



PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA NECESARIA EN PACIENTES ADULTOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

SANTIAGO MUÑOZ FERNÁNDEZ Y TATIANA COBO IBÁÑEZ

Servicio de Reumatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

RESUMEN

La profilaxis necesaria en los pacientes adultos con enfermedades reumáticas engloba varios aspectos. La vacunación ha sido, quizá, el logro más importante de la medicina del último siglo, y la aplicación de calendarios de vacunación ha supuesto la prevención de la pérdida de millones de vidas humanas. Los pacientes adultos con enfermedades reumáticas deben someterse escrupulosamente a las recomendaciones de vacunación habituales. Además, en los pacientes con riesgo de inmunodepresión por su enfermedad o tratamiento, se aconseja completar su protección con ciertas vacunas frente a neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* tipo B. En este artículo se propone un calendario de vacunación en pacientes inmunodeprimidos o en riesgo, basado en las escasas recomendaciones de expertos encontradas. Asimismo, se revisan las indicaciones de profilaxis de artritis séptica, *Pneumocystosis* y de prevención de tuberculosis, haciendo especial énfasis en los tratamientos que bloquean el factor de necrosis tumoral (TNF) α . Finalmente, se consideran algunos aspectos acerca de los movimientos migratorios que pueden afectar a los pacientes reumáticos.

Palabras clave: Vacunación. Inmunosupresión. Enfermedades reumáticas.

ABSTRACT

The necessary prophylactic measures in adult patients with rheumatic diseases include various aspects. Vaccination has been perhaps the most important achievement of the last century in Medicine and the application of the vaccination calendar has prevented the loss of millions of human lives. Adult patients with rheumatic diseases should undergo the current recommendations of vaccination. In addition, those at risk of immunodepression due to disease or therapy should complete their protection with vaccines against pneumococcus, meningococcus and *Haemophilus influenzae* type B. In this article, a vaccination calendar is proposed in immunocompromised patients based on the scarce recommendations found. Indications of septic arthritis, pneumocystosis and tuberculosis prophylaxis are reviewed with special emphasis on TNF- α blocker agents. Finally, some aspects about migratory movements that could affect to rheumatic patients are considered.

Key words: Vaccination. Immunosuppression. Rheumatic diseases.

INTRODUCCIÓN

La vacunación y el acceso de la población al uso del agua potable son probablemente las medidas que más eficazmente han contribuido a reducir la mortalidad de todo el mundo. Durante los últimos 200 años, la vacunación ha controlado enfermedades que causaban gran morbilidad; así, en 1980, por primera vez, se consiguió la erradicación de la viruela. Se estima que la vacunación es capaz de evitar anualmente 5 millones de muertes por viruela, casi 3 millones por sarampión, 2 millones por

tétanos y 1 millón por tos ferina por citar sólo algunos ejemplos. Aunque desde 1900 se ha producido un uso masivo de las vacunas, los programas y las políticas de vacunación poblacionales son recientes. Además, algunas de las vacunas usadas en la población infantil no inducen inmunidad de por vida, por lo que se deben reforzar en la edad adulta para mantener las ventajas que ofrecen en el control de las infecciones¹.

Siempre que la incidencia de una determinada infección lo justifique y se tenga disponible una vacu-



na, la prevención con éstas suele ser más eficaz y menos costosa que el tratamiento de la infección establecida. Sin embargo, son escasos los estudios bien diseñados que justifiquen las decisiones que, a menudo, se suelen fundamentar en la opinión de expertos.

Por norma general, en situaciones en que se pueda producir una posible inmunodepresión, las vacunas procedentes de virus vivos están contraindicadas.

Cuando el paciente esté ya inmunodeprimido, la vacunación que se realice puede resultar ineficaz, por lo que en determinadas circunstancias tendrá que monitorizarse la respuesta. En los pacientes reumatológicos existe un inconveniente añadido si se tiene en cuenta que se ha descrito que algunas vacunas pueden exacerbar o producir procesos autoinmunes en humanos. También hay que tener en cuenta que, mediante el uso de inmunosupresores potentes, se puede reducir la protección que una correcta vacunación ofrecía a un sujeto.

Por norma general, y siempre que sea posible, resulta mejor vacunar antes de inmunodeprimir. Esto no siempre es posible, pero debería intentarse. Por último, hay que tener en cuenta a los familiares del paciente como posibles vectores de ciertas enfermedades, por lo que deberían seguir escrupulosamente las recomendaciones de vacunación de adultos del Ministerio de Sanidad y Consumo¹.

VACUNACIÓN Y PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Recomendaciones de vacunación en adultos

En principio, hay que tener presente que el calendario de vacunación infantil en vigor, aprobado en la Comunidad de Madrid el 1 de julio de 2005 (tabla 1)², ofrece una protección de infecciones muy importante al paciente reumatológico con riesgo de inmunodepresión. De hecho, vacunas recomendadas en el paciente inmunodeprimido, como la de *Haemophilus influenzae* o meningococo C, están incluidas en este programa. No obstante, el calendario de vacunación se modifica continuamente en función de las necesidades sanitarias, por lo que la mayoría de la población que actualmente está en edad adulta y, por tanto, la mayoría de nuestros

pacientes reumatológicos, no han tenido acceso a la protección que ofrece el calendario actual.

