

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inmunización en pacientes con enfermedades reumáticas

Pilar Guarnizo Zuccardi¹, Ruth María Eraso Garnica²,
Luis Alberto Ramírez Gómez³

Resumen

Los pacientes con enfermedades reumáticas son considerados inmunosprimidos, tanto por las alteraciones de la inmunidad humoral y/o celular que los caracterizan como por la terapia inmunosupresora utilizada en su tratamiento. Este hecho los convierte en una población de alto riesgo para adquirir infecciones, muchas de las cuales son inmunoprevenibles, de donde surge la importancia de establecer un programa óptimo de vacunación. No hay estandarización en las prácticas de vacunación con base en la evidencia actual, por lo que se hacen necesarias guías que permitan aclarar los interrogantes que se plantean a diario en la comunidad científica. En esta revisión se dan algunas recomendaciones sobre inmunización en pacientes con enfermedades reumáticas.

Palabras clave: Inmunización, enfermedades reumáticas.

Abstract

The patients with rheumatic diseases are considered immunosuppressed, as much by the alterations of the humoral and/or cellular immunity

that characterize them as for the immunosupresor therapy used in their treatment. This fact turns them into a population of high risk to acquire infections, many of which are vaccine-preventable; this is why it is very important to establish an optimal program of vaccination. There is no standardization in the practices of vaccination which are based in the present evidence, that is the reason why guides are necessary to clarify the questions daily emerging in the scientific community. In the present review we gave some recommendations for immunization in patients with rheumatic diseases.

Key words: Immunization, rheumatic diseases

Introducción

El término inmunización hace referencia a la protección de individuos susceptibles a enfermedades mediante la administración de un agente vivo modificado, una suspensión de microorganismos muertos, una toxina inactivada, o administración de vacunas recombinantes¹.

La identificación de personas con trastornos en la inmunidad ha aumentado, situación atribuible a varias razones, entre ellas el mayor entendimiento de las alteraciones en la inmunidad, la mejor comprensión de la inmunidad “normal” y alterada y la

¹ Residente de segundo año de Reumatología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

² Pediatra Reumatóloga, Profesora auxiliar de Reumatología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Hospital Pablo Tobón Uribe.

³ Profesor Titular, Jefe Sección de Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia; Medellín, Colombia.

Recibido para publicación: agosto 26/2005
Aceptado en forma revisada: octubre 28/2005

documentación de las inmunodeficiencias sutiles asociadas a enfermedades crónicas². Los Centros de Control y Prevención de enfermedades en Estados Unidos (CDC) definen como inmunosupresión grave las siguientes condiciones médicas: inmunodeficiencias congénitas, infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), leucemia, linfoma, neoplasia generalizada, o terapia con agentes alquilantes, antimetabolitos, radiación o tratamiento con corticoides a dosis altas³.

La incidencia anual de enfermedades reumáticas en la niñez, de acuerdo con la estadística del Reino Unido, es cercana a 42 por 100.000 niños menores de 16 años⁴; muchos de estos pacientes reciben esteroides y una proporción alta de ellos recibe una o más drogas modificadoras de las enfermedades reumáticas (DMARDS), por tanto, se consideran inmunosuprimidos⁵.

Una de las características fundamentales de las personas inmunosuprimidas es su mayor susceptibilidad a infecciones, que suelen ser más graves, comparadas con las personas sanas; de ahí la importancia de determinar un programa óptimo de vacunación en este grupo de pacientes^{1, 6}.

Aunque hay un mayor reconocimiento de la importancia de la vacunación en los pacientes con enfermedades reumáticas y hay un gran número de vacunas disponibles⁷, los siguientes interrogantes son comunes entre los médicos que atienden a estos pacientes: 1. ¿Deben vacunarse o no los pacientes con enfermedades reumáticas o quienes reciben tratamiento inmunosupresor? 2. ¿Cuál programa debe utilizarse? 3. ¿Cuál es la seguridad y la eficacia de las vacunas en esta población? 4. ¿Cuáles son los riesgos que conlleva la inmunización activa en términos de posibilidad de diseminación de infección o reactivación de enfermedades autoinmunes? 5. ¿Hay una asociación claramente definida entre autoinmunidad y vacunación?⁵

En el Reino Unido una encuesta realizada entre los miembros del grupo de reumatología pediátrica con el objetivo de documentar los conocimientos sobre vacunación, en pacientes con enfermedades reumáticas, evidenciaron el vacío existente en este campo, encontrando que de los encuestados sólo el 13% tenía guías escritas en sus departamentos y el

54% utilizaba como referencia las guías de las Academias Americana de Pediatría, Canadiense o Británica. En este grupo de médicos las prácticas eran variables; todos recomendarían vacunas de virus vivos en pacientes en tratamiento con AINES sin inmunosupresor, y 13% las utilizarían aún recibiendo metotrexate. La vacuna antineumococo era utilizada rutinariamente sólo en el 9% de los encuestados y, ocasionalmente en el 68%, cifra similar a la prescripción de vacuna contra el virus de la influenza⁵. De lo anterior se puede concluir que no hay estandarización en las prácticas de vacunación y se hacen necesarias guías que permitan aclarar los interrogantes planteados y tomar una conducta basada en la evidencia actual^{1, 5}. En esta revisión se dan algunas recomendaciones sobre inmunización en pacientes con enfermedades reumáticas.

