

# Vacunación en pacientes con enfermedades reumatológicas

**Autores:** Marco Solís Aramayo, Lisandro Churín, Diana Dubinsky, Silvia Quadrelli

Fundación Sanatorio Güemes - CABA, Argentina

## Resumen

Los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes tienen el doble de riesgo de presentar una infección respecto de cualquier persona de la misma edad y género. Tanto es así que la expectativa de vida es más corta en personas con artritis reumatoidea en comparación con la población general y, la mayor cantidad de muertes se debe, en parte, a causas infecciosas, muchas de las cuales son de origen respiratorio.

Entre las vacunas que los pacientes con artritis reumatoidea deben recibir se mencionan: la anti *Haemophilus influenzae* (intramuscular), trivalente que brinda protección contra las dos cepas de *H. influenzae A* y una de *H. influenzae B*. También de inmunizarse a estos pacientes contra el neumococo; actualmente existen dos tipos: la conjugada 13-valente y la polisacárida 23-valente. Estos pacientes también deben protegerse contra el virus del papiloma humano, una bivalente y otra valente; y contra el virus de la hepatitis B para uso en adultos, ya sea la de antígeno simple o en combinación con la anti-hepatitis A.

Creemos que esta revisión actualizada de inmunización en pacientes con patología reumática es necesaria y resultará de mucha utilidad en nuestra práctica diaria.

**Palabras clave:** infecciones respiratorias, enfermedad reumática, inmunosupresión, prevención

## Abstract

### Vaccination in patients with rheumatological diseases

Patients with autoimmune rheumatic diseases have twice the risk of having an infection with respect to any person of the same age and gender. So much so that life expectancy is shorter in people with rheumatoid arthritis than controls and the greater number of deaths are due, in part to infectious causes, many of which are of respiratory origin.

Among the vaccines that patients with rheumatoid arthritis should receive are: the intramuscular influenza vaccine, this traditional vaccine is trivalent and provides protection against two strains of influenza A and one of influenza B, the pneumococcal vaccine, which currently exists two: 13-valent conjugate vaccine and 23-valent polysaccharide vaccine, human papillomavirus vaccines: a bivalent and a univalent and the hepatitis B virus vaccine for use in adults either as a single antigen vaccine or in combination with the hepatitis A virus. We believe that this updated immunization review in patients with rheumatic disease is necessary and will be very useful in our daily practice.

**Key words:** respiratory infections, rheumatic disease, immunosuppression, prevention

---

## Enfermedades reumatológicas y riesgo de infección

Los pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes tienen el doble de riesgo de presentar una infección respecto de cualquier persona de la misma edad y género<sup>1</sup>. Tanto es así que la expectativa de vida es más corta en personas con artritis reumatoidea (AR) respecto del resto de la población<sup>2</sup> y la mayor cantidad de muertes se debe, en parte, a causas infecciosas, muchas de las cuales son de origen respiratorio<sup>3-6</sup>.

Recientemente, en un estudio de cohorte longitudinal se ha registrado un aumento de las hospitalizaciones por infecciones graves en pacientes con AR, habiéndose observado que ofician como factores

de riesgo la presencia de manifestaciones extra-articulares y el uso previo de corticoides<sup>7, 8</sup>. También se ha confirmado una alta incidencia de infecciones del tracto respiratorio bajo (ITRB) como la causa del aumento de la mortalidad en estos pacientes<sup>9</sup>. La morbilidad asociada a sepsis es común y se ha reportado una prevalencia de hasta el 45% por más de 10 años<sup>10, 11</sup>.

El tratamiento con corticoides y drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARD por su sigla en inglés) se ha relacionado con el aumento de la susceptibilidad a infecciones<sup>12, 13</sup>. Más recientemente, esto también se ha aplicado a terapias biológicas dirigidas contra el factor de necrosis tumoral alfa<sup>14</sup>.

Por otra parte, datos iniciales sugirieron que es la misma AR, más que las drogas usadas para tratarla, la responsable del aumento de la mortalidad<sup>9</sup> y, actualmente, hay evidencia que apoya la hipótesis de que en pacientes con AR y lupus eritematoso sistémico (LES) la mayor susceptibilidad a infecciones se relaciona con la enfermedad más allá de la terapia inmunosupresora<sup>15-18</sup>. Se ha observado que mientras más grave es la enfermedad mayor es el riesgo de infección. Sin embargo, un claro sesgo es que aquellos pacientes con cuadros más graves son más propensos a recibir terapia biológica, DMARD y prednisona. La mayor parte de la literatura actual apoya el concepto de que no hay un aumento en la hospitalización por neumonía en pacientes con AR como consecuencia directa del uso de DMARD<sup>12</sup>, pero se ha visto un mayor riesgo de hospitalización por neumonía en pacientes que reciben corticoides orales en correlación directa con la dosis, sustentando la hipótesis de que la terapia a largo plazo con corticoides es un factor principal para el desarrollo de ITRB<sup>19</sup>. Una revisión sistemática no pudo demostrar mayor riesgo de infección con dosis bajas de corticoides (dosis diaria < 10 mg)<sup>20</sup>; en tanto varios estudios mostraron que pacientes con enfermedades reumáticas con tratamiento prolongado con corticoides a cualquier dosis (incluso dosis menores a 5 mg diarios) tienen un mayor riesgo de infección<sup>12, 18, 21</sup>. Teniendo en cuenta estos resultados, algunos autores sugieren que los pacientes que reciben corticoides a cualquier dosis, deberían recibir inmunización.