Existen unas recomendaciones del Ministerio de Sanidad y Consumo de vacunación en adultos¹. El documento está actualizado hasta 2004, se puede descargar gratuitamente de Internet y es aconsejable disponer de él, ya que puede aclarar numerosas dudas que se plantean en nuestras consultas habituales y ofrece una extensa e importante información a todo aquel que esté interesado en este campo. De todas ellas, la única que debe aplicarse a toda la población es la vacuna frente al tétanos y la difteria. Las demás están sujetas a indicaciones médicas que se resumen en la tabla 2.

Difteria y tétanos

Toda la población debería estar protegida frente a estas enfermedades. Si no es así, la pauta de primovacuna consiste en 3 dosis con un intervalo de 1 a 2 meses entre las 2 primeras y de 6 a 12 meses entre la segunda y la tercera. Posteriormente se aconsejan dosis de recuerdo cada 10 años. Es importante tener en cuenta que presentar la enfermedad no confiere protección futura frente a ella, por lo que los pacientes con tétanos o difteria deben completar su vacunación durante la convalecencia. Existe la posibilidad de la profilaxis postexposición con inmunoglobulinas antitetánicas (tabla 3), generalmente indicada, junto con la vacuna, en heridas sucias potencialmente tetanígenas en personas no vacunadas previamente. Sin embargo, ante una herida potencialmente tetanígena, los pacientes inmunodeprimidos deben recibir la inmunoglobulina específica, aunque estén correctamente vacunados, ya que pueden correr cierto riesgo, por la inmunodepresión, de que no tengan anticuerpos protectores¹.

El uso de la vacuna antitetánica se ha relacionado con la aparición de algún brote de poliartritis en grupos poblacionales que, en ningún caso, han motivado la suspensión de las campañas de vacunación³.

Tos ferina

La vacuna de la tos ferina se ha consolidado en los programas de vacunación española desde 1985, con lo que la incidencia de la enfermedad ha descendido de 144 casos por 100.000 habitantes en



Tabla 1>

Calendario de vacunación infantil vigente en la Comunidad de Madrid desde el 1 de julio de 2005

Edad	Tétanos	Difteria	Tos ferina	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	Polio	Triple vírica	Hepatitis B	Varicela	Meningitis C
0 meses							X		
2 meses	X	X	X	X	X		X		X
4 meses	X	X	X	X	X				X
6 meses	X	X	X	X	X		X		X
15 meses						X			
18 meses	X	X	X	X	X				
4 años	X	X	X			X			
11 años								X	
14 años	X	X							

Tabla 2>

Indicaciones de vacunación sistemática en adultos

Vacuna	Indicaciones	Pauta de vacunación
Difteria y tétanos	Todos los adultos no vacunados previamente	3 dosis en los meses 0, 1 y 12. Dosis de recuerdo cada 10 años
Tos ferina	Personal sanitario no vacunado que atiende a prematuros y a recién nacidos que precisen hospitalización	Se podrá administrar junto a la antitetánica
Gripe	<i>Grupos de alto riesgo:</i> mayores de 60 años, institucionalizados, enfermos crónicos cardiovasculares o pulmonares, asma, enfermedades metabólicas crónicas, insuficiencia renal, hemoglobinopatías o inmunosupresión de cualquier tipo, niños y adolescentes con tratamiento prolongado con aspirina <i>Grupos que pueden transmitir la gripe:</i> personal que atiende a domicilio, en su trabajo habitual o que convive con pacientes de riesgo <i>Otros grupos:</i> personas que comparten dormitorios, infectadas por el VIH, personas de alto riesgo ante un viaje al extranjero	Anual
Neumococo	Pacientes con enfermedades cardiovasculares, respiratorias, diabetes, cirrosis, alcoholismo, inmunocomprometidos (hipo o asplenia, enfermedad de Hodgkin, linfoma, mieloma, insuficiencia renal, síndrome nefrótico, anemia falciforme, candidatos a trasplante, VIH, etc.), personas con implante coclear, mayores de 60 años	Se recomienda revacunar cada 5 años en personas de alto riesgo (ancianos e inmunocomprometidos)
Hepatitis A	Viajeros a zonas endémicas, hepatopatías crónicas de cualquier tipo, hemofílicos, candidatos a trasplantes, familiares o cuidadores de pacientes con hepatitis A, VIH, varones homosexuales sin pareja estable, usuarios de drogas parenterales, personas con riesgo laboral de sufrir o transmitir hepatitis A	Una dosis y recuerdo de 6 a 12 meses después
Hepatitis B	Riesgo laboral, institucionalizados, convivientes y contactos sexuales de pacientes con hepatitis B, hemofílicos, dializados, candidatos a trasplante, VIH, hepatopatías crónicas de cualquier tipo, usuarios de drogas parenterales, población sin pareja estable, viajeros a zonas endémicas	Meses 0, 1 y 6
Triple vírica	Adultos no vacunados sin historia de enfermedad previa y sin contraindicación médica a la vacuna	Una dosis

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

1986 a 1,3 por 100.000 en 2003¹, pero recientemente se ha descrito un aumento en la incidencia en algunos países entre adolescentes y adultos⁴.