¿Cuáles son las formas de inmunización?

La inmunización puede ser pasiva o activa, de acuerdo con el tipo de inmunidad conferida por la misma; en la inmunidad activa el hospedero desarrolla una respuesta humoral contra ciertos patógenos, mientras que en la inmunidad pasiva se administran anticuerpos preformados, confiriendo una inmunidad inmediata.

La administración de anticuerpos durante la inmunización pasiva puede hacerse pre o post-exposición y existen varios tipos:

1. Inmunoglobulinas polivalentes, estándar o no específicas: contienen anticuerpos específicos según la experiencia infecciosa o de inmunización de la población en la que se obtuvieron; dentro de este grupo se encuentran las gammaglobulinas aplicadas en sarampión y hepatitis A.
2. Inmunoglobulinas de alta especificidad o hiperinmunes: se obtienen de un grupo de donantes que poseen títulos de anticuerpos contra antígenos concretos, ya sean adquiridos de manera natural o mediante inmunización. Pertenecen a este grupo las gammaglobulinas contra: Citomegalovirus, Virus Respiratorio Sincitial (RSV-IVIG), Varicela Zoster, hepatitis B, tétanos y rabia^{1, 3, 8}.

La inmunización activa depende de dos factores: la antigenicidad de la vacuna y la capacidad de

Tabla 1. Clasificación de las vacunas de acuerdo al antígeno empleado.

Vivas atenuados	Inactivadas	Toxoide	Recombinante
Tuberculosis (<i>M. bovis</i>)	Ántrax (<i>Bacillus anthracis</i>)	Tetanus (<i>C. tetani</i>)	Hepatitis B
Adenovirus	Tos ferina (<i>Bordetella pertussis</i>)	Difteria (<i>C. diptheriae</i>)	Enfermedad de Lyme (<i>B. burgdorferi</i>)
Fiebre tifoidea (<i>S. Typhi</i>)	Polisacárido capsular de <i>Salmonella</i>		
Paperas	<i>Hemophilus influenzae</i> tipo b		
Sarampión	Meningococo (<i>Meningococcus</i>)		
Rubeola	Polisacárido de <i>Neumococcus</i>		
Polio tipo Sabin	Cólera		
Varicela	<i>Yersinia pestis</i> Virus de la influenza		
Fiebre amarilla	Hepatitis A		
	Polio tipo Salk (IPV)		
	rabia		
	Virus de la Encefalitis japonesa		

respuesta del sistema inmune a este estímulo. Hay varios tipos de vacunas según el procesamiento del componente antigénico y de acuerdo con esto se clasifican en: 1. Vacunas de virus vivos atenuados. 2. Vacunas inactivadas que incluyen tres subgrupos: las que contienen subunidades inmunógenas, los toxoides y las de microorganismos muertos. 3. Vacunas procesadas por técnica de DNA recombinantes conocidas también como vacunas de subunidades. En la tabla 1 se muestran las vacunas que corresponden a cada grupo, clasificación con base en la cual se hacen las recomendaciones sobre inmunización^{1, 3, 8, 9}.

El programa de vacunación recomendado por la Academia Americana de Pediatría y medicina familiar para niños, adolescentes y adultos sanos en 2005, se muestra en las tablas 2A y 2B^{36, 37}.

Vacunación en niños con tratamiento inmunosupresor.

La vacunación en los pacientes con enfermedades reumáticas debe hacerse teniendo en la cuenta

tres principios fundamentales: primero, las alteraciones en la inmunidad secundarias a la enfermedad de base; segundo, la terapia inmunosupresora que reciben y, finalmente, el riesgo de padecer enfermedades inmunoprevenibles de acuerdo con las zonas epidemiológicas y la situación social de los pacientes⁷.

En el arsenal terapéutico de los reumatólogos existen varios tipos de inmunosupresores clasificados de acuerdo con su mecanismo de acción (tabla 3). En reumatología la mayoría de estas drogas se utilizan en menor dosis comparado con las utilizadas en el tratamiento de neoplasias, pero por largos periodos de tiempo, los cuales, al igual que ocurre con las dosis altas por cortos periodos, tienen un gran impacto en la inmunidad celular y en la producción de anticuerpos⁵.

