



Universidad de Valladolid



VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMATOLÓGICAS

Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública HCUV

Facultad de Medicina – Universidad de Valladolid



ANDREA DE LA CAL NÚÑEZ
RUTH ANEL CUADRILLERO
TUTORA: CRISTINA HERNÁN GARCÍA

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. Objetivos	6
3. MATERIAL Y MÉTODOS	7
3.1. Diseño del estudio y población	7
3.2. Criterios de exclusión	7
3.3. Variables recogidas	9
3.4. Determinaciones de laboratorio	9
3.5. Análisis estadístico	9
3.6. Aspectos éticos	10
4. RESULTADOS	
4.1. Características generales de la muestra	10
4.2. Análisis descriptivo de las vacunas administradas según protocolo de vacunación específico	11
5. DISCUSIÓN	13
6. CONCLUSIONES	18
7. BIBLIOGRAFÍA	19

1. RESUMEN

- **INTRODUCCIÓN:** las enfermedades inflamatorias articulares (EIA) , abarcan gran número de patología multiorgánica, que comparten en su mayoría, predisposición genética y los mecanismos inflamatorios. Entre ellas se encuentran la artritis reumatoide (AR), espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica. Por el riesgo infeccioso de estos pacientes y el tipo de tratamiento que requieren (tratamiento inmunomodulador), suponen una encrucijada terapéutica y deben ser objeto de prevención primaria de dichas infecciones.
- **OBJETIVOS:** evaluar las características generales y el cumplimiento de un calendario vacunal específico de pacientes con enfermedades reumatológicas, así como la tasa de respuesta de la vacuna de la hepatitis B con dosis doble (40 µgramos) en estos mismos y los factores que influyen en dicha respuesta.
- **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y analítico de los pacientes mayores de 18 años con enfermedades reumatológicas atendidos en la consulta específica de vacunación del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid desde Octubre de 2009 a Febrero de 2017. La vacunación frente a HB se realizó con vacuna recombinante (rDNA) dosis doble (40microgramos), i.m y pauta normal (0-1-6 meses). Se recogieron datos demográficos, clínicos y de laboratorio para analizar su influencia en la seroconversión. La respuesta protectora a la vacuna se determinó por una cantidad de anticuerpos anti-HBs >10 UI/ml. También se analizó la vacunación frente a Neumococo (VPN23 y VPN13), Meningococo C, *Haemophilus Influenzae* y Gripe.
- **RESULTADOS:** El estudio se hizo sobre 146 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Obteniéndose una respuesta protectora global frente a VHB de un 71,7% (43 pacientes). Tras el análisis bivalente el sexo femenino y una menor edad se determinaron como factores asociados a una mejor respuesta protectora a la vacunación frente a VHB. Respecto a la vacunación antineumocócica, se objetiva que un 69,9% fueron correctamente vacunados con VPN13 en primer lugar, tal como recomiendan

los últimos estudios, frente al 30,1% que lo fueron con VPN23 en primer lugar.

- **CONCLUSIONES:** La respuesta protectora global frente a la vacuna de la HB fue del 71%, inferior a la población sana pero superior a otros estudios realizados en pacientes con enfermedades reumatológicas. Además, sería deseable la implantación de un calendario vacunal adecuado a pacientes con enfermedades reumatológicas y en tratamiento con fármacos inmunomoduladores y terapias biológicas.

2. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias articulares (EIA) abarcan una serie de patologías que afectan a un gran número de sistemas y órganos, compartiendo, en la mayoría de los casos una predisposición genética y los mecanismos inflamatorios, que en su mayoría se debe a una alteración en la regulación del sistema de citoquinas.

La Artritis Reumatoide (AR) es una sinovitis crónica que afecta al 0,5% de la población adulta, de etiología desconocida, afectando de forma predominante a las articulaciones periféricas de manera simétrica y que provoca destrucción del cartílago, con erosiones óseas y deformidades articulares. En la gran mayoría de los casos, tiene un curso progresivo que provoca un deterioro funcional. La espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad crónica inflamatoria y sistémica que afecta predominantemente al esqueleto axial y entesis, su síntoma prínceps y guía es la sacroileitis. Esta enfermedad está asociada, en un 80-90% a la posesión de HLA-B27. En su patogenia, es importante el papel del TNF- α y células Th-17 y sus citocinas, hecho importante a la hora del manejo del tratamiento. Por último, la artritis psoriásica, es una enfermedad inflamatoria articular crónica que aparece en un 5 - 30% de los pacientes con psoriasis, generalmente tras el debut de la clínica cutánea. La patogénesis viene determinada por la acción de los linfocitos Th-1, Th-17 y sus citosinas TNF- α e IL-17.

Por todo esto, las estrategias terapéuticas empleadas en su tratamiento son similares en todas ellas y se basan, además de en una adecuada rehabilitación y cambios en los hábitos de vida, en fármacos que actúan en determinados

puntos de la cascada inflamatoria y/o sistema inmune. El tratamiento debe ir encaminado a reducir al máximo la actividad inflamatoria de la enfermedad, disminuir la progresión de la lesión estructural articular y las consecuencias que ésta provoca. Aunque hay evidencia de alivio sintomático con el empleo de AINES, los fármacos que realmente han demostrado en estudios controlados tener una capacidad para frenar o detener la progresión de la enfermedad, son los FAME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), entre los que podemos destacar por su especial rapidez de acción y eficacia el Metotrexato (fármaco de elección en la mayoría de los casos), la Sulfasalazina y la Leflunomida. En los últimos tiempos, uno de los mayores avances terapéuticos en este campo ha sido la demostración de que, un abordaje terapéutico precoz de la AR con FAME ofrece un mayor número de posibilidades de modificar el curso de la enfermedad y mejorar su pronóstico. Estos pueden emplearse en uso concomitante con AINES y/o corticoides como base del tratamiento sintomático.(1,2)

Por ello, actualmente, los principios básicos del tratamiento de la AR se apoyan en un diagnóstico precoz y un tratamiento intensivo que permita llegar a alcanzar los mayores beneficios en un tiempo razonablemente corto.

