

# Inmunizaciones en Pacientes con Artritis Idiopática Juvenil

RODOLFO VILLENA M.

Pediatra infectólogo, Hospital de niños Dr. Exequiel González Cortés  
Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
Pediatra infectólogo, Servicio de Pediatría, Clínica Las Condes

---

## Palabras clave:

Vacunas,  
Inmunosupresión,  
Artritis Idiopática Juvenil,  
Artritis Reumatoidea Juvenil

## Keywords:

Vaccines,  
Immunosuppression,  
Idiopathic Juvenile Arthritis,  
Rheumatoid Juvenile Arthritis

## RESUMEN

Los pacientes con AIJ/ARJ presentan un riesgo mayor de infecciones inmunoprevenibles, debido a su disfunción inmune, exacerbada por la actividad de su enfermedad y la terapia inmunosupresora. Las vacunas inactivadas han demostrado un perfil de seguridad adecuado en estos pacientes, por lo que no están contraindicadas, aunque su respuesta inmune puede ser inadecuada. Las vacunas vivas atenuadas, formalmente contraindicadas, poseen una información creciente que permite evaluar su riesgo beneficio de manera individual. Por este motivo, debemos procurar mantener el calendario de vacunas actualizado y complementado, evitando el retraso en esquemas de vacunación y poniéndolo al día lo antes posible, con estrategias basadas en el individuo, idealmente antes de iniciar la terapia inmunosupresora o de lo contrario durante ella. Para llevar a cabo esto debemos conocer y considerar los intervalos entre las vacunas, los esquemas acelerados, la solicitud de vacunas especiales, las aprobaciones vigentes y, finalmente, sus contraindicaciones.

## Immunizations in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

### SUMMARY

Patients with JIA/JRA present a higher risk of vaccine-preventable infections, due to their immune dysfunction, exacerbated by the activity of their disease and immunosuppressive therapy. Inactivated vaccines have shown an adequate safety profile in these patients, so they are not contraindicated, although their immune response may be impaired. Live attenuated vaccines, formally contraindicated, have a growing information that allows to evaluate their risk benefit case by case. For this reason we must try to keep the vaccination schedule updated and supplemented, avoiding the delay in vaccination schemes and updating it as soon as possible, with taylor-based strategies, ideally before starting immunosuppressive therapy or otherwise during it. To carry out this we must manage and consider the intervals between the vaccines, the accelerated schemes, the request for special vaccines, the current approvals and, finally, their contraindications.

---

**Correspondencia:** Dr. Rodolfo Villena M.

Av. José Miguel Carrera 3300, San Miguel, Santiago, Chile - rodolfo.villena@redsalud.gov.cl

Financiamiento: este manuscrito no cuenta con financiamiento

Conflictos de interés: Dr. Rodolfo Villena ha participado en simposios de la industria auspiciados por Laboratorios Pfizer y Merck

## Introducción

La implementación de estrategias de vacunación masivas han demostrado ser una de las intervenciones más exitosas en Salud Pública a nivel mundial, logrando reducir, eliminar e incluso erradicar enfermedades con alta morbi-mortalidad, principalmente en la población infantil. Es por esto, que la Organización Mundial de la Salud ha incentivado la incorporación programática de ellas en todos los países del mundo <sup>(1, 2)</sup>. Chile introdujo vacunas de manera progresiva para la población a nivel nacional desde la década de los años 20, dando origen en 1978 al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI), el cual otorga actualmente protección contra 15 enfermedades inmunoprevenibles <sup>(3-5)</sup> (Tabla 1). De manera anexa nuestro PNI da la posibilidad de complementar el esquema de vacunación de los pacientes según sus condiciones de riesgo, a través de solicitud de vacunas especiales, orientado principalmente a la población de pacientes con enfermedades crónicas, entre ellos los inmunodeprimidos, al cual se puede acceder mediante un flujograma coordinado con el PNI <sup>(4, 6)</sup>. La artritis idiopática juvenil (AIJ) o artritis reumatoidea juvenil (ARJ) es la enfermedad reumatológica infantil más frecuente. La literatura da cifras de incidencia y prevalencia de 10 a 20 por 100.000 y 56 a 113 por 100.000 habitantes, respectivamente. En Chile se estima una incidencia de 6,9 por 100.000 menores de 16 años, sin embargo, pudiesen verse afectados por un subdiagnóstico e inadecuada derivación <sup>(7)</sup>. Este grupo de pacientes, con enfermedades crónicas subyacentes, especialmente aquellos bajo terapia inmunosupresora, presentan un riesgo mayor para enfermedades inmunoprevenibles y, por lo tanto, requieren estrategias adicionales para maximizar la protección contra ellas <sup>(8-12)</sup>. El objetivo de este manuscrito es entregar información y orientación para actualizar los calendarios vacunales de los pacientes acorde a su nivel de inmunosupresión y de las recomendaciones actuales para estos grupos de riesgo.

## Vacunas en inmunocomprometidos

Los pacientes con alteración del sistema inmunológico son más susceptibles a adquirir infecciones que el resto de la población, por lo que es relevante determinar el grado de inmunosupresión para establecer la protección óptima, lo que incluye, además de la correcta vacunación del paciente, una adecuada inmunización de los convivientes y del equipo tratante <sup>(12-16)</sup>. Estudios de cohorte retrospectivos

estiman que la tasa de riesgo de hospitalización por infecciones debidas a neumococo es de 2,47 en pacientes con artritis reumatoidea (Intervalo de confianza [IC] 95% 2,4-2,5), 4,2 para pacientes con esclerodermia (IC 95% 3,8-4,7), 3,2 en Síndrome de Sjogren (IC 95% 2,9-3,5) y 5,0 (IC 95% 4,6-5,4) en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico <sup>(17)</sup>. Por estos motivos diversas guías recomiendan esquemas de vacunas a utilizar en estos grupos, haciendo énfasis en la importancia de tener completo el esquema establecido en el PNI, con una evaluación personalizada, adecuando el esquema de vacunación acorde al historial del paciente y sus riesgos potenciales, según recomendaciones específicas para el paciente y sus convivientes, evitando retrasos en los esquemas de vacunas, poniéndolas al día antes de iniciar inmunosupresión, sin suspenderlas por riesgo a rechazo de órganos o exacerbación de la enfermedad de base <sup>(6, 8, 11-14, 16-22)</sup>.

