y un periodo de entre 3 y 12 meses después de suspendida la inmunosupresión<sup>3</sup>.
4. Los pacientes vacunados 2 semanas antes del inicio del tratamiento o durante el mismo pueden necesitar ser revacunados 3-12 después de suspendida la inmunosupresión.
5. No deben administrarse vacunas de virus atenuados entre 2 semanas antes y 3 meses después de un tratamiento inmunosupresor.
6. Las vacunas de organismos no vivos son seguras en pacientes con enfermedades reumatológicas, si bien su eficacia puede no ser tan alta en algunos casos.
7. Todos los convivientes deben tener actualizado el calendario vacunal incluyendo triple vírica, virus de la varicela zóster y gripe anual, estando contraindicadas el polio oral, la vacuna tifoidea oral (*Salmonella typhi* Ty21).
8. En pacientes con dosis altas de inmunosupresión (tabla 3) se recomienda determinar los

## Lectura rápida

Los pacientes pediátricos con enfermedades reumatológicas son un grupo con una alta susceptibilidad a las infecciones, que además aumentan el riesgo de exacerbaciones.

Actualmente, existe una práctica vacunal heterogénea entre distintos profesionales y una cobertura vacunal insuficiente.

**Tabla 1.** Pautas de vacunación y dosificación

Vacuna	Pauta	Comentarios
<b>Hepatitis B</b>	Recomendada, según calendario. 3 dosis: pauta 0, 1, 6 meses Dentro de calendario vacunal : 0, 2, 6 o 2, 4, 6 meses de edad. (Si hexavalente, se acepta 0, 2, 4, 6 meses de edad)	Cuantificar anticuerpos posvacunales en niños con altas dosis de inmunosupresores, infliximab o anti-TNF especialmente si exposición
<b>Gripe</b>	Recomendada, anualmente 2 dosis separadas al menos 4 semanas en < 9 años (salvo que la recibieran en la temporada previa)	Administrar también a convivientes No puede administrarse en alérgicos al huevo o personas con antecedentes de Guillain-Barré No aprobada en < 6 meses
<b>Neumococo</b>	Recomendada, según calendario. Véase la tabla 1	Véase la tabla 1
<b>Meningococo</b>	Meningococo C: recomendada, según calendario 3 dosis en < 12 meses (2, 4-6 meses, 12-15 mese edad) Una dosis en > 12 meses, sin vacunar	Considerar 2 dosis en mayores de 12 meses sin vacunar si inmunosupresión importante Vacuna ACWY si viaje a zona de riesgo
<b>Hepatitis A</b>	Valorar 2 dosis separadas 6-12 meses	Administrar si viaje a zona de riesgo o infección por virus de hepatitis B o C
<b>Papiloma Humano</b>	Recomendada (algunas precauciones), según calendario, en mayores de 9-11 años hasta los 26 años. 3 dosis: pauta según preparado comercial	No hay estudios concluidos
<b>Polio</b>	Recomendada, según calendario la vacuna inactivada im 4 dosis en < 24 meses (2, 4, 6, 15-18 meses de edad) En > 24 meses, 4 dosis si 3.ª dosis antes de los 3 años de edad. Si la 3.ª dosis se administró después, solo 3 dosis	Contraindicada vacuna oral en el paciente y en los familiares
<b>HiB</b>	Recomendada, según calendario 4 dosis en < 24 meses (2, 4, 6, 15-18 meses) > 12 meses sin vacunación previa o solo una dosis administrar 2 dosis, intervalo 2 meses	
<b>Triple vírica</b>	No puede administrarse en todos los casos (consultar recomendaciones) En pacientes en los que se pueda vacunar, hacerlo según calendario: 2 dosis a los 12-15 meses y 2-3 años edad En > 24 meses no vacunados: 2 dosis separadas al menos 4 semanas	Contraindicaciones generales vacunas con microorganismos vivos Planificar vacunación antes de inmunosupresión/tras suspender inmunosupresión Evitar si enfermedad ↑ actividad, especialmente si nefritis Si exposición en niño no vacunado que no se puede vacunar: administrar Ig específica Valorar Ig específica si inmunosupresión grave
<b>Varicela</b>	No puede administrarse en todos los casos (consultar recomendaciones: inmunosupresión grave/o fármaco biológico...) En pacientes en los que se pueda vacunar, hacerlo según calendario: N2 dosis: 1.ª 12-15 meses y 2.ª 2-3 años En < 13 años, 2 dosis intervalo 3 meses En > 13 años, 2 dosis intervalo un mes	Contraindicaciones generales vacunas con microorganismos vivos Planificar vacunación antes de inmunosupresión/tras suspender inmunosupresión Evitar si enfermedad ↑ actividad, especialmente si nefritis.