Por tanto, se debe ofrecer esta vacuna a la población adulta no vacunada. Asimismo, para evitar la transmisión de la infección y sus complicaciones,



Tabla 3> Profilaxis tras la exposición de determinadas infecciones en el paciente inmunodeprimido

Infección	Profilaxis	Tiempo tras la exposición
Tétanos	Vacuna + Ig	Inmediato
Gripe	Amantadina o rimantadina	48 h
Hepatitis A	Vacuna + Ig	72 h
Hepatitis B	Vacuna + Ig	Inmediato
Sarampión	Ig	6 días
Menigococo	Rifampicina	Durante 2 días tras la exposición
Varicela	Ig y/o aciclovir	96 h

se recomienda el uso de esta vacuna en el personal sanitario que atiende recién nacidos prematuros y, en general, recién nacidos hospitalizados¹.

Gripe

La gripe es una enfermedad aguda de etiología viral, cuya importancia primordial radica en la alta capacidad de propagación de la enfermedad, la facilidad con que muta el virus, la presencia de complicaciones y la mayor mortalidad en grupos específicos de población. Las variaciones mejor conocidas del virus son las que afectan a los antígenos de superficie H y N. Las previsiones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la campaña 2005-2006 fueron incluir vacunas frente a los subtipos H1N1 y H3N2. Asimismo, en esta campaña se han incluido fragmentos de las cepas virales aisladas en Shangai, en 2002, y en Jiangsu, en 2003.

Para la prevención de la gripe, se emplea actualmente una vacuna de virus fraccionados, por lo que no está contraindicada en pacientes con riesgo de inmunodepresión. Las indicaciones de la vacuna se resumen en la tabla 2.

Aunque, teóricamente, la respuesta inmune frente a la vacuna podría reducirse en pacientes en tratamiento inmunosupresor, recientemente se ha publicado que pacientes con artritis reumatoide (AR) en tratamiento con distintos fármacos modificadores de la enfermedad, incluyendo fármacos bloqueadores del factor de necrosis tumoral (TNF), presentan una respuesta inmune satisfactoria tras la aplicación de la vacuna⁵.

Se ha descrito que la vacuna antigripal puede producir la aparición de falsos positivos mediante técnica de ELISA frente al VIH, hepatitis C y HTLV 1, que no se confirmarán mediante técnica confirmatoria de Western blot¹.

Así mismo, en campañas de vacunación se han descrito la aparición de enfermedades autoinmunes asociadas al uso de la vacuna, como casos de lupus eritematoso sistémico (LES), polimialgia reumática, poliartritis con factor reumatoide (FR) positivo, vasculitis cutáneas, uveítis, artritis reactiva y pericarditis, que no han motivado la suspensión de las campañas en marcha^{6,7}.

Existe la posibilidad de realizar una profilaxis tras la exposición a la enfermedad en pacientes no vacunados con amantadina o rimantadina, 100 mg/12 h (tabla 3), que se debe introducir antes de que hayan pasado 48 h del contacto con un infectado y que puede prolongarse dos semanas o, en caso de epidemia, durante toda la duración del brote.

Neumococo

Frente al neumococo, se usa una vacuna polivalente frente a los 23 serotipos que causan enfermedad en el adulto con más frecuencia en nuestro medio, que no deja memoria inmunológica y que, por lo tanto, deberá repetirse cada 5 años. Las indicaciones de vacunación en la población adulta se resumen en la tabla 2. En mayores de 60 años, hasta hace unos años, solamente se aplicaba en los pacientes institucionalizados pero en estos momentos se está sistematizando su uso por encima de esta edad en la mayoría de comunidades autónomas, y se hace coincidir con la vacuna antigripal.

En pacientes con inmunodepresión grave, se ha propuesto revacunar cada 3 años en lugar de cada 5⁷.

Hepatitis A

La vacuna frente a la hepatitis A tiene actualmente en España indicaciones muy concretas que se resumen en la tabla 2 y que, en definitiva, se limitan a los viajeros que se trasladan a zonas endémicas, pacientes con hepatopatías de otro origen que, con esta infección, tendrían mayor riesgo de hepatitis fulminante y grupos de riesgo laboral¹. En el docu-



mento del Ministerio de Sanidad y Consumo¹ se muestra un mapa de las zonas del mundo con baja frecuencia de hepatitis A que se corresponden con Norteamérica, Australia y Europa occidental.

La vacuna frente a la hepatitis A actualmente no está recomendada para su uso en la población general ni en inmunodeprimidos. En los grupos de riesgo, la vacunación se realizará con 2 dosis separadas de 6 a 12 meses.

La profilaxis tras la exposición a un contagio se muestra en la tabla 3 y se debe realizar antes de las 72 h del posible contagio.