En este sentido, conocer el nivel de inmunosupresión es relevante, puesto que orienta respecto del riesgo de infecciones, la inmunogenicidad y aspectos de seguridad de las vacunas a administrar. Un alto nivel de inmunosupresión se considera en aquellos pacientes con inmunodeficiencia primaria combinada, quimioterapia contra cáncer, hasta dos meses postrasplante de órgano sólido, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup> en adultos o < 15% en niños, terapia corticoidal diaria equivalente a > 20 mg de prednisona por >14 días (o 2mg/kg/día en pacientes con peso menor a 10 kg), y terapia biológica inmunomoduladora. Bajo nivel de inmunosupresión se considera a pacientes VIH asintomáticos con CD4 200-499 cel/mm<sup>3</sup> adultos o 15-24% en niños, uso de dosis de corticoides baja por ≥14 días o terapia en días alternados, terapia con metotrexato <0,4mg/kg/semana o azatioprina, 3mg/kg/día o 6-mercaptopurina 1,5mg/kg/día <sup>(21)</sup>.

Uno de los problemas que existe para poder abordar la problemática de enfermedades inmunoprevenibles en estos grupos de riesgo es la carencia de estudios, tamaños muestrales inadecuados, y falta de demostración de eficacia y seguridad de vacunas, ya que habitualmente son excluidos en estudios para licencias de vacunas y por ende las indicaciones de ellas no están necesariamente aprobadas en estos grupos de riesgo <sup>(23)</sup>. Además, existe la percepción de que la inmunosupresión hace infructuosa la respuesta inmune a la vacuna, por lo que usualmente se subestiman sus beneficios, concentrándose la atención en sus probables eventos adversos. Sin embargo, la protección parcial es mejor que la ausencia de protección frente a

enfermedades tan agresivas como las inmunoprevenibles. Todas estas limitaciones se deben considerar al interpretar recomendaciones, por lo que se debe ser muy cauto y flexible a la vez para establecer estrategias de vacunación en pacientes inmunocomprometidos (Tabla 2). Las vacunas inactivadas son seguras y no están contraindicadas, sin embargo, su inmunogenicidad pudiese verse afectada, por interferencia con la terapia y enfermedad de base. En caso de poder evaluar la inmunogenicidad de la vacuna, sería recomendable hacerlo posterior a su administración, y después de implementada la terapia inmunosupresora si la persona es vacunada durante inmunosupresión o en un intervalo menor a dos semanas antes del inicio de ella <sup>(17-19, 21-27)</sup>. La respuesta inmune a vacunas en la población con enfermedades reumatológicas varía para cada vacuna y según el tipo de terapia inmunosupresora utilizada <sup>(9, 24, 25, 28-36)</sup>. Los pacientes con terapias biológicas como inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF $\alpha$ ), rituximab (RTX), tocilizumab (TCZ), abatacept y tofacitinib tienen menor respuesta a vacunas, y/o podrían presentar una pérdida acelerada de anticuerpos específicos, pero esta sería variable según el tipo de terapia utilizada, siendo más evidente su compromiso en el caso de RTX, sin embargo, en el caso de TCZ se ha reportado inmunogenicidad conservada contra vacuna influenza <sup>(37-41)</sup>. Por su parte, las vacunas vivas atenuadas en pacientes inmunocomprometidos están habitualmente contraindicadas, sin embargo, estas recomendaciones no están basadas en evidencia, ya que como se mencionó, existen pocos estudios que evalúen estos escenarios, no existiendo mayor información de que sean responsables de gatillar exacerbaciones de la enfermedad de base u otras complicaciones posteriores a su uso <sup>(16, 21, 42-44)</sup>. Es así como la vacuna Tres Vírica ha sido estudiada en dosis de refuerzo en pacientes con AIJ, encontrándose una buena respuesta inmunogénica y perfil de seguridad adecuado, por lo que podría considerarse su uso en casos de inmunosupresión de bajo nivel y/o según necesidad epidemiológica <sup>(45-47)</sup>. En el caso de estudios con vacunas vivas atenuadas contra virus varicela zoster para adultos y niños con inmunosupresión leve, estos también han mostrado información promisoría respecto de su uso <sup>(42, 43, 48-50)</sup>. En los dos escenarios anteriores se recomienda evaluar el riesgo/beneficio de estas vacunas caso a caso. Respecto del uso de vacunas como BCG, rotavirus y fiebre amarilla, hasta el momento no hay suficientes datos que permitan apoyar su uso en pacientes inmunocomprometidos, por lo que se recomienda evitar su uso (Tabla 2).

## Contraindicaciones

Existen pocas contraindicaciones para vacunar a un paciente, incluso inmunocomprometido, siendo estas muy específicas y de baja frecuencia, por lo que el no vacunar debiera ser la excepción de la regla. La única contraindicación absoluta aplicable a todas las vacunas es la historia de anafilaxia a algún componente de ella. Otras contraindicaciones, como enfermedad aguda febril severa, o transfusión reciente de sangre o plasma, podrían soslayarse difiriendo la vacunación para disminuir el impacto en la inmunogenicidad. En el caso de las vacunas vivas atenuadas, el embarazo y el uso de inmunoglobulinas (IG) en los últimos meses son contraindicaciones formales, hasta determinados intervalos de tiempo (ver Tabla 4) o período posparto <sup>(16-18, 21, 22, 51)</sup>.

## Intervalos de administración entre vacunas y otros productos biológicos

La decisión de cuando vacunar a un inmunosuprimido va a depender de diversos factores, como la enfermedad de base, el tipo de inmunosupresión y su duración, tipo de vacunas a utilizar y sus intervalos recomendados, entre otros, por lo que el esquema deberá diseñarse “a la medida del paciente”. Idealmente las vacunas se debieran administrar antes del inicio de la terapia inmunosupresora, al menos cuatro semanas antes para las vacunas a virus vivo atenuado, y dos semanas antes para las vacunas inactivadas <sup>(21)</sup>. Los intervalos de tiempo superiores a lo establecido en el calendario vacunal no reducen las concentraciones finales de anticuerpos, por lo que la interrupción del programa estándar de vacunación no supone que se necesite reiniciar la pauta completa de la vacuna ni que se deban administrar dosis adicionales, simplemente se ha de completar la serie establecida. La administración de vacunas a intervalos de tiempo menores del mínimo recomendado puede disminuir la respuesta inmune, por lo que las dosis administradas a intervalos excesivamente cortos no se han de considerar válidas y podrían exponer al sujeto a mayor posibilidad de presentar un evento adverso. Sin embargo, existen esquemas acelerados e intervalos mínimos aceptados que pueden ser utilizados en pacientes en los que se requiera antes de iniciar una terapia inmunosupresora <sup>(51-53)</sup>. Las vacunas vivas atenuadas, en general, no se deben administrar simultáneamente con IG ya que pueden ver su inmunogenicidad disminuida cuando se administran dentro

de dos semanas antes o hasta 11 meses después de recibir algún preparado de IG, ya sea estándar o hiperinmune, por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. Esto ha sido estudiado principalmente para sarampión y rubeola, extrapolándose sus resultados para parotiditis y varicela, sin existir interferencia en la inmunogenicidad de vacunas contra fiebre amarilla, Polio oral (OPV) o rotavirus (Tabla 4)<sup>(51)</sup>. Por lo tanto, estas vacunas vivas pueden administrarse simultáneamente con o en cualquier momento antes o después de la administración de IG.