Vacuna	Pauta	Comentarios
DTPa/ Tdpa	Recomendada, según calendario (2, 4, 6 meses y 18 meses, 4-6 años)  En >14 años usar la Tdpa, por tener menor carga antigénica	
Tétanos	Recomendada, según calendario o pauta acelerada si es preciso	Inmunizar antes de rituximab si es posible; si herida tetagénica y rituximab en 24 semanas previas administrar una dosis de vacuna y gammaglobulina específica
Fiebre amarilla	No puede administrarse en todos los casos (consultar recomendaciones: inmunosupresión grave/o fármaco biológico...)  Una dosis cada 10 años	Contraindicada en < 9 meses  Contraindicaciones generales vacunas con microorganismos vivos  No puede administrarse en alérgicos al huevo
E. japonesa	Administrar según destino de viaje (si zona de riesgo), guías de vacunación nacionales	Vacuna de virus inactivados  Aprobada en > 17 años
E. centro-europea	Administrar según destino de viaje (si zona de riesgo), guías de vacunación nacionales.	Vacuna de virus inactivados  Aprobada en > 1 año  Evitar picaduras de garrapata y de producirse extraer lo antes posible.
Fiebre Tifoidea	Administrar según destino de viaje (si zona de riesgo), guías de vacunación nacionales	Vacuna de virus inactivados  Aprobada en > 1 año  Evitar picaduras de garrapata y de producirse. extraer lo antes posible
Cólera	Administrar según destino de viaje (si zona de riesgo), guías de vacunación nacionales  2-6 años: 3 dosis separadas una semana con revacunación cada 6 meses  > 6 años: 2 dosis separadas una semana, con revacunación cada 2 años	Aprobada en > 2 años  En inmunodeprimidos puede inducir menos respuesta vacunal  La protección puede no ser completa
BCG	No debe administrarse en pacientes con inmunosupresión por riesgo de diseminación	Bacilo atenuados de M. bovis
Rotavirus	No puede administrarse en todos los casos (consultar recomendaciones: inmunosupresión grave/o fármaco biológico...)  Se administra según calendario  2 o 3 dosis en los primeros 6 meses de vida según el preparado farmacéutico	Contraindicaciones generales de vacunas con microorganismos vivos  Contraindicada en niños  < 6 meses hijos de madre que recibieron infliximab durante el embarazo
Titulación de anticuerpos	Siempre si se administran las vacunas durante el tratamiento con dosis altas de inmunosupresores, de corticoides o tratamiento con rituximab. Considerar si anti-TNF  Pacientes con MTX que reciben vacuna polisacáridica neumocócica: si no buena respuesta, se debe vacunar con la conjugada. Valorar también con otros inmunosupresores  Valorar dosis de refuerzo tras supresión de inmunosupresión a dosis altas, sobre todo si no hay títulos de anticuerpos considerados protectores	En hijos de madres que han recibido infliximab durante el embarazo, se contraindican las vacunas de virus vivos hasta al menos 6 meses de edad  Contraindicaciones generales vacunas con microorganismos vivos (dosis altas de corticoides, FARME o biológicos)

## Lectura rápida

Siempre que sea posible, deben administrarse todas las vacunas del calendario vacunal. Este debe actualizarse en cualquier sujeto antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor y en aquellos que lo reciben debe elegirse el mejor momento (menor dosis, menor actividad de la enfermedad...).

Las vacunas de microorganismos no vivos son seguras y suficientemente eficaces en estos pacientes, aunque en algunos grupos, especialmente aquellos con lupus o con enfermedad activa, su eficacia parece ser algo menor. Su administración no se ha relacionado con empeoramiento de la enfermedad de base.

FARME: fármaco antirreumáticos modificadores de enfermedad; Ig: inmunoglobulina; MTX: metotrexato; TNF: factor de necrosis tumoral.

Para completar información sobre las pautas de vacunación consulte calendario vacunal en la página <http://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-de-la-aep-2012>

Modificada de: General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/downloads/vis-pcv.pdf>



## Lectura rápida

Las vacunas de organismos vivos, en general, están contraindicadas en pacientes con dosis altas de inmunosupresión o fármacos biológicos, y mientras no haya más datos disponibles debe respetarse siempre para vacunar el periodo entre 2 semanas antes y 3 meses desde su finalización. La vacuna oral frente a la polio y la fiebre tifoidea están contraindicadas en los pacientes con enfermedades reumatológicas, ya que existe una forma vacunal de microorganismos no vivos. Tanto en el paciente como en los contactos, se deben administrar de forma intramuscular.

**Tabla 2.** Dosificación vacuna neumocócica (VCN)

Edad	VCN
<b>&lt; 1 año</b>	6 semanas-6 meses: VCN 13v pauta 3 + 1 (3 dosis separadas mínimo un mes, dosis refuerzo entre los 12-15 meses de edad)
	7-11 meses: 2 dosis separadas al menos por un mes. Dosis refuerzo en el segundo año separada al menos 2 meses de la última dosis
	12-23 meses: una dosis de primovacuna y otra de refuerzo separadas al menos 2 meses
	24-53 meses: Una dosis
<b>2-5 años</b>	VCN 13v: 2 dosis (si ninguna dosis previa) separadas al menos 2 meses Al menos una dosis si solo han recibido VCN 7v
<b>&gt; 5 años</b>	ACIP: recomienda una dosis en pacientes inmunodeprimidos en pacientes entre 6-18 años
	Considerar al menos una dosis si solo han recibido VCN 7v <sup>a</sup>
Edad	Vacuna neumocócica polisacarídica
<b>&lt; 2 años</b>	No indicada
<b>&gt; 2 años</b>	Altamente recomendable (al menos 2 meses desde conjugada)
	Repetir a los 5 años segunda y última dosis (hay datos que sugieren que dosis repetidas pueden afectar la inmunogenicidad a largo plazo)