Hepatitis B

Menos del 10% de los niños y del 30 al 50% de adultos con una primoinfección por hepatitis B presentan síntomas ictericos, por lo que existe un alto porcentaje de infecciones asintomáticas u oligosintomáticas que pueden pasar inadvertidas. Sin embargo, la conversión a portador crónico de la infección no depende de esto: este riesgo varía inversamente con la edad y aumenta también de manera notable en personas inmunocomprometidas. Puesto que entre los reumatólogos es frecuente realizar una determinación del virus de hepatitis B y C antes del uso de fármacos potencialmente hepatotóxicos como, por ejemplo, el metotrexato, se suele conocer si nuestros pacientes con corticoides o citotóxicos están o no infectados por el virus de la hepatitis B. En caso negativo, existen ventajas claras de la vacunación y no existe motivo alguno para no recomendarla, aunque en ese momento el riesgo de inmunodepresión sea bajo.

En 1992, en España se recomendó implantar en las comunidades autónomas, según sus posibilidades, la vacunación de adolescentes. En 1996, se recomendó introducir la vacuna en el calendario del recién nacido, que se ha llegado a completar en todas las comunidades en 2002. Por tanto, la mayoría de nuestros pacientes reumatológicos no están protegidos frente a esta infección. Aunque en la tabla 2 se mencionan las principales indicaciones de vacunación en el adulto sano, no existen razones claras para negar la vacuna a una persona adulta que la solicite. No obstante, antes de proceder a ésta, por la ya señalada alta frecuencia de infecciones asin-

tomáticas, mediante una serología se debería determinar si la persona ha estado ya infectada por el virus de la hepatitis B, en cuyo caso no necesitaría la vacuna. Tras la vacunación no se recomienda sistemáticamente la determinación de marcadores posvacunales, salvo en casos concretos entre los que se incluyen los pacientes inmunocomprometidos.

La vacuna se administra en los meses 0, 1 y 6. En determinadas situaciones de riesgo puede ser necesaria la inmunización rápida con una pauta de dosis en los meses 0, 1 y 2, y posteriormente con una dosis de recuerdo entre los 6 y los 12 meses. También se han empleado, ocasionalmente, pautas más rápidas de vacunación con las 3 dosis a intervalos de 2 semanas y una cuarta a los 6 a 12 meses.

Existe la posibilidad de una profilaxis tras la exposición, que se aplicaría preferentemente en el primer día y nunca después de la primera semana tras el posible contagio⁴.

Con el uso de la vacuna frente al virus de hepatitis B se han descrito casos de artritis reactiva, eritema nudoso, poliartritis, síndrome de Guillain-Barré y esclerosis múltiple^{6,7}.

Triple vírica

La triple vírica es una vacuna procedente de virus vivos atenuados, y por tanto contraindicada en pacientes en riesgo de inmunodepresión (tabla 4). Se trata de una vacuna frente al sarampión, la rubéola y la parotiditis que se recomienda en adultos no vacunados sin historia previa de dichas enfermedades. La población más subsidiaria de su uso corresponde a inmigrantes de ciertos países donde no se siguen estrictamente calendarios de vacunación infantiles. No es una vacuna que se pueda ni se deba usar en nuestros pacientes inmunodeprimidos.

En el caso del sarampión, se puede realizar una profilaxis postexposición con una inmunoglobulina específica en pacientes con riesgo de inmunodepresión, que no hayan presentado la enfermedad, si han tenido contacto con un infectado. Dicha profilaxis debería realizarse en los 6 días posteriores al contacto.

Tabla 4> Vacunas no recomendadas o contraindicadas en pacientes inmunodeprimidos

Vacuna	Comentario
Varicela	Permitida en pacientes VIH con un buen valor de linfocitos CD4 y niños con dosis bajas de esteroides
Triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis)	Permitida en pacientes VIH en riesgo y con buen valor de linfocitos CD4
BCG	No se usa actualmente en España
Polio oral (Sabin)	Muy peligrosa, se puede usar la vacuna parenteral
Fiebre tifoidea oral	Para viajes de riesgo se puede usar la vacuna de polisacáridos parenteral
Fiebre amarilla	Obligatoria para viajar a ciertos países de África y América del Sur

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

La vacuna de la rubéola es una de las que mejor se ha asociado a la aparición de artritis como efecto adverso. Suele ser una sinovitis transitoria de las manos y las muñecas que ocasionalmente se hace crónica. También se han descrito casos de vasculitis y miositis relacionadas con su uso⁷.

Varicela

Es, también, una vacuna de virus vivos atenuados cuyo uso está contraindicado en inmunodeprimidos. Si un inmunodeprimido no ha presentado la varicela y tiene un contacto con un infectado, se puede realizar una profilaxis en las 96 h siguientes a la exposición con una inmunoglobulina específica, con aciclovir o con ambas medidas, si existe un riesgo importante^{6,7}.

Polio

En 2003 ya existía un reducido número de países en el mundo en África y Asia donde la polio seguía siendo endémica¹. La OMS la considera una enfermedad erradicable. Por ello, en países desarrollados, actualmente en los calendarios de vacunación se emplea la vacuna parenteral inactivada tipo Salk, dado que el uso de la oral procedente de virus vivos, aunque más eficaz, produce un pequeño riesgo de presentar polio no justificado en estos países. En inmunodeprimidos puede usarse la vacuna inactivada parenteral, pero está contraindicada la oral^{6,7}.