Hoy en día, queda bien establecida la eficacia de los agentes biológicos ya que, estos son especialmente útiles y son los de mayor impacto sobre el manejo clínico y el pronóstico de este grupo de enfermedades, disminuyendo la discapacidad y el deterioro articular, pero provocando sin embargo, un aumento en el riesgo infeccioso, debido a su efecto sobre la respuesta inmune. Se trata de sustancias dirigidas selectivamente, contra las citocinas implicadas en la patogénesis de dichas enfermedades. Entre ellos cabe destacar algunos anti-TNF como el Adalimumab, Infliximab o Etanercept y otros con otras acciones como el Anakinra o Rituximab. (1)

El aumento del riesgo infeccioso en estos enfermos, se debe principalmente a dos motivos:

- Alteraciones de la respuesta inmune implícitas en la enfermedad.
- El tratamiento con fármacos que actúa sobre dicha respuesta, especialmente, las nuevas terapias biológicas.(3)

Como cabe esperar, debido a la alteración inmunológica que sufren los pacientes con EIA y en especial, aquellos tratados con inmunoterapia, tienen un riesgo incrementado de sufrir complicaciones relacionadas con algunas enfermedades inmunoprevenibles(4) como son:

- La Gripe, enfermedad que provoca un 4,7-7,5% de mortalidad en pacientes con enfermedades reumatológicas que no están vacunados, frente al 0,8% de mortalidad que existe en pacientes sanos. Además, en AR, la mayoría de estudios que valoran la eficacia de la vacuna antigripal muestran resultados similares a controles sanos. En el caso de esta vacuna, tanto los FAME como los Anti-TNF, empleados en monoterapia, no interfieren en la respuesta vacunal, sin embargo, el empleo conjunto de Anti-TNF y MTX, sí muestra una reducción de la respuesta.(5)
- En el caso del neumococo, la vacuna muestra una menor respuesta en AR, con o sin tratamiento aunque no existe una respuesta estandarizada. Además, está demostrado que los pacientes con AR tratados con MTX en monoterapia o combinados con Anti-TNF muestran una peor respuesta a dicha vacuna. En el caso de la vacuna antineumocócica 23-valente en EIA las tasas de respuesta varían en función de la combinación terapéutica empleada, desde el 45% en tratados con inmunosupresores junto a Anti-TNF hasta el 80% en el caso de EC sin inmunosupresores ($p=0,001$)(6,7)
- La vacuna de la Hepatitis B muestra peor respuesta en estos pacientes que en población general, también se objetiva una peor respuesta en pacientes tratados con Anti-TNF en monoterapia y en combinación de éste con MTX, además, un 62% de los pacientes respondedores a la vacuna se negativizan en 1 año, sobre todo en aquellos en tratamiento con Anti-TNF (RR=3,3) (8)

Por todo ello, sería beneficioso el diseño de un calendario vacunal adaptado a las necesidades individuales de estos pacientes. Esto es importante, no solo por la reducción del riesgo de contraer infecciones, sino también, por el reducido empleo que se hace de las vacunas en dichos colectivos. Las principales causas que pueden motivar este uso reducido podrían ser una pobre conciencia sobre el riesgo infeccioso, y las dudas suscitadas acerca de la seguridad y eficacia de dichas vacunas en este grupo de pacientes.(9)

Por otro lado, la incertidumbre de que la vacuna pueda provocar un rebrote de la enfermedad de base, favorece la infrautilización de las mismas en dichos pacientes pese a la evidencia clínica que muestra que no provoca alteraciones clínicas y/o de parámetros de laboratorio.

Se recomienda, previo a la introducción de la medicación inmunomoduladora, comprobar el estado de inmunidad de los pacientes con EIA, teniendo en cuenta, que este sería el momento perfecto para comenzar con la introducción del citado calendario vacunal individualizado, ya que, en este momento, no están contraindicadas las vacunas vivas, y la capacidad inmunógena de las vacunas inactivadas es óptima y muy similar a que ofrecen en la población sana.(10)

Globalmente, tanto por la propia enfermedad como debido al empleo de la medicación, se considera que los pacientes con AR padecen un RR de contraer infecciones en torno a 1,5-1,7 veces mayor que la población general, y hablando de infecciones graves, en pacientes tratados con esteroides, dicho riesgo puede incrementarse hasta ser 4,0-7,6 veces mayor. (11)

La convivencia de una infección vírica en el contexto de un paciente reumatológico, plantea, a veces, una encrucijada diagnóstica ya que, una infección vírica puede presentar manifestaciones reumatológicas. Por ello, es importante un seguimiento estrecho por parte, tanto del profesional de atención primaria como de atención especializada, para asegurar una adecuada profilaxis de dichas enfermedades inmunoprevenibles.

2.1 OBJETIVOS

- Evaluar las características generales y tratamiento específico de pacientes con enfermedades reumatológicas atendidos en las consultas de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.
- Evaluar el grado de cumplimiento del calendario vacunal del adulto específico para pacientes con enfermedades reumatológicas atendidos en las consultas de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

- Estudiar la tasa de respuesta a las vacuna frente a Hepatitis B con dosis doble (40µg) con pauta normal (0-1-6 meses) y los posibles factores asociados a la respuesta vacunal.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y POBLACIÓN.