Los pacientes inmunosuprimidos por enfermedad o por tratamiento, tienen una respuesta disminuida a las vacunas y pueden requerir dosis mayores, refuerzos adicionales y evaluación serológica de

Tabla 2A. Esquema recomendado de inmunización para niños y adolescentes, Estados Unidos, 2005

EDAD	0 MESES	1 MES	2 MESES	4 MESES	6 MESES	12 MESES	15 MESES	18 MESES	24 MESES	4-6 AÑOS	11-12 AÑOS	13-18 AÑOS
HEPATITIS B	Hep B # 1	Hep B # 2		Hep B # 3			Serie Hep B					
DIFTERIA TÉTANOS TOSFETIMNA			DPT	DPT	DPT		DPT			DPT	Td	Td
HAEMOPHILUS INFLUENZAE TIPO B			Hib	Hib	Hib	Hib						
POLIOVIRUS INACTIVADO			VPO	VPO	VPO					VPO		
SARAMPIÓN RUBÉOLA PAPERERA						SRP # 1				SRP# 2	SRP# 2	
VARICELA						Varicela			Varicela			
NEUMOCOCO			PCV	PCV	PCV	PCV			PCV			PPV
INFLUENZA					Influenza (anual)				Influenza (anual)			
HEPATITIS A									Serie Hepatitis A			

--- Vacunas por debajo de la línea roja son para población seleccionada

Tabla 2B. Esquema de inmunización recomendado del adulto por vacuna y grupo de edad, Estados Unidos, octubre de 2004, septiembre de 2005.

GRUPO DE EDAD	19 - 49	50 - 64	≥65
TÉTANOS, DIFTERIA (Td)	1 DOSIS CADA 10 AÑOS		
INFLUENZA	1 DOSIS ANUAL		1 DOSIS ANUAL
NEUMOCOCO (POLISACÁRIDO)	1 DOSIS		1 DOSIS
HEPATITIS B	3 DOSIS (0, 1-2, 4-6 MESES)		
HEPATITIS A	2 DOSIS (0, 6-12 MESES)		
SARAMPIÓN, RUBÉOLA, PAPERERA (SRP)	1 o 2 DOSIS		
VARICELA	2 DOSIS (0, 4-8 SEMANAS)		
MENINGOCOCO (POLISACÁRIDO)	1 DOSIS		

■ Para todas las personas del grupo ■ Para personas sin documentos de vacunas o evidencia de enfermedad ■ Para personas en riesgo (ej: indicaciones médicas o de exposición)

Tomado y modificado de www.cdc.gov/nip.

Tabla 3. Clasificación de inmunosupresores de uso frecuente en reumatología de acuerdo al mecanismo de acción.

Varios	Alquilantes	Antimetabolitos	Inmunomoduladores	Terapia biológica
Glucocorticoides	Ciclofosfamida	Metotrexate	Ciclosporina A	Anti TNF Alfa (Infliximab, Etanercept, Adalimumab)
Sulfasalazina	Clorambucil	Leflunomide	Tacrolimus	Anakinra (Il-1ra)
Sales De Oro. D-Penicilamina		Azatioprina	Micofenolato Mofetilo	Rituximab (Anti CD20)

anticuerpos posvacunales, así mismo se contraindican en ellos algunos tipos de vacunas^{1, 2, 9}.

Las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas en los pacientes inmunosuprimidos ya que ellas pueden actuar como patógenos oportunistas causando enfermedad asociada a la vacuna^{1, 7, 9, 13}. En pacientes que reciben medicación inmunosupresora son pocos los estudios realizados con vacunas de virus vivos; la mayoría de ellos son realizados en niños con síndrome nefrótico; Alpay evaluó niños con síndrome nefrótico corticoide sensibles, que recibían dosis menores de 2 mg/Kg/día, máximo 40mg de prednisolona o equivalente en los que este tratamiento se había suspendido en las dos semanas previas, para observar la eficacia de la vacunación con dos dosis de vacuna contra varicela, y efectos adversos asociados a esta práctica; se obtuvo en este estudio una tasa de seroconversión entre 85 y 100%, similar a la observada en niños sanos, y durante los dos años de seguimiento no se observaron efectos adversos diferentes a los controles, no se evaluaron efectos adversos a largo plazo, como herpes zoster ni tampoco la duración de inmunidad¹¹. Furth y colaboradores encontraron similares resultados¹² en niños con síndrome nefrótico en remisión con dosis alternas de esteroides. Debe considerarse, sin embargo, que esta observación fue en pacientes en remisión con glucocorticoides como terapia única.