En el caso de que un adulto no esté vacunado frente a la polio, especialmente si presenta riesgo de inmunodepresión, se pueden usar 3 dosis de la vacuna inactivada parenteral en los meses 0, 2 y 12. Si

el sujeto va a viajar a zonas endémicas, se puede realizar una pauta rápida de vacunación dando cada una de las 3 dosis cada 4 semanas¹.

Haemophilus influenzae tipo B (HIB)

Las recomendaciones de la vacuna frente a HIB en el adulto se limitan a pacientes que van a ser transplantados de médula ósea o de órgano sólido, con presencia de hipoesplenía anatómica o funcional, con enfermedad de Hodgkin, con infección por el VIH e inmunodeprimidos, en general, especialmente si van a recibir quimio o radioterapia^{1,6-8}. En los pacientes que van a ser transplantados de médula ósea se recomiendan 2 dosis varias semanas antes de la realización del trasplante¹; en el resto de casos, puede ser suficiente con una dosis.

Meningococo C

Las recomendaciones de uso de esta vacuna son similares a las del neumococo y HIB. Los pacientes con déficit de factores terminales del complemento también son candidatos a su uso, como en el caso de la vacuna antineumocócica. Asimismo, se precisa la revacunación cada 5 años, o cada 3, en situaciones de inmunodepresión⁷.

Hay que recordar que ante un contacto de un paciente inmunodeprimido con un infectado de meningitis, dado que la producida por el tipo B es la más frecuente en nuestro medio, con independencia de la vacunación previa frente al meningococo C, se recomienda realizar una quimioprofilaxis con rifampicina 600 mg/12 h, durante 2 días, ya que en este tiempo es improbable que se pueda saber el tipo de meningococo del afectado.



Tabla 5>

Calendario de vacunación para pacientes en riesgo de inmunodepresión

Mes	Difteria Tetanos	Gripe	Hepatitis B	Neumoco	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	Meningitis C	Hepatitis A	Polio
Todos		Inmunodeprimidos hipoesplenia				Viajes/brotos/grupos de riesgo		
0	X	X	X	X	X	X	X	X
1	X		X					
2								X
6			X				X	
12	X							X
3-5 años				X		X		
Comentario	Recuerdo: 10 años	Anual	> 60 años y otros					Usar la tipo Salk

Recomendaciones de vacunación en adultos con enfermedades reumáticas

Los pacientes con enfermedades reumáticas que precisan recomendaciones específicas de vacunación son todos aquéllos con riesgo potencial de depresión del sistema inmune. El resto debe seguir las recomendaciones de vacunación del adulto del Ministerio de Sanidad y Consumo¹. En primer lugar, habría que definir los pacientes que presentan este riesgo. Si nos atenemos a estas mismas recomendaciones, se especifica que únicamente las dosis altas (2 mg/kg/día de prednisona) o mantenidas (dosis diaria de prednisona de 20 mg durante más de 2 semanas) de corticoides sistémicos o el uso de “inmunosupresores” parece condicionar recomendaciones específicas¹. Sin embargo, no todos los fármacos potencialmente inmunosupresores afectan de igual manera al sistema inmune. En la revisión realizada no hemos podido encontrar distinciones para las recomendaciones de vacunación dependiendo del inmunosupresor que se use. Por tanto, conviene ser prudente y, ante la falta de evidencia, hay que seguir escrupulosamente las recomendaciones disponibles^{1,6-8}. Hemos revisado también si alguna sociedad científica hace algún tipo de indicación al respecto. La Sociedad Británica de Reumatología, en su página web, es la única en la que hemos encontrado unas breves recomendaciones indicando el uso de vacunas en pacientes que precisen fármacos citotóxicos o inmunosupresores, e indica textualmente las siguientes: azatioprina, metotrexato, leflunomida, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina y tratamientos biológicos. Las vacunas que recomienda utilizar sistemáticamente son aquéllas frente a la gripe, neumococo, menin-

gococo, *Haemophilus* tipo B, tétanos y hepatitis B⁸. Se recomienda su administración de 2 a 4 semanas antes del tratamiento, pero consideramos que esto no siempre es posible. No obstante, como ya se ha señalado anteriormente, existen datos, al menos con algunas de estas vacunas, que indican que pueden seguir siendo eficaces cuando se administran en pacientes que ya han recibido el tratamiento potencialmente inmunosupresor⁵.

Al menos el 5% de los pacientes con LES presentan una hipoesplenia funcional⁷. Además, en estos enfermos, al igual que ocurre en aquéllos con vasculitis sistémicas, nunca podemos saber cuándo van a presentar un brote que precise del uso de citotóxicos potentes como la ciclofosfamida. Por estas razones, con independencia del tratamiento en curso que lleve el paciente, proponemos seguir en todos ellos estas mismas recomendaciones.