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y analítico de 146 pacientes con enfermedades reumatológicas atendidos en la consulta específica de vacunación del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se incluyen pacientes mayores de 18 años remitidos desde el Servicio de Reumatología para completar su calendario vacunal en el periodo comprendido desde octubre del 2009 y febrero del 2017. Los datos se obtuvieron de la historia clínica hospitalaria, tanto del Servicio de preventiva como del Servicio de Reumatología.

En el estudio se incluyen todos los pacientes que cumplan las siguientes condiciones:

- Diagnosticados de enfermedades reumatológicas y/o en tratamiento con terapias inmunosupresoras, Metotrexato, terapia biológica y/o inmunosupresores de mantenimiento independientemente del fármaco y dosis.
- Que hayan sido sometidos a algún tipo de protocolo de vacunación específico.
- Que presenten un control de anticuerpos anti-HBs anterior a la vacunación con resultado negativo y control anti-HBs posterior a la vacunación (entre 1 y 3 meses).

3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes con alergias a algún componente de las vacunas contempladas en el protocolo u otra contraindicación, antecedentes de hepatitis B pasada y embarazo.

Todos los pacientes fueron vacunados según el protocolo vigente en el servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del hospital basadas en las recomendaciones de diferentes organismos internacionales y diferentes sociedades científicas, que se especifica a continuación (**ver tabla I del anexo(4)**):

Vacunas indicadas. Las vacunas inactivadas, las polisacáridas y los toxoides se pueden administrar sin problemas de seguridad en estos pacientes, pero la respuesta inmune puede ser menor que la alcanzada en personas sanas. Estas vacunas se administrarán teniendo en cuenta en todos los casos la situación inmunitaria y la necesidad de vacunación. En este grupo se incluyen las vacunas siguientes:

- **dT/dTpa:** vacuna de toxoides frente tétanos difteria. 1 dosis.
- **Hib.** Vacuna conjugada frente a Haemophilus influenzae. 1 dosis.
- **Hepatitis B:** vacuna recombinante (rDNA) a dosis doble (40 microgramos) intramuscular con una pauta normal 0-1-6 meses. Los pacientes que fueron no respondedores (AcHBs<10 UI/ml) en un primer ciclo de vacunación, se les administró con un segundo ciclo de vacunación.
- **Hepatitis A:** vacuna frente a hepatitis A. Dosis: 2, (pauta 0-1 meses). Antes de la administración de la vacuna de hepatitis A, se recomienda realizar cribado serológico (determinación de Ig G) a los pacientes mayores de 40 años. Los menores de esta edad pueden vacunarse sin estudio serológico previo.
- Vacuna **Antimeningocócica C** y **antimeningocócica tetravalente** (ACYW135) conjugadas. 1 dosis.
- Vacuna **antineumocócica 13v** conjugada (1 dosis) y en los casos necesarios **Antineumocócica 23-v** posteriormente (mínimo 2 meses de la vacuna 13v) (ver recomendaciones específicas en **tabla II del anexo(5)**)
- **Antigripal:** en Campaña vacunal. Se utilizó en cada caso la vacuna disponible por parte de Salud Pública.

Vacunas contraindicadas. Las vacunas atenuadas están contraindicadas en general en estos pacientes con tratamiento inmunosupresor. Dentro de este grupo se incluyen: Triple vírica, Varicela, BCG y Herpes zoster.

3.3 VARIABLES RECOGIDAS

Las variables recogidas han sido:

- A. Datos sociodemográficos:** edad, sexo.
- B. Enfermedad inflamatoria articular:** Fecha de diagnóstico, años de enfermedad, comienzo de tratamiento, años tratados y tipo de tratamiento recibido, especificando tipo de tratamiento inmunosupresor.
- C. Vacunación:** Momento y tipo de vacunación, tipo de vacuna, número de ciclos, fecha de vacunación, serología previa, nivel de anticuerpo anti-HBs pre y post vacunación considerándose respondedores aquellos pacientes que presenten Ac HBs > 10 UI/mL según criterios de la OMS (12)

3.4 DETERMINACIONES DE LABORATORIO

A todos los pacientes se les realizó un control serológico previo con anticuerpos anti-HBS, AcHBc, AgHBs, IgG VHA, IgG varicela, IgG sarampión, rubeola y parotiditis. Además, se les realizó una analítica de sangre para un control de Ac HBs entre 1 y 3 meses posteriores a la vacunación frente a hepatitis B.

3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el análisis descriptivo, se realizaron: medias y desviaciones típicas o medianas y rangos intercuartílicos para las variables cuantitativas. Para variables categóricas se aportan n y porcentaje.

En el análisis de la respuesta específica a la vacuna frente a hepatitis B, se realizó un análisis bivariante utilizando la prueba de Chi-Cuadrado para la búsqueda de asociación entre variables categóricas y la prueba T-Student para variables categóricas con variables continuas. Se considera nivel de significación estadística $p < 0.05$

La base de datos fue aportada por el Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. El análisis estadístico descriptivo e inferencial fue realizado usando el paquete estadístico SPSS 23 (SPSS Software Inc., Chicago, Illinois, EEUU).