Se ha demostrado que hasta el 83% de las admisiones hospitalarias tenían morbilidad pulmonar, estableciendo una relación entre enfermedad pulmonar previa y el desarrollo de ITRB<sup>19</sup>. En pacientes con AR, la presencia de una ITRB asociada a algunas comorbilidades como obstrucción de la vía aérea y enfermedad intersticial pulmonar pueden contribuir directamente al aumento en la mortalidad y ser más propensas a llevar a un desenlace fatal. Por otra parte, el hábito de fumar cigarrillos contribuye significativamente a la aparición de infecciones respiratorias reforzando la fuerte necesidad de brindar consejos proactivos para la cesación tabáquica en pacientes con AR. Más aún si hay hallazgos tempranos de patología pulmonar asociada al tabaquismo<sup>12</sup>.

El Herpes Zoster también es más frecuente en pacientes con enfermedades reumatológicas tratadas con corticoides. A modo de ejemplo, el cociente de riesgo para tener herpes en pacientes con AR es 1.9 veces comparado con el resto de la población<sup>22, 23</sup>. Es importante destacar que los pacientes inmunodeprimidos presentan infecciones más comúnmente causadas por gérmenes de la comunidad que por microorganismos atípicos<sup>24</sup>.

Otros factores que pueden favorecer el desarrollo de en pacientes con AR son la depresión de médula ósea y la hipoalbuminemia<sup>25, 26</sup>. Por otra parte, la relación entre la proteína C reactiva (PCR) y la albúmina podría servir como factor pronóstico en exacerbaciones agudas de enfermedades crónicas en individuos de edad avanzada<sup>27</sup>.

Los DMARD no causan directamente las ITRB, pero pueden disminuir o retrasar la respuesta inmune<sup>28</sup>, por ende se sugiere discontinuar su uso durante los eventos infecciosos lo suficientemente graves como para requerir antibióticos, y generar una respuesta inmune adecuada contra la infección.

## Inmunogenicidad de las vacunas en pacientes con enfermedades reumatológicas

### Vacunas contra *H. influenzae* y *Neumococco*

Los pacientes con AR deben recibir la vacuna anti *H. influenzae* por vía intramuscular puesto que está contraindicada la vacuna intranasal a virus vivo atenuado. La vacuna tradicional es trivalente y brinda protección contra dos cepas de influenza A y una de influenza B, sin embargo, en la actualidad está

disponible una vacuna tetravalente que brinda protección contra otra cepa de influenza B<sup>29</sup>. Tanto el *American College of Rheumatology* (ACR) como *European League Arthritis Rheumatoid* (EULAR) recomiendan la vacunación anual en todos los pacientes con AR<sup>30, 31</sup>. Los > 65 años de edad deben recibir la vacuna de alta dosis (por ahora sólo disponible la trivalente) que ha demostrado ser más efectiva que la dosis estándar en este grupo de pacientes<sup>32, 33</sup>, por ahora se desconoce si los pacientes menores de 65 años se beneficiarían con dicha vacuna.

Dos vacunas anti neumocócicas están aprobadas en Estados Unidos; la conjugada 13-valente (PCV-13) y la polisacárida 23-valente (PPSV-23). Las vacunas conjugadas generalmente son más inmunogénicas que las polisacáridas. Los estudios con la vacuna neumocócica conjugada PCV-7 no han mostrado mayor inmunogenicidad respecto de la PPSV-23 en pacientes con AR. La inmunogenicidad de la vacuna 13-valente en AR aún no ha sido directamente evaluada. No obstante, los *Control Disease Centers* (CDC) recomienda: -en pacientes que no han recibido ninguna vacuna anti-neumocócica, aplicar la PCV-13 seguida de la PPSV-23 con al menos 8 semanas de diferencia; -en aquellos que ya recibieron la PPSV-23, aplicar la PCV-13 con al menos un año de diferencia y un refuerzo de la PPSV-23 a los 5 años de la primera.

En cuanto al uso de vacunas en AR, la evidencia indica que tanto la anti-neumocócica como la vacuna contra la influenza pueden ser administradas sin empeorar la AR<sup>34</sup>. Ambas son seguras e inmunogénicas en pacientes con enfermedades reumatológicas<sup>35, 36</sup>; sin embargo, en algunos casos la inmunogenicidad está limitada tanto por la enfermedad en si, como por los fármacos usados para su tratamiento<sup>37</sup>. Se ha demostrado que el metrotexato interfiere modestamente con la respuesta a la vacuna neumocócica, observándose que los pacientes que fueron vacunados con la PPSV-23 o PCV-7 tenían un 12 a 29% menos de tasa de éxito medido por la capacidad de alcanzar el valor adecuado de respuesta humoral, con mayor descenso de las cepas 6B que de las 23 F<sup>37-39</sup>.

Sin embargo, este no es el caso en los pacientes que usan monoterapia con anti-TNF<sup>38</sup>; si bien algunos resultados iniciales sugirieron que estos fármacos deterioraban modestamente la respuesta a la vacuna contra influenza<sup>40</sup>, la mayoría de los estudios sugieren que su uso parecería no reducir la respuesta humoral en la vacunación neumocócica<sup>35, 37, 39, 41</sup>. Estudios referidos al efecto del tocilizumab en las vacunas no mostraron diferencias significativas en la respuesta humoral.

