

Vacunas en Pacientes con Terapia Biológica

VIVIANA MALUJE B.¹ CECILIA GONZÁLEZ C.²

¹Reumatóloga Clínica Santa María

²Pediatra Infectóloga Clínica Santa María

Palabras clave:

Inmunomoduladores
vacunas

Keywords:

Immunomodulators
vaccines

RESUMEN

Los pacientes portadores de enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes (AIIRD) tienen mayor riesgo de contraer infecciones, secundario al efecto inmunosupresor de la enfermedad y también por el efecto de los inmunomoduladores utilizados en su tratamiento. Muchas veces los anti-TNF se usan en forma concomitante con metotrexato y corticoides, u otros DMARDs, lo que puede aumentar el riesgo de infección. Entre los efectos adversos graves que se han relacionado con los anti-TNF están las infecciones lo que ha hecho plantear la utilidad de las inmunizaciones para disminuir este riesgo asociado a la enfermedad y a la terapia.

Se realizó una revisión de la literatura con el objetivo de analizar los factores que deben ser considerados en el momento de indicar vacunas en estos pacientes.

Vaccines in Patients with Biological Therapy

SUMMARY

Patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD) are at higher risk for infections secondary to the immunosuppressive effect of the disease and the effect of the immunomodulators used in their treatment. Anti-TNF are often used concomitantly with methotrexate and corticosteroids, or other DMARDs, which may increase the risk of infection. Among the serious adverse effects that have been associated with anti-TNF are infections that has raised the utility of immunizations to reduce this risk associated with disease and therapy.

A review of the literature was carried out with the objective of analyzing the factors that should be considered at the time of indicating vaccines in these patients.

Introducción

Los pacientes portadores de enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes (AIIRD) tienen mayor riesgo de contraer infecciones. Este aumento de la susceptibilidad a las infecciones se puede atribuir a: el efecto inmunosupresor de la patología subyacente y al uso de medicamentos inmunomoduladores.

En relación a las drogas modificadoras de enfermedad, tanto sintéticas como biológicas (DMARDs ó DMARDb) cada vez se reconocen más indicaciones para su uso, se están utilizando cada vez con mayor precocidad en el curso de una AIIRD y cada día hay nuevos agentes disponibles en el mercado ⁽¹⁾.

Dirección correspondencia
cecilia.gonzalez@clnicasantamaria.cl

Los pacientes con artritis reumatoide (AR) tienen tasas de morbimortalidad el doble de la observada en la población general (infecciones graves: hospitalización, uso de antibióticos (AB) o muerte) ⁽²⁾. Algunas drogas biológicas como los anticuerpos anti factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF) se utilizan en pacientes con enfermedad más grave o de mayor duración, y es difícil separar el riesgo de infección por uso de anti-TNF del mayor riesgo debido a la gravedad de la AR ⁽³⁾. Muchas veces los anti-TNF se usan en forma concomitante con metotrexato y corticoides, u otros DMARDs, lo que puede aumentar el riesgo de infección. Entre los efectos adversos graves que se han relacionado con los anti-TNF están las infecciones lo que ha hecho plantear la utilidad de las inmunizaciones para disminuir este riesgo asociado a la enfermedad y a la terapia ^(2,3).

Consideraciones generales

Los pacientes con trastornos del sistema inmune muestran respuesta reducida a las vacunas. Los pacientes que van a iniciar tratamiento con medicamentos que alteran su inmunidad deberían ser vacunados antes del inicio de la terapia, y de esta manera mejorar la respuesta inmune ^(4,5). El riesgo de ciertas infecciones invasivas aumenta de manera significativa en el inmunosuprimido, por lo tanto, vacunar con antelación puede ayudar a reducir ese riesgo ⁽⁶⁾. Las vacunas vivas están contraindicadas en estados de inmunosupresión porque tienen respuesta inmunológica reducida y posibilidad de desarrollar la enfermedad por el virus vacunal.

Las acciones recomendadas en estos pacientes son las siguientes:

1. Vacunación precoz

La consideración más importante y útil es ¿podemos anticipar el estado de inmunodeficiencia? Sí, se puede anticipar. Lo mejor es vacunar antes de inducir este estado. Por ejemplo, pacientes que están en lista de espera de trasplante de órganos sólidos, enfermos que están en evaluación para inicio de quimioterapia o radioterapia de cáncer, enfermos con diagnóstico reciente de enfermedad que implica uso de DMARD.

2. Vacunación de los contactos

Considerar la vacunación de miembros de la familia y otros contactos directos del inmunosuprimido. Si los contactos directos van a necesitar vacunas vivas, se recomen-

dará administrarlas antes de inducir el estado de inmunosupresión en el paciente. Los receptores de vacunas vivas deben ser advertidos para que eviten el contacto directo con pacientes inmunosuprimidos después de la vacunación.

