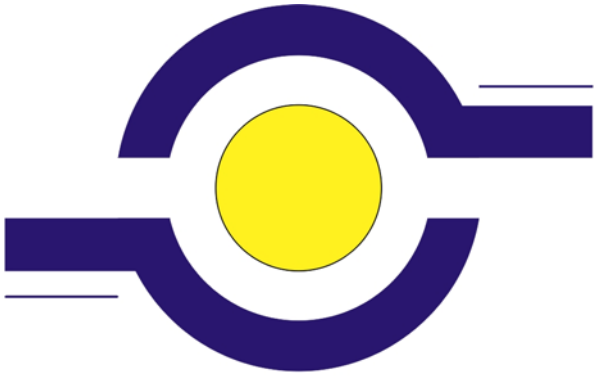
Recomendaciones de manejo de la gripe A (H1N1) en pacientes reumáticos con inmunosupresión



Sociedad Española de Reumatología

1 de septiembre de 2009

Tabla de contenido

1. Justificación 3
2. Objetivo 3
3. Grupos de riesgo a los que van orientadas principalmente las recomendaciones 4
4. Diagnóstico de gripe A 5
4.1. Sospecha de gripe 5
4.2. Procedimiento diagnóstico 5
4.3. Valoración clínica 5
5. Prevención 6
5.1. Medidas generales para todos: pacientes y sanitarios 6
5.1.1. Pacientes reumáticos de riesgo: Qué hacer en caso de exposición 6
5.2. Medidas para los sanitarios 7
5.2.1. Higiene de manos 7
5.2.2. Otras precauciones para sanitarios 7
5.2.3. Vacunación de profesionales sanitarios 8
5.2.4. Recomendaciones para trabajadores que se han expuesto 8
5.3. Vacunas 8
5.4. Profilaxis con tratamiento antiviral 9
6. Tratamiento 9
7. Anexos 11
Metodología 11
Grupo de trabajo 11
Información ampliada sobre vacunación 12

Todos los pacientes, con o sin inmunosupresión, deberán seguir las recomendaciones realizadas hasta el momento por el Ministerio de Sanidad y Política Social para todos los ciudadanos

http://www.msc.es/servCiudadanos/alertas/recomendaciones.htm

Dado que la información sobre esta pandemia varía de día en día, se recomienda a todos los profesionales sanitarios que consulten las fuentes oficiales con regularidad

http://www.cdc.gov/h1n1flu/general_info.htm

1. Justificación

Muchos de los pacientes atendidos en Reumatología pueden ser incluidos entre los grupos de riesgo de complicaciones por gripe debido a diversos motivos:

1. En pacientes con procesos autoinmunes inflamatorios, la enfermedad en sí misma se asocia a un mayor riesgo de infecciones
2. Los tratamientos como corticoides, FAMEs, inmunosupresores o agentes biológicos pueden aumentar el riesgo de infecciones graves, o alterar el pronóstico de infecciones leves en la población general
3. Los pacientes con enfermedades reumáticas tienen con frecuencia afectaciones viscerales (renales, cardiacas, pulmonares, endocrinas o neurológicas) o esqueléticas (anquilosis dorsal, inmovilización), que pueden complicar el curso de las infecciones concomitantes
4. Los pacientes con enfermedades reumáticas presentan en algunos casos comorbilidades que pueden suponer un riesgo adicional en el caso de que se presente una neumonía u otras complicaciones como son las bronquiectasias, la arteriosclerosis, la cardiopatía isquémica o la osteoporosis con aplastamientos vertebrales y restricción respiratoria
5. Algunas enfermedades reumáticas son más prevalentes en pacientes de edad avanzada, en los que es más frecuente la coexistencia de otras enfermedades que por sí mismas constituyen factores de riesgo como la diabetes mellitus, la insuficiencia cardiaca, la insuficiencia renal, la bronquitis crónica o el cáncer

Además, la experiencia previa de difusión de recomendaciones SER para intervenciones profilácticas en pacientes reumáticos con inmunosupresión ha demostrado que minimiza el impacto de las enfermedades infecciosas a las que se dirigen de forma eficiente.

Todos los profesionales sanitarios, y por inclusión los reumatólogos y personal adscrito a las Unidades de Reumatología, deben estar permanentemente informados y con el entrenamiento mínimo necesario para transmitir confianza y tranquilidad a los pacientes, evitando introducir incertidumbres innecesarias o apartándose de las directrices consensuadas por las autoridades sanitarias o los Consensos de Grupos de Expertos cuando sean específicas.