Tanto el rituximab como el tofacitinib han mostrado reducir la respuesta humoral<sup>42-46</sup>. En un estudio reciente se trataron pacientes con rituximab e inmunizaron con PCV-7; n = de 29 recibieron rituximab monoterapia y sólo el 10,3% tuvo una adecuada respuesta humoral a los dos antígenos evaluados; n= 26 recibieron una combinación de rituximab más metrotexato (MTX), en este grupo ninguno logró una respuesta adecuada a los antígenos<sup>45</sup>. El tofacitinib parece disminuir la respuesta inmune en una medida similar al MTX y se evidenció una mayor reducción cuando se combinaron ambas drogas. La mayoría de los pacientes que tomaban tofacitinib, lograron una respuesta inmune satisfactoria y la interrupción temporal de la medicación tuvo poco efecto sobre la respuesta inmune<sup>42</sup>. Existe información muy limitada sobre abatacept. En un estudio pequeño sobre pacientes tratados con abatacept, la mayoría de los cuales también recibía MTX, se observó disminución de la respuesta humoral en comparación con tocilizumab o controles; sin embargo, ésta no fue significativamente inferior a la observada en el grupo tratado con MTX como monoterapia<sup>45</sup>.

Por lo tanto, el esfuerzo debe estar puesto en vacunar a los pacientes antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, especialmente con metrotexato.

Frente al comprobado aumento del riesgo de infección, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomienda la vacunación anual contra influenza en pacientes adultos con enfermedades reumatológicas, así como la vacunación anti-neumocócica (PNVX) con la vacuna PCV-13 seguida de la PPSV-23<sup>47, 48</sup>.

Las recomendaciones de EULAR y ACR para el manejo de los pacientes con AR también determinan que estos pacientes deben vacunarse contra influenza anualmente, aunque la prevalencia exacta, morbilidad y mortalidad por influenza en pacientes con AR no es completamente conocida<sup>49</sup>. También recomiendan la inmunización con los dos tipos de vacunas neumocócicas: la polisacárida no conjugada que contiene 23 serotipos que causan más del 75% de las infecciones neumocócicas en adultos<sup>50</sup>, y la

vacuna conjugada 13-valente que es potencialmente más inmunogénica, incluso mencionando que aún falta información sobre la vacunación con la PCV-13 en pacientes con AR<sup>51</sup>.

En la Argentina la indicación de la vacunación antigripal en esta población abarca todos los pacientes anualmente y, la vacuna antineumocócica tiene la indicación de aplicarse una primera dosis de vacuna conjugada 13 y a los dos meses como mínimo la polisacarida 23 completando el esquema con un último refuerzo de la polisacarida 23 a los 5 años de la dosis previa. Un segundo refuerzo de polisacárida 23 está indicado a los 65 años si el primer refuerzo fue administrado antes de los 60 años<sup>52</sup> (**Tabla 1**).

**TABLA 1.** Indicación de vacunas

| Vacuna                 | Indicación                                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Antigripal             | Anual                                                                                                                                                                                                                                            |
| Antineumocócica        | -1° dosis PCV-13<br>-2° dosis PPSV-23 con intervalo 8 semanas como mínimo<br>-1° refuerzo de PPSV-23 a los 5 años de la dosis anterior de PPSV23<br>-2° refuerzo PPSV-23 a los 65 años (si el 1° refuerzo fue administrado antes de los 60 años) |
| Contra Herpes Zoster   | -Mayores de 50 años con indicación de recibir anti-TNF (2 a 4 semanas antes del inicio)<br>-Plan o lista de trasplante de órgano sólido (2 a 4 semanas antes)                                                                                    |
| Contra Papiloma Humano | -Recomendada en inmunocomprometidos (VIH, trasplante de órgano sólido)<br>-Edad: 11 a 26 años<br>Esquema 0, 2 y 6 meses                                                                                                                          |
| Contra Hepatitis B     | -Recién nacidos<br>-Personal de salud<br>-Grupos de riesgo<br>-Inmunocomprometidos (con monitoreo de anticuerpos anti-HBs)                                                                                                                       |
| Contra Fiebre Amarilla | -Evitar en pacientes AR tratados con biológicos                                                                                                                                                                                                  |

*Abreviaturas:* AR artritis reumatoidea; HBs antígeno de superficie contra hepatitis B; PCV-13 vacuna conjugada 13-valente; PPSV-23 vacuna polisacárida 23-valente; TNF factor de necrosis tumoral; VIH virus inmunodeficiencia humana

### Vacuna contra Herpes Zoster

El herpes zoster es más común en pacientes de edad avanzada que en aquellos con compromiso del sistema inmune<sup>53</sup>. Un estudio reciente mostró tasas de incidencia entre 1.61 y 2.45/100 personas-año en pacientes con AR, con un riesgo similar observado para todos los biológicos, aunque similar a otros estudios se observó un riesgo dosis dependiente con el uso de corticoides<sup>54</sup>. La vacuna contra el herpes zoster es una vacuna viva atenuada aprobada para pacientes inmunocompetentes > 50 años<sup>55</sup>. Sin embargo, los CDC sólo la recomiendan a partir de los 60 años de edad, citando la diferencia de relación costo efectividad entre los grupos entre 50 y 60 años y la preocupación por la disminución de la eficacia de las vacunas a lo largo del tiempo. Aún no se ha hecho un análisis costo-beneficio específico para AR<sup>56</sup>. Dado el mayor riesgo de herpes zoster en pacientes con AR, la guía de la ACR de 2015 recomienda la vacunación contra herpes zoster para los pacientes con AR mayores a 50 años<sup>31</sup>.