VNG: vacuna neumocócica conjugada

<sup>a</sup>La transición de la vacunación VNC-7 a la VNC-13 puede hacerse sin modificar la pauta, pues el carrier es el mismo. En el caso de que se haya iniciado con la VNC-10, debería continuarse con la misma.

anticuerpos séricos a las 4-6 semanas de la vacunación, sobre todo si puede existir exposición.  
9. Se consideran dosis inmunosupresoras de prednisona (tabla 4):

- > 2 mg/kg/día durante > 14 días.
- > 1 mg/kg/días durante > 28 días.
- > 10 kg: > 20 mg/día durante > 14 días.
- Adultos con > 60 mg/día.

En estos casos, deben evitarse las vacunas vivas atenuadas o al menos esperar 3 meses desde el final del tratamiento, antes de vacunar con virus vivos. En el caso de las inactivadas, su eficacia puede disminuir, por lo que puede ser preciso revacunar y, siempre que sea posible, se debe vacunar antes del inicio de la pauta corticoidea.

Aquellos que reciben dosis fisiológicas por insuficiencia suprarrenal, o corticoides tópicos o inhalados u orales pero a dosis bajas y en días alternos, pueden vacunarse de forma normal según el calendario.

## Vacunas de organismos no vivos

Las vacunas de organismos no vivos son seguras en pacientes con enfermedades reumatológicas. No hay datos que relacionen

su administración con empeoramiento de la enfermedad de base y los efectos secundarios descritos no se diferencian de aquellos hallados en población sana<sup>2,4</sup>.

## Difteria-tétanos y tos ferina

Los pacientes con enfermedad reumatológica deben ser inmunizados frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular (TDPa), siguiendo las indicaciones del calendario vacunal. Así, se recomienda la vacunación a los 2, 4,6 meses con dosis de recuerdo a los 18 meses y a los 4-6 años, si bien en mayores de 14 años se recomienda la administración de Td o incluso Tdpa (si está disponible), por tener menor carga antigénica.

Respecto a la vacunación antitetánica, parece ser igual de eficaz en el paciente con artritis reumatoide (AR) que en adultos sanos. El uso de esteroides o fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) no parece disminuir su eficacia. Sin embargo, en pacientes que reciben tratamiento con rituximab (RTX) la respuesta es mejor si la vacunación se administra alejada de la infusión<sup>5</sup>. En pacientes con lupus se ha observado una adecuada respuesta vacunal, sin efectos adversos relevantes<sup>6</sup>.

Se recomienda administrar la vacuna anti-tetánica según el calendario vacunal o usar pautas aceleradas si es preciso. Siempre que sea posible, se debe realizar la inmunización antitetánica antes de iniciar el tratamiento con RTX o hacerlo lo más alejado posible de su infusión. En pacientes con herida tetagénica que recibieron RTX en las 24 semanas previas se recomienda administrar además la gammaglobulina antitetánica<sup>2,4</sup>.

## Vacuna frente a la polio

Se debe administrar la vacuna inactivada según el calendario vacunal con la misma pauta de primovacuna. Ni los pacientes ni los contactos deben recibir la vacuna oral<sup>3</sup>. No hay estudios en pacientes con enfermedades reumatológicas.

## Vacuna conjugada *Haemophilus influenzae* tipo B

Se recomienda administrar según el calendario vacunal. La vacuna conjugada *Haemophilus influenzae* tipo B ha demostrado ser segura y eficaz en pacientes con lupus. El 88% de los pacientes desarrollaron anticuerpos a títulos protectores<sup>7</sup>. No hay estudios en pacientes con otras afecciones reumatológicas, pero la recomendación es que debe administrarse según el calendario vacunal. Se debe considerar su administración en niños no vacunados hasta los 18 años<sup>3</sup>.

## Vacuna frente a hepatitis B y A

La vacunación frente a hepatitis B ha demostrado ser segura y eficaz. Se recomienda su administración según el calendario vacunal, con una pauta de 0,1 y 6 meses por ser más inmunógena<sup>8</sup>.