2. Objetivo

La Sociedad Española de Reumatología (SER), a través de una Comisión en la que han participado asimismo expertos en Microbiología y Enfermedades Infecciosas, ha elaborado un primer documento con recomendaciones específicas para los profesionales de Reumatología, atendiendo a las características propias de estos pacientes, con el objetivo de informar y orientar a los profesionales ante la situación actual de pandemia por gripe A/H1N1.

Todas las recomendaciones están basadas en documentos previos elaborados por grupos de trabajo del Ministerio de Sanidad y Política Social y de comunidades autónomas, los cuales a su vez se basan en las guías y documentos que elabora periódicamente el CDC[1] de EEUU, como centro designado por la OMS para la coordinación de la pandemia. Además, dado el avance tan rápido en el comportamiento epidemiológico de esta pandemia, es de esperar que la vigencia de estas recomendaciones sea limitada. Por ello se insta a todos los reumatólogos y potenciales usuarios de estas recomendaciones a que

[1] *Centes for Disease Control*, Atlanta, Georgia

consulten los documentos originales[2], así como las directrices generales que se establezcan en cada Centro sanitario.

La SER, a través de su página web, intentará informar a sus socios de todos los cambios relevantes en las actuales recomendaciones que sean de ámbito nacional.

3. Grupos de riesgo a los que van orientadas principalmente las recomendaciones

Estas recomendaciones están dirigidas principalmente a orientar a los reumatólogos sobre el manejo de los pacientes que están en riesgo de complicaciones graves por gripe:

1. Pacientes de cualquier edad con enfermedades autoinmunes sistémicas, entre las que se incluyen artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, vasculitis o artritis psoriásica. Cada facultativo deberá ponderar el riesgo en función de la gravedad, la actividad de la enfermedad y del tratamiento.
2. Pacientes con otras enfermedades reumáticas con los siguientes factores de riesgo añadidos:
    a. Adultos ≥ 65 años[3]
    b. Menores de 19 años que reciben tratamiento con AAS y en especial los menores de 5 años
    c. Embarazadas
    d. Obesos
    e. EPOC y asma (especialmente si se ha recibido tratamiento esteroideo en el último año)
    f. Enfermedad cardiovascular (salvo HTA aislada)
    g. Enfermedad neoplásica activa
    h. Insuficiencia renal crónica
    i. Hepatopatía crónica
    j. Diabetes mellitus
    k. Hemoglobinopatías (drepanocitosis)
    l. Trasplantados
    m. Pacientes con resecciones viscerales importantes o caquexia
3. Pacientes que, independientemente de la enfermedad, utilicen los siguientes tratamientos a cualquier dosis:
    a. Corticosteroides orales, inhalados, parenterales o aplicados tópicamente en la mucosa intestinal
    b. Inmunosupresores: metotrexato, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, mercaptopurina, tacrolimus, micofenolato o leflunomida
    c. Biológicos: infliximab, etanercept, adalimumab, tocilizumab, rituximab, abatacept, golimumab o anakinra

[2] Hemos incluido *links* a estos para que se actualicen en tiempo real.
[3] Si bien esta pandemia afecta sobre todo a personas jóvenes no expuestas a pandemias de gripe A/H1N1 previas, son los mayores de 65 los que habitualmente son más proclives a desarrollar neumonía por gripe. De modo que, en términos absolutos, se esperan más neumonías en jóvenes, pero en términos relativos tendrán más riesgo los mayores.

Aunque se trate de una pandemia de gripe muy contagiosa, es menos letal que otras epidemias, incluida la estacional, por tanto la SER no considera que haya que tomar ninguna precaución extraordinaria con el resto de enfermos atendidos habitualmente por los reumatólogos

4. Diagnóstico de gripe A

4.1. Sospecha de gripe

La sospecha de gripe A durante el periodo de pandemia, en cualquier persona, viene dada por:

- Fiebre (Tª > 37,8º C)
- Más alguno de los siguientes síntomas: tos, estornudos, rinorrea, odinofagia, cefalea y mialgias

En los grupos de riesgo previamente establecidos, durante la pandemia, se puede considerar además sospecha de gripe A:

- en ausencia de fiebre, siempre y cuando se den al menos otros dos síntomas
- en un paciente con neumonía

4.2. Procedimiento diagnóstico

Tras la aparición de los síntomas, el paciente debe ponerse en contacto con los servicios sanitarios siguiendo las recomendaciones de su CCAA (médico de Atención Primaria, teléfono 112 o los teléfonos establecidos por cada CCAA).

