

# Vacunación en pacientes con lupus eritematoso sistémico

A. Tavares y M. Rial

*Servicio de Reumatología. Hospitais Universidade Coimbra. Coimbra. Portugal.*

La vacunación ha sido, quizá, el logro más importante de la medicina en el último siglo. Un gran número de enfermedades infecciosas que se cobraban las vidas de muchas personas, especialmente niños, se han prevenido y algunas, incluso, se han erradicado. Las preocupaciones con respecto a la seguridad y la eficacia de la inmunización de pacientes con lupus eritematoso sistémico han persistido durante más de 50 años. Estudios prospectivos han demostrado que la inmunización con vacunas inactivadas o de virus muertos es probablemente segura en pacientes con lupus eritematoso sistémico. Los individuos tratados con fármacos inmunodepresores y/o altas dosis de esteroides (más de 20 mg/día) no deberían recibir vacunas vivas, según se establece en las pautas propuestas por la British Society of Rheumatology (BSR). Sin embargo, hasta que tal evidencia llegue a estar disponible, deberíamos seguir los consejos de la BSR, y se debería vacunar a los pacientes con lupus eritematoso sistémico expuestos a factores de riesgo.

*Palabras clave:* Lupus eritematoso sistémico. Vacunación. Fármacos inmunodepresores

## Vaccination in patients with systemic lupus erythematosus

Vaccination has been perhaps the most important achievement in medicine of the last century. A hoard of infectious diseases that used to claim the lives of many, especially children, have been prevented or even eradicated. Concerns regarding the safety and effectiveness of immunization in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have persisted for over 50 years. Prospective

studies have shown that immunization with inactivated/killed vaccines is probable safe in patients with SLE. Individuals on immunosuppressive agents and/or high-dose steroids (more than 20 mg/day) should not receive live vaccines, as stated in the guidelines proposed by the British Society of Rheumatology (BSR). Until evidence becomes available, the advice of the BSR should be followed and patients with SLE who are at risk of exposure should be vaccinated.

*Key words:* Systemic lupus erythematosus. Vaccination. Immunosuppressive agents.

## Introducción

La vacunación ha sido una de las conquistas más importantes en el ámbito de la salud pública del siglo xx<sup>1,2</sup>. Numerosas enfermedades infecciosas mortales para muchas personas, sobre todo niños, se han prevenido y otras incluso se han erradicado (p. ej., la viruela)<sup>1</sup>.

En los pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES), las infecciones representan una causa importante de morbilidad y mortalidad, algunas de ellas evitables con la vacunación<sup>3</sup>.

La preocupación por la seguridad y la eficacia de la inmunización de estos pacientes persiste desde hace más de 50 años<sup>4</sup>, y todavía es un tema controvertido.

Durante la última década se ha publicado un número creciente de trabajos, que han alertado sobre la posible conexión entre la vacunación y la inducción o exacerbación del LES<sup>2,5</sup>, pero la bibliografía existente todavía no ha conseguido establecer una relación causal entre la vacunación y el fenómeno autoinmune<sup>2</sup>.

## Consideraciones generales

Es importante conocer la clasificación de las vacunas (tabla 1) y las recomendaciones habituales para su uso. Las recomendaciones propuestas por la British Society of Rheumatology<sup>6</sup> (BSR) para enfermos

Correspondencia: Dra. M. Rial.  
Avda. Bissaya Barreto, s/n. 6.º piso. 3000 Coimbra. Portugal.  
Correo electrónico: rialmaria@hotmail.com

Manuscrito recibido el 16-11-2004 y aceptado el 18-1-2005.

**TABLA 1. Clasificación de las vacunas según su composición**

Vacunas vivas	Rubéola, sarampión, polio, BCG, fiebre amarilla
Vacunas inactivadas	<i>Clostridium pertussis</i> , hepatitis
Vacunas con compuestos inmunizadores	Influenza y neumococos
Vacunas con toxoides	Tétanos y difteria

BCG: bacilo de Calmette-Guerin

expuestos a tratamientos con agentes inmunodepresores y/o corticoides son las siguientes:

1. El uso de vacunas vivas está contraindicado en pacientes tratados con inmunodepresores, excepto si éstos se suspenden 3 meses antes.

2. La introducción de terapia inmunodepresora deberá llevarse a cabo 2 semanas después de la vacunación con una vacuna viva.

3. Si el paciente se vacuna bajo tratamiento inmunodepresor, éste puede no alcanzar una respuesta inmune apropiada, y ha de suponerse que no se encuentra inmunizado, por lo que se tiene que repetir la inmunización 3 meses después de la suspensión de la medicación, si los títulos virales fuesen bajos.