La vacuna a virus vivo contra el herpes zoster (HZVX) ha estado históricamente contraindicada en pacientes severamente inmunocomprometidos. Sin embargo, la ACIP incluye HZVX en sus recomendaciones actuales para todos los pacientes mayores de 60 años<sup>57</sup>. ACIP establece que la HZVX es segura para pacientes que reciben 20 mg/día o menos de prednisona y/o bajas dosis de MTX ( $\leq 0.4$  mg/kg/semana), azatioprina ( $\leq 3.0$  mg/kg/día) o 6-mercaptopurina ( $\leq 1.5$  mg/kg/día).

Aunque existe poca información respecto a la seguridad de esta vacuna durante la terapia con inmunosupresores, los CDC señalan que ésta puede usarse con seguridad en individuos tratados con: MTX ( $< 0.4$  mg/kg/semana, por ejemplo 25 mg/semana), dosis bajas a moderadas de glucocorticoides ( $< 20$  mg/día de prednisona o equivalentes), inyecciones intraarticulares, tendinosas o en bursa, y azatioprina ( $< 3.0$  mg/kg/día). Tanto los CDC como la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) recomiendan evitar la HZVX en pacientes que reciben agentes biológicos o corticoides en altas dosis y esperar al menos

un mes luego de discontinuar estos fármacos para indicar la vacuna<sup>57,58</sup>. El tiempo ideal para realizar la vacunación es antes de iniciar la terapia biológica con un intervalo de 2 a 4 semanas entre la vacunación y el inicio del tratamiento. Hasta el momento no existen estudios prospectivos que evalúen la seguridad o eficacia de la vacuna contra herpes en pacientes con AR<sup>59</sup>. Un estudio observacional examinó datos del *US Medicare* pertenecientes a 633 pacientes que habían sido inmunizados inadvertidamente mientras se encontraban bajo tratamiento con biológicos; no se hallaron casos de herpes zoster o varicela en las 6 semanas posteriores a la vacunación, y a largo plazo tuvieron una reducción aproximada del 40% del riesgo de padecer herpes<sup>60</sup>. Otro análisis con datos del *Nationwide US Health Plan* observó 47 pacientes que estaban bajo terapia con biológicos (primariamente anti-TNF) al momento de la aplicarse la vacuna; tampoco se encontraron casos de herpes en los 30 días siguientes a la inmunización<sup>59</sup>.

En Argentina la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) recomienda vacunar a personas mayores de 50 años que tengan indicación de recibir anti-TNF (2 a 4 semanas antes de iniciarlo) o que estén en plan o lista de espera de trasplante de órgano sólido (2 a 4 semanas antes)<sup>61</sup> (**Tabla 1**).

### Otras vacunas en enfermedades reumatológicas

#### -Vacuna contra virus de papiloma humano (HPV)

Se encuentran disponibles tres vacunas contra el HPV: una bivalente aprobada en 2014; y una 9 valente con cobertura para las cepas 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 que es la preferida en la actualidad. Los CDC recomiendan inmunizar a niños y niñas entre los 11 y 12 años; mujeres entre 13 y 26 años y hombres entre 13 y 21 años no vacunadas previamente, pero extiende la recomendación hasta los 26 años en hombres inmunocomprometidos<sup>62</sup>. La carga de enfermedad del HPV en la AR no está bien establecida, aunque un estudio de cohorte basado en la población mostró un aumento del riesgo de displasia cervical de alto grado y cáncer de cuello de útero en mujeres con AR en comparación con controles sanos, que fue significativo incluso después de la evaluación ajustada al uso de tratamiento inmuno-supresor<sup>63</sup>. Se han observado tasas más altas de HPV y cáncer cervical en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y LES<sup>64,65</sup>. La información sobre la inmunogenicidad de la vacuna contra el HPV en enfermedades reumáticas es limitada. Algunos estudios no mostraron diferencia en pacientes bajo tratamiento con anti-TNF y/o MTX<sup>66</sup>. Pero en otro estudio donde se compararon 50 pacientes con LES que recibieron la vacuna cuadrivalente con controles sanos se vio que hubo una ligera disminución en las tasas de seroconversión asociada con LES y que el uso de mofetil micofenolato fue un factor de riesgo para una respuesta humoral inadecuada<sup>67</sup>. La información disponible sugiere que la vacuna es bien tolerada y eficaz en la mayoría de estos pacientes, aunque faltan estudios grandes que evalúen los efectos de los medicamentos en la inmunogenicidad<sup>68</sup>. Tanto la ACR como el EULAR recomiendan considerar la vacuna contra el HPV en pacientes seleccionados en quienes la inmunización esté indicada independientemente de la inmunosupresión<sup>30,31</sup>.

En Argentina, el Ministerio de Salud de la Nación ha incorporado la vacuna contra el HPV a partir del año 2011 para todas las niñas de 11 años de edad, nacidas a partir de Enero del 2000. Desde el año 2014 se ampliaron las vacunaciones para huéspedes especiales (VIH y trasplantados de órganos sólidos) debiéndose administrar con el esquema de 0, 2 y 6 meses<sup>69</sup> (**Tabla 1**).