La inmunodepresión es en estos momentos un criterio para confirmar el diagnóstico de gripe A/H1N1 por técnicas de amplificación tipo PCR

El procedimiento diagnóstico aceptado en la actualidad es la PCR específica para H1N1 en exudado naso-faríngeo. El exudado nasofaríngeo se realizará preferentemente con torunda flexible y larga que no sea de algodón ni de alginato. Es muy importante introducir la torunda en profundidad.

Más información en este link del Ministerio.

4.3. Valoración clínica

En la inmensa mayoría de los casos, la gripe A tiene una sintomatología muy similar a la de la gripe común, por tanto va a ser muy difícil, si no imposible, poder distinguir ambos procesos exclusivamente por la sintomatología. Por otro lado, y por lo que se sabe hasta ahora, la gripe A no se está comportando de forma más grave que la gripe común y evoluciona correctamente con las medidas habituales empleadas para la gripe habitual. En consecuencia, todo paciente con síntomas de gripe debe consultar a su médico de Atención Primaria.

No obstante, todo paciente con enfermedad reumática incluido en los grupos de riesgo que presente un cuadro febril de más de 48 horas, debería consultar con su reumatólogo utilizando los canales habituales de los que dispone.

La valoración clínica en estos pacientes debe incluir:

1. Radiografía de tórax, dado que el riesgo de neumonía es mayor en las 48-72 h

2. Toma de constantes vitales (temperatura, tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria)
3. Valoración de la saturación basal de oxígeno en sangre mediante pulsioximetría
4. Situación del nivel de conciencia
5. Presencia de síntomas que sugieran infección de vías respiratorias bajas y auscultación cardiopulmonar

Los criterios de ingreso hospitalario se fundamentarán en la situación clínica del paciente. No obstante, en el caso de complicación en forma de neumonía se considerará en todo caso.

En caso de seguimiento ambulatorio, se debe recomendar que el paciente con gripe sea reevaluado clínicamente por su Médico de Atención Primaria en el plazo de 48-72 horas tras la consulta inicial.

5. Prevención

5.1. Medidas generales para todos: pacientes y sanitarios

El Ministerio de Sanidad y Política Social recomienda, para evitar el contagio y contagiar, una serie de medidas, entre las que destacan:

1. Lavarse las manos con frecuencia
2. Limpiar más frecuentemente (a diario) superficies de contacto (pomos, muebles, objetos) con los productos de limpieza habituales
3. Taparse la boca y nariz al estornudar o toser y evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca
4. Usar pañuelos desechables para eliminar las secreciones respiratorias, deshacerse del pañuelo tras su uso en papeleras cercanas y realizar la higiene de las manos después
5. Si no se dispone de pañuelos desechables, en vez de poner las manos para cubrirse la nariz y la boca, es preferible hacerlo con el antebrazo
6. Evitar los lugares donde haya mucha gente
7. Dormir bien, tener una alimentación saludable, beber agua, llevar una vida físicamente activa y evitar las bebidas alcohólicas y el tabaco
8. Si se padece la gripe se debe permanecer en el domicilio 7 días después del inicio de los síntomas (10 días en niños) o hasta 24 horas tras el cese de síntomas si la duración de éstos es superior a 7 días

5.1.1. Pacientes reumáticos de riesgo: Qué hacer en caso de exposición

1. Se evitará la exposición continuada del paciente reumático con enfermos de gripe, los cuales deberán seguir las medidas de aislamiento recomendadas
2. Se vigilará la aparición de síntomas compatibles con gripe A en el paciente reumático. Se recomienda el control diario de la temperatura corporal
3. En ausencia de síntomas de sospecha, no se recomienda suspender NINGÚN tratamiento de su enfermedad reumática
4. La quimioprofilaxis deberá estar indicada siempre por un médico y sólo en los supuestos referidos en el apartado 5.4

5. En presencia de síntomas, remitirse al apartado 4.1

5.2. Medidas para los sanitarios

Éstas son las recomendaciones generales del Ministerio que deben ser aplicadas por profesionales sanitarios. Los documentos fuente originales tienen especificaciones para otras dependencias del hospital y sobre cómo colocarse los equipos de protección, entre otros (*link* aquí).