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizará de acuerdo con la declaración de Helsinki y la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal así como la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

Para la obtención de los datos, se pidió consentimiento informado verbal a los pacientes para la inclusión en el estudio, extracción de sangre y la vacunación, de acuerdo con la práctica clínica habitual.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

En los datos contenidos en la **tabla III** se observa una muestra de 146 pacientes diagnosticados de varias enfermedades reumatológicas atendidos en el servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, con una edad media de 52 años, predominantemente mujeres con un 54,8% Vs 45,2%. La enfermedad predominantemente diagnosticada fue la AR con una frecuencia del 52,1%, seguido de espondilitis anquilosante (20,5%) y Artritis psoriásica (19,9%).

Los pacientes incluidos en el estudio, fueron tratados con diferentes estrategias terapéuticas, de las cuales, la mayoría pertenecen al grupo de las terapias biológicas (40,4%), seguido por una asociación de TB+MTX (35,6%) y a continuación, el MTX en monoterapia (12,3%) y corticoides (3,4%), estos también en monoterapia. Dentro de los mencionados tratamientos biológicos, el más frecuentemente empleado fue el Etanercept (33,6%), seguido de Adalimumab-Golimubab-Certolizumab (21,2%) y, con menores frecuencias,

Leflunomida-ac.Micofenólico (11,6%),Infliximab-Rituximab (7,5%) y Tocilizumab-Ustekinumab (1,4%).

La mediana de años tratados hasta el momento de la vacunación fueron 3 años (RI 2-7) y la mediana de la duración de la enfermedad hasta el momento de curación de la misma fueron 4 años (RI 2-14).

Respecto al momento de la vacunación, solo el 16,4% fueron vacunados previamente a la terapia biológica.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES	TOTAL (%)
Edad media (DE, años)	52 (15,66)
Sexo	
Varones	66 (45,2%)
Mujeres	80 (54,8%)
Motivo de consulta	
AR	76 (52,1%)
Espondilitis Anquilosante	30 (20,5%)
Artritis psoriásica	29 (19,9%)
LES	5 (3,4%)
Otros	6 (4,1%)
Tratamiento específico	134 (91,8%)
MTX	18 (12,3%)
TB	59 (40,4%)
Corticoides	5 (3,4%)
MTX + TB	52 (35,6%)
Momento de la vacunación	144 (98,6%)
Previo a TB	24 (16,4%)
Durante TB	120 (82,2%)
Años tratados hasta vacunación (mediana , IQ)	3 (2, 7)
Duración de la enfermedad (mediana , IQ)	4 (2, 14)

Tabla III: características generales de los pacientes

4.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LAS VACUNAS ADMINISTRADAS SEGÚN PROTOCOLO DE VACUNACIÓN ESPECÍFICO:

En base a los datos presentes en la **Tabla IV del anexo**, se observa que:

Del total de la muestra, el 87,7% fueron vacunados con vacuna frente a Haemphilus influenzae (Hiberix®), el 69,9% recibió la vacuna frente a la gripe en campaña vacunal. En el caso de las vacunas frente a virus de la hepatitis B (VHB) fueron vacunados el 47,3%; 45,2% lo fueron contra el meningococo C, 21,9% frente a Td y un 17,8% frente a virus de la hepatitis A (VHA).

Se observa además, que el 99,3% estaba vacunado frente a neumococo. Considerando las diferentes vacunas antineumocócicas existentes, el 69,9% fueron vacunados frente a frente al neumococo en primer lugar con Vacuna antineumocócica 13 valente conjugada (Prevenar®) frente al 30,1% que fueron vacunados con vacuna antineumocócica 23 valente polisacárida (Pneumovax®) en primer lugar.

Del total de la muestra de pacientes, 69 personas necesitaron ser vacunadas contra virus de la hepatitis B (VHB), el resto no fueron vacunados frente a la misma por motivos diversos entre los que se incluyen: VHB pasada, vacunación previa, o negativa del paciente. Dos personas tenían VHB previamente.

Respecto a las pautas vacunales, se vacunó a toda la muestra con vacunación de dosis doble (VHB Vax-pro® 40 mg). En base a esto, un 85,5% de la muestra, fue vacunada con una pauta normal (0,1,6), 3 personas (4,3%) fueron vacunadas con pauta rápida (0-1-2-6-12 meses) y 1 persona (1,4%) lo fue con pauta ultra-rápida (ver **Gráfico I del anexo**)

Respecto a los ciclos de vacunación de VHB, el 70,1% de la muestra recibió un solo ciclo, el 14,9% recibió dos ciclos completos de vacunación y a continuación, un 6% recibió un ciclo completo más una dosis de recuerdo y, finalmente, un 9% únicamente recibió una dosis de recuerdo (ver **Gráfico II del anexo**)

Como se observa en la **tabla V** y considerando que se entiende por paciente respondedor, a aquel con Ac-antiHBs > 10 UI/mL, la respuesta protectora global a la vacunación frente a VHB fue de 71,7%.

Se observa que la media de edad de las personas respondedoras fue de 49,05 años frente a los 61,82 años de los pacientes no respondedores con un P valor de 0,01 y un IC del 95% (5,20-20,35). Respecto al sexo, el resultado es estadísticamente significativo, siendo la respuesta en las mujeres, mayor que en los hombres (54,8% y 45,2% respectivamente) con un grado de significación de P 0,029.

En cuanto a la respuesta vacunal en base al tratamiento específico empleado en los pacientes, en los pacientes tratados con MTX+TB fue 52,0% frente a la elevada respuesta observada en los pacientes tratados en monoterapia con MTX ó TB (87,5% y 87,0% respectivamente), observándose un P valor en estos resultados de 0,034.