#### -Vacuna contra Hepatitis B (HBV)

La vacuna contra el HBV está disponible en Estados Unidos para uso en adultos tanto como vacuna con antígeno simple o en combinación con el virus de hepatitis A. La vacunación está recomendada para todos los pacientes adultos no inmunizados con riesgo de HBV o que deba recibirla como un requisito. Los individuos en riesgo son aquellas personas con contactos cercanos o parejas sexuales que tienen antígeno de superficie contra hepatitis B (HBsAg) positivo, más de una pareja sexual en los últimos 6 meses, aquellos que buscan tratamiento para una enfermedad de transmisión sexual, usuarios actuales o ex usuarios de drogas endovenosas, residente o personal permanente de residencias para el cuidado de pacientes con habilidades especiales, trabajadores de salud, pacientes con enfermedad renal terminal, viajeros a áreas endémicas, pacientes con enfermedad hepática crónica, pacientes que usan glucómetros y pacientes con VIH<sup>70</sup>.

Los pacientes con AR que contraen o tienen HBV pueden reactivarse durante el tratamiento contra AR. La reactivación está bien establecida durante el tratamiento con anti-TNF y rituximab, más recientemente se ha reportado con abatacept y tocilizumab y en un pequeño número de casos con terapia DMARDs no biológicas<sup>71-75</sup>. Se ha observado reactivación mayormente en pacientes con HBsAg positivo y menos comúnmente en paciente HBsAg negativo que no tienen anticuerpo de superficie y que son anti-core positivos<sup>76, 77</sup>. Los CDC, la *American Association for the Study of Liver Diseases*, la ACR y la *National Institute of Health* de EE.UU, todas recomiendan solicitar serología para VHB antes de iniciar la terapia inmunosupresora<sup>78</sup>.

Los pacientes que carecen de inmunidad para hepatitis B tanto natural como inducida por la vacuna y que están en riesgo de enfermar deberían ser vacunados<sup>79</sup>. El impacto de las DMARD está ampliamente estudiado, sin embargo, no hay datos suficientes que sugieran que el tratamiento con anti-TNF pueda dañar la respuesta humoral<sup>80, 81</sup>.

La vacunación de recién nacidos contra hepatitis B está incorporada en el calendario nacional desde el año 2000. Se indica vacunar también a los niños de 11 años sin inmunización previa. Asimismo es obligatoria su aplicación para el personal de salud y está recomendada la vacunación para grupos de riesgo.

En pacientes inmunocomprometidos se sugiere monitorización de anticuerpos anti-HBS cuantitativos al mes de cumplida la primera serie de vacunas y se debe repetir el esquema en caso de no verificarse título de anticuerpos protectores<sup>82</sup> (**Tabla 1**).

### **-Fiebre amarilla**

La vacuna contra la fiebre amarilla contiene virus vivos atenuados recomendada para todos los adultos inmunocompetentes que viajan o viven en áreas endémicas, está contraindicada en el contexto de inmunosupresión<sup>83</sup>. Durante un brote en Brasil, un grupo de pacientes fue vacunado inadvertidamente mientras recibía tratamiento inmunosupresor, estos individuos habían sido inmunizados previamente por lo que tenían inmunidad primaria al momento del refuerzo. En el grupo de sujetos vacunados mientras recibían DMARDs, incluyendo 23 con AR, no se encontraron efectos adversos mayores, pero sí títulos de anticuerpos adecuados suficientes luego de la vacunación<sup>84</sup>.

En otro grupo de 417 pacientes tratados con infliximab y MTX que fueron revacunados, solo uno logró niveles de anticuerpos adecuados y ninguno tuvo reacciones adversas<sup>85</sup>. Se estudiaron, también, 34 viajeros tratados con corticoides (5-20 mg/día; promedio 7mg/día y duración promedio 10 meses) que recibieron la vacuna (n = 18 vírgenes de la vacuna), encontró un aumento de reacciones locales a la vacuna, pero no de eventos adversos mayores y una inmunogenicidad satisfactoria<sup>86</sup>. En conjunto, estos pequeños estudios sugieren que la vacuna contra la fiebre amarilla podría ser bien tolerada en el contexto de un tratamiento con anti-TNF y corticoides en pacientes previamente inmunizados; sin embargo, tanto los CDC como el EULAR recomiendan evitarla en pacientes con AR tratados con biológicos independientemente de que hayan recibido inmunización previa<sup>87</sup> (**Tabla 1**).

### **Tasas de vacunación en pacientes con enfermedades reumatológicas**

A pesar de que muchas guías recomiendan específicamente la vacunación para los pacientes tratados con corticoides sistémicos a dosis de 20 mg o más<sup>88</sup>, el porcentual de pacientes inmunizados contra la influenza alcanza a no más del 56% en aquellos con artritis reumatoidea bajo terapias inmunosupresoras mayores<sup>89</sup>. Incluso menos que la vacunación entre el grupo de edad de mayores de 65 años en el mismo año (75% para influenza y 64% para vacuna neumocócica en Reino Unido)<sup>90</sup>.

Existen numerosas evidencias de una tasa baja de vacunación. Un estudio grande mostró que sólo el 25% de los pacientes con AR eran adherentes a las recomendaciones actuales de vacunación<sup>91</sup> y, en pacientes con AR han sido reportadas cifras que varían del 10 al 34% para INFVX<sup>92-94</sup>, 17 a 54% para PNVX<sup>94, 95</sup> y 1 a 21% para HZVX<sup>59, 96</sup>.