5.2.1. Higiene de manos

1. La higiene de las manos incluye:
    a. El lavado de manos con agua y jabón: cuando las manos están visiblemente sucias
    b. Los preparados con base alcohólica: cuando están contaminadas pero la suciedad no es visible. Requieren que las manos se friccionen entre si hasta que el preparado se haya secado completamente
2. La OMS define 5 momentos, en relación con el paciente, para realizar la higiene de las manos:
    a. Antes del contacto con el paciente
    b. Antes de realizarle una técnica limpia/aséptica
    c. Después del contacto con fluidos corporales
    d. Después del contacto con el paciente
    e. Después del contacto con el entorno del paciente
3. También debe realizarse la higiene de las manos antes de ponerse el equipo de protección personal (EPP), inmediatamente después de la retirada de guantes y después de quitarse todos los elementos del EPP.
4. El uso de guantes no sustituye en ningún caso la higiene de las manos
5. Con el fin de facilitar la higiene de manos, además de colocar dispensadores con preparados de base alcohólica en todos los puntos de atención de los pacientes o en los bolsillos de todos los profesionales sanitarios, también deben ubicarse en las salas de espera de pacientes y familiares, consultas, recepción, enfermerías, salas de Rx, laboratorio, etc.

En este *link* de la OMS se explica cómo realizar correctamente el lavado de manos.

5.2.2. Otras precauciones para sanitarios

Las precauciones para evitar la transmisión se mantendrán durante los 7 días después del inicio de los síntomas (10 días en niños) o hasta 24 horas tras el cese de síntomas si la duración de éstos es superior a 7 días.

Éstas incluyen (aquí ampliado):

1. Precauciones de aislamiento estándar, de contacto y por gotas para casos en los que se sospeche o se haya confirmado gripe
2. Recomendaciones de higiene ambiental, como el uso de mascarillas, batas, guantes, dispensadores con preparados de base alcohólica, pañuelos de papel de un solo uso al alcance, papeleras, ventilación y limpieza

3. Manejo de la ropa y residuos de pacientes con gripe
4. Recomendaciones específicas para las zonas con enfermos

Además de los *links* mostrados, se deberán seguir las normas especificadas por los centros.

5.2.3. Vacunación de profesionales sanitarios

1. Es imprescindible que los profesionales que trabajen en unidades donde se atienden pacientes con gripe A estén vacunados de la gripe estacional y, en su momento, de la gripe A/H1N1 si así lo determina el Ministerio.
2. Es importante conseguir altas tasas de cobertura vacunal frente a la gripe estacional por las siguientes razones:
    a. La mortalidad causada por los virus estacionales sigue siendo mayor que por el nuevo virus A (H1N1)
    b. Disminuir el impacto de la epidemia estacional permitiría focalizar los recursos asistenciales frente a la pandemia
    c. Se desconocen las consecuencias de una eventual co-infección de la cepa pandémica con la estacional
3. Los trabajadores deben ser informados de que se desconoce si la vacuna frente a la gripe estacional confiere protección frente a la nueva cepa pandémica

5.2.4. Recomendaciones para trabajadores que se han expuesto

1. Es importante proporcionar asesoría a los trabajadores en caso de exposición sin protección adecuada, valorando cada caso en particular
2. Las principales recomendaciones son:
    a. En el momento actual no está indicada la quimioprofilaxis con antivirales salvo en sanitarios con factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones en caso de gripe
    b. No deben tomarse muestras para diagnóstico virológico, excepto en los casos en los que exista indicación para ello, según las recomendaciones del protocolo de diagnóstico y tratamiento
    c. Control diario de la temperatura y de la aparición de síntomas respiratorios, especialmente tos
3. En caso de cuadro compatible con gripe A, no deben seguir en contacto con pacientes y solicitarán consulta médica para someterse al diagnóstico adecuado y tramitar la baja laboral si procede:
    a. Acudiendo al departamento de salud laboral si se encuentra en su puesto de trabajo
    b. Acudiendo a su médico de cabecera si está en su domicilio
4. No está recomendado el tratamiento de la gripe a menos que se trate de trabajadores que además estén incluidos entre los grupos de riesgo.