Actualmente la recomendación en pacientes inmunosuprimidos es no aplicar vacunas de virus vivos atenuados y posponerla por lo menos hasta tres meses después de la suspensión del tratamiento

inmunosupresor^{5, 13, 14}. También se contraindica la inmunización con vacuna antipoliomielítica oral de tipo Sabin en los familiares contactos del paciente; esta vacunación debe hacerse con vacuna polio parenteral (IPV), debido a la excreción fecal del virus. La aplicación de vacunas contra varicela, rubéola, sarampión y paperas, no confieren riesgo alguno para el paciente cuando se le aplica a los contactos. Luego de la inmunización con virus vivos siempre se debe hacer verificación activa del estado de inmunización y en caso de no obtenerse los títulos de anticuerpos protectores, los cuales varían de acuerdo a la vacuna, se debe reinmunizar al paciente. Lo ideal es hacerlo previo al inicio de la terapia inmunosupresora, cuando ésta puede ser programada^{1, 7, 10, 14}.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto en adultos como en niños, hay que tener especial consideración con el uso de medicamentos que contengan 5 amino salicilatos como sulfasalazina, olsalazina, balsalazina y mesalamina, aunque el efecto de estas medicaciones en la EII es mediado por actividad tópica en el intestino, las concentraciones séricas son variables, resultando al menos teóricamente en un aumento del riesgo de síndrome de Reyé durante la aplicación de vacunas de virus vivos atenuados como con la vacuna contra la varicela, siendo ésta una contraindicación adicional para la aplicación de estas vacunas¹⁰.

Las vacunas inactivadas pueden utilizarse de manera rutinaria incluso durante el tratamiento inmunosupresor. Se plantea habitualmente el interrogante acerca de la eficacia de estas vacunas. En

términos generales, la respuesta inmune de estos pacientes es adecuada, con títulos de anticuerpos protectores; sin embargo, éstos son más bajos que los obtenidos en personas sanas^{1, 8-10, 15}.

Se han llevado a cabo varios estudios para evaluar la respuesta a las vacunas inactivadas en los pacientes con enfermedades reumáticas. En Grecia se estudiaron setenta niños con enfermedades reumáticas crónicas que recibieron tratamiento inmunosupresor por largo tiempo a dosis convencionales. En estos pacientes se observó respuesta a la vacunación contra el virus de la influenza A y B con títulos protectores, en porcentajes de 80 y 97,4% respectivamente; estos porcentajes son similares a los obtenidos en niños sanos. No se presentaron reacciones adversas serias o recaídas de la enfermedad^{16, 17}.

En artritis reumatoide se ha evaluado la eficacia de la vacunación contra hepatitis B; de 22 adultos el 68% desarrollaron títulos protectores, sin que ocurriera exacerbación de la enfermedad¹⁸; al evaluar la misma vacuna en niños con artritis idiopática juvenil se encontró un porcentaje de seroconversión del 97%, con títulos similares al grupo control; sin embargo, en este estudio los pacientes no tenían enfermedad activa y recibían dosis bajas de esteroides y metotrexate, lo que pudo influir en el alto porcentaje de seroconversión¹⁹.

En pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), Battafarano²⁰ estudió la eficacia de las vacunas antineumocócica, toxoide tetánico y Haemophilus influenzae de tipo b (Hib) en 73 pacientes. Ochenta y cuatro por ciento de ellos tuvieron elevación de aproximadamente cuatro veces los títulos de anticuerpos contra por lo menos uno de los antígenos evaluados; se observó una tendencia a lograr menores títulos en los pacientes con más actividad, calculada mediante el índice SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Activity Index), posiblemente relacionado con dosis mayores de agentes inmunosupresores. Sin embargo, Lipnick y colaboradores no han corroborado este último hallazgo, y demostraron títulos similares de anticuerpos contra la vacuna en pacientes y controles, concluyendo que los agentes inmunosupresores no afectan la respuesta a la vacuna²¹. En el estudio realizado por Battafarano se evaluó también la asociación entre inmunización y

reactivación de la enfermedad, sin encontrarse cambios en los índices de actividad de la enfermedad (SLEDAI)²⁰. Turner-Stokes L. et al. evaluaron en 28 pacientes las reacciones adversas contra el virus de la influenza y encontraron que no hubo recaídas del LES y los efectos adversos locales y sistémicos fueron menos frecuentes que en los controles²². Estudios que evalúan la vacunación con hepatitis B en pacientes con LES muestran reportes contradictorios: dos estudios retrospectivos Franceses^{23, 24} mostraron relación entre la vacunación contra Hepatitis B y el desarrollo de LES en dos pacientes y en uno hubo reactivación de la enfermedad; sin embargo, estos hallazgos no han sido demostrados por otros grupos y se considera que pueden ser coincidentes, sin que haya una relación de causalidad¹⁵. Teniendo en cuenta el impacto benéfico de la vacunación contra hepatitis B y las implicaciones de salud pública que ésta medida trae consigo, se recomienda de manera rutinaria, aun en pacientes inmunosuprimidos, la utilización de vacuna contra Hepatitis B^{15, 23, 25}.