Por el contrario, en la comparación de la variable principal a estudio con las variables: motivo de consulta (AR, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, LES y otros), momento de vacunación (previo y durante tratamiento), años tratados hasta la vacunación y años de duración de la enfermedad hasta el momento de vacunación, los resultados no fueron estadísticamente significativos ($P > 0,05$)

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES	Ac HBs > 10 UI/mL	Ac HBs < 10 UI/mL	P valor
Edad media (años)	49,05	61,82	0,01
Sexo			
Varones	17 (39,5%)	12 (70,6%)	0,029
Mujeres	26 (60,5%)	5 (29,4%)	
Motivo de consulta			
AR	24 (55,8%)	11 (64,7%)	0,312
Espondilitis Anquilosante	10 (23,3%)	2 (11,8%)	
Artritis psoriásica	9 (20,9%)	3 (17,6%)	
Otros	0 (0,0%)	1 (5,9%)	
Tratamiento específico			
MTX	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0,034
TB	20 (87,0%)	3 (13,0%)	
Corticoides	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
MTX + TB	13 (52,0%)	12 (48,0%)	
Momento de la vacunación			
Previo a TB	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0,352
Durante TB	37 (69,8%)	16 (30,2%)	
Años tratados hasta vacunación (media)	4,76	3,41	0,253
Duración de la enfermedad (media)	10,65	12,82	0,374
Ciclos de vacunación			
1 ciclo	35 (87,5%)	5 (12,5%)	<0,001
1 ciclo + 1 recuerdo	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
2 ciclos	0 (0,0%)	10 (100,0%)	
Recuerdo	6 (100,0%)	0 (0,0%)	

Tabla V: respondedores a vacuna VHB

5. DISCUSIÓN

El objetivo principal de este trabajo es realizar un análisis de la respuesta a un calendario vacunal del adulto, basado en las diferentes propuestas de protocolos oficiales de vacunación (MSPSI en España) y protocolos propuestos por las diferentes sociedades de impacto (EULAR, OECC, CDC, FAP y SER) y,

en función de las necesidades individuales del paciente con enfermedades reumatológicas tratados con terapias biológicas. Dentro del mismo, se incluyen las vacunas de hepatitis B con dosis doble (40 microgramos), Virus de la hepatitis A, vacuna de la gripe, antineumocócica, meningitis, *Haemophilus influenzae* y Td.

Según la Sociedad Española de Reumatología, se recomienda el uso de las vacunas habituales en estos pacientes, siempre evitando aquellas vacunas de virus vivos atenuados. También se ha demostrado la eficacia del abordaje, mediante vacunas para reducir el riesgo de infecciones. De acuerdo a lo expuesto en la literatura sobre este tema, queda demostrado que el riesgo de infección en estos pacientes, no sólo por la propia enfermedad sino, por el empleo de medicación inmunosupresora, es mucho mayor que en población general. Se obtienen datos que muestran que hay un RR de 1,5-1,7 veces mayor de adquirir una infección en estos pacientes respecto a la población general. (11,13)

Además, la importancia de la prevención de infecciones mediante el uso de vacunación específica, también recae en una disminución de los costes derivados del tratamiento de las mismas, siendo estos, en gran parte de los casos muy superiores a los derivados del gasto que suponen las vacunas. Por tanto, evitar este tipo de infecciones mediante la prevención resultaría en un aumento de la eficiencia en el empleo de los recursos.

Según una revisión publicada en la revista de reumatología clínica, se demuestra que, en contra del temor de los pacientes, la administración de vacunas frente a Neumococo, virus *Influenzae* y Hepatitis B, no empeoran la actividad de la enfermedad reumatológica.(10)

En la literatura revisada, encontramos un estudio sobre vacunas y actividades preventivas en pacientes con artritis inflamatorias publicado en 2013 (11) donde se expone que los pacientes con artritis inflamatorias deberían vacunarse frente a la hepatitis B, pudiendo ser momentos adecuados tanto el diagnóstico como el inicio de un tratamiento inmunosupresor (especialmente anti-TNF) y frente a la gripe de forma anual.

En una revisión realizada por Begazo et al publicada en 2013(3), encontramos que según las recomendaciones EULAR(14) se aconseja administrar la vacuna contra virus influenza con un grado de recomendación A y las de neumococo y hepatitis B con un grado de recomendación B. En general, las vacunas inactivadas pueden ser administradas en pacientes que ya están en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad convencionales, como Metotrexato (MTX) o biológicos, aunque se señala que idealmente deberían administrarse antes de iniciar el tratamiento con depletores de células B (rituximab), ya que se ha observado que provocan una disminución de la respuesta inmune frente a las vacunas. Por otro lado las vacunas con microorganismos vivos pueden ocasionar infecciones severas o diseminadas en pacientes inmunodeprimidos. EULAR recomienda de forma general evitar el uso de este tipo de vacunas en pacientes inmunodeprimidos. (14,15)

Nuestro estudio revela, que ningún paciente fue vacunado ni previa, ni durante el tratamiento con vacunas vivas, sin embargo, y de acuerdo a las recomendaciones de las distintas sociedades, casi la totalidad de la muestra fue vacunada contra *Haemophilus Influenzae* (87,7%), Meningococo C (45,2%), Gripe según campaña anual (69,9%), Neumococo y con porcentajes menores, VHA y Td según las necesidades inmunológicas y epidemiológicas de cada paciente.