5.3. Vacunas

La vacuna frente a la gripe A aún está en desarrollo. Dado que se desconoce aún su eficacia, seguridad y disponibilidad, no se puede establecer ninguna recomendación respecto a quién

administrársela. En cualquier caso, es de suponer que, junto a otros inmunodeprimidos, los pacientes objeto de este documento serán considerados por el Ministerio como un grupo prioritario para la vacunación. La SER sólo puede recomendar mantenerse al día de las recomendaciones del Ministerio

Adicionalmente, la SER desea exponer los siguientes puntos, previendo la disponibilidad de la vacuna:

1. Previsiblemente la respuesta en los pacientes tratados con rituximab o metotrexato pudiera estar disminuida (respuesta a neumococo y virus de gripe estacional disminuidos) pero eso no debe ser una contraindicación para la vacunación frente a la gripe A/H1N1 cuando se disponga de ella
2. El momento de la vacunación deberá valorarse de forma individual. Si se prevé iniciar tratamiento con rituximab o abatacept y la vacuna está disponible, es preferible diferir el inicio del tratamiento biológico. No obstante, hay que sopesar el riesgo de diferir el tratamiento biológico si ello conlleva aumentar la dosis de otros tratamientos inmunosupresores, incluidos corticoides. En cuanto al tiempo post-vacunación, no es posible aconsejar ninguno concreto, aunque es posible que 4 semanas sean suficientes

Sí puede recomendarse claramente la vacunación frente a gérmenes que podrían complicar un cuadro de gripe A, entre los que se encuentra la propia gripe común (anual) y el neumococo (cada 5 años).

Para ampliar información sobre vacunas pinchar aquí.

5.4. Profilaxis con tratamiento antiviral

No está justificada en momento de pandemia salvo excepciones. En ningún caso se deben utilizar antivirales de forma rutinaria como medida profiláctica. Las medidas profilácticas elementales son las de la gripe común y están publicadas en las recomendaciones del Ministerio de Sanidad y Política Social. El uso indiscriminado de antivirales conduciría a crear resistencias a estos fármacos y, por tanto, a disminuir su eficacia cuando haya que administrarlos a los pacientes con riesgo de complicaciones graves.

1. La profilaxis con antivirales podría considerarse en el caso de pacientes del grupo de riesgo que hayan estado en contacto estrecho y prolongado con un caso de gripe A confirmada
2. Si se indica la profilaxis se debe considerar el inicio lo más precoz posible. El período de contagio es aproximadamente 48 h
3. La pauta de profilaxis post-exposición es:
    a. De elección[4]: Zanamivir (Relenza®) por vía inhalatoria, a menos que existan enfermedades respiratorias con riesgo de broncoespamo que desaconsejen el empleo de este fármaco: 2 inhalaciones juntas cada 24 horas durante 10 días
    b. Oseltamivir (Tamiflu®): 75 mg vía oral cada 24 horas durante 10 días

6. Tratamiento

1. Sólo se debe tratar a pacientes con sospecha y riesgo de complicaciones o ya con neumonía
2. Hay que comenzar el tratamiento preferentemente antes de 48 horas tras el inicio de los síntomas, justo después de tomar la muestra de exudado naso-faríngeo

[4] MUY IMPORTANTE: Se recomienda este antiviral para evitar resistencias posteriores al oseltamivir

3. El tratamiento consiste en oseltamivir (Tamiflu®):
    a. 75 mg/12 h x 5 días
    b. Considerar 150 mg/12 h x 5 días si diarrea, obesos o ingresados en UCI
4. Si el cultivo naso-faríngeo hubiera resultado negativo, continuar hasta finalizar el tratamiento. Un resultado negativo no excluye por completo la infección. Si además el paciente ha recibido tratamiento entre 3 y 4 días, es mejor completarlo para evitar resistencias.
5. Se aconseja suspender el tratamiento inmunosupresor o biológico de fondo entre 7 y 15 días a criterio médico, excepto en el caso de los corticosteroides. Dependiendo de la gravedad del paciente incluso habrá que valorar el aumento de la dosis de esteroides como en cualquier otra situación que suponga un incremento de la demanda del eje corticosuprarrenal
6. Seguir las recomendaciones del Ministerio para evitar la transmisión y las normativas locales al respecto
7. Los niños pueden tener más riesgo de efectos adversos con oseltamivir (naúseas y vómitos sobre todo, pero también alteraciones neuropsiquiátricas como en mayores), por lo que deben ser tratados con vigilancia estrecha