3. Vacunas recomendadas

Analizaremos las consideraciones que hacen relevante la recomendación de cada una de las vacunas y que es importante tener en cuenta al momento de indicar su administración ⁽⁷⁾.

a. Vacuna Influenza

Consideraciones. Los pacientes inmunosuprimidos por uso de DMARD presenta mayor riesgo de muerte por infección respiratoria aguda baja (IRAB). La indicación de vacuna influenza se sustenta en estudios de eficacia en pacientes con AR, LES, vasculitis ANCA +, que utilizan infliximab, adalimumab o etanercept ⁽⁷⁾.

b. Vacuna Neumocócica

Consideraciones. En los pacientes inmunosuprimidos el 50% de la enfermedad neumocócica invasora (ENI) es por serotipos incluidos en la vacuna neumocócica conjugada 13 valente (VNC13) y 21% en vacuna neumocócica polisacárida 23 valente (VNP23). La recomendación internacional es que los adultos > 65 años y los adultos (18 a 64 años) de alto riesgo deben recibir VNC13 + VNP23, en un esquema secuencial con un intervalo de ocho semanas mínimo cuando ha recibido primero VNC13, y de 12 meses si primero recibió VNP23 ⁽⁸⁾.

c. Vacuna dTpa

Consideraciones. A estos pacientes se les debe administrar Toxoide Tetánico (TT) de acuerdo a la recomendación vigente para la población general, cada 10 años si están expuestos a riesgos laborales. Frente a una herida grave o contaminada, y el antecedente de uso de rituximab en las últimas 24 horas, se recomienda usar Inmunoglobulina (Ig) antitetánica y una dosis de vacuna dTpa ⁽⁷⁾.

d. Vacuna *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Consideraciones. Existe como antecedente la recomendación de administrar una dosis de vacuna contra Hib a los pacientes oncológicos, o los con hipo/asplenia para reforzar la inmunidad. En los pacientes que utilizan biológicos los datos publicados son insuficientes, pero frente al caso individual se recomienda su indicación ⁽⁷⁾.

e. Vacuna Virus papiloma humano (VPH)

Consideraciones. Las Infecciones por VPH son más comunes en pacientes con LES que en individuos sanos (24,6% vs 14,4%), y principalmente por virus de alto riesgo oncogénico. Si bien hay un estudio que describe la asociación de tromboembolismo venoso (TEV) y vacunas VPH, en una tasa de 0,2/100.000 dosis, importante es destacar que el 90% de los casos tenía factores de riesgo (Síndrome antifosfolípidos). Se recomienda un esquema de tres dosis: 0, 2 y 6 meses para cualquier edad ya que no hay suficientes datos de inmunogenicidad con dos dosis en los pacientes inmunosuprimidos ^(9, 10).

f. Vacuna Hepatitis B

Consideraciones. Se ha descrito la reactivación de infección por virus hepatitis B (HB) durante la terapia inmunosupresora (incluidos los anti-TNF), o al suspender la terapia. Por otro lado existe mayor riesgo de evolución severa si hay coinfección con virus de la hepatitis C (HC). Estudios han demostrado que la vacuna es eficaz en pacientes con AIIRD. Existe la recomendación general de vacunar con tres dosis a las personas con riesgo elevado de contraer una infección por HB: personal de salud y contactos intradomiciliarios de pacientes con antígeno de superficie de HB (+) (AgsHB) ^(11,12).

g. Vacuna meningococcica

Consideraciones. Estudios han demostrado que la respuesta inmune es intensa y máxima luego de dos dosis separadas por dos meses, la recomendación internacional es revacunar pasado tres años si se mantiene el riesgo, para esto es necesario observar la evolución de la curva epidemiológica local ⁽¹³⁾.

h. Vacuna Hepatitis A

Consideraciones. Estudios han demostrado títulos de anticuerpos contra hepatitis A (HA) protectores posterior a una 1° dosis en el 73% de pacientes usuarios de anti-TNF (adalimumab, infliximab, etanercept), en 15% de los que reciben terapia combinada, y en 6% de los que usan solo metotrexato. Por otro lado, los pacientes que usan metotrexato o tocilizumab presentan mayor riesgo de tener hepatitis A fulminante ⁽¹⁴⁾.

En Chile se recomienda vacunar a los pacientes que viven en regiones de alta endemicidad del virus HA (Arica- Parinacota, Tarapacá y Bio-Bio), y a viajeros a zonas de alta endemicidad. En esos pacientes de riesgo se debe utilizar un esquema de dos dosis separadas por seis meses.

i. Vacuna Trivírica

Consideraciones. Se trata de una vacuna viva atenuada, que contiene los virus Sarampión y Rubeóla cultivados en fibroblastos de embrión de pollo y el virus Parotiditis que se obtiene de una línea celular. En Chile se inició la vacunación contra sarampión en 1963, y desde 1990 se utiliza vacuna trivírica a los 12 meses, y desde 1993 una segunda dosis en 1° básico. A los pacientes > de 50 años sin antecedente de vacuna, preguntar si tuvo la enfermedad ⁽¹⁴⁾.

Existe la indicación de vacunar a los viajeros nacidos entre 1971 y 1981 ⁽¹⁵⁾.