Por otro lado, teniendo en cuenta que la neumonía, fundamentalmente por *Streptococo pneumoniae*, es una de las principales causas de muerte por enfermedades infecciosas, que unido a la comorbilidad, hace que nos encontremos ante una población especialmente vulnerable, es recomendable también vacunar frente al neumococo. Sin embargo, en la práctica y según lo que se expone en diferentes artículos y revisiones, se cree que, mientras la vacuna antigripal era y sigue siendo empleada de manera sistemática en estos pacientes, la vacuna antineumocócica era recomendada y usada de manera irregular(11,14,15)

Respecto a ésta última vacuna, es importante recalcar que la forma polisacárida (VNP23), empleada en mayores de 2 años de edad es la que más serotipos incluye, pero presenta limitaciones: no genera memoria inmunitaria, los niveles de anticuerpos disminuyen con el tiempo, provoca un fenómeno de

tolerancia inmunitaria y ha mostrado una limitada efectividad vacunal en grupos de riesgo. Por el contrario, la vacuna conjugada (VNC13) puede emplearse en cualquier edad a partir de las 6 semanas de vida, generando memoria inmunitaria, una respuesta inmunitaria más potente que la polisacárida (VNP23). Entre las limitaciones se encuentran el menor número de serotipos incluidos

Las 18 Sociedades Científicas firmantes del “consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base” elaborado en 2017 consideran que los adultos de 65 años o más y aquellos con las patologías de base recogidas en el mismo, deberían vacunarse frente a neumococo y recibir, preferentemente, al menos, 1 dosis de VNC13 que se administrará siempre antes que VNP23 con un intervalo mínimo de 8 semanas (óptimo de 1 año) en aquellos casos en los que la revacunación con ésta última esté también indicada. Entre otros grupos de riesgo este comité consideró susceptibles de vacunación los sujetos con tratamiento quimioterápico o inmunosupresor y enfermedad reumatológica inflamatoria autoinmune.

En nuestro estudio, casi la totalidad de la muestra (99,3%) estaba vacunada frente a neumococo. Respecto a dicha vacuna y teniendo como referencia dicho consenso, en nuestra muestra se observa que el 69,9% de los pacientes de la muestra fue vacunado correctamente, empleando en primer lugar la vacuna 13 valente (VNP13) frente a un 30,1% de los casos que fue vacunado en primer lugar con la vacuna polisacárida 23 valente. Esto es debido a diversos motivos, entre los que se incluyen que los pacientes estuvieran vacunados con la vacuna 23 valentes previamente a la entrada en vigor de las recomendaciones anteriormente expuestas o que estuvieran vacunados con 23 valente en atención primaria atendiendo al criterio edad y no patología de riesgo. Es por esto que el consenso anteriormente citado tiene entre sus objetivos, mejorar la formación y respuesta del profesional sanitario ante una evidencia en la protección frente a la enfermedad neumocócica invasora y la neumonía neumocócica que no siempre es aplicada en la práctica clínica.(7)

En relación a la respuesta vacunal de la Hepatitis B, se considera un resultado positivo, según criterio de la OMS, aquel con un título de anticuerpo mayor de 10 UI/ml. Respecto a esto, en un artículo publicado por Elkayam et

al(12), la seroconversión se alcanzó en 15/22 (68%) de los pacientes con AR, siendo menor a la esperada en población de adultos sanos (85%). En nuestra muestra, las seroconversión fue de un 71,7% (43 pacientes), también por debajo de la respuesta que se obtiene en la población general (85%)

En nuestra muestra, respecto al porcentaje de respondedores frente a la vacuna de la hepatitis B, hallamos además, que el número de respondedores es notablemente mayor en el caso de las mujeres con un porcentaje del 60,5% frente al 39,5% que responden en el caso de los varones, encontrando un P valor estadísticamente significativo (0,029), por lo que en nuestra muestra, el sexo influye en la respuesta frente a dicha vacuna. También se arrojan resultados estadísticamente significativos con respecto a la edad en que son vacunados, siendo la media de edad en los respondedores mucho menor (49,05 años) que en el caso de aquellos que no responden (61,82 años), pudiendo concluir también que ser más joven supone una ventaja respecto a la vacunación, obteniendo mayores tasas de respuesta cuanto menor edad.

Con respecto al tratamiento, tanto el Metotrexato, como la terapia biológica, ambos en monoterapia, no afectó de forma sensible a la inmunogenicidad de la vacuna(10), en nuestro caso, incluso este porcentaje es mayor que en la población general (87,5% y 87,0% respectivamente) sin embargo, se ha comprobado que ambas en combinación, reducen significativamente el porcentaje de respondedores a la vacuna, siendo en nuestro caso de un 52,0%.

En otro estudio realizado por el grupo de Elkayam et al se evaluó la eficacia de la vacunación contra la hepatitis B. En este estudio de cohorte se incluyeron 44 pacientes con AR; 22 de ellos recibieron 3 dosis de la vacuna recombinante VHB, y los otros 22 se estudiaron como controles. Durante el período de observación de 7 meses la vacuna no produjo efectos adversos importantes y no estuvo asociada con empeoramiento de ningún parámetro clínico o de laboratorio de actividad de la enfermedad. La seroconversión (títulos de anticuerpos > 10 UI/l tras la vacunación) se alcanzó en 15/22 (68%) pacientes con AR, y fue menor a la esperada en la población de adultos sanos (85%).(12)

En base a esto, observamos que en nuestra muestra, se obtuvo un porcentaje de vacunación previo a la terapia biológica de tan sólo el 16,4% de los pacientes, frente a un 82,2% de la muestra que fueron vacunados durante el tratamiento. Además, observamos que la tasa de respondedores en función del momento de vacunación, en el caso de la Hepatitis B, fue sensiblemente mayor en aquellos casos que fueron vacunados previo al comienzo de la terapia (85,7%), sin embargo, el grueso de los pacientes de la muestra (53 pacientes), fueron vacunados tras el comienzo del tratamiento, obteniendo una tasa de respuesta elevada, aunque menor que en el caso anterior (69,8% de respondedores).