7. Anexos

Metodología

Se creó de forma urgente un panel de expertos designados por la SER, de acuerdo a su disponibilidad (*quorum* mínimo) junto a la de los expertos en infecciosas, para una primera reunión presencial. La metodología seguida fue la de Grupo Nominal. Se solicitó a los miembros del panel, antes de la reunión, que elaborasen una lista de los aspectos a incluir en el documento o expresasen su opinión por escrito sobre aspectos concretos. Asimismo, se facilitaron documentos previos que sirvieran de apoyo[5,6]. A continuación se discutieron los resultados en el grupo. La discusión no mostró graves desacuerdos y las bases del documento fueron acordadas por unanimidad. Las discusiones de la reunión fueron organizadas con Mind Manager Pro® a la vista de los participantes y el documento resultante editado y circulado entre los panelistas para sus comentarios y edición. El acuerdo final con las recomendaciones se explorará mediante votación secreta, realizándose una votación iterativa en el supuesto de que existieran ítems en desacuerdo o controvertidos. No se consideró la realización de revisión sistemática por tres motivos: la necesidad de actuar rápido, la novedad excesiva del tema, la experiencia de los expertos.

El grupo de panelistas elaborará el documento definitivo incorporando las aclaraciones que fueran necesarias. Este documento se publicará como original en *Reumatología Clínica* y en la web de la SER. En la medida de lo posible se elaborarán otros documentos que faciliten la difusión, como dípticos o diapositivas.

Grupo de trabajo

Coordinadora:

Rosario García de Vicuña, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. Presidenta de la Sociedad Española de Reumatología

Reumatólogos:

Luis Carreño, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Santiago Muñoz Fernández, Hospital Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid

Emilio Martín Mola, Hospital Universitario de La Paz, Madrid

Antonio Fernández Nebro, Hospital Carlos Haya, Málaga

Juan Gómez-Reino, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela

Raimon Sanmarti, Hospital Clinic i Provincial, Barcelona

Víctor Martínez Taboada, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Federico Díaz González, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife

Digestólogos (Grupo GETECU):

Javier Pérez Gisbert, Hospital de la Princesa, Madrid

Joaquín Hinojosa del Val, Hospital de Sagunto, Puerto de Sagunto, Valencia

Antonio López Sanromán, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Fernando Gomollón García, Hospital Clínico Universitario/ Facultad de Medicina, Zaragoza

---

[5] Recomendaciones para la prevención de la infección en los centros sanitarios ante casos de infección por el virus de gripe A/H1N1 o de la gripe estacional. Ministerio de Sanidad y Política Social, 24 de julio de 2009.

[6] Informe del Grupo de Trabajo sobre Embarazo y Gripe Pandémica A (H1N1) para la Comisión Científica de Estudio y Asesoramiento sobre la nueva Gripe Pandémica A (H1N1) de la Comunidad de Madrid, 1 de agosto de 2009.

Microbiólogos/Infectólogos:

Belén Padilla, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Emilio Bouza, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

Metodóloga:

Loreto Carmona, Unidad de Investigación de la FER, Madrid

Supervisores:

Antonio Bañares (reumatólogo), Director Ejecutivo, Sociedad Española de Reumatología

Mª José Rodríguez (periodista), Responsable de Comunicación, Sociedad Española de Reumatología

Información ampliada sobre vacunación

Desconocemos si la vacunación contra la gripe A conferirá protección en los pacientes con enfermedades reumáticas. Podemos extrapolar lo conocido de la vacunación contra la gripe estacional, dado que no hay motivo para sospechar que ambos procedimientos difieran en cuanto a resultados. De hecho, el plan contra la gripe A es un protocolo estricto de medidas contra la gripe estacional.

La OMS ha establecido una Red de Vigilancia para establecer con carácter anual las recomendaciones para la composición de la vacuna antigripal, que son publicadas convenientemente meses antes de iniciar la campaña de vacunación. Si no hay mutaciones o variaciones antigénicas del virus frente a lo previsto, es decir, si hay una buena coincidencia antigénica entre la vacuna y la epidemia estacional, la eficacia frente a la enfermedad es del 70 al 90% en adultos sanos. Entre ancianos no institucionalizados la vacunación reduce el porcentaje de hospitalización por gripe y la aparición de neumonía en más del 50% y el riesgo de muerte se reduce en dos terceras partes[7].