Los anticuerpos monoclonales contra un microorganismo concreto solo interfieren con las vacunas que contienen ese microorganismo. Dos dosis de vacunas inactivadas o una inactivada y otra viva atenuada pueden administrarse al mismo tiempo o en cualquier intervalo entre ellas, en cambio si los antígenos son vivos atenuados, estas vacunas deberán administrarse simultáneamente o con un intervalo mínimo de cuatro semanas<sup>(51, 53)</sup>.

## Recomendaciones de vacunas en pacientes con AIJ/ARJ

Las vacunas en pacientes con enfermedades reumatológicas son de crucial importancia debido al riesgo aumentado de infecciones por los trastornos inmunológicos producidos por la enfermedad en sí y los medicamentos inmunomoduladores utilizados<sup>(9, 13, 15, 24, 54)</sup>. Por otro lado, los pacientes con enfermedades reumatológicas presentan habitualmente calendarios vacunales incompletos o con adherencia inadecuada a las recomendaciones para estos grupos de riesgo<sup>(55)</sup>. Las causas de esto son multifactoriales, por un lado, el desconocimiento de que las vacunas inactivadas pueden ser utilizadas en pacientes inmunocomprometidos, temor a los eventos adversos de las vacunas, la posibilidad de empeorar la actividad de la enfermedad y las barreras para acceder a las vacunas recomendadas<sup>(13, 23, 44)</sup>. Todavía no es completamente claro cómo los tratamientos de AIJ/ARJ podrían afectar la inmunogenicidad a las vacunas, siendo variable su respuesta, sin embargo, los datos de seguridad son bastante consistentes y tranquilizadores, sin evidenciarse deterioro en la condición basal de los pacientes<sup>(11, 20, 30, 33, 35, 39, 56)</sup>. Por este motivo, el estado de vacunación debe ser evaluado precozmente, con el objetivo de optimizar la respuesta inmune obtenida durante las fases iniciales y más estables de la enfermedad, idealmente cuatro a dos semanas antes de iniciar la terapia inmunosupresora. En caso de que esta ya se haya iniciado, no se requiere esperar

intervalos libres de terapia para proceder a la vacunación, incluyendo a las terapias biológicas, excepto para RTX<sup>(13, 21, 22)</sup>. En este último caso, la vacunación debe ocurrir hasta dos semanas antes de su administración o cinco a siete meses después de completado el tratamiento, y si esto no es posible, debe vacunarse al menos seis meses después de iniciado o cuatro semanas antes del siguiente pulso<sup>(13)</sup>. Las vacunas inactivadas, deben administrarse a pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas con o sin tratamiento de manera semejante a los inmunocompetentes, según calendario habitual, o en intervalo  $\geq 2$  semanas antes de iniciar la inmunosupresión (ver Tabla 3). La vacunación puede administrarse durante el tratamiento no biológico con fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) e inhibidores de TNF $\alpha$ . En el caso de las vacunas neumocócicas para niños mayores de 2 años de edad, se recomienda una administración secuencial, considerando siempre primero la administración de una vacuna conjugada y ocho semanas después la de una vacuna polisacárida, de manera de optimizar la inducción de células de memoria y disminuir el riesgo de hipo-respuesta a la vacuna<sup>(6, 13, 57)</sup>. La vacuna antigripal se debe administrar anualmente. Las vacunas vivas atenuadas deben administrarse en un intervalo  $\geq 4$  semanas antes de la inmunosupresión y deben evitarse dentro de las dos semanas posteriores al inicio de ella. La vacuna contra la varicela debe administrarse según estos criterios, a sujetos susceptibles según antecedente anamnésico confiable o estudio serológico negativo. No se deben administrar otras vacunas vivas atenuadas a pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas con inmunosupresión a menos que exista una evaluación específica donde se analice el riesgo beneficio de la vacunación o frente a un escenario epidemiológico donde se requiera<sup>(21)</sup> (Tabla 2).

## Actualización de esquema atrasado

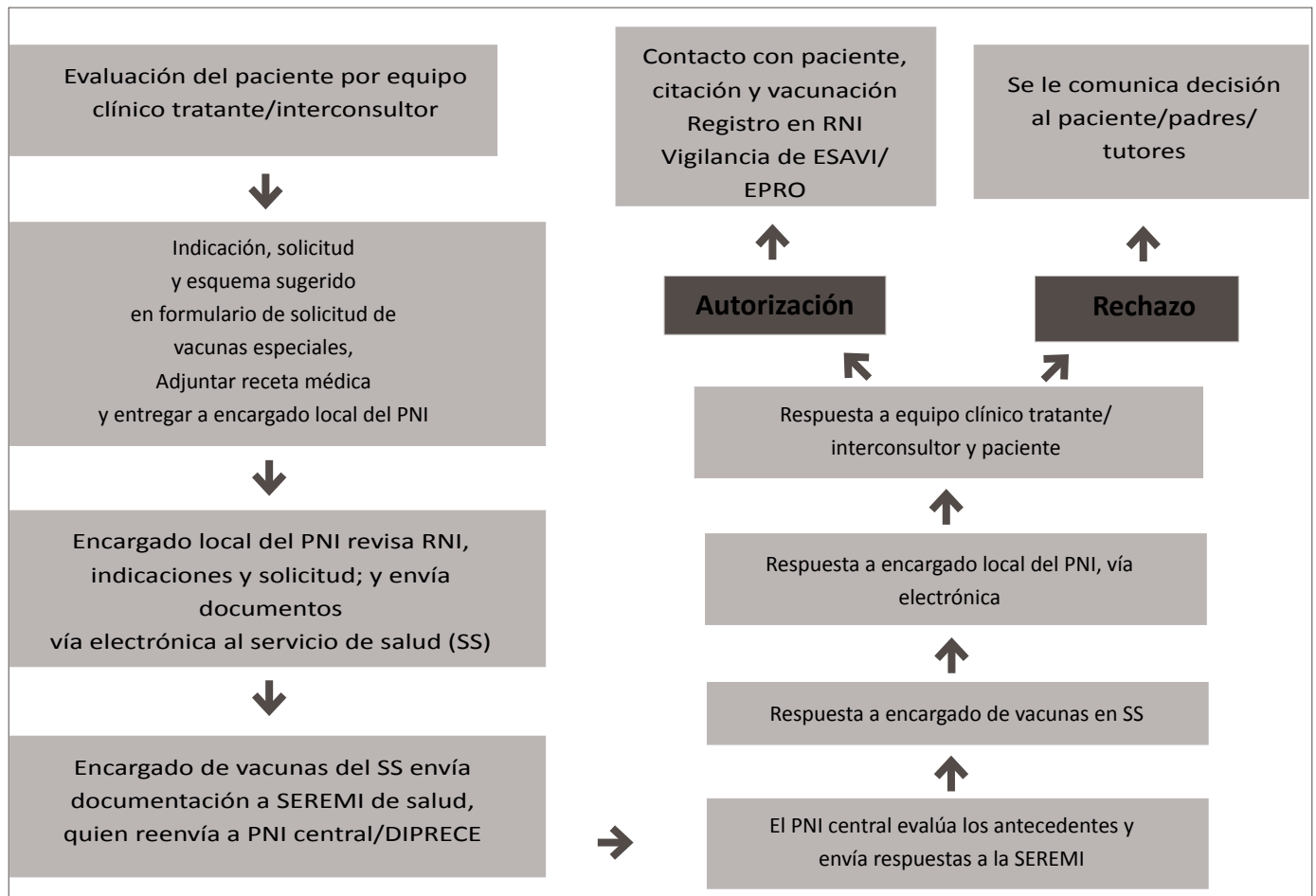
Si un paciente llega con calendario del PNI atrasado la información que se requiere conocer es su edad, cuáles vacunas tiene, cuáles le faltan, en qué condición de salud está para vacunarse, cuánto tiempo tengo para vacunarlo antes del inicio o no de inmunosupresión, cuáles son las aprobaciones vigentes al momento de la actualización del calendario y, finalmente, si existen contraindicaciones para poder vacunarlo. Por otro lado, deben considerarse los años de incorporación de las vacunas en nuestro calendario, puesto que lo dinámico de él amerita un análisis particular para cada caso (ver Tabla 1 y 3). Las vacunas que corresponden