Por tanto, es posible y, con todas las reservas, nos atrevemos a proponer un calendario de vacunación para todos los pacientes con riesgo de inmunodepresión, que se expone en la tabla 5. Idealmente, se debería cumplir de 2 a 4 semanas antes de que el paciente entre en inmunodepresión, pero entendemos que esto, generalmente, no es posible o, al menos, es muy difícil. Parece un calendario exigente, pero en realidad no es así. Para su uso sólo necesitamos recoger en la anamnesis del paciente las vacunaciones que haya recibido en los últimos 10 años y fijarnos en la serología de hepatitis B, que solemos determinar generalmente en el estudio analítico inicial para prevenir complicaciones hepáticas. En función de estos datos podremos aplicarlo.

PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Profilaxis de artritis bacteriana

La presencia de una enfermedad articular es un factor que puede predisponer a una artritis bacteriana en una situación en la que haya bacteriemia, y no hay datos claros acerca de cuándo realizar una profilaxis de artritis séptica en situaciones o maniobras que puedan producirla, como, por ejemplo, una manipulación médica.

Existe un estudio que analiza la relación entre el coste y la efectividad de la profilaxis antibiótica estándar con amoxicilina-ácido clavulánico de la artritis bacteriana en distintas situaciones⁹. Tras estudiar desde un punto de vista farmacoeconómico a casi 5.000 pacientes reumatológicos, se llega a las siguientes conclusiones:

- Se puede establecer un índice sencillo de riesgo de infección articular que va de 0 a 5 puntos, donde a la presencia de una prótesis articular se le adjudican 2 puntos, a la presencia de artritis reumatoide, edad superior a 65 años y la presencia de cualquier tipo de comorbilidad se le adjudica 1 punto, respectivamente.
- En el estudio farmacoeconómico realizado, si el paciente reumatológico presenta una infección cutánea, la relación coste/eficacia de la profilaxis de artritis bacteriana es beneficiosa con cualquier puntuación del anterior índice.
- Si el paciente presenta una infección urinaria o del tracto respiratorio, la profilaxis de artritis bacteriana será rentable en caso de que el índice sume 2 o más puntos.
- Si el paciente va a ser sometido a una manipulación médica, la profilaxis de artritis bacteriana será favorable en la relación coste/eficacia en caso de que en el anterior índice sume 3 o más puntos.

Aunque los hallazgos de este estudio no se han confirmado en otros trabajos, parece una forma razonable de prevención de infecciones articulares.

Profilaxis de endocarditis en el lupus eritematosos sistémico

La prevalencia de la endocarditis de Libman-Sacks en autopsias de pacientes con LES es de alrededor del 50%¹⁰. Este hallazgo se puede apreciar en sujetos vivos mediante ecocardiografía, cursa generalmente de forma asintomática y, en muchos casos, la auscultación cardíaca es normal. Sin embargo, su presencia puede ser un condicionante de riesgo de la aparición de endocarditis bacteriana en situaciones de bacteriemia. Por tanto, en los enfermos con LES se pueden recomendar las mismas normas preventivas de endocarditis bacteriana ante determinadas maniobras médicas invasivas que se dan a los pacientes con valvulopatías⁷.

Profilaxis frente a tuberculosis

Vacunación con BCG

La vacunación con BCG protege de formas graves de tuberculosis, como la meningitis o la tuberculosis miliar. Sin embargo, no ofrece protección eficaz contra la forma más frecuente de tuberculosis que es la pulmonar. Por ello, en los países con una incidencia baja de esta infección se abandonó su empleo, puesto que al usarse se positiviza la prueba de la tuberculina (PPD), lo cual nos da problemas diagnósticos. Se sigue recomendando en aquellos países con nivel bajo de desarrollo en donde la infección tuberculosa sigue siendo muy frecuente¹¹.

Profilaxis primaria

La quimioprofilaxis primaria con isoniácida a dosis de 10 mg/kg/día (hasta un máximo de 300 mg al día) se aplicará a los sujetos en contacto con un paciente bacilífero y con la PPD negativa. A los 3 meses, se debe repetir la PPD y, si sigue negativa, puede interrumpirse la quimioprofilaxis. Si, por el contrario, se positiviza, se realizarán las pruebas diagnósticas encaminadas a diagnosticar una tuberculosis activa y la profilaxis se prolongará durante, al menos, 6 meses. En los pacientes con tratamientos o enfermedades que condicionen inmunodepresión, es recomendable mantenerla 9 meses¹¹.

Es importante destacar que, en pacientes inmunodeprimidos, se recomienda considerar una PPD positiva cuando sea mayor de 5 mm, a diferencia del resto de la población, donde se considera positiva por encima de 10 mm.

Profilaxis secundaria

En pacientes con riesgo de inmunodepresión, la PPD deberá repetirse entre 1 y 2 semanas después de un resultado negativo para valorar el efecto *booster* que se da cuando la segunda prueba sea positiva. Las indicaciones de profilaxis secundaria son¹¹:

- Contacto íntimo a cualquier edad con un paciente bacilífero y PPD (+).
- Edad menor de 35 años y PPD (+).
- Viraje de negativo a positivo de la PPD a cualquier edad.
- PPD (+) a cualquier edad con tratamientos o enfermedades que puedan condicionar inmunodepresión, especialmente corticoides y agentes que bloquean el TNF.