La vacunación frente a la gripe estacional en pacientes reumáticos que se consideran inmunodeprimidos por su enfermedad o por su tratamiento se ha demostrado eficaz[8], especialmente en pacientes con artritis reumatoide[9], con buena tasa de respuesta a las 6 semanas de la vacunación[10], aunque menor que en sanos (tasa de respuesta en torno al 70%). Otros estudios demuestran que puede ser eficaz también en pacientes con granulomatosis de Wegener inactiva[11] pero poco eficaz en pacientes con lupus eritematoso sistémico[12]. La vacuna frente a la gripe estacional se ha demostrado segura y no se ha relacionado con la exacerbación de la artritis reumatoide.

Los tratamientos pueden modificar la respuesta antigénica frente a la vacuna. La información disponible es mayor en artritis reumatoide. Lógicamente, toda la información está relacionada con la gripe estacional, si bien es razonable extrapolar la información a la vacunación contra la gripe A. Antes de iniciar cualquier tratamiento potencialmente inmunosupresor lo ideal sería programar todas las vacunaciones necesarias. Sin embargo, en la práctica clínica diaria esto no siempre es posible y la vacunación no justificaría retrasar el tratamiento en exceso.

---

[7] http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf
[8] Glück T. Vaccinate your immunocompromised patients! Rheumatol. 2006; 45: 9-10
[9] http://www.ser.es/ArchivosDESCARGABLES/Proyectos/GUIPCAR_2007/GUIPCAR2007-ENG.pdf
[10] 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 Feb;65(2):191-4.
[11] Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, Huckriede A, Wilschut JC, Palache AM, Kallenberg CG, Bijl M. Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):873-8
[12] Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):913-8.

1. **Corticosteroides**

- La dosis de esteroides necesaria para considerar a un paciente de riesgo para la gripe u otra infección es un punto de debate y discutible sobre el que no hay acuerdo.
- En general, no sólo para la gripe, el riesgo relativo de infección en pacientes tratados con esteroides varía, según los estudios, entre un leve aumento de riesgo relativo de 1,6 a un riesgo relativo alto de 8[13]. El riesgo es menor en pacientes que reciben menos del equivalente a 10 mg/d de prednisona o si la dosis acumulada es inferior a 700 mg.
- Dada la falta de acuerdo, es recomendable considerar de riesgo a los pacientes en tratamiento con cualquier tipo de dosis y muy especialmente a aquellos con más de 10 mg/d de prednisona o su equivalente, o aquellos con dosis acumulada mayor de 700 mg.
- Respecto a la respuesta frente a la vacunación, existe un estudio que demuestra que los esteroides, independientemente de la dosis y vía de administración, no alteran la respuesta a la vacuna[14].

2. **FAMEs sin actividad inmunosupresora**

- No hay evidencia de que los FAMEs sin actividad inmunosupresora (hidroxicloroquina, cloroquina o salazopirina) tengan ninguna influencia en la aparición de infecciones, incluida la gripe.
- Tampoco hay evidencia de que estos fármacos puedan alterar la respuesta antigénica de la vacuna de la gripe.

3. **Inmunosupresores (incluyendo metotrexato)**

- Hay escasos estudios que muestren la eficacia antigénica de la vacuna de la gripe en distintos grupos de tratamiento inmunosupresor. En todos los revisados, la respuesta antigénica de la vacuna es significativa, aunque en general es menor que en controles sanos. Se recomienda la vacunación a pesar de que las tasas de respuesta puedan ser inferiores.
- En un estudio[15],[16] la respuesta frente a la vacuna contra la gripe en pacientes con AR era de hasta el 70%, con diferencia significativa respecto a sanos (82%). No obstante, esta diferencia no se relacionó con tratamiento alguno y se concluyó que la vacunación era eficaz a pesar de que la respuesta fuera menor.
- En otro estudio[17], la tasa de respuesta antigénica frente a la vacuna en pacientes con artritis reumatoide tratados con MTX fue superior a combinaciones de distintos tratamientos con FAME o anti-TNFs. Las tasas de respuesta frente a la vacuna fueron significativas en todos los grupos y se recomendó la vacunación frente a la gripe independientemente del tratamiento.
- Existe un trabajo en pacientes con LES en baja actividad en el que el tratamiento con azatioprina se asocia con una respuesta antigénica frente a la vacuna anti-gripal significativamente menor que la de otros pacientes con LES[18]. Esto obliga a extremar las precauciones en pacientes con LES tratados con azatioprina en los que la vacuna podría no ser eficaz.