En pediatría, un ensayo clínico en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) en remisión, en tratamiento con metotrexato (MTX) y/o corticoides, demuestra una respuesta de anticuerpos efectiva en la mayoría de los pacientes, independientemente del tratamiento con MTX o corticoides<sup>8</sup>. En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) juvenil, se encuentran tasas de seroconversión del 80-93%. El tratamiento con prednisona, azatioprina o hidroxicloroquina

**Tabla 3.** Pautas que se consideran altamente inmunosupresoras

### Dosis altas de inmunosupresores/FAME

#### Pulsos intravenosos

#### Dosis mayores que la dosis estándar

MTX 15 mg/m <sup>2</sup> /sem (0,4 mg/kg/sem)
Ciclosporina 2,5 mg/día
Sulfasalazina 40 mg/día hasta 2 g/día
Azatioprina 1-3 mg/kg/día
Ciclofosfamida 0,5-2 mg/kg/día
Leflunomida 0,25-0,5 mg/kg/día
6 mercaptopurina 1,5 mg/kg/día

FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; MTX: metotrexato.

no influyó en la respuesta<sup>9</sup>. Otros estudios prospectivos encuentran resultados similares (tasas de seroconversión cercanas al 93%). En pacientes con enfermedad de Behçet también se ha comunicado una buena respuesta protectora (92,8% pacientes y 83,8% controles)<sup>9</sup>. En 4 pacientes se produjo una reacción de patergia en el lugar de inoculación. Se ha sugerido que el grado de actividad podría influir en la capacidad inmunogénica de la vacuna<sup>10</sup>.

En niños con dosis altas de inmunosupresores debe cuantificarse la respuesta de anticuerpos tras la vacunación; sin embargo, no existe un criterio unánime en cuanto a la actitud ante un niño vacunado que no tiene títulos protectores sobre la administración de solo una dosis de refuerzo o pauta completa de 3 dosis, si bien esta última opción, parece asegurar mayor protección<sup>3,11,12</sup>.

La vacuna frente a la hepatitis A ha sido estudiada en pacientes con hepatitis autoinmunitaria y se ha mostrado eficaz y segura. Se debe administrar según las guías nacionales o el destino del viaje, y siempre si el paciente tiene infección por el virus de la hepatitis B o C.

## Vacunación antineumocócica

Se recomienda la administración de la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (VNC-13) en todos los pacientes con enfermedad reumatológica siguiendo el calendario vacunal, teniendo en cuenta que se ha ampliado su indicación hasta los 17 años de edad. En mayores de 2 años, se debe administrar también la 23 valente. En la tabla 2 se especifica la pauta vacunal en estos pacientes en función de la edad.

## Lectura rápida

Los pacientes vacunados 2 semanas antes del inicio del tratamiento o durante el mismo pueden necesitar ser revacunados al menos 3-12 después de suspendida la inmunosupresión, sobre todo en el caso de dosis altas de inmunosupresión o tratamiento con rituximab.





## Lectura rápida

Se recomienda determinar los títulos de anticuerpos tras la vacunación en pacientes con dosis altas de corticoides o con rituximab y considerarlo en pacientes en tratamiento con antifactor de necrosis tumoral o dosis altas de otros inmunosupresores, así como en pacientes con metotrexato que reciban la vacuna neumocócica polisacáridica.

La respuesta vacunal en pacientes que reciben rituximab es mejor cuanto más alejada se administra de la infusión, por lo que su administración debería realizarse antes del inicio del tratamiento o varios meses más tarde. En pacientes con herida tetagénica que recibieron rituximab en las 24 semanas previas se recomienda administrar además la gammaglobulina antitetánica.

Las vacunas neumocócicas conjugadas han demostrado ser más efectivas que las polisacáridicas debido a su mayor inmunogenicidad, la duración de la protección e la inducción de memoria inmunológica, y son de elección también en los pacientes inmunocompetentes.

En pediatría no se encontraron diferencias entre pacientes con AIJ que recibían MTX y antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF) frente a anti-TNF o ciclosporina sin MTX (87-100% seroconversión) tras la administración de la vacuna conjugada heptavalente. Es difícil atribuir esta diferencia al MTX, ya que en este grupo había más pacientes con formas sistémicas, poliarticulares o de mayor evolución. No hubo infecciones neumocócicas invasivas durante 2 años de seguimiento<sup>13</sup>.

Algunos estudios en adultos con AIJ han encontrado que el tratamiento con MTX disminuye la respuesta a las vacunas polisacáridicas (Pneumo23V) y recomiendan su administración previamente al inicio del tratamiento. Sin embargo, tras el tratamiento con anti-TNF la respuesta es similar a la de los controles sanos o a la de los que reciben placebo<sup>7,14</sup>.

En pacientes adultos con AIJ se encontró también una menor respuesta en el grupo que en tratamiento con RTX. Su administración debería realizarse previamente al inicio del tratamiento o lo más alejado de la infusión que sea posible<sup>5</sup>.

## Vacunación meningocócica

Se recomienda administrar a todos los pacientes según el calendario y la pauta vacunal establecida. La vacunación con vacuna conjugada MenC en pacientes con AIJ no agrava la enfermedad reumatológica y produce unos adecuados niveles de anticuerpos y actividad bactericida de los mismos<sup>15</sup>. No hay estudios sobre la vacuna tetravalente (ACWY), pero se recomienda administrar a personas que van a viajar a zonas endémicas. En caso de pacientes no vacunados previamente muy inmunodeprimidos al recibir la vacuna, se debe considerar la administración de una segunda dosis.