Un análisis post hoc de la cohorte de COMORA<sup>91</sup>; un estudio observacional, internacional, multicéntrico y transversal que involucró 3920 pacientes de 17 países, mostró que la tasa de cobertura de inmunización sugerida por las guías actuales de tratamiento de AR es baja, tanto para la vacuna contra la influenza (25%) así como la PPSV-23 (17%), con grandes diferencias entre países<sup>97</sup>. El país con el nivel

más alto de aplicación óptima de vacunas, de acuerdo a las recomendaciones de EULAR, fue Francia (56,5%). Algo muy interesante es que los países que le siguen son Uruguay (46,4%) y Argentina (36,7%), aún más altos que Estados Unidos (28,5%) o el Reino Unido (25,6%). Estos resultados (incluso siendo subóptimas las tasa de vacunación en los países estudiados) podría reflejar las diferencias en las políticas de vacunación en los diferentes países. Además, en lo que respecta al tipo de vacuna anti-neumocócica (PCV-13 y PPSV-23) las recomendaciones varían entre países. Recientemente, se han emitido, en algunos países, recomendaciones sobre el uso de la combinación de conjugada con la no conjugada<sup>98</sup>. La muy pobre cobertura en Egipto y Marruecos (7 y 0% respectivamente) se puede explicar por los altos costos y los accesos limitados a suministros. De hecho, en algunas áreas puede esperarse desigualdades dentro de un mismo país, principalmente en América Latina. En un estudio multivariado, los factores asociados con la vacunación anti-neumocócica PPSV-23 óptima fueron: edad mayor a 65 años, ausencia de terapia con corticoides, al menos un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (*Disease-modifying Antirheumatic Drug -bDMARD*) y elevados niveles de educación. Un factor que determina que estas tasas universales de vacunación en pacientes con AR son subóptimas es que la utilización de otras medidas de prevención como aquellas dirigidas contra factores de riesgo cardiovascular alcanzan un 90%<sup>50</sup>. No hay duda de que el costo es un factor muy importante. Sin embargo, muchos estudios han evidenciado una disminución de la carga económica por enfermedad neumocócica con la introducción de la vacuna<sup>99</sup>. Actualmente no están claras otras razones para explicar esta baja tasa de vacunación<sup>100</sup>.

Un estudio llevado a cabo en el *Northwestern Memorial Medical Center* en Chicago, basado en el sistema de "auto-reporte" realizado por el propio paciente, en 102 individuos con AR halló alta tasa de vacunación contra la influenza durante la temporada anterior (79,4%), moderada de cualquier vacuna contra el neumococo (53,9%) y muy baja de cualquier vacuna contra herpes zoster (7,8%). Los autores concluyeron que muchos factores contribuían a las tasas subóptimas de vacunación en esta población; principalmente la falta de recomendación médica, definida por el propio paciente. Sólo tres cuartos de los pacientes dijeron que sus médicos habían discutido su riesgo aumentado de infección, y únicamente dos tercios dijeron que sus médicos discutieron la importancia de la vacunación. Casi todos ellos señalaron que se les había recomendado la INFVX, menos de dos tercios fueron aconsejados de aplicarse la PNVX y solo 1/6 fueron aconsejados sobre los beneficios de la HZVX; la respuesta más común fue que no fue recomendado por su médico.

Una auditoría realizada en el Reino Unido en una muestra de 101 pacientes con diferentes enfermedades reumatológicas, compararon el perfil de vacunación de los pacientes con y sin factores de riesgo adicionales de acuerdo al uso de terapia inmunosupresora mayor con DMARD. Mostraron que la conciencia de la necesidad individual de vacunación generalmente era alta, incluso en aquellos sin factores de riesgo adicional o inmunosupresión menor con DMARDs<sup>90</sup>. Sin embargo, se les ofreció inmunización a menos pacientes que se encontraban bajo tratamiento con inmunosupresión mayor con DMARDs, que a aquellos con factores de riesgo adicional (tasas de inmunización contra influenza y neumococo de 93% vs 53% y 64% vs 28%, respectivamente). La política de la unidad de aconsejar rutinariamente a los pacientes que comienzan tratamientos modificadores de enfermedad y proveer folletos por escrito de información sobre los fármacos utilizados para tratarlos podría resultar en tasas relativamente altas de concientización. Sin embargo, su unidad de reumatología no proporcionó el servicio de vacunación ni mantuvo la terapia inmunosupresora con DMARDs hasta que el paciente fue vacunado. Un pequeño número de pacientes con inmunosupresión menor y sin factores de riesgo adicionales que requirieron inmunización creían que necesitaban vacunarse y esto se reflejó en su tasa de vacunación y aceptación. A pesar de ello, a los autores les llamó la atención que a aquellos con inmunosupresión mayor les fuera ofrecida la vacunación con menor frecuencia en comparación con aquellos con otros factores de riesgo, a pesar de los altos niveles de concientización de los pacientes. Esto sugiere que una proporción de individuos con alto riesgo no está siguiendo los consejos conocidos de inmunización y tampoco está siendo correctamente identificada por sus médicos de familia. Los autores concluyen que aumentar la conciencia de los pacientes no es suficiente para asegurarse una inmunización óptima, siendo necesario desarrollar estrategias alternativas en el servicio de reumatología para mejorar la cobertura de vacunación.