Profilaxis frente a *Pneumocystis carinii*

La decisión de aplicar una profilaxis frente a *P. carinii* en pacientes reumatológicos no infectados por el VIH no está bien definida y depende, probablemente por este orden, de la existencia de infección previa, la enfermedad del paciente, el tratamiento usado y el valor de linfocitos totales y/o de linfocitos CD4¹².

Siempre que el paciente que pueda tener inmunodepresión haya presentado pneumocystosis previa, deberá recibir profilaxis secundaria mientras dure la situación de inmunodepresión¹².

La enfermedad reumatológica que se asocia con mayor frecuencia a la aparición de una infección por *P. carinii* es la granulomatosis de Wegener¹³. En esta enfermedad se debe considerar la profilaxis primaria, especialmente si existen otros factores favorecedores de la infección.

Los tratamientos que principalmente se asocian a la pneumocystosis son la ciclofosfamida oral y los

corticoides. En estudios muy limitados y de escasa calidad, se ha comunicado la aparición de esta infección con dosis de corticoides variables entre 16 y 40 mg de prednisona o dosis equivalente al día durante un tiempo variable de 4 a 8 semanas¹².

Los valores de linfocitos totales y de subpoblaciones linfocitaria CD4 también pueden condicionar la decisión de profilaxis de *Pneumocystis*. Se ha descrito un importante incremento de infecciones graves en pacientes con enfermedades o tratamientos inmunodepresores que tenían un número total de linfocitos inferior a 600/ μ l y/o un número de linfocitos CD4 inferior a 250/ μ l^{7,14}.

Probablemente la combinación de varios de estos factores puede ayudarnos a decidir la indicación de profilaxis primaria de pneumocystosis que se puede hacer con trimetropin/sulfametoxazol a dosis de 160 y 800 mg, 3 días por semana. La alternativa es la pentamidina inhalada¹⁵.

PROFILAXIS ANTIINFECCIOSA Y AGENTES BIOLÓGICOS

Las infecciones que pueden aparecer por el uso de los agentes que bloquean el TNF son múltiples y se han revisado en detalle en recientes artículos^{16,17}. En España, los datos más próximos a la realidad se pueden ver en la base de datos de la Sociedad Española de Reumatología, BIOBADASER¹⁸. En la tabla 6 se exponen los agentes etiológicos de las infecciones publicadas en la última actualización de esta base de datos. En España, se ha demostrado

Tabla 6> Infecciones comunicadas a BIOBADASER en pacientes tratados con fármacos que bloquean el TNF- α

Micobacterias: 7,4%
Bacterias: 33,6%
Listeria: 1 caso (0,2%)
Neumococo: 0,5%
Hongos y protozoos: 2,8%
Candida: 1,7%
Aspergillus: 0,3%
<i>P. carinii</i> , criptococo y coccidioides: 0
Virus: 14,3%
Herpes zoster: 8,3%
No especificado: 42,7%

TNF: factor de necrosis tumoral.

que las infecciones por micobacterias, en el contexto del uso de los fármacos que bloquean el TNF, se pueden controlar muy eficazmente aplicando estrictamente las indicaciones de quimioprofilaxis ya mencionadas anteriormente¹⁹.

Para evitar infecciones bacterianas, hay que informar al paciente y su familia de la importancia de extremar las normas fundamentales de higiene personal y alimentaria evitando consumir, por ejemplo, alimentos crudos. *Listeria* es un germen que puede entrar en el ser humano mediante el consumo de alimentos sin control higiénico o crudos y se puede reactivar en condiciones de inmunosupresión.

El cumplimiento del calendario de vacunación propuesto en la tabla 5 puede, también, evitar problemas infecciosos de importancia. Este calendario debería completarse 2 semanas antes del tratamiento, siempre que sea posible.

Respecto a hongos y protozoos, el uso de antagonistas del TNF no se puede, hoy día, asociar a la infección por *Pneumocystis carinii*. Su prevención primaria o secundaria depende más de los factores señalados anteriormente que del anti-TNF. En pacientes que han presentado una infección por criptococo se puede efectuar una profilaxis secundaria con fluconazol.

Por último, en pacientes que precisen agentes biológicos y que se considere que tienen un alto riesgo de presentar infecciones, es posible que haya que considerar, como primera opción, fármacos con la vida media más corta¹⁶, cuyo efecto se podría controlar teóricamente de forma más inmediata, en caso de complicaciones.

CONSIDERACIONES ACERCA DE MOVIMIENTOS MIGRATORIOS

La realización de viajes internacionales provoca un incremento del riesgo de presentar algún problema de salud. El viajero internacional está expuesto tanto a las enfermedades de distribución mundial como a los riesgos específicos de cada país. Por tanto, conocer las enfermedades transmisibles del país al que se dirija el viajero permite adoptar medidas preventivas adecuadas. El Center for Disease Control and Prevention tienen una página web

donde se pueden consultar las vacunas y demás medidas preventivas que se recomiendan en una zona geográfica concreta, lo cual puede ser de ayuda en los problemas en viajes internacionales que tengan que realizar nuestros pacientes²⁰. Las vacunaciones requeridas como medida preventiva frente a las enfermedades por las que los viajeros adultos se pueden ver afectados en viajes internacionales se pueden clasificar en sistemáticas, obligatorias y recomendadas¹.