En cuanto a la terapia biológica (anti TNF α , Antagonista del receptor de IL-1, anti CD20) hay pocos datos disponibles en relación con su uso y las prácticas de inmunización. Recientemente fue publicado un estudio sobre seroconversión en pacientes tratados con Etanercept por artropatía psoriásica, en el cual se observó que la respuesta con la vacuna antineumocócica fue protectora con elevación de dos veces los títulos de anticuerpos contra neumococo en el 67% de los casos y cuatro veces en el 47%. No se documentó aumento del riesgo de falla en la respuesta terapéutica al Etanercept²⁶. Elkayam y colaboradores han evaluado la respuesta a la vacuna contra neumococo en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartropatías que reciben fármacos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, Etanercept o Infliximab, obteniendo niveles protectores en aproximadamente la mitad de los pacientes, con un alto porcentaje (44%) de bajos respondedores con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los controles, por lo que los autores recomiendan la vacunación antes de iniciar la terapia²⁷. Hallazgos similares fueron encontrados por Wright and Taggart en el Reino Unido, con una respuesta entre el 12 y el 56% a la vacunación contra neumococo en pacientes con artritis reumatoide, comparados con un 55-95% de

seroconversión en controles sanos²⁸. Dado lo anterior, se considera que la vacuna antineumocócica debe ser prescrita de manera rutinaria en los pacientes que van a recibir terapia biológica antes de iniciarla, con reinmunización cada tres años para niños menores de diez años y cada cinco años para adultos. La revacunación antes de tres años en adultos se ha asociado a importantes reacciones adversas. Finalmente, aunque estos pacientes sean vacunados, existe un porcentaje que no desarrollan títulos protectores por lo que se debe mantener la alerta ante el riesgo de infección por neumococo²⁸.

Recientemente se evaluó la vacunación contra el virus de la influenza (vaxigrip) en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide que recibían antagonistas del factor de necrosis tumoral (Anti-TNF α), para el tratamiento de su enfermedad, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la producción de anticuerpos contra influenza en los pacientes con respecto a los controles, aunque hubo tendencia a títulos más bajos en los pacientes, lo que sugiere que los Anti-TNF α no afectan adversamente la respuesta humoral a la vacuna contra influenza virus²⁹. Por el momento para los pacientes en tratamiento con terapia biológica se sugieren las mismas recomendaciones dadas para los otros inmunosupresores¹³.

El interrogante con respecto a las vacunas inactivadas y su relación con el potencial de inducir autoinmunidad aún no está resuelto, ya que como se mencionó en los estudios de LES, los resultados no son homogéneos ni consistentes y el fenómeno está relacionado con el tipo de vacuna y la enfermedad subyacente.

En conclusión, la inmunización activa con vacunas inactivadas debe realizarse de manera rutinaria en todos los pacientes con enfermedades reumáticas que reciben tratamiento inmunosupresor y se recomienda la determinación de anticuerpos posvacunación para evaluar el porcentaje de seroconversión y de acuerdo con esto, revacunar cuando no se obtengan títulos de anticuerpos protectores³⁰.

Finalmente, en cuanto a la inmunización pasiva, entendiéndola como la administración de gammaglobulina específica o no específica, se considera que ésta debe ser administrada postexposición a hepatitis A y B, varicela, tétanos, y accidente rábico, de

acuerdo con las recomendaciones establecidas para la población general (tabla 4)⁹.

La aplicación de gammaglobulina ha trascendido el espectro de tratamiento de las enfermedades infecciosas y hoy se reconoce su efecto inmunomodulador, propiedad por la cual se utiliza en reumatología. En cuanto a vacunación y su relación con este biológico, se han aplicado algunos de los conceptos derivados de su uso en niños que reciben esquemas convencionales de vacunación; es así como luego de la administración de gammaglobulinas, la vacunación con virus vivos debe postergarse ya que interfiere transitoriamente con la respuesta a la vacuna, mientras que no hay interferencia entre la aplicación de gammaglobulina EV, las vacunas inactivadas, toxoides o recombinantes^{2, 31}.

En Enfermedad de Kawasaki, en la que se utiliza de manera rutinaria gammaglobulina endovenosa para el tratamiento en dosis de 2 gr/Kg, debe postergarse la vacunación con vacunas de virus vivos once meses. En otras enfermedades como la Púrpura trombocitopénica inmunológica, se aplaza la vacunación entre ocho y doce meses en promedio^{2, 31}.