Un estudio alemán del año 2009 encontró que sólo el 65% de los pacientes con AR eran vacunados contra influenza, a pesar que el 95% de ellos conocía la disponibilidad de la vacuna. Se atribuyó este hecho a que en Alemania los reumatólogos “delegaban” la vacunación a los médicos generales<sup>101</sup>.

De manera similar, un estudio irlandés de 2009 encontró que aproximadamente la mitad de los reumatólogos no aconsejaban la vacunación contra influenza debido al insuficiente tiempo de la visita y también creían que la vacunación era responsabilidad del médico general<sup>102</sup>. Recientes estudios en Reino Unido<sup>103</sup> y Francia<sup>104</sup> todavía muestran bajas tasas de vacunación.

Un factor contribuyente potencial para la falta de recomendación de la vacunación es la ausencia de sistemas recordatorios. Los pacientes con enfermedades reumatológicas tienen necesidades complejas de atención médica, y comorbilidades que no son graves, así como cuidados preventivos que pueden ser de baja prioridad para los especialistas al momento de dirigir cuestiones de manejo durante las visitas rutinarias de control. Los sistemas tipo “recordatorio” pueden mejorar las tasas de vacunación. Los recordatorios en formularios de papel para los reumatólogos mejoran las tasas de vacunación de PNVX del 67,6% al 80% en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor<sup>105</sup>, y los sistemas de alerta fueron capaces de aumentar el uso tanto de INFVX como PNVX así como la documentación donde se reportan la vacunación en pacientes reumatológicos bajo terapia inmunosupresora<sup>100</sup>.

### ***Estrategias para el mejoramiento de las tasas de vacunación***

Obviamente la terapia inmunosupresora es un factor de riesgo poco reconocido para la inmunización, ya que se les ofrecen menos vacunas a los pacientes tratados con inmunosupresores que a aquellos con otros factores de riesgo; esto deja ver la falta de reconocimiento de los médicos de atención primaria sobre este grupo particular, que se considera de alto riesgo para adquirir cualquier infección. En la mayoría de los estudios, cuando los pacientes son interrogados sobre la no utilización de estas vacunas, la principal razón documentada fue que no fueron recomendadas u ofrecidas por un médico. La oposición de algunos médicos para sugerir o proveer las vacunas puede contribuir a que no sean ofrecidas a los pacientes. Esto claramente muestra una necesidad de aumentar la concientización y disminuir cualquier duda o inseguridad entre médicos de atención primaria, incluso entre reumatólogos y neumonólogos. La primer línea de atención (médicos generalistas o clínicos, dependiendo de la organización de cada sistema de salud) generalmente es más efectiva a la hora de aumentar las medidas preventivas y los esfuerzos deben enfocarse en aumentar el nivel de concientización entre la comunidad médica que se encarga de los atender la salud del paciente más allá del manejo reumatológico específico. Teniendo en cuenta el alto volumen de carga del paciente y los limitados recursos disponibles en la mayoría de los departamentos de reumatología, la mayoría de ellos no es capaz de ofrecer las vacunas en sus clínicas o salas de día. El manejo compartido con médicos generalistas o clínicos es altamente recomendado. Como los médicos de atención primaria están ubicados en una posición única, es primordial mantener una buena relación con ellos y recurrir a la educación médica continua para enfatizar la necesidad de vacunación en pacientes inmunodeprimidos.

Los pacientes faltos de información y con actitud negativa frente a las vacunas parecen contribuir de manera menos importante a las tasas subóptimas de vacunación<sup>93</sup>. Un estudio en 81 pacientes que no había recibido PNVX ni HZVX, halló que solo 11/81 reconocieron “no gustarle o no tener confianza en la vacuna”<sup>106</sup>. En algunos estudios, sin embargo, la consideración por parte del paciente de que estas vacunas no son necesarias fue la segunda razón más común expresada por ellos. Dado que los médicos generalmente desestiman el deseo de información de los pacientes y sobreestiman el conocimiento del paciente sobre sus problemas médicos, todavía hay lugar para mejorar la entrega de información. La información verbal y/o escrita no parece ser el método más efectivo. Medidas simples, como la repetición de la información o alentar al paciente a preguntar, pueden tener éxito en la mejoría de la transferencia de información.

## Conclusión

A nuestro entender todavía hay numerosas brechas sobre la vacunación en pacientes con AR y hay muy pocos estudios de eficacia o efectividad para la vacunación en este contexto, ya que aún no está claro como las DMARDs afectan las vacunas PCV-13, HPC y HBV.

A pesar de que las vacunas a virus vivo de herpes y fiebre amarilla están contraindicadas en pacientes con AR bajo tratamiento con biológicos o tofacitinib, los primeros datos indican que pueden ser más seguras de lo que se pensaba, en el marco de la inmunosupresión, pero aún se necesitan ensayos grandes prospectivos para evaluar esta cuestión. En AR donde el riesgo de herpes es alto, la capacidad para prevenir la enfermedad representa una brecha importante en la práctica clínica. Está en desarrollo una vacuna contra herpes a virus muerto que algún día podría ser de utilidad en este contexto<sup>107</sup>. Si bien los datos están aumentando, todavía muchas recomendaciones se basan en pequeñas series de datos u opinión de expertos.