## Vacuna antigripal

Se ha demostrado una notable disminución del riesgo de neumonía, bronquitis o infección viral en adultos con LES o AR que reciben la vacunación antigripal, por lo que

está recomendada su administración anual (salvo contraindicación) en todos los pacientes con enfermedades reumatológicas y sus convivientes<sup>2,3,16</sup>.

La vacuna antigripal es segura en niños con enfermedades reumatológicas. La estacional es muy eficaz en niños con AIJ, pero la respuesta, tanto humoral como celular, es menos firme en pacientes con LES<sup>17</sup>. Sin embargo, la vacunación con la cepa pandémica H1N1/2009 tuvo una eficacia menor en ambos grupos de pacientes<sup>18</sup>. En pacientes con AIJ no hubo diferencias de respuesta según el tipo de inmunosupresor, que fue adecuada incluso en 2 pacientes con más de 20 mg/día de prednisona<sup>18</sup>. En pacientes con lupus en edad adulta, la respuesta parece más disminuida en aquellos tratados con azatioprina o corticoides<sup>19</sup>.

Otros estudios apoyan el hecho de que los pacientes con LES tienen una respuesta peor y menos sostenida tras vacunación antigripal. Una mayor dosis de antígeno, dosis adicionales, nuevos coadyuvantes u otras estrategias deben ser evaluadas para conseguir optimizar su respuesta<sup>18</sup>.

La vacunación antigripal generó una buena respuesta humoral en los pacientes con AR a los que se administró el mismo día del infliximab, pero fue discretamente peor en aquellos en los que se hizo 3 semanas más tarde. En pacientes con espondilitis anquilosante fue buena, independientemente del momento de su administración<sup>20</sup>. Otros estudios han encontrado resultados similares, con una leve disminución de la respuesta en los pacientes tratados con anti-TNF, pero sin diferencias importantes. El mayor tiempo de tratamiento condiciona una menor respuesta<sup>21,22</sup>.

Sin embargo, la administración de RTX afecta de forma severa a la respuesta humoral durante varios meses<sup>23-25</sup>. Se recomienda inmunizar antes de iniciar el tratamiento con RTX, ya que el periodo que debe pasar hasta que se restablece la respuesta es muy largo y no está bien establecido. Además, si fuera posible, se podría realizar titulación de anticuerpos posvacunales. Se desconoce el efecto de una segunda dosis de vacuna en primovacuna o escasa vacunación en los años previos y que efecto tendrá una vacunación repetida anualmente a largo plazo.

## Vacuna frente al papiloma humano

No existen datos sobre la seguridad o eficacia de la vacuna con Gardasil® o Cervarix® en pacientes con enfermedad reumatológica. Los datos preliminares de un estudio



en 22 pacientes sugieren un buen perfil de seguridad<sup>26</sup>.

Puesto que los pacientes con LES tienen un mayor riesgo de infección persistente por virus linfotrópico de linfocitos T del ser humano y de lesiones intraepiteliales o cáncer de cerviz, parece interesante la administración de la vacuna en este grupo. Sin embargo, y puesto que se han descrito fenómenos tromboembólicos tras la vacunación con Gardasil®, se debe ser especialmente prudente, aunque es incierto si estos fenómenos tromboembólicos estuvieron o no relacionados con la vacuna<sup>14</sup>. Se desconoce la utilidad de una dosis extra de refuerzo.

## Vacunas de organismos vivos atenuados

Se recomienda administrarlas según el calendario vacunal, respetando las contraindicaciones para las vacunas de microorganismos vivos (contraindicados en pacientes con altas dosis de inmunosupresión o fármacos biológicos, debe respetarse siempre para vacunar el periodo entre 2 semanas antes y 3 meses desde su finalización).

Actualmente, no hay un consenso sobre la mínima dosis de fármacos inmunosupresores que causa inmunodepresión clínicamente significativa. La falta de evidencia ha obligado a los fabricantes a recomendar precaución y a desaconsejar la administración de vacunas de virus vivos atenuados en pacientes con alteración de la inmunidad. Sin embargo, los pacientes con enfermedades reumatológicas tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones o reactivaciones tras infecciones virales (p. ej., tienen una mayor probabilidad de desarrollar un síndrome de activación macrofágica o infecciones por el estreptococo del grupo A si reciben antiinflamatorios no esteroideos). El Colegio Americano de Reumatología contraindica la administración de vacunas de virus vivos en pacientes que reciben fármacos biológicos, pero no contraindica formalmente su administración en pacientes que reciben FAME no biológicos. Por otro lado, el Advisory Committee on Immunization Practices (<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/downloads/vis-pcv.pdf>) no contraindica la vacuna del virus de la varicela zóster en pacientes con enfermedades inflamatorias que reciben dosis bajas de MTX, azatioprina o corticoides en dosis menores de 20 mg/día.