Vacunación en pacientes que reciben corticosteroides

El tratamiento con corticoides tiene un efecto inmunosupresor variable, relacionado con la dosis administrada, la vía de administración y la duración del tratamiento. De acuerdo con estos factores pueden establecerse los siguientes grupos:

1. Niños previamente sanos, en tratamiento con corticoides sistémicos en cualquier dosis de prednisolona o su equivalente, administrada diariamente o en días alternos durante menos de dos semanas no tienen contraindicación para la inmunización con vacunas de microorganismos vivos atenuados^{1-3, 5, 7, 13, 32}.
2. Niños previamente sanos que reciben altas dosis de esteroides.

No hay acuerdo sobre la definición de dosis altas; algunos grupos consideran dosis altas de prednisolona aquellas mayores o iguales a 2 mg/Kg/día para menores de 10 Kg o más de 20 mg/día para niños entre 10 y 20 Kg o más de 40 mg/día en mayores de 20 Kg y adultos,

Tabla 4. Recomendaciones de inmunización pasiva.

Gammaglobulina	Indicación	Dosis
Sarampión	contacto	0,5 ml/Kg dosis máxima 15 ml.IM
Hepatitis B	contacto con paciente con infección aguda	0,5 ml/Kg dosis máxima 5 ml
	persona expuesta no vacunada o Anti HBs negativo	0,06 ml/Kg máximo 5 ml
Tétanos	vacunación completa herida limpia	NO
	vacunación completa herida tetanígena	dosis de refuerzo Gammaglobulina 250-500UI
	vacunación completa-herida limpia	dosis de refuerzo
	no- vacunación o incierto herida limpia	vacunación completa
	no- vacunación o incierto herida tetanígena	vacunación completa + Gammaglobulina 250-500UI
Hepatitis A	postexposición menores de un año	IgIM. 0,06 ml/Kg
	postexposición mayores de un año	vacunación +IgIM. 0,06 ml/Kg
Rabia	postexposición	vacunación + IgR
CMV	profilaxis en transplantados	1 ml/Kg cada 3 semanas
	tratamiento de la enfermedad	2 ml/kg días alternos hasta la resolución de los síntomas
Varicela	contacto familiar continuo, compañero de juego de más de una hora, contacto hospitalario con caso índice	1ml/Kg cada 3 semanas
V. Sincitial respiratorio		750 mg/kg mes por 5 meses del periodo epidémico
Anticuerpos monoclonales anti VSR	No hay estudios controlados en inmunocomprometidos	15 mg/kg/dosis mensual durante los 5 meses de epidemia

ya sea con administración diaria o días alternos. Otros autores definen como dosis altas a 1 mg/Kg/día de prednisolona o su equivalente, si se administra en forma continua durante un mes o dosis mayores de 2 mg/Kg/día por más de dos semanas. En estos pacientes están contraindicadas las vacunas de virus vivos^{1-3, 5, 10, 13, 15}.

- La vacunación luego de esquemas de esteroides con dosis altas con virus vivos debe realizarse después de suspendido el tratamiento con un intervalo mínimo de tiempo de diez días para pacientes que recibieron tratamiento por menos de dos semanas y tres

meses para aquellos con una duración más prolongada^{1-3, 5, 11-14}.

- Las vacunas de microorganismos inactivados, los toxoides, y las vacunas de fracciones subcelulares no están contraindicadas; sin embargo, son más inmunógenas si la vacunación se realiza al menos tres meses después de finalizar el tratamiento; si se administran durante éste, debe controlarse la respuesta serológica posvacunal, revacunando a los pacientes que no hayan seroconvertido^{3, 13, 33}.
- Pacientes que reciben esteroides tópicos, intraarticulares, inyección de tejidos blandos

o inhalados, o dosis de suplencia hormonal en insuficiencia adrenal, no tienen restricciones respecto a la vacunación y tienen respuestas inmunológicas adecuadas^{1-3, 5, 7, 10, 11, 13, 15, 32}.