por calendario y que se encuentran retrasadas, verificadas por el registro nacional de inmunizaciones (RNI) o por certificados de inmunización, pueden ser colocadas en los vacunatorios del Ministerio de Salud o en aquellos asociados a él sin mayores trámites ni requerir aprobaciones a nivel central por parte del PNI. Es recomendable que el especialista se contacte con el equipo vacunador y sugiera el esquema acorde a las necesidades del paciente y su tratamiento. Recuerde que en las horas y días posteriores a la vacunación se debe estar atento a la aparición de eventos supuestamente asociados a la vacunación e inmunización (ESAVI), y que deben ser reportados en caso de presentarse <sup>(5)</sup>.

### Vacunas especiales

En caso de que se requieran vacunas acorde a recomendaciones específicas para la situación de un paciente y que no estén incluidas o que se requieran más dosis que las dispuestas en el calendario del PNI que le correspondió al paciente por edad, estas pueden ser gestionadas, previa evaluación médica, mediante indicación con receta médica y relleno de formulario ad hoc (ver Tabla 1 y Figura 1) <sup>(4, 6)</sup>. Estas vacunas son gratuitas para los pacientes, independiente de su previsión de salud, pública o privada. En estos casos el especialista debe precisar las dosis y esquema que solicita, cooperando con la vigilancia de ESAVI. Las vacunas administradas deben ser incorporadas en el RNI.

**Figura 1. Flujograma de gestión de vacunas especiales para pacientes<sup>§</sup>**



<sup>§</sup> Flujograma adaptado desde vacunatorio de Hospital de niños Dr Exequiel González Cortés y Alvarado S, y cols. Resultado de un modelo de gestión de vacunas especiales <sup>(6)</sup> Sociedad Chilena de Pediatría. All rights reserved. el cual pudiese variar según cada institución

**Tabla 1.**  
**Calendario de vacunas PNI, según año de introducción y grupos objetivos, Chile, 2018** (2, 3, 57-59)

Vacuna/ Enfermedad	Año de introducción en Chile	Grupo objetivo 2018	Comentarios
<b>BCG</b>	1927 (formulación oral) 1947 (técnica intradérmica)	Recién nacidos	Entre 1947 a 1983 se utilizó dosis en 1º y último año de educación básica. Entre 1984 a 2004 se administró dosis de refuerzo en 1º básico. El año 2005 se suspendió la vacunación escolar en 1º básico.
<b>Polio</b>	1962 (formulación oral, monovalente, serotipo 1) 1984 (formulación oral trivalente, serotipos 1, 2 y 3) 2016 (formulación inyectable IPV en dosis única a los 2 meses y oral bivalente a los 4, 6 y 18 meses) 2018 (formulación combinada en vacuna hexavalente para lactantes de 2 y 4 meses)	Lactantes 2,4, 6 y 18 meses	Entre 1962 y 1983 se utilizó vacuna monovalente, con serotipo 1, en el recién nacido, 3 meses, 5 meses, 18 meses y 4 años. En 1975 se logra la erradicación de Polio en Chile, siendo el 3º país en el mundo en lograrlo. El 1º de julio de 2005 se elimina la dosis de los 4 años. El 7 de Marzo del 2016 se realiza switch sincrónico de paso a bOPV e introducción de IPV acorde a campaña internacional de erradicación de Polio. En febrero de 2018 se incorporó la formulación hexavalente a los 2 y 4 meses.
<b>Difteria, Pertussis, Tétanos</b>	1954 (vacuna difteria - pertussis) 1975 (vacuna difteria, pertussis, tetanos) 2012 (vacuna dTpa en alumnos de 1º básico) 2013 (vacuna dTpa en alumnos de 8º básico) 2017 (vacuna dTpa en embarazadas)	Lactantes de 2,4,6 y 18 meses Escolares de 1º y 8º básico Embarazadas desde la semana 28 de gestación	El 2005 se elimina dosis de DPT a los 4 años. El 2012 se elimina dosis de toxoide diftérico y tetánico en 2º básico. En febrero de 2018 se incorporó la formulación hexavalente a los 2 y 4 meses. Las dosis correspondientes a los 6 y 18 meses son en formulación de Pertussis celular, y las restantes con componente acelular.
<b>H influenzae tipo b</b>	1996 (formulación combinada con difteria, pertussis y tétanos) 2005 (formulación combinada con difteria, pertussis, tétanos y virus hepatitis B)	Lactantes 2, 4, 6 y 18 meses	El 2005 se inicia dosis de refuerzo a los 18 meses En febrero de 2018 se incorporó la formulación hexavalente a los 2 y 4 meses.
<b>Virus hepatitis B</b>	2005 (formulación combinada con difteria, pertussis, tétanos y H influenzae tipo b)	Lactantes 2,4, 6 y 18 meses	En febrero de 2018 se incorporó la formulación hexavalente a los 2 y 4 meses.