Sin embargo, a pesar de que las vacunas han demostrado ser eficaces en este grupo de pacientes inmunodeprimidos, son una medida hoy en día poco utilizada, limitándose su uso a tan solo un 40% de los casos. Esto es debido principalmente a la falta de concienciación del profesional sanitario y a la desconfianza que han suscitado las vacunas en lo que a su seguridad y eficacia respecta. (10)

Por todo esto, sería importante la realización de un calendario vacunal del adulto, adaptado a estos pacientes y a sus necesidades, en función de la patología. Para ello, creemos importante la coordinación de un equipo multidisciplinar que englobe las especialidades, en nuestro caso, de médicos reumatólogos y preventivistas, en estrecha relación con los médicos de atención primaria, intentando conseguir la mayor sensibilización con la importancia de la prevención de infecciones en pacientes de riesgo, como lo son aquellos que se encuentran en tratamiento con fármacos inmunosupresores.

6. CONCLUSIONES

- Los pacientes incluidos en los programas de vacunación específica por patología reumatológica están correctamente vacunados según las necesidades individuales de cada paciente, así el 69,9% (102 pacientes) está vacunado de gripe y el 87,7% (128 pacientes) de *Haemophilus influenzae*.
- Casi la totalidad de la muestra esta vacunada frente a neumococo (99,3%), no obstante, a pesar de las últimas recomendaciones por parte de las

sociedades de alto impacto acerca de la vacuna antineumocócica, que aconsejan vacunar en primer lugar con VPN13, en la muestra se observó, que tan solo el 69,9% de los pacientes incluidos cumplían con dicha pauta vacunal.

- La respuesta protectora global frente a la vacuna de la HB fue del 71%, inferior a la población sana pero superior a otros estudios realizados en pacientes con enfermedades reumatológicas.
- Los pacientes más jóvenes (49,05 años respondedores vs 69,8 años no respondedores) y el sexo femenino se asocian a una mejor respuesta a la vacuna frente al virus de la Hepatitis B, con mayor número de respondedores.
- El tipo de tratamiento influye de manera significativa en la respuesta vacunal frente al virus de la Hepatitis B, respondiendo peor, aquellos tratados con terapia combinada de MTX+TB con un 52,0% frente a un 87,5% en el caso del MTX en monoterapia y un 87,0% con TB, también en monoterapia. Además, la respuesta a dicha vacuna en los pacientes tratados con terapias de MTX y TB en monoterapia de nuestra muestra, es ligeramente mayor a la esperada para la población general 85%.
- Es deseable la implantación de un calendario vacunal adecuado a pacientes con enfermedades reumatológicas y en tratamiento con fármacos inmunomoduladores y terapias biológicas. Para ello, es necesaria una adecuada coordinación de los servicios especializados con atención primaria.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Sanmartí R, García-Rodríguez S, Álvaro-Gracia JM, Andreu JL, Balsa A, Cáliz R, et al. Actualización 2014 del Documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en la artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. septiembre de 2015;11(5):279-94.
2. McMahan ZH, Bingham CO. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 23 de diciembre de 2014;16(6):506.
3. Begazo Cruz AG. Inmunización y quimioprofilaxis en pacientes con artritis reumatoide. *Semin Fund Esp Reumatol*. abril de 2013;14(2):36-42.
4. Vacunación de pacientes adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias de origen autoinmune (EIA) Documento de Consenso de la Sociedad Valenciana de

Reumatología (SVR) y de la Sociedad Valenciana de Medicina Preventiva y Salud Pública (SVMPSP) (PDF Download Available) [Internet]. ResearchGate. [citado 27 de mayo de 2017]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/264787707_Vacunacion_de_pacientes_adultos_con_enfermedades_reumaticas_inflamatorias_de_origen_autoinmune_EIA_Documento_de_Consenso_de_la_Sociedad_Valenciana_de_Reumatologia_SVR_y_de_la_Sociedad_Valenciana_de_Me

5. EBSCOhost | 122027390 | Consenso sobre la vacunación anti-neumocócica en el adulto por riesgo de edad y patología de base. Actualización 2017. [Internet]. [citado 27 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://web.b.ebscohost.com/abstract?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=02143429&AN=122027390&h=scoR3MIChNLhk7qUbHQPWCbcujKL%2fXjomVwAKCrU2TdAaJhJuRkfg6%2b389Eqwe4dk18%2fQhriDiXhIXDCZ5Qw4A%3d%3d&crl=c&resultNs=AdminWebAuth&resultLocal=ErrCrlNotAuth&crlhashurl=login.aspx%3fdirect%3dtrue%26profile%3dehost%26scope%3dsite%26authtype%3dcrawler%26jrnl%3d02143429%26AN%3d122027390>

6. Hernández-García I, Escribano Hernández A. Vacuna frente al neumococo en pacientes con artritis reumatoide. *Reumatol Clínica*. 1 de julio de 2012;8(4):229.

7. Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, Harris H, Galloway J. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord*. 4 de agosto de 2016;17:322.

8. Cabrera Villalba SR, Victoria Hernández Miguel M, Sanmartí Sala R. ¿Cómo manejar al paciente con artritis reumatoide y serología virus de hepatitis B, hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana? *Reumatol Clínica*. mayo de 2011;7(3):203-7.