Vacunación en pacientes asplénicos

El bazo es un órgano esencial en el sistema inmunológico, ya que actúa como filtro mecánico de microorganismos y además produce sustancias opsonizantes que favorecen la fagocitosis. Algunos pacientes con enfermedades reumáticas, como los que padecen LES, pueden cursar hasta en un 5% con asplenia funcional o hipoesplenia; el mecanismo es desconocido pero se ha relacionado con actividad de la enfermedad, síndrome antifosfolípido e infartos esplénicos. La condición de asplenia o hipoesplenia funcional se ha asociado con mayor riesgo de infecciones graves por bacterias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis*, y otros microorganismos menos comunes. Se describen en la literatura casos de sepsis siderante por *Streptococcus pneumoniae*^{34, 35}. La frecuencia calculada de sepsis por microorganismos encapsulados en pacientes asplénicos ya sea funcional o esplenectomizados, se calcula en tres por mil personas al año, con un riesgo doce veces mayor que en la población general y cincuenta veces mayor en la población pediátrica²⁸. Aunque la mayor parte de las sepsis ocurren en los cinco años siguientes a la esplenectomía, el riesgo se mantiene por toda la vida.

En este grupo particular se recomienda:

- Administrar vacuna antineumocócica de 23 serotipos a los niños mayores de dos años de edad. La inmunogenicidad es mayor si se administra como mínimo dos semanas antes de la esplenectomía. Si el niño tiene menos de diez años cuando recibe la vacuna, debe administrarse una segunda dosis tres años más tarde.
- Vacunar contra *Haemophilus influenzae* tipo b, en el niño no vacunado, siguiendo el esquema de vacunación habitual.
- Administrar vacuna antimeningocócica, preferentemente tetravalente, dependiendo del serotipo circulante en la región.
- La vacunación anual contra el virus de la Influenza A.

En conclusión, los pacientes con enfermedades reumáticas se deben considerar inmunosuprimidos, tanto por las alteraciones subyacentes a la enfermedad de base como por la terapia que reciben. Esta mayor susceptibilidad a las infecciones obliga a conocer las recomendaciones para una inmunización apropiada y estimular su aplicación, aún poco frecuente en la práctica clínica. Cabe resaltar la contraindicación del uso de vacunas de virus vivos atenuados por el riesgo que implica en este tipo de pacientes.

Agradecimientos

Al Doctor Carlos Aguirre Muñoz, Pediatra Infectólogo, Profesor del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia, por su colaboración en la revisión del documento.

Referencias

1. Moylett E, Hanson I. The immune system. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: S754-S765.
2. The National Advisory committee on Immunization. Canadian Immunization Guide Sixth. Edition 2002.
3. General recommendations on Immunization CDC. Recommendations of the advisory committee of immunization practices (ACIP): use of vaccines and immunoglobulin in patients with altered immunocompetence. *MMWR* 1995; 9: 811-812.
4. Symmons DP, Jones M, Osborne J, Sills J, South Wood TR, Woo P. Pediatric Rheumatology in the United Kingdom; data from the British pediatric Rheumatology group national diagnostic register. *J Rheumatol* 1996; 23: 1975-1980.
5. Davies K, Woo P. Immunization in rheumatic diseases of childhood: an audit of the clinical practice of British Paediatric Rheumatology Group members and review of the evidence. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 937-941.
6. Atkinson WL, Pickering LK, Schwartz et al. Center for disease control and prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP) and American Academy of family physicians (AAFP). *MMWR CDC* 2002; 51: 1-35.
7. Comité asesor de vacunas (1998-2002). Manual de vacunas en pediatría. 2a edición latinoamericana. Asociación española de pediatría.
8. Ada G. Vaccines and vaccination. *N Engl J Med* 2001; 345: 1042-1053.
9. Weber D, Rutala W. Immunization of immunocompromised persons. *Immunol Allergy Clin North Am* 2003; 23: 605-634.
10. Sands B, Cuffari C, Katz J et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 677-692.