<b>Neumocócica</b>	2011 (vacuna conjugada 10 valente) 2017 (vacuna conjugada 13 valente)	Lactantes 2, 4 y 12 meses	El 2011 se incorpora al PNI para todos los niños nacidos desde noviembre del 2010, en esquema 2, 4, 6 y 12 meses. El 2012 se eliminó dosis de los 6 meses. El 2016 a partir de febrero se incorporó formulación 13 valente para lactante de Región Metropolitana, en esquema de 2, 4, 6 y 18 meses.
<b>Meningocócica</b>	2012 y 2013 (Plan de acción W 135) 2014 (incorporación a PNI)	Lactantes de 12 meses, en dosis única	En el Plan de Acción W-135 iniciado en octubre 2012 se utilizaron vacunas meningocócicas conjugadas ACWY conjugadas con toxoide diftérico para niños entre 9 meses y 4 años y con CRM197 para niños entre 2 y 4 años y vacunas polisacáridas ACWY para personal de salud que atendía menores de 11 años de edad. El año 2014 se incorporó vacuna ACWY conjugada con toxoide tetánico.
<b>Sarampión, Rubeola, Parotiditis</b>	1963 (vacuna de sarampión monovalente) 1990 (formulación combinada con rubeola y parotiditis)	Lactantes 12 meses Escolares en 1º básico	Campañas de seguimiento de Sarampión para niños entre 1 y 5 años 11 ms 29 días, periodo 2005 en adelante: 2005, 2010 y 2015. El 2007 se realizó campaña contra Rubéola en varones entre 19 y 29 años. El 2011 se realizó campaña Sarampión con tresvérica a todo viajero que no haya tenido Sarampión y que haya nacido entre 1971 y 1981, campaña vigente a la fecha.
<b>Hepatitis A</b>	2013 (en Arica y Parinacota; Tarapacá) 2014 (en comunas de Bío Bío) 2018 (incorporación a PNI)	Lactantes 18 meses de edad, dosis única	El 2013 se incluyó, como medida de control del brote en el grupo etario entre 18 meses y 6 años de edad hasta el 2014, para continuar hasta el año 2016 con una dosis sólo a los lactantes en región de Arica y Parinacota y Tarapacá. En diciembre del 2014, se aplica la misma medida en algunas comunas de la region del Biobío. En Marzo del 2018 se inició la vacunación nacional.
<b>Virus papiloma humano</b>	2014 (vacuna tetravalente 6, 11, 16 y 18, en esquema de 2 dosis, 0 y 12 meses)	Alumnas de 4º y 5º básico	El 2014 se incorporó en el PNI con estrategia de catch up hasta alumnas de 6º y 7º básico.

**Tabla 2.**  
**Recomendaciones de vacunas para pacientes con enfermedades crónicas con terapia inmunosupresora planificada o en ejecución** (11, 12, 17, 19-23, 43, 51)

Vacunas	Pacientes con IS planificada	Pacientes con bajo nivel de IS	Pacientes con alto nivel de IS
BCG	NR	NR	NR
Polio inactivada	Si	Si	Si
Polio vivo atenuado	Si	NR	NR
Pertussis, toxoide diftérico y tetánico	Si	Si	Si
<i>H influenza</i> tipo b	Si	Si	Si
Virus hepatitis B	Si	Si	Si
Neumococo	Si	Si	Si
Meningococo	Si	Si	Si
Sarampión, Rubeóla, Parotiditis	Si	NR <sup>&amp;</sup>	NR
Hepatitis A	Si	Si	Si
Virus Papiloma Humano	Si	Si	Si
Influenza	Si	Si	Si
Varicela	Si	NR <sup>&amp;</sup>	NR
Rabia	Si	Si	Si
Rotavirus	Si	NR <sup>&amp;</sup>	NR
Fiebre amarilla	Si	NR <sup>&amp;</sup>	NR

BCG: bacilo Calmette-Guerin; NR: no recomendada; NR<sup>&</sup>: formalmente contraindicada, pero acorde a la evidencia actual podría evaluarse el riesgo beneficio en cada caso

Alto nivel de inmunosupresión se considera en aquellos pacientes con inmunodeficiencia primaria combinada, quimioterapia contra cáncer, hasta 2 meses postrasplante de órgano sólido, infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup> en adultos o < 15% en niños, terapia corticoidal diaria equivalente a > 20 mg de prednisona por >14 días (o 2mg/kg/día en pacientes con peso menor a 10 kg), y terapia biológica inmunomoduladora. Bajo nivel de inmunosupresión se considera a pacientes VIH asintomáticos con CD4 200-499 cel/mm<sup>3</sup> adultos o 15-24% en niños, uso de dosis de corticoides baja por >14 días o terapia en días alternados, terapia con metotrexato <0,4mg/kg/semana o azatriopina, 3mg/k/día o 6-mercaptopurina 1,5mg/k/día <sup>(21)</sup>.



**Tabla 3.**  
**Esquemas sugeridos en el caso de primovacunación para pacientes con AIJ/ARJ en edad preescolar, escolar o adolescente\*** (3, 57, 59-61)

Vacunas	Esquemas	Comentario
<b>Polio</b>	3 dosis: 0, 1 y 6 meses	Prefiera formulaciones de vacuna inactivada
<b>Difteria, Pertussis, Tétanos</b>	3 dosis, 0, 1 y 6 meses	Formulación con Pertussis acelular y dosis disminuída de difteria (dTpa) está aprobada a partir de los 4 años de edad
<b>Virus Hepatitis B</b>	3 dosis: 0, 1 y 6 meses  Esquema acelerado 0, 7 y 21 días, con dosis de refuerzo a los 6 ó 12 meses	Considere medir inmunogenicidad si vacunación se concreta durante inmunosupresión
<b>Neumococo</b>	Conjugada: 1 dosis Polisacárida: 1 dosis	Se recomienda esquema secuencial con vacuna conjugada 13 valente y 8 semanas después vacuna polisacárida 23 valente.  Considere medir inmunogenicidad si vacunación se concreta durante inmunosupresión
<b>Meningococo ACWY#</b>	Conjugada: 1 dosis	Considerar 2 dosis separadas por al menos 8 semanas en casos de asplenia funcional o anatómica
<b>Meningococo B recombinante@</b>	4CMenB: 2 dosis: 0 y 6 meses  rLP2086: 2 ó 3 dosis: 0, 1-2 y 6 meses	4CMenB se encuentra aprobada para lactantes, preescolares y adolescentes  rLP2086: se encuentra aprobada solo para adolescentes entre 10 a 25 años
<b>Hepatitis A</b>	2 dosis: 0 y 6 meses	
<b>Virus Papiloma Humano§</b>	3 dosis: 0, 2 y 6 meses	Aprobadas para ser utilizadas desde los 9 años de edad

\* Considere gestionar a través de vacunas especiales; # Esquema recomendado independiente de la conjugación de la vacuna; § Esquemas válidos para vacunas contra papiloma humano tetra o nonavalente; @ Vacunas aprobadas en Chile, pero aún no comercializadas al momento de la escritura del manuscrito.