4. Se debe considerar el uso de inmunoglobulinas si existe un «contacto de riesgo», como por ejemplo la varicela y/o el sarampión.

5. El uso de vacunas vivas está contraindicado en los pacientes tratados con corticoides en dosis moderadas o elevadas durante más de 2 semanas. No hay consenso sobre la definición de dosis baja de corticoides, pero se acepta como tal una dosis igual o inferior a 10 mg/día. Dosis superiores o iguales a 20 mg/día se consideran inmunodepresoras.

El uso de vacunas vivas no está contraindicado si:

1. El tratamiento con corticoides es inferior a 2 semanas.

2. La administración de corticoides se realiza en días alternos y durante un corto período.

3. La vía de administración del corticoide es tópica, intraarticular o periarticular.

4. La corticoterapia forma parte de un esquema terapéutico de sustitución fisiológica (p. ej., la insuficiencia suprarrenal).

Las principales recomendaciones de inmunización para prevenir enfermedades infecciosas en pacientes con LES son las siguientes:

### Vacuna del tétanos y la difteria

La vacuna del tétanos y la difteria es una vacuna con toxoides, cuyo esquema de inmunización en niños se basa en la administración de 3 dosis (0/4-8/6-12 semanas), seguida de un refuerzo entre los 11 y los 13 años de edad. Todos los adultos, incluso los que hayan sido vacunados correctamente en la infancia, deben recibir un refuerzo de la vacuna cada 10 años, durante toda la vida.

Las reacciones adversas asociadas a la vacuna del tétanos y la difteria son, sobre todo, reacciones locales (dolor, eritema, etc., en el lugar de la inyección) y fiebre. Ocasionalmente, se han descrito reacciones sistémicas graves, tales como urticaria generalizada, neuritis braquial y síndrome de Guillain-Barré<sup>7</sup>.

En la mayoría de los pacientes con LES, no se observan reacciones adversas, pero se constata una respuesta menos intensa a la inmunización en los pacientes con enfermedad activa (evaluada por el SLEDAI o el LACC) y en los medicados con inmunodepresores<sup>8,9</sup>.

Hay referencias en la bibliografía de la existencia de LES inducido por la vacunación contra el tétanos<sup>5</sup>.

### Vacuna neumocócica

*Streptococcus pneumoniae* es una causa bacteriana importante de sepsis, meningitis y neumonía en pacientes con LES<sup>10-12</sup>, en los que, además de la inmunosupresión, son factores de riesgo la presencia de síndrome nefrótico, hipoesplenismo, deficiencias del complemento, deficiencias de opsonización o déficit de quimiotaxia<sup>13</sup>.

La vacuna está indicada en personas con riesgo aumentado de infección neumocócica, incluyendo a sujetos de 65 años o más, niños con más de 2 años, y pacientes esplenectomizados o con disfunción esplénica, inmunodeprimidos y/o con enfermedades crónicas<sup>9,14,15</sup>.

Se aconseja una única dosis para los grupos de alto riesgo<sup>15</sup>. Se recomienda un refuerzo a los 5 años o más tras la vacunación primaria, para las personas con elevado riesgo de infección fatal (pacientes con asplenia o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana), con pérdida rápida de anticuerpos (p. ej., pacientes con insuficiencia renal crónica, mieloma múltiple o síndrome nefrótico) y personas mayores de 65 años que hayan recibido la primera dosis hace más de 5 años y antes de los 65 años<sup>16</sup>.

Entre el 30 y el 50% de los pacientes vacunados describe dolor, edema o eritema en la zona de la inyección, reacciones que son más frecuentes después de la segunda dosis<sup>16</sup>. En menos del 1% de los vacunados<sup>17</sup> aparece reacciones sistémicas moderadas (mialgias, fiebre).

La seguridad de la vacuna neumocócica es cuestionada por algunos autores con descripciones de cuadros de pseudo lupus<sup>18</sup>. No obstante, la mayoría de los autores ha confirmado su seguridad<sup>8,19</sup>, y en un estudio con 73 pacientes la vacuna se mostró segura, sin aumento del número de infecciones o de la actividad de la enfermedad<sup>8</sup>. La eficacia de la vacuna también es motivo de controversia y varía según los estudios consultados<sup>8,19,20</sup>.

Los pacientes con LES a los que se les ha realizado una esplenectomía tienen un riesgo más elevado de presentar sepsis por neumococos, por lo que deben ser inmunizados<sup>21</sup>.

En el estudio de Lipnick<sup>20</sup>, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se encontró una respuesta normal de anticuerpos en todos los pacientes con lupus inmunizados con la vacuna neumocócica, con independencia de la actividad de la enfermedad o del tratamiento en curso. Se necesitan más estudios para demostrar la eficacia de esta vacuna en los pacientes con LES.