Entre las vacunaciones sistemáticas se incluyen aquellas contra difteria/tétanos, hepatitis B y la triple vírica. Las 3 deben tenerse en cuenta ante un adulto en cualquier viaje. Existe un Reglamento Sanitario Internacional (RSI), aprobado por la OMS en 1969, y revisado posteriormente, que regula las vacunas obligatorias de cada país, cuyo objetivo es asegurar, por un lado, la aplicación homogénea de las medidas preventivas sistemáticas en fronteras y el uso, por parte, de todos los viajeros de documentos internacionalmente aceptados como certificados de vacunación. Asimismo, en el reglamento, se incluyen las medidas que adoptar en caso de detección de una de estas 3 infecciones: cólera, fiebre amarilla y peste. Actualmente, la única vacunación especificada en el RSI exigible por las autoridades sanitarias para entrar en determinados países es la de la fiebre amarilla, que proviene de virus vivos atenuados y está contraindicada en pacientes con riesgo de inmunodepresión¹. Esto conlleva que, si algún paciente que requiera la vacuna para un viaje presenta una enfermedad o está siguiendo un tratamiento inmunosupresor que la contraindique, no podrá realizar dicho viaje. La vacuna frente a la fiebre amarilla se requiere para viajar a numerosos países del sur de África y el sur de América.

En las vacunas recomendadas por el RSI se incluyen las que son utilizadas en nuestro entorno por poblaciones de riesgo en las que el viaje tiene una especial significación; aquellas donde el viaje supone un riesgo específico por la situación sanitaria del país de destino, y aquellas que previenen enfermedades que se encuentran en áreas geográficas delimitadas por los mecanismos de transmisión. Entre éstas, se encuentran la vacuna del cólera, la encefalitis japonesa, la encefalitis por garrapatas, la fiebre tifoidea, la gripe, la poliomielitis y la rabia¹. En la tabla 4, se incluyen aquellas que están contraindicadas en pacientes inmunodeprimidos.



Por último, hay que considerar las características especiales de las personas inmigrantes en España. En ocasiones, provienen de países donde no se siguen los mismos calendarios de vacunación que en nuestras comunidades autónomas o éstos son deficientes; otras veces se ha empleado, en ellos, la BCG, con los problemas clínicos ya comentados que

pueden surgir al detectar una PPD positiva y, en otras ocasiones, los pacientes vienen de zonas donde determinadas infecciones son endémicas, por ejemplo la histoplasmosis en ciertas áreas del norte y el sur de América. Todas estas consideraciones deben tenerse en cuenta ante una enfermedad o tratamiento con un potencial inmunodepresor.

Bibliografía

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Disponible en: <http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf>
2. Consejería de Sanidad y Consumo. Comunidad de Madrid. Disponible en: <http://www.madrid.org/sanidad/salud/preven/vacunacioninf.htm>
3. Symmons DP, Chakravarty K. Can immunisation trigger rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis.* 1993;52:843-4.
4. Guris D, Strebel PM, Bardenheier B, Brennan M, Tachdjian R, Finch E, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1230-7.
5. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:191-4.
6. Avery RK. Vaccination of the immunosuppressed adult patient with rheumatologic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25:567-84.
7. Mounzer KC, DiNubile MJ. Prophylactic use of antibiotics and vaccines in patients with rheumatologic disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:259-75.
8. The British Society of rheumatology. Clinical guidelines. Disponible en: <http://www.rheumatology.org.uk/guidelines/clinicalguidelines>
9. Krijnen P, Kaandorp CJ, Steyerberg EW, Van Schaardenburg D, Moens HJ, Habbema JD. Antibiotic prophylaxis for haematogenous bacterial arthritis in patients with joint disease: a cost effectiveness analysis. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:359-66.
10. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH. An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 1996;335:1424-30.
11. Soriano Viladomiu A, Martínez Martínez JA. Tuberculosis y otras infecciones por micobacterias. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, editores. *Medicina interna.* Barcelona: Masson; 2004. p. 1702-10.
12. Thomas CF Jr, Limper AH. *Pneumocystis pneumonia.* *N Engl J Med.* 2004;350:2487-98.
13. Godeau B, Mainardi JL, Roudot-Thoraval F, Hachulla E, Guillemin L, Huong Du LT, et al. Factors associated with *Pneumocystis carinii* pneumonia in Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis.* 1995;54:991-4.
14. Gluck T, Kieffmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Scholmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol.* 2005;32:1473-80.
15. Hughes WT, Rivera GK, Schell MJ, Thornton D, Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med.* 1987;316:1627-32.
16. Ellerin T, Rubin RH, Weinblatt ME. Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy. *Arthritis Rheum.* 2003;48:3013-22.
17. Cunnane G, Doran M, Bresnihan B. Infections and biological therapy in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;17:345-63.
18. Sociedad Española de Reumatología. BIOBADASER. Registro Español de Acontecimientos Adversos de las Terapias Biológicas en Enfermedades Reumáticas. Disponible en: <http://biobadaser.ser.es/>
19. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1766-72.
20. Centres for Disease Control and Prevention. Traveler's Health. Disponible en: www.cdc.gov/travel