11. Alpay H. Varicella vaccination in children with steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 181-183.
12. Furth S, Arbus G, Hogg R, Tarver J, Chan C, et al. Varicella Vaccination in children with nephrotic syndrome: A report of the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *J Pediatr* 2003; 142: 45-48.
13. Vaccination in the immunocompromised person guidelines for the patient taking immunosuppressants, steroids and the new biologic therapies. *BSR*. Jan 2002.
14. Christovam AM. A Review of the varicella vaccine in immunocompromised individuals. *J Infect Dis* 2004; 8: 259-270.
15. Iaonnou Y, Isenberg DA. Immunization of patients with systemic lupus erythematosus; the current state of play. *Lupus* 1999; 8: 497-501.
16. Malleson PN, Tekano JL, Scheifele DW, Weber JM. Influenza immunization in children with chronic arthritis: a prospective study. *J Rheumatol* 1993; 20: 1769-1773.
17. Kanakaoudi-Tsakalidou F. Influenza vaccination in children with chronic rheumatic diseases and long-term immunosuppressive therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 589-594.
18. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 623-625.
19. Kasapçopur Ö, Çullu F, Kamburoolu-Goksel A, Çam H, et al. Hepatitis B vaccination in children with idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1128-1130.
20. Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis rheum* 1998; 41: 1828-1834.
21. Lipnick RN, Karsh J, Stahl NI, Blackwelder WC, Schiffman G, Klippel JH. Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol* 1985; 16: 1118-1121.
22. Turner-Stokes I, Cambridge G, Corcoran T, Oxford JS, Snaith MC. The immune response challenge with exogenous antigens (flu vaccination) in patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases (abstract). *Br J Rheumatol* 1987; 26: S79.
23. Maillefert FJ, Sibilia J, Toussiot E, Vignon E, Eschard JP, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 978-983.
24. Laoussadi S, Sayag-Boukris CJ, Kohan A. Severe rheumatic disorders associated with hepatitis B virus Vaccination. *Arthritis Rheum* 1998; 41: S230 (Abstract).
25. Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bi-directional dilemmas. *Lupus* 2001; 10: 237-240.
26. Mease P, Ritchlin C, Martin R, Gottlieb A, Baumgartner S, et al. Pneumococcal vaccine response in Psoriatic Arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004; 31:1356-1361.
27. Elkayam O, Capsi D, Reibblatt T, Charboneau D, Rubins J. The effect of tumor necrosis Factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33: 283-288.
28. Wright S, Taggart AJ. Pneumococcal vaccination for RA patients on TNF α antagonists. *Rheumatology* 2004; 43: 523.
29. Fomin I, Capsi D, Levy V, Varsano N, Shalev J et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: The effects of disease modifying drugs including TNF α blockers. *Ann Rheum Dis* 2005 julio 13 Online. Epub ahead of print.
30. Lujman P. Immunization in the immunocompromised host. *Curr Opin infect Dis* 1995; 8: 254-257.
31. Jenson HB. Passive Immunization. In *Pocket Guide to vaccination and prophylaxis*. Ed WBS 1999; 112-143.
32. Marchant CD, Kumar ML, Immunization. In Jenson HB. Baltimore RS (ed): *Pediatric infectious diseases. principles and practice*. Appleton & Lange. Norwalk 1995; 295-333.
33. Ochs HD. Steroids and immunizations. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 760.
34. Piliero P, Furie R. Functional asplenia in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20: 185-189.
35. Malleson P, Petty RE, Nadel H, et al. Functional asplenia in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1988;15:1648-1652.
36. American Academy of Pediatrics. The childhood and adolescent immunization schedule 2005. www.app.org
37. American Academy of Family physicians. www.aafp.org.

ANEXO

Recomendaciones generales para la inmunización de pacientes con enfermedades reumáticas

- Siempre que se vaya a someter un paciente a un tratamiento inmunosupresor definido con antelación, se debe completar su calendario vacunal al menos 10 a 14 días antes de comenzar la terapia inmunosupresora, o administrar dosis de refuerzo si no hay títulos protectores, a pesar de vacunación.
- Si la alteración de la inmunidad es transitoria o el tratamiento es por corto tiempo, se debe postergar la vacunación, según las recomendaciones dadas.
- No hacer presunciones sobre susceptibilidad o protección, ya que el desarrollo de anticuerpos protectores tiene una alta variabilidad entre individuos.

Se recomienda:

- Vacunas de microorganismos muertos o de fracciones celulares: antineumococo, Haemophilus Influenzae tipo b, antimeningococo BC, hepatitis B, y difteria-tétanos, incluso en el seno del tratamiento inmunosupresor.
- Completar los calendarios vacunales de todos los convivientes.
- La vacunación anual contra Virus Influenza A y B.
- Vacunación de los contactos susceptibles contra varicela y triple viral: (SRP-sarampión, parotiditis, rubéola).
- Vacunar con polio tipo Salk (IPV) a todos los convivientes.
- La Inmunización pasiva para sarampión, hepatitis B, tétanos, rabia, citomegalovirus, varicela, de acuerdo con el esquema habitual postexposición.

Se contraindica:

- Las vacunas de virus vivos atenuados en los pacientes.
- El uso de la vacuna del polio oral en los pacientes inmunosuprimidos y sus convivientes.
- La inmunización con virus vivos atenuados inmediatamente después de aplicar gammaglobulina.
- Vacunar a los pacientes con LES activo.

Uso Rutinario	Recomendado	Contraindicado
Difteria, tétanos, tos ferina (DPT) (Td)	virus Influenza A y B	Sarampión, parotiditis, rubéola (SRP)
Polio parenteral tipo Salk (IPV)	Antineumococo	polio oral tipo Sabin (OPV)
Hemophilus influenzae tipo B (Hib)	Antimeningococo (si está indicado)	Varicela
Hepatitis A	Tifoidea inactivada (si está indicado)	Tifoidea oral
Hepatitis B		BCG
		Fiebre amarilla