9. Liang Y, Meng F-Y, Pan H-F, Ye D-Q. A literature review on the patients with autoimmune diseases following vaccination against infections. *Hum Vaccines Immunother*. 2015;11(9):2274-80.

10. López G, Carmen B, Compain N, Victoria M, Navarro Sarabia F. Vacunas y quimioprofilaxis en artritis reumatoide: ¿podría plantearse un calendario de vacunación? *Reumatol Clínica*. 1 de noviembre de 2011;7(6):412-6.

11. Casals-Sánchez JL, Casals Vázquez C, Vázquez Sánchez MÁ, Giménez Basallote S. Vacunas y actividades preventivas en pacientes con artritis inflamatorias. *SEMERGEN - Med Fam*. octubre de 2013;39(7):382-5.

12. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* julio de 2002;61(7):623-5.
13. Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al. Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 1 de marzo de 2013;65(3):353-61.
14. Assen S van, 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.* 1 de marzo de 2011;70(3):414-22.
15. van Assen S, Bijl M. Immunization of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (the EULAR recommendations). *Lupus.* febrero de 2012;21(2):162-7.

ANEXO

ANEXO I: Tabla I: recomendaciones vacunales(4)

VACUNA	TIPO DE VACUNA	PAUTA VACUNAL	NÚMERO DE DOSIS	¿INDICADA?	RECOMENDACIONES				
					CDC	SER	OECC	FAP	EULAR
TD, Tdtpa	Inactivada	Única dosis	1	SI	Si	Posible	Si	Si	Si
Neumococo	Inactivada	Conjugada 13 valente Polisacárida 23 valente	1 dosis (13v) 2 dosis (23v)	SÍ	Si	Si	Si	*	Sí
Haemophilus influenzae B	Inactivada	Única dosis	1	SÍ	Si	*	*	*	Posible
Gripe	Inactivada	1 dosis/año	1/año	SÍ	Si	Si	Si	Si	Si
VPH	Inactivada	0-2-6 m (tetavalente) y 0-1-6 m (bivalente)	3	Según criterio y necesidad	*	Posible	Si	*	Si
VHB	Inactivada	0-1-6 meses	3	SÍ	Si	Si	*	*	Posible
VHA	Inactivada	1-6/12 meses	2		*	Posible	*	*	Posible
Meningitis C o tetavalente	Inactivada	1 dosis	1	Según criterio y necesidad	Si	Posible	*	*	Posible
Herpes zoster	Atenuada	Única dosis	1	NO	*	*	*	*	Posible
Triple vírica	Atenuada	0-1 mes	2	NO	Si	Si	Si	Si	Si
Varicela	Atenuada	12m-3 años	2	NO	Si*	X	Si*	*	X

ANEXO II: Recomendaciones de vacunación antineumocócica (5)

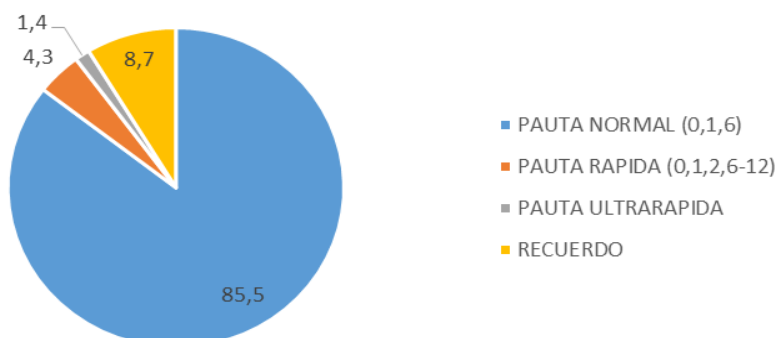
RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN EN EL ADULTO CON PATOLOGÍA DE BASE		
	NO VACUNADOS PREVIAMENTE	PREVIAMENTE VACUNADOS CON VNP23 (≥ 1 AÑO)
-INMUNODEPRIMIDOS -FÍSTULAS DEL LCR -IMPLANTES COCLEARES -ASPLENIA ANATÓMICA O FUNCIONAL -EDAD ≥65 AÑOS	VNC13 → VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas y óptimo de 1 año)	VNC13 Revacunación con VNP23 sí ≥5 años de la 1ª dosis
-INMUNOCOMPETENTES DE CUALQUIER EDAD CON OTRAS PATOLOGÍAS DE BASE O FACTORES DE RIESGO	VNC13	

ANEXO III: Tabla IV: vacunación en EIA

TABLA DE VACUNACIÓN EN EIA	TOTAL (%)
Vacuna frente a Haemphilus influenzae (HIBERIX®)	128 (87,7%)
Virus de la Hepatitis A (VHA)	26 (17,8%)
Virus de la Hepatitis B (VHB)	69 (47,3%)
Gripe	102 (69,9%)
Td	32 (21,9%)
Meningococo C	66 (45,2%)
VACUNADOS NEUMOCOCO	145 (99,3%)
Vacuna antineumocócica 13 valente conjugada (Prevenar®) en primer lugar	102 (69,9%)
Vacuna antineumocócica 13 valente conjugada (Prevenar®) en segundo lugar	42 (28,8%)
Vacuna antineumocócica 23 valente polisacárida (Pneumovax®) en primer lugar	44 (30,1%)
Vacuna antineumocócica 23 valente polisacárida (Pneumovax®) en segundo lugar	48 (32,9%)

ANEXO IV: Gráfico I: pauta vacunal VHB

Pauta vacunal VHB



ANEXO V: Gráfico II: Ciclos de vacunación VHB