### Vacuna de la gripe

Es una vacuna inactiva formada por 2 cadenas (tipos A y B), preparada anualmente según las previsiones del tipo de cadena que vaya a predominar en el invierno siguiente.

La vacuna está indicada en individuos con 50 años o más, en profesionales de la salud y en pacientes crónicos (incluyendo enfermedades respiratorias, cardiovasculares, renales, y a pacientes inmunodeprimidos y con enfermedades metabólicas, en especial la diabetes mellitus)<sup>17</sup>.

El esquema de inmunización es anual, y la vacuna debe administrarse antes del período de mayor riesgo de infección viral (inicio o mediados de otoño).

La administración de esta vacuna es aparentemente segura y eficaz en los individuos inmunodeprimidos. En el LES, la administración de la vacuna de la influenza se recomienda sólo cuando la enfermedad está controlada<sup>9</sup>, pues se han observado casos de afección renal tras la vacunación de pacientes con enfermedad activa<sup>22</sup>.

En lo referente a su eficacia, los estudios son dispares. Algunos autores ha observado que la respuesta inmunológica a la vacuna es inferior en pacientes inmunodeprimidos<sup>23</sup>. En un estudio publicado en 2002, un grupo de 24 pacientes con LES recibió la vacuna, y tras 6 semanas se observó una menor respuesta a la vacunación en los pacientes de edad igual o superior a 50 años, en los que habían recibido medicación con dosis de corticoides iguales o superiores a 10 mg/día o en los que habían sido tratados con azatioprina<sup>24</sup>.

### Vacuna de la hepatitis B

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es una causa establecida de hepatitis aguda y crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular primario. El número de casos notificados de hepatitis B en Estados Unidos alcanzó su valor máximo en los años ochenta, con unos 26.000/año<sup>17</sup>. Los casos notificados han disminuido desde entonces, hasta un total de 6.646 casos en 2000<sup>25</sup>. Aun así, los datos de vigilancia indican que aproximadamente 80.000 personas se infectan anualmente (<http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/b/faqb.htm>).

De 4.000 a 5.000 personas mueren cada año en los Estados Unidos por cirrosis y cáncer de hígado relacionados con la hepatitis B<sup>17</sup>.

### TABLA 2. Indicaciones de la vacuna de la hepatitis B

Todos los niños
Grupos de riesgo
Profesionales de la salud
Adolescentes y adultos jóvenes sexualmente activos
Dependientes de drogas administradas por vía intravenosa
Convivientes con personas portadoras del virus de la hepatitis B
Individuos residentes en áreas endémicas
Pacientes que necesiten transfusiones sanguíneas y derivados sanguíneos con frecuencia

La vacuna de la hepatitis B es una vacuna inactiva, disponible en fórmulas pediátrica y adulta. Es eficaz, en más del 80%, en la prevención de la infección, en los que reciben la serie completa de 3 dosis<sup>17</sup>.

La vacunación está indicada en todos los niños y en los grupos de riesgo (tabla 2). El programa de vacunación recomendada en adultos de alto riesgo incluye 3 dosis; la segunda y la tercera se administran a los 1 y 6 meses después de la primera, respectivamente.

Existen 3 tipos de manifestaciones<sup>9</sup> que ocasionalmente pueden ser inducidas por la vacuna de la hepatitis B: *a*) situaciones transitorias (vasculitis, eritema nudoso, artritis reactiva posvacunación)<sup>25</sup>; *b*) inicio o exacerbación de enfermedades reumáticas (artritis reumatoide, LES)<sup>26</sup>, y *c*) inicio o exacerbación de enfermedades no reumáticas crónicas (esclerosis múltiple, diabetes mellitus tipo 1)<sup>26</sup>.

Su administración en pacientes con LES ha sido cuestionada por varios autores debido a la aparición de la enfermedad tras la vacunación<sup>26,27</sup> así como a exacerbaciones graves de la enfermedad tras su administración, en pacientes en remisión prolongada<sup>28</sup>. El inicio de los síntomas aparece, habitualmente, entre 5 y 30 días después de la inmunización<sup>29</sup>.

En 2000, Hanslik et al afirmaron que el nivel de evidencia de relación causal entre la vacuna de la hepatitis B y la aparición de efectos adversos en pacientes con LES era baja, entre 4 y 5, definido por el Center for Evidence-Based Medicine<sup>29</sup>.

Son necesarios estudios epidemiológicos en pacientes vacunados de la hepatitis B para evaluar su seguridad y la incidencia de enfermedades reumáticas *de novo*, sobre todo en pacientes con LES, dado que los datos actualmente disponibles son escasos.