---

[13] Cunnane G. Infections and biological therapy in rheumatoid artritis. Best Practice Research Clin Rheumatol 2003; 17: 345-63

[14] de Roux A, Marx A, Burkhardt O, Schweiger B, Borkowski A, Banzhoff A, et al. Impact of corticosteroids on the immune response to a MF59-adjuvanted influenza vaccine in elderly COPD-patients. Vaccine. 2006 Mar 6;24(10):1537-42.

[15] 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 Feb;65(2):191-4.

[16] 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 Feb;65(2):191-4.

[17] Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, Geborek P. Influenza vaccination as model for testing immune modulation induced by anti-TNF and methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients. Rheumatology (Oxford). 2007 Apr;46(4):608-11.

[18] Holvast A, Huckriede A, Wilschut J, Horst G, De Vries JJ, Benne CA et al. Safety and efficacy of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients with quiescent disease. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):913-8.

4. **Terapias biológicas**

- La respuesta antigénica de la vacuna de la gripe en pacientes tratados con la combinación de metotrexato y anti-TNFs es menor a la desarrollada por los pacientes tratados tan solo con MTX, pero, como en otras ocasiones, la respuesta antigénica es significativa y se recomienda la vacunación anti-gripal en pacientes tratados con anti-TNFs [16,¡Error! Marcador no definido.,19].
- Un estudio de rituximab muestra que la tasa de respuesta antigénica a las 4 semanas de la vacunación frente a la gripe es del 18% en los pacientes con AR tratados con rituximab, tasa significativamente inferior a la de los pacientes con AR tratados con FAMEs tradicionales y a la de controles sanos. A pesar de que la tasa de respuesta es inferior en los pacientes con rituximab de este estudio y, comparativamente, la respuesta es inferior a la que se produce con otros tratamientos, se concluye que no se debería excluir de la vacunación anti-gripal a los pacientes tratados con rituximab[20]. En cualquier caso, es preferible vacunar antes de iniciar tratamiento con rituximab. En cuanto al tiempo que ha de transcurrir desde la vacunación hasta que se pueda iniciar de forma segura el tratamiento con rituximab, esto no es fácil de precisar.
- La vacuna de la gripe A, como las vacunas de la gripe estacional, posiblemente incluirá antígenos timo dependientes. La respuesta a este tipo de antígenos está mediada por los linfocitos B pero requiere la activación de los linfocitos T. Es concebible que en los pacientes tratados con abatacept la respuesta pueda estar disminuida. Abatacept disminuye la respuesta tanto a antígenos timo dependientes (toxoide del tétano, gripe) como a los antígenos timo independientes (neumococo)[21]. Los pacientes tratados con infliximab están recibiendo simultáneamente methotrexate, que disminuye la respuesta a los antígenos de la vacuna, pero no parece que el medicamento biológico disminuya aun más la respuesta antigénica.

La respuesta a la vacuna frente a la gripe A no podrá evaluarse antes de que se comercialice un test serológico aún no disponible. Previsiblemente la respuesta en los pacientes tratados con rituximab, abatacept o metotrexate va a estar disminuida (respuesta a neumococo y virus de gripe estacional disminuidos) pero eso no debe ser una contraindicación para hacerlo. El grado de protección no será conocido hasta que no se supere la pandemia.

[19] Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Comaheshter D, Levartovsky D, et al. The Effect of Infliximab and Timing of Vaccination on the Humoral Response to Influenza Vaccination in Patients with Rheumatoid Arthritis and Ankylosing Spondylitis. Semin Arthritis Rheum. 2009 Feb 24. [Epub ahead of print]

[20] Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. Ann Rheum Dis. 2008 Jul;67(7):937-41.

[21] Tay L, Leon F, Vratsanos G, Raymond R, Corbo M. Vaccination response to tetanus toxoid and 23-valent pneumococcal vaccines following administration of a single dose of abatacept: a randomized, open-label, parallel group study in healthy subjects. Arthritis Res Ther. 2007;9(2):R38.