**Tabla 4.**

**Intervalos de tiempo recomendados entre la administración de productos con inmunoglobulinas y la posterior administración de vacunas vivas atenuadas contra sarampión y varicela** <sup>(51, 53)</sup>

Producto inmunobiológico	Dosis	Intervalo hasta vacunación	
		Sarampión	Varicela
<b>IGIV</b>			
Dosis estándar	300 - 400 mg/kg	8 meses	8 meses
Dosis alta	1 g/kg	10 meses	10 meses
Dosis muy alta	2 g/kg	11 meses	11 meses
<b>IG Hiperinmunes</b>			
VVZ	20 - 40 mg/kg	6 meses	5 meses
Hepatitis B	10 mg IgG/kg	3 meses	3 meses
Tétanos	10 mg IgG/kg	3 meses	3 meses
Rabia	22 mg IgG/kg	4 meses	4 meses
<b>Sangre y hemoderivados</b>			
GR lavados	10 ml/kg (casi sin IgG)	0 meses	0 meses
GR concentrados	20 - 60 mg IgG/kg	6 meses	5 meses
Sangre total	80-100 mg IgG/kg	6 meses	5 meses
Plasma	160 mg IgG/kg	7 meses	5 meses
Plaquetas	160 mg IgG/kg	7 meses	5 meses
<b>Anticuerpos monoclonales</b>			
<b>VRS (Palivizumab)</b>		0 meses	0 meses

IGIV: inmunoglobulina intravenosa polivalente; VVZ: virus varicella zoster; GR: glóbulos rojos; VRS: virus respiratorio sincial

### Vacunas en convivientes de pacientes inmunocomprometidos

Los individuos que conviven con inmunocomprometidos deben estar al día con todas sus inmunizaciones rutinarias y recomendadas para minimizar los riesgos de exposición a infecciones inmunoprevenibles. No hay contraindicaciones para que reciban vacunas inactivadas. Todos los mayores de seis meses de edad deben recibir vacuna antigripal anual. Respecto de las vacunas vivas atenuadas, estas deben recibirlas acordes a su calendario o recomendación, independiente del nivel de inmunocompromiso del paciente con el que conviven, principalmente Tres Vírica, vacunas

que contienen virus varicela zoster, vacunas contra el rotavirus y vacuna contra fiebre amarilla. Las vacunas contra varicela se recomiendan para los susceptibles mayores de 1 año de vida. En el caso de que un conviviente desarrolle lesiones cutáneas después de recibir contra virus varicela zoster, los pacientes inmunocomprometidos deben evitar el contacto con ellos hasta que las lesiones desaparezcan. La vacuna viva atenuada oral contra la Polio (OPV) no debería administrarse a personas que conviven con inmunocomprometidos, recomendándose el uso de vacuna inactivada en estos casos. Si se administra por error OPV, debe excluirse al conviviente del paciente inmunocomprometido durante 30 días <sup>(16, 21, 51)</sup>.

## Discusión

Los pacientes con AIJ/ARJ poseen un riesgo mayor de presentar infecciones inmunoprevenibles comparado con sujetos sanos debido a disfunción inmune inherente a su enfermedad, presencia de otras comorbilidades, actividad de su enfermedad de base e inmunosupresión<sup>(24)</sup>. Por este motivo debemos procurar mantener su calendario vacunal actualizado y complementado, acorde a las recomendaciones específicas de manera dinámica y proactiva. Es de suma relevancia evitar retrasos en esquemas de vacunación, ponerlos al día apenas se confirme el diagnóstico o en la fase de sospecha, lo antes posible, antes de iniciar la terapia inmunosupresora, idealmente cuatro semanas antes, con estrategias basadas en el individuo, considerando medición de títulos de anticuerpos inducidos por vacunas y/o dosis adicionales, si correspondiese<sup>(8, 16, 22, 23)</sup>. Las vacunas inactivadas pueden administrarse en inmunocomprometidos, aunque su respuesta inmune puede ser inadecuada, es preferible vacunar, por lo que no se debe esperar intervalos sin terapia, excepto para RTX<sup>(19, 22)</sup>. En el caso de las vacunas vivas atenuadas, que habitualmente se encuentran contraindicadas en estos pacientes, cada vez existe más información favorable a su uso, lo que permitirá evaluar su riesgo beneficio de manera individual<sup>(43, 45, 46)</sup>. Para organizar el esquema de vacunación, se deben considerar los intervalos entre ellas, los esquemas acelerados autorizados, la coordinación con el vacunatorio, la solicitud de vacunas especiales, las aprobaciones vigentes, sus contraindicaciones y reportar los ESAVI si correspondiese, de manera de proveer una vacunación segura optimizando los resultados de inmunogenicidad.

## Conclusiones

Los pacientes con AIJ/ARJ presentan un riesgo mayor de infecciones inmunoprevenibles. Las vacunas inactivadas presentan un perfil de seguridad adecuado en estos pacientes, por lo que no están contraindicadas, y deben ser administradas lo antes posible o durante la terapia inmunosupresora. Las vacunas vivas atenuadas, poseen una información creciente que permite evaluar su riesgo beneficio de manera individual. Por estos motivos debemos considerar proactivamente el uso de vacunas en los pacientes con AIJ/ARJ, acorde a las directrices nacionales e internacionales,