El consenso EULAR y otros organismos recomiendan evitar las vacunas de virus vivos durante el tratamiento con dosis altas de corticoides, dosis altas de fármacos anti-reumáticos modificadores de enfermedad (FARME) o fármacos biológicos al menos en el periodo que va desde las 2 semanas antes de su inicio hasta los 3 meses después de su suspensión (tabla 2). Aunque hay casos descritos de pacientes que han recibido vacunas de virus vivos atenuados con dosis altas, de momento no se puede recomendar su administración sistemática<sup>27</sup>. Ahora bien, en casos puntuales de mucho riesgo de infección (brotes epidémicos, etc.), se podría valorar en función del riesgo-beneficio que suponga la vacunación.

En recién nacidos de madres en tratamiento inmunosupresor, se ha demostrado que infliximab atraviesa la placenta y puede detectarse en sangre de lactantes a los 6 meses. Así, estos niños no deberían recibir vacunas de virus vivos atenuados durante este tiempo, incluyendo rotavirus.

## Vacunación frente a varicela

Se recomienda administrarla según el calendario vacunal, respetando las contraindicaciones para las vacunas de microorganismos vivos.

La vacunación en 20 pacientes pediátricos con enfermedades reumatológicas juveniles y entre 2 y 19 años, en tratamiento con MTX con dosis, en algunos casos, incluso mayores de 20 mg/m<sup>2</sup>/semana (algunos de ellos con corticoides y otros FARME asociados), fue segura, aunque con tendencia a una menor inmunogenicidad que en los controles (el 50 frente al 75% alcanzaron títulos positivos). La diferencia no fue estadísticamente significativa (baja potencia del estudio). Se estimó una tasa de ataque del 25% tras la exposición posterior a varicela (efectividad esperada en niños sanos: 44-100%). Uno de los pacientes que recibía anti-TNF en el momento del contacto con un paciente con varicela desarrolló una varicela grave<sup>28</sup>. En pacientes con LES inactivo o con baja actividad se encontró una adecuada inmunogenicidad tras la administración de una dosis de vacuna de varicela sin efectos secundarios importantes<sup>29</sup>.

Se recomienda administrar 2 dosis de vacuna de varicela, preferiblemente antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, respetando las contraindicaciones generales de vacunas con agentes vivos vigentes en el momento actual (<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/downloads/vis-pcv.pdf>).

## Lectura rápida

En cuanto a la vacunación antineumocócica, tras la ampliación de la indicación de la vacuna conjugada 13 valente a toda la edad pediátrica, se recomienda su administración (y muy especialmente en este grupo de pacientes) siguiendo el calendario vacunal, y en mayores de 2 años se debe administrar además la conjugada 23 valente. En aquellos mayores de 4 años, se debe administrar la vacuna conjugada en aquellos que no la hubieran recibido previamente.

La vacuna antigripal ha demostrado una disminución del riesgo de neumonía, bronquitis o infección viral en paciente con artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico, por lo que es fundamental administrarla.



## Lectura rápida

Se vacunará a los contactos familiares, si está indicado por edad y estado de susceptibilidad, con la vacuna triple vírica, varicela y rotavirus, y anualmente con la vacuna antigripal. Está contraindicada la administración de la vacuna oral frente a la polio en los convivientes, en los que se debe vacunar con vacuna inactivada.

Elegir el momento óptimo de vacunación es un aspecto clave, que idealmente sería aquel en el que no haya fármaco inmunosupresor o la dosis sea baja y en el que la enfermedad esté inactiva o estable con baja actividad.

## Sarampión, rubéola, paperas (triple vírica)

Se recomienda administrarla según el calendario vacunal, respetando las contraindicaciones para las vacunas de microorganismos vivos.

El aumento de casos de sarampión en los últimos años en diferentes países europeos plantea su prevención como una prioridad en este grupo de pacientes<sup>30</sup>. En pacientes pediátricos con AIJ que recibieron la vacuna durante el tratamiento con MTX, no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo sano control, aunque hubo una tendencia hacia una menor respuesta, tanto humoral como celular. En aquellos que recibían MTX y etanercept hubo una tendencia a un menor número de células productoras de interferón gamma específicas, mientras que la respuesta humoral aparecía levemente aumentada. Las diferencias no alcanzaron significación estadística, pero el tamaño muestral era pequeño<sup>27</sup>. No hubo efectos secundarios relevantes ni empeoramiento, como tampoco se ha encontrado en un estudio retrospectivo en pacientes que habían recibido la segunda dosis de triple vírica durante el curso de su enfermedad (los pacientes recibieron tratamiento con MTX hasta incluso dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>/semana)<sup>31</sup>.

Se recomienda administrar la vacuna triple vírica según el calendario vacunal, excepto en pacientes con dosis altas de inmunosupresores, FARME y dosis altas de corticoides, dado que no hay datos suficientes para garantizar su seguridad en este grupo. Se debe evitar la vacunación en pacientes con enfermedad activa, especialmente nefritis<sup>3</sup>.

## Rotavirus

No hay estudios en pacientes con enfermedades reumatológicas en relación con la vacunación frente a rotavirus. Se mantienen las con-

sideraciones generales respecto a las vacunas de microorganismos vivos y se recomienda su administración, si esta es posible.

## Vacunación frente a fiebre amarilla

Se recomienda administrarla según el calendario vacunal, en los países en los que se recomienda su administración, respetando las contraindicaciones para las vacunas de microorganismos vivos.