### Vacuna BCG

La vacuna BCG se usa en la prevención de la tuberculosis, sobre todo en su forma diseminada, y no permite prevenir la enfermedad pulmonar localizada. Se trata de una vacuna viva y, como tal, tiene las mismas indicaciones y limitaciones que las restantes vacunas del mismo tipo mencionadas anteriormente.

## Recomendaciones

Diversas contraindicaciones y precauciones son comunes a todas las vacunas. Los pacientes que hayan presentado reacciones alérgicas o anafilácticas graves con cualquier dosis de vacuna, no deben recibir ninguna dosis posterior. Por otro lado, toda persona con alergia conocida a cualquiera de los componentes de las vacunas (p. ej., levadura en la vacuna de la hepatitis B, huevos en la vacuna de la gripe) no debe recibir esa vacuna.

## Conclusiones

La indicación y la prescripción de la vacunación en los pacientes con LES debe ser individualizada y adaptada a cada paciente, teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio. Mientras no existan recomendaciones exclusivas para pacientes con LES, creemos que deben adoptarse las propuestas de la BSR. Son necesarios más estudios y mayores, de preferencia multicéntricos, para ayudar a resolver el mito existente de la relación entre la vacunación y la inducción de enfermedades autoinmunitaria, en particular el LES.

## Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Impact of vaccines universally recommended for children – United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1999;48:243-8.
- Aron-Maor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. *Lupus.* 2001; 10:237-40.
- Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum.* 1996;25:318-36.
- Ayvazian LF, Badger TL. Disseminated lupus erythematosus occurring among student nurses. *N Engl J Med.* 1948;239:565-70.
- Older SA, Battafarano DF, Enzenauer RJ, Krieg AM. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 1999;29:131-9.
- BSR. Vaccinations in the immunocompromised host. Disponible en: <http://www.rheumatology.org.uk/clinical/vaccimm.htm>
- Institute of Medicine. Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality. Washington, DC: National Academy Press; 1994.
- Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum.* 1998;41:1828-34.
- Araújo P, Silva C, Faustino A, et al. Vacinação em doentes reumáticos. *Acta Reumatológica Portuguesa.* 2002;27:193-200.
- Van der Straeten C, Wei N, Rothschild J. Rapidly fatal pneumococcal septicemia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1987;14:1177-80.
- Petros D, West S. Overwhelming pneumococcal bacteraemia in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1989; 48:333-5.
- Poland GA. Prevention of pneumococcal disease by vaccines: promises and challenges. *Infect Dis Clin North Am.* 2001;15:97-122.
- Mounzer KC, DiNubile MJ. Prophylactic use of antibiotics and vaccines in patients with rheumatologic disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997;23:259-73.
- Christenson B, Lundbergh P, Hedlund J, et al. Effects of a large-scale intervention with influenza and 23-valent pneumococcal vaccines in adults aged 65 years or older: a prospective study. *Lancet.* 2001;357:1008-11.
- Robin K. Vaccination of the immunosuppressed adult patient with rheumatologic disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 1999;25:567-84.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997;46:1-24.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* 6th ed. Atlanta: Dept. of Health and Human Services, US Public Health Service; 2001.
- Ries K, Shemonsky NK. Acute lupus erythematosus (SLE) following polyvalent pneumococcal vaccine. *SDJ Med.* 1981;24:27-8.
- Elkayam O, Paran D, Caspi D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis.* 2002;34:147-53.
- Lipnick RN, Karsh J, Stahl NI, et al. Pneumococcal immunization in patients with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressives. *J Rheumatol.* 1985;12:1118-21.
- Ioannou Y, Isenberg D. Immunisation of patients with systemic lupus erythematosus: the current state of play. *Lupus.* 1999; 8:497-501.
- Ristow SC, Douglas GR Jr, Condemi JJ. Influenza vaccination of patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med.* 1978;88:786-9.
- Gardner P, Schaffner W. Immunization of adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1252-58.
- Abu-Shakra M, Press J, Varsano N, et al. Specific antibody response after influenza immunization in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 2002;29:2555-7.
- Hanslik T, Vaillant JN, Audrain L, et al. Systemic lupus erythematosus and risk of hepatitis B vaccination: from level of evidence to prescription. *Rev Med Interne.* 2000;21:785-90.
- Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-«vacconosis»: a dangerous liaison? *J Autoimmunity.* 2000;14:1-10.
- Guiserix J. Systemic lupus erythematosus following hepatitis B vaccine [carta]. *Nephron.* 1996;74:441.
- Senécal JL, Bertrand C, Coullée F. Severe exacerbation of systemic lupus erythematosus after hepatitis B vaccination and importance of pneumococcal vaccination in patients with autoesplenectomy [carta]. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:1307-8.
- Maillefert JF, Sibilia J, Toussiroit E, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology.* 1999;38:978-83.