de manera de optimizar los esfuerzos que se realizan para evitar complicaciones y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Agradecimientos: a las EU Paula Leal y Carolina Croquevielle por su contribución en los flujogramas de gestión de vacunas y a los Drs. Cecilia Piñera y Arnoldo Quezada por sus opiniones editoriales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tangermann RH, Nohynek H., Eggers R. (2007) Global control of infectious diseases by vaccination programs. In: Schroten H., Wirth S. (eds) *Pediatric Infectious Diseases Revisited*. Birkhäuser Advances in Infectious Diseases. Birkhäuser Basel doi: 10.1007/978-3-7643-8099-1\_1.
2. Villena R. Vacunas e infecciones respiratorias. *Rev Médica Clínica Las Condes* 2017; 28(1):72–82. doi: 10.1016/j.rmc-lc.2017.02.010.
3. Programa Nacional de Inmunizaciones Vacunas.minsal.cl/ Decretos Vacunación obligatoria contra enfermedades inmunoprevenibles Vacunas.minsal.cl/Decretos Vacunación obligatoria contra enfermedades inmunoprevenibles [accedido el 29 de julio de 2018].
4. Programa Nacional de Inmunizaciones <http://vacunas.minsal.cl/informacion-al-profesional/vacunacion-especial> <http://vacunas.minsal.cl/informacion-al-profesional/vacunacion-especial> [accedido el 29 de julio de 2018].
5. Instituto de Salud Pública, Guía de vacunación segura. Sistema de Notificación, Evaluación e Investigación de ESAVI-EPRO. Reporte de Farmacovigilancia. Santiago, Chile; 2013. [www.ispch.cl/sites/default/files/Guia\\_de\\_Vacunacion%20\\_Segura\\_2013\\_0.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/Guia_de_Vacunacion%20_Segura_2013_0.pdf) [accedido el 29 de julio de 2018].
6. Alvarado S, Paya E, Valenzuela MT, Villena R. Resultado de un modelo de gestión de vacunas especiales. *Rev Chil Pediatr* 2017; 88(6):723–9. doi: 10.4067/S0370-41062017000600723.
7. Ministerio de Salud, Subsecretaría de Salud. Guía clínica de Artritis Idiopática Juvenil y Artritis Reumatoidea Juvenil 2010. [www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp.../04/Artritis-Idiopática-y-Reumatoidea-Juvenil.pdf](http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp.../04/Artritis-Idiopática-y-Reumatoidea-Juvenil.pdf) [accedido el 29 de julio de 2018].
8. Crawford NW, Bines JE, Royle J, Buttery JP. Optimizing immunization in pediatric special risk groups. Vol. 10, *Expert Review of Vaccines* 2011. p. 175-86. doi: 10.1586/erv.10.157.
9. Aikawa N, Campos L, Silva C, Carvalho J, Saad C, Trudes G, et al. Glucocorticoid: Major Factor for Reduced Immunogenicity of 2009 Influenza A (H1N1) Vaccine in Patients with Juvenile Autoimmune Rheumatic Disease. *J Rheumatol* 2012; 39(1):167-73. doi: 10.3899/jrheum.110721.

10. Campos LMA, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JCB, Miraglia J, et al. High disease activity: An independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2013; 65(7):1121-7. doi: 10.1002/acr.21948.
11. Aird A, Aránguiz P, Barría R, Borzutzky A, Puente L et al. Guía Clínica GES de Artritis Idiopática Juvenil. *Rev chil Reum*. 2014; 30(1):98-118.
12. Mellado Peña MJ, Ruiz Contreras J, Moreno Pérez D, 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* 2012; 77(3): 220-1. ISSN 0718-6754.
13. Rákóczi É, Szekanez Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open* 2017 ;3(2). doi: 10.1136/rmdopen-2017-000484.
14. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36(2):317-28. PMID: 29303710.
15. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: A systematic review. *Clin Rheumatol* 2007; 26(5):663-70. doi: 10.1007/s10067-006-0441-9.
16. Santolaya ME, Villena R. Vacunas en el inmunocomprometido. *Manual de vacunas de America Latina* ed. 2014. p. 523-7. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.
17. Westra J, Rondaan C, Van Assen S, Bijl M. Vaccination of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Vol. 11, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2015. p. 135-45. doi: 10.1038/nrrheum.2014.206.
18. Silva CA, Aikawa NE, Bonfa E. Vaccinations in juvenile chronic inflammatory diseases: An update. Vol. 9, *Nature Reviews Rheumatology*. Nature Publishing Group; 2013. p. 532-43. doi: 10.1038/nrrheum.2013.95.
19. Durusu Tanriover M, Akar S, Turkcapar N, Karadag O, Ertenli I, Kiraz S. Vaccination recommendations for adult patients with rheumatic diseases. *Eur J Rheumatol* 2016; 3(1):29-35. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.16100.
20. Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi KI, Ito S, Iwata N, Masunaga K, et al. Pediatric rheumatology association of japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 2015; 25(3):335-43. doi: 10.3109/14397595.2014.969916.
21. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58. doi: 10.1093/cid/cit684.
22. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):414-22. doi: 10.1136/ard.2010.137216.
23. Pittet L, Posfay-Barbe K. Immunization in transplantation: Review of the recent literature Vol. 18, *Current Opinion Organ Transplant* 2013; 18(5):543-8. doi: 10.1097/MOT.0b013e3283636c88. Immunization.
24. Subesinghe S, Bechman K, Rutherford AI, Goldblatt D, Galloway JB. A Systematic Review and Metaanalysis of Antirheumatic Drugs and Vaccine Immunogenicity in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2018; 45(6):733-44. doi: 10.3899/jrheum.170710.
25. Sousa S, Duarte AC, Cordeiro I, Ferreira J, Goncalves MJ, Meirinhos T, et al. Efficacy and Safety of Vaccination in Pediatric Patients with Systemic Inflammatory Rheumatic Diseases: a systematic review of the literature. *Acta Reumatol Port* 2017; 42(1):8-16. PMID: 28133957.
26. Silva CAA, Terreri MTRA, Aikawa NE, Carvalho JF, Pileggi GCS, Ferriani VPL, et al. Vaccination practice in children with rheumatic disease. *Rev Bras Reumatol* 2010; 50(4):356-61. PMID: 21125172.
27. Villena R, Zubieta M, Hurtado C, Salgado C, Silva G, Fernández J, et al. Seroconversión frente a primovacunación reforzada contra hepatitis B en niños con cáncer. *Rev Chil Pediatr* 2015; 86(4):236-43. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.06.012.
28. Esposito S, Corona F, Barzon L, Cuoco F, Squarzon L, Marcati G, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of a bivalent human papillomavirus vaccine in adolescents with juvenile idiopathic arthritis. *Expert Rev Vaccines* 2014; 13(11):1387-93. doi: 10.1586/14760584.2014.943195.
29. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, Tacke C, Schepp RM, Buisman AM, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: A prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(8):1500-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203429.
30. Nerome Y, Akaike H, Nonaka Y, Takezaki T, Kubota T, Yamamoto T, et al. The safety and effectiveness of HBV vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis controlled by treatment. *Mod Rheumatol* 2016; 26(3):368-71. doi: 10.3109/14397595.2015.1085608.
31. Kasapçopur Ö, Çullu F, Kamburoolu-Goksel A, Çam H, Akdenizli E, Çalýkan S, et al. Hepatitis B vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(9):1128-30. doi: 10.1136/ard.2003.013201.
32. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. *Vaccine* 2015; 33(30):3444-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.05.041.
33. Zonneveld-Huijssoon E, Ronaghy A, Van Rossum MAJ, Rijkers GT, Van Der Klis FRM, Sanders EAM, et al. Safety and efficacy of meningococcal C vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (2):639-46. doi: 10.1002/art.22399.
34. Aikawa NE, Campos LMA, Goldenstein-Schainberg C, Saad CGS, Ribeiro AC, Bueno C, et al. Effective seroconversion and safety following the pandemic influenza vaccination (anti-H1N1) in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Scand J Rheumatol* 2013;42(1):34-40. doi: 10.3109/03009742.2012.709272.
35. Dell'Era L, Corona F, Daleno C, Scala A, Principi N, Esposito S. Immunogenicity, safety and tolerability of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis *Vaccine* 2012; 30(5):936-40. doi: 10.1016/j.vaccine.2011.11.083.
36. Erguven M, Kaya B, Hamzah OY, Tufan F. Evaluation of immune