Existe poca bibliografía en relación con su seguridad y eficacia en pacientes reumatológicos. Mientras no haya más datos disponibles, se mantienen las recomendaciones relativas a la vacunación con otro tipo de vacunas vivas atenuadas, ya que existe riesgo de enfermedad viscerotrópica. Si no se puede vacunar al niño, se deben recomendar estrictas medidas de protección frente los mosquitos (repelentes, mosquiteras en las camas, etc.)<sup>12</sup>.

Un estudio que evalúa los resultados de la administración de una dosis de recuerdo (booster) en pacientes en tratamiento con MTX e infliximab encontró una buena respuesta vacunal. No hubo efectos secundarios importantes ni enfermedad por el virus vacunal. Estos resultados de seguridad no son extrapolables a pacientes viajeros sin vacunación previa<sup>32</sup>.

## Otras vacunas

No hay datos sobre vacunación contra cólera, encefalitis japonesa, encefalitis centroeuropea, fiebre tifoidea o rotavirus. Se recomienda que estas vacunas sean administradas según las guías de vacunación nacional o el destino del viaje, teniendo en cuenta que en el caso de la fiebre tifoidea se debe administrar únicamente la intramuscular (la vacuna oral

**Tabla 4.** Dosis de corticoides considerados inmunosupresores

<b>Dosis inmunosupresoras de prednisona</b>	> 2 mg/kg/día durante > 14 días > 1 mg/kg/día durante > 28 días > 10 kg: > 20 mg/kg/día durante > 14 días Adultos con > 60 mg/día
<b>Dosis no inmunosupresoras de prednisona</b>	Dosis fisiológicas por insuficiencia suprarrenal Corticoides tópicos o inhalados Orales pero a dosis bajas y en días alternos



es atenuada) y que para las vacunas de virus vivos hay que seguir las recomendaciones en pacientes con inmunosupresores o fármacos biológicos<sup>12</sup>.

La vacuna BCG no debe administrarse sistemáticamente, ya que es una vacuna de bacilos vivos atenuados y existe riesgo de diseminación en pacientes inmunodeprimidos.

## Titulación de anticuerpos tras la vacunación

Se recomienda determinar los títulos de anticuerpos tras la vacunación en pacientes con dosis altas de corticoides o con RTX y considerarlo en pacientes en tratamiento con anti-TNF o dosis altas de otros inmunosupresores. También en pacientes con MTX que reciban la vacuna neumocócica polisacáridica<sup>2,3</sup>.

## Vacunación de familiares

Se vacunará a los contactos familiares, si está indicado por edad y estado de susceptibilidad, con vacuna triple vírica, varicela y rotavirus, y anualmente con la vacuna antigripal. Está contraindicada la administración de la vacuna frente a la polio oral en los convivientes, en los que se debe vacunar con vacuna de polio inactivada<sup>3</sup>. En el caso del rotavirus, existe excreción al menos una semana después de la vacunación, por lo que se aconsejan medidas higiénicas de lavado de manos, etc., de los convivientes vacunados.

## Conclusiones

Los pacientes con enfermedades reumatológicas son un grupo especialmente vulnerable a las infecciones en los que es necesario instaurar todas las medidas a nuestro alcance para evitarlas.

Es importante anticipar la necesidad de inmunosupresión de un paciente reumatológico, con el fin de vacunar antes de su instauración.

Elegir el momento óptimo de vacunación es un aspecto clave, que idealmente sería aquel en el que no haya fármaco inmunosupresor o la dosis sea baja y en el que la enfermedad esté inactiva o estable con baja actividad.

Es fundamental tener siempre presente que, al contrario de la antigua tendencia a no vacunar a estos pacientes por diversas razones,

se trata de un grupo donde la vacunación es esencial y debemos vacunar pronto y de la forma más completa posible.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía



- Importante
- ● Muy importante
- Epidemiología
- Ensayo clínico controlado

1. Minden K, Niewerth M, Borte M, Singendonk W, Haas JP. [Immunization in children and adolescents with rheumatic diseases]. *Z Rheumatol*. 2007;66:111-2.
2. ● ● Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1704-12.
3. ● ● Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruiz Contreras J, Hernandez-Sampelayo Matos T, Navarro Gómez ML. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:413e1-22.
4. Bijl M, Kallenberg CG, Van Assen S. Vaccination of the immune-compromised patients with focus on patients with autoimmune-inflammatory diseases. *Neth J Med*. 2011;69(1):5-13.
5. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Coddling C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62:64-74.
6. Kashef S, Ghazizadeh F, Derakhshan A, Farjadian S, Alyasin S. Antigen-specific antibody response in juvenile-onset SLE patients following routine immunization with tetanus toxoid. *Iran J Immunol*. 2008;5:181-4.
7. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauer S, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1828-34.
8. Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, Cam H, Akdenizli E, Calykan S, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1128-30.
9. Erkek E, Ayaslioglu E, Erkek AB, Kurtipek GS, Bagci Y. Response to vaccination against hepatitis B in patients with Behcet's disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1508-11.
10. 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.
11. Simani OE L-RG, François G, Burnett RJ, Meheus A, Mphahlele MJ. Reduced detection and levels of protective antibodies to hepatitis B vaccine in under 2-year-old HIV positive South African children at a paediatric outpatient clinic. *Vaccine* 2009;27:146-51.w
12. ● Moreno-Perez D, Alvarez Garcia FJ, Aristegui Fernandez J, Barrio Corrales F, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Raut JM, et al. Immunization schedule of the Spanish Association of Pediatrics: 2012 recommendations. *An Pediatr (Barc)*. 2012;76:43 e1-23.
13. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Pratsidou-Gertsis P, Tritsoni M, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2012;28:5109-13.