Por ser una vacuna viva atenuada no se debe usar en inmunosuprimidos.

j. Vacuna Varicela

Consideraciones. Existen vacunas vivas atenuadas, la indicación es administrar una 1° dosis a los 12-15 meses y la 2a dosis a los 4- 6 años, con un intervalo mínimo de tres meses entre dosis. Para los >13 años la indicación es de dos dosis con un intervalo mínimo de cuatro semanas. Se podría indicar esta vacuna a pacientes con serología (-) y con inmunosupresión leve. ⁽¹⁶⁾.

k. Vacuna Zoster

Consideraciones. La Comisión de Vacunas de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) sugiere evitar las vacunas vivas atenuadas, haciendo excepción en los pacientes que están levemente inmunosuprimidos. Hay ciertas condiciones, que deben ser muy bien estudiadas, en las que estaría recomendado el uso de vacuna Zoster, dado que se reconoce como la infección más frecuente en pacientes que reciben tofacitinib y también en usuarios de metotrexato ^(7,17).

l. Vacuna Polio

Consideraciones. En caso de ser necesario vacunar contra polio se debe utilizar vacuna polio inactivada (VPI), esta vacuna se considera segura en pacientes con inmunosupresión ⁽¹⁸⁾.

m. Vacuna BCG

Consideraciones. En los pacientes que utilizan drogas inmunosupresoras se puede producir reactivación de una tuberculosis latente, se ha descrito una incidencia mayor en pacientes que están utilizando anti-TNF. Esta situación no se puede prevenir con vacuna. La vacunación con BCG en el periodo de recién nacido tiene como objetivo disminuir la

incidencia de la enfermedad invasora por *Mycobacterium tuberculosis* (meníngea, miliar) pero no impide la infección pulmonar ⁽¹⁹⁾.

Discusión

La reumatología en los últimos 20 años ha cambiado sustancialmente con el advenimiento de nuevas terapias que han venido a mejorar los resultados clínicos en los pacientes portadores de AIIRD. Gran parte de este cambio se debe a una nueva clase terapéutica; drogas modificadoras de enfermedad biológicas o terapia biológica, esta terapia se basa fundamentalmente en fármacos complejos producidos en organismos vivos como son los anticuerpos monoclonales.

Este logro terapéutico vino acompañado con la aparición o el aumento de ciertas infecciones, de las cuales las más frecuentes son las respiratorias, lo que ha hecho plantear la utilidad y oportunidad del uso de las inmunizaciones.

Los datos que tenemos actualmente, en cuanto al impacto de las inmunizaciones, en pacientes portadores de AIIRD son limitados.

Lamentablemente, no existen estudios randomizados que comparen la eficacia clínica en pacientes con AIIRD, por lo que todas las recomendaciones son de clase B. Lo que sí existe es suficiente evidencia de que con varias de las vacunas disponibles se puede obtener una adecuada respuesta inmune especialmente con las vacunas anti influenza y antineumococcica pero no necesariamente esto se traducirá en una adecuada respuesta clínica.

Claramente sería deseable contar con más datos, pero de momento la vacunación es una herramienta terapéutica de relativo bajo riesgo y con un potencial de gran beneficio, por lo que es recomendable su uso en pacientes reumatológicos, especialmente en aquellos que recibirán terapia biológica o alguna otra terapia inmunosupresora.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, et al. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2007; 26:663-70.
2. Sihvonen S, Korpela M, Laippala P, Mustonen J, Pasternack A. Death rates and causes of death in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Scand J Rheumatol* 2004; 33:221-7. See comment in PubMed Commons below
3. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46, 2287-93.
4. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9: 493-504.
5. Dummer JS, Singh N. Infections in solid organ transplant recipients. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier; 2010:3839-3850.
6. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18: 1042-1047.
7. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 414-22.
8. Kobayashi M, Bennett N, Gierke R, Almendares O, Moore M, Whitney C, Pilishvili T, Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2015(64) No.34.
9. Tam LS, Chan AY, Chan PK, et al. Increased prevalence of squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: association with human papillomavirus infection. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3619-25.
10. Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302 : 750-7.
11. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, et al. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2007; 16: 350-4.
12. 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.
13. Vaccine information statement: meningococcal vaccine. CDC. October 2011.
14. Documento para la verificación de la eliminación de Sarampión y síndrome de Rubeola congénita en Chile, enero 2014.
15. Ordinario B27, N° 523, 4 de marzo 2015 Vacunación de viajero susceptible con vacuna Trivírica.
16. Varicella Vaccination Recommendations for Specific Groups. <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/varicella/hcp-rec-spec-groups.htm>
17. Update on Recommendations for Use of Herpes Zoster Vaccine, *MMWR* August 22, 2014 / 63(33); 729-731.
18. Lineamientos técnicos operativos para la introducción de la vacuna IPV PNI- Minsal 2016.
19. Ordinario B 27 N° 2574, 21 agosto 2014. Lineamientos Vacuna BCG en diferentes situaciones especiales.