- response to hepatitis A vaccination and vaccine safety in juvenile idiopathic arthritis. *J Chinese Med Assoc* 2011; 74(5):205-8. doi: 10.1016/j.jcma.2011.03.004.
37. Hentgen V. Biothérapies et vaccins en pédiatrie. *Arch Pediatr* 2015; 22(5):41-2. doi: 10.1016/S0929-693X(15)30022-1.
  38. Stoof SP, Heijstek MW, Sijssens KM, Van Der Klis F, Sanders EAM, Teunis PFM, et al. Kinetics of the long-term antibody response after meningococcal C vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis: A retrospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(4):728-34. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202561.
  39. Shinoki T, Hara R, Kaneko U, Miyamae T, Imagawa T, Mori M, et al. Safety and response to influenza vaccine in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis receiving tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012; 22(6):871-6.
  40. Camacho-Lovillo MS, Bulnes-Ramos A, Goycochea-Valdivia W, Fernández-Silveira L, Núñez-Cuadros E, Neth O, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in patients with juvenile idiopathic arthritis on biological therapy using the microneutralization assay. *Pediatr Rheumatol* 2017;15(1):1-10. doi: 10.1186/s12969-017-0190-0.
  41. 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* 2010; 28(31):5109-13. doi: 10.1016/j.vaccine.2010.03.080.
  42. Jeyaratnam J, ter Haar NM, Lachmann HJ, Kasapcopur O, Ombrello AK, Rigante D, et al. The safety of live-attenuated vaccines in patients using IL-1 or IL-6 blockade: An international survey. *Pediatr Rheumatol* 2018;16(1):4-9. doi: 10.1186/s12969-018-0235-z.
  43. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case. *Vaccine* 2017; 35(9):1216-26. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.01.048.
  44. Papadopoulou D, Sipsas N V. Comparison of national clinical practice guidelines and recommendations on vaccination of adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int* 2014; 34(2):151-63. doi: 10.1007/s00296-013-2907-9.
  45. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD, et al. Effects of the Live Attenuated Measles-Mumps-Rubella Booster Vaccination on Disease Activity in Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis. *JAMA* 2013; 309(23):2449. doi: 10.1001/jama.2013.6768.
  46. Heijstek MW, Pileggi GCS, Zonneveld-Huijssoon E, Armbrust W, Hoppenreijns EPAH, Uiterwaal CSPM, et al. Safety of measles, mumps and rubella vaccination in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(10):1384-7. doi:10.1136/ard.2006.063586.
  47. Heijstek MW, Van Gageldonk PGM, Berbers GAM, Wulffraat NM. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: A retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71(6):948-54. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200637.
  48. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between Vaccination for Herpes Zoster and Risk of Herpes Zoster Infection among Older Patients with Selected Immune-Mediated Diseases. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2012; 308(1):43-9. doi: 10.1001/jama.2012.7304.
  49. Toplak N, Avcin T. Long-term safety and efficacy of varicella vaccination in children with juvenile idiopathic arthritis treated with biologic therapy. *Vaccine* 2015; 7(33):4056-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.086.
  50. Groot N, Pileggi G, Sandoval CB, Grein I, Berbers G, Ferriani VPL, et al. Varicella vaccination elicits a humoral and cellular response in children with rheumatic diseases using immune suppressive treatment. *Vaccine* 2017; 35(21):2818-22. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.04.015.
  51. American Academy of Pediatrics. Active and Passive Immunization. Red book: Report of committee on infectious diseases Kimberlin D, 31st ed. 2018. In: Kimberlin DW, Brady M, Jackson MA, Long SS, editors. Red book: 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2018; p. 547-57.
  52. Starr M. Paediatric travel medicine: Vaccines and medications. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75(6):1422-32. doi: 10.1111/bcp.12035.
  53. Vanadia P. Intervalo de administracion entre vacunas y otros productos inmunobiologicos. Manual de vacunas de America Latina ed. 2014 p. 47-53. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.
  54. McCann LJ. Should children under treatment for juvenile idiopathic arthritis receive flu vaccination? Vol. 92, Archives of Disease in Childhood 2007. p. 366-8. doi: 10.1136/adc.2006.112805.
  55. Morin M-P, Quach C, Fortin E, Chedeville G. Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. *Rheumatology* 2012; 51(11):2046-50. doi: 10.1093/rheumatology/kes175.
  56. Heijstek MW, Wulffraat NM. Response to: "Bivalent HPV vaccine safety depending on subtypes of juvenile idiopathic arthritis" by Dr Akioka. Vol. 73, Annals of the Rheumatic Diseases 2014; p. e76-e76. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206446.
  57. Villena R. Vacunas neumocócicas. In: Quezada A, Zenteno D, editors. Alergia e Inmunología Respiratoria. Primera edición Ed Mediterraneo 2013; p. 395-9.
  58. Villena R. Bcg 1948 – 2014: ¿la misma cepa? *Neumol Pediátrica* 2015; 10(4):189-93.
  59. Villena R. Vacunas no incluidas en el Programa Nacional de Inmunizaciones. In: Quezada A, editor. Pediatría ambulatoria. Primera. Santiago, Chile: Ed Mediterraneo 2011; p. 232-54.
  60. Tregnaghi P. Vacunación en el niño con calendario de vacunación incompleto. Manual de vacunas de America Latina ed. 2014; p. 572-8. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica.
  61. Villena R, Safadi MAP, Valenzuela MT, Torres JP, Finn A, O’Ryan M. Global epidemiology of serogroup B meningococcal disease and opportunities for prevention with novel recombinant protein vaccines. *Hum Vaccines Immunother* 2018; 14(5):1-16. doi: 10.1080/21645515.2018.1458175.