## Bibliografía recomendada

Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1704-12.

*La European League Against Rheumatism realiza 15 recomendaciones concretas sobre vacunación en pacientes con enfermedades reumatológicas.*

**General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).**

*Documento del Center for Disease Control muy completo sobre vacunación tanto en niños sanos como en aquellos con patología de base, incluidos aquellos que reciben inmunosupresores.*

## Bibliografía recomendada

Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruiz Contreras J, Hernandez-Sampelayo Matos T, Navarro Gómez ML. Documento de consenso de la Asociación Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Sociedad Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:413e1-22.

*Este documento recoge detalladamente las recomendaciones en vacunas en situaciones especiales, entre ellas, en pacientes con enfermedades reumatológicas.*

Kasapcopur O, Cullu F, Kamburoglu-Goksel A, Cam H, Akdenizli E, Calykan S, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1128-30.

*Único ensayo clínico pediátrico de la vacuna frente al virus de la hepatitis B, no ciego, aleatorizado a 2 pautas vacunales (0, 1, 3 meses frente a 0, 1, 6 meses) en pacientes con artritis idiopática juvenil en remisión (CHAQ < 0,5), en tratamiento con metotrexato, comparado con un grupo control sano. Se alcanzó una seroprotección 38/39 pacientes frente a 41/41 sanos; anti-HBs 137,4 U/ml pacientes frente a 258,9 U/ml pacientes. En todos los grupos la pauta 0, 1 y 3 meses fue menos inmunogénica que la pauta 0,1 y 6 meses. No hubo diferencias entre aquellos que recibieron metotrexato o prednisona y los que no.*

14. Seguridad de la vacuna frente al virus del papiloma humano. Disponible: [http://www.rho.org/files/CCA\\_seguridad\\_vacuna\\_VPH.pdf](http://www.rho.org/files/CCA_seguridad_vacuna_VPH.pdf)
15. Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MA, Rijkers GT, Van der Klis FR, Sanders EA, et al. Safety and efficacy of meningococcal c vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:639-46.
16. Stojanovich L. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA). *Clin Dev Immunol*. 2006;13:373-5.
17. Ogimi C, Tanaka R, Saitoh A, Oh-Ishi T. Immunogenicity of influenza vaccine in children with pediatric rheumatic diseases receiving immunosuppressive agents. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:208-11.
18. Long CB, Ramos I, Rastogi D, Manwani D, Janow G, Del Rio M, et al. Humoral and cell-mediated immune responses to monovalent 2009 influenza A/H1N1 and seasonal trivalent influenza vaccines in high-risk children. *J Pediatr*. 2012;160:74-81.
19. Holvast A, Van Assen S, De Haan A, Huckriede A, Benne CA, Westra J, et al. Studies of cell-mediated immune responses to influenza vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2438-47.
20. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Coma-heshter D, Levartovsky D, et al. The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:442-7.
21. Gelinck LB, Van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, Huijzinga TW, Van Hogezaand RA, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:713-6.
22. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol*. 2007;34:272-9.
23. Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine*. 2011;29:1643-8.
24. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:937-41.
25. Van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, Van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010;62:75-81.
26. Singer NG, Walette M, Montealegre-Sanchez G. Interim safety data of Gardasil in a trial in females with JIA and seronegative arthritis [abstrac]. *Arthritis Rheum* 2009;60 Suppl 10:226 DOI: 10.1002/art.25309.
27. Borte S, Liebert UG, Borte M, Sack U. Efficacy of measles, mumps and rubella revaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate and etanercept. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48:144-8.
28. Pileggi GS, De Souza CB, Ferriani VP. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:1034-9.
29. Barbosa CMP, Terreri MT, Len CA, Moraes-Pinto MI, Rosario P, Hilario MO. Varicella vaccine in children and adolescents with systemic lupus erythematosus (SLE) immunogenicity and safety. *Arth Rheumatism*. 2009;60 2009 Abstract Supplement; The 2009 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting Philadelphia October 16-21, 2009.
30. ECDC. Annual epidemiological report 2011 - Reporting on 2009 surveillance data. Disponible en: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/epidemiological\\_data/Pages/annual\\_epidemiological\\_report.aspx](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/epidemiological_data/Pages/annual_epidemiological_report.aspx)
31. Heijstek MW, Pileggi GC, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EP, Uiterwaal CS, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1384-7.
32. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguera C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62:896-8.