No obstante, a pesar de las altas tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con enfermedades infecciosas, y un conocimiento suficiente sobre la seguridad de las vacunas contra la influenza y el neumococo, las tasas de vacunación en AR siguen siendo bajas. Es extremadamente importante para el reumatólogo tratante entender la seguridad y eficacia de las vacunas para educar al paciente, defender la vacunación en la clínica y en última instancia ayudar a prevenir complicaciones infecciosas graves en esta población vulnerable.

Las instituciones deben trabajar a nivel global y los médicos deben organizar su práctica con el fin de coordinar su trabajo con neumólogos y médicos de atención primaria. El primer paso es aumentar la concientización entre los diferentes especialistas involucrados. Las presentaciones didácticas, folletos y recordatorios periódicos son medidas útiles para mantener alerta a los médicos sobre el inicio ideal de vacunación en estos pacientes antes de iniciar la terapia inmunosupresora. La literatura previa mostró que la mayoría de las intervenciones se asociaron a modestas mejoras en las tasas de vacunación. La interacción entre diferentes servicios, el compromiso del paciente y los recordatorios fueron efectivos tanto para la vacunación contra influenza y neumococo. Las intervenciones que incluyen diferentes equipos de trabajo son efectivas, especialmente aquellas en la se asignó a las enfermeras la responsabilidad de administrar de la vacuna. Entrenar personal adicional para aliviar a los médicos parece ser exitoso<sup>108</sup>. Además, el compromiso del paciente puede aumentar la tasa de vacunación en la medida que se logre un contacto personal directo. Una revisión previa mostró, de forma similar, que los recordatorios que incluyeron contactos telefónicos directos fueron los más efectivos<sup>109</sup>. Los recordatorios clínicos y la educación se asocian con mejoras en la vacunación contra el neumococo comparado con la anti-influenza, probablemente porque hay menos concientización para la vacuna contra el neumococo que para la de la influenza<sup>110-112</sup>. Auditar y controlar parecen ser estrategias efectivas para la vacuna contra la influenza, pero no contra el neumococo, este beneficio podría deberse a los destacados carteles usados en el trabajo de Buffington y colaboradores<sup>113</sup>. El uso de materiales claros y con gran atractivo visual han sido asociados a un aumento en las tasas de vacunación<sup>108</sup>.

Medidas útiles probablemente podrían incluir (1) auditoría de la práctica periódica y dar devolución a los equipos involucrados, 2) crear recordatorios para los reumatólogos y médicos de atención primaria, 3) introducir cambios en la administración de los médicos a miembros del equipo de atención primaria con claras responsabilidades para los cuidados crónicos y preventivos y 4) incentivar a los pacientes a través del compromiso personal como un buena oportunidad para mejorar las tasas de vacunación en la comunidad adulta. Sin embargo, las expectativas de las intervenciones para mejorar la calidad deben ser realistas<sup>109</sup>. En algunas ramas de tratamiento las tasas de vacunación mejoraron lo suficiente para alcanzar los objetivos de las políticas nacionales<sup>110, 111</sup>. Se necesitan más estudios para desarrollar y evaluar enfoques más fuertes, para estudiar las intervenciones específicamente en los pacientes reumatológicos y para entender mejor cómo y para que trabajan.

## Bibliografía

1. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-2293.
2. Young A, Koduri G, Batley M, et al. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 350-357.
3. Mitchell DM, Spitz PW, Young DY, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF. Survival, prognosis, and causes of death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 706-714.
4. Kelly C, Hamilton J. What kills patients with rheumatoid arthritis? *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 183-184.
5. Coyne P, Hamilton J, Heycock C, Saravanan V, Coulson E, Kelly CA. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1832-1836.
6. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT, Haga HJ, Arnesen E. Total mortality is increased in rheumatoid arthritis. A 17-year prospective study. *Clin Rheumatol* 2001; 20: 123-127.
7. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2287-2293.
8. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2294-2300.
9. Coyne P, Hamilton J, Heycock C, Saravanan V, Coulson E, Kelly CA. Acute lower respiratory tract infections in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2007; 34: 1832-1836.
10. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 308-312.
11. Capell HA, Murphy EA, Hunter JA. Rheumatoid arthritis: workload and outcome over 10 years. *Q J Med* 1991; 79: 461-76.
12. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 628-634.
13. Van Der Veen MJ, Van Der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 224-228.
14. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 2275-2285.
15. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25: 318-336.
16. Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 281-291.
17. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15: 528-534.
18. Franklin J, Lunt M, Bunn D, Symmons D, Silman A. Risk and predictors of infection leading to hospitalisation in a large primary-care-derived cohort of patients with inflammatory polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 308-312.
19. Housden MM, Bell G, Heycock CR, Hamilton J, Saravanan V, Kelly CA. How to reduce morbidity and mortality from chest infections in rheumatoid arthritis. *Clin Med (Lond)* 2010; 10: 326-329.
20. Ruysen-Witrand A, Fautrel B, Saraux A, Le-Loët X, Pham T. Infections induced by low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Joint Bone Spine* 2010; 77: 246-251.
21. Sihvonen S, Korpela M, Mustonen J, Huhtala H, Karstila K, Pasternack A. Mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with low-dose oral glucocorticoids. A population-based cohort study. *J Rheumatol* 2006; 33: 1740-1746.
22. Antonelli MA, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med* 1991; 90: 295-298.
23. Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1431-1438.
24. Cohen J, Pinching AJ, Rees AJ, Peters DK. Infection and immunosuppression. A study of the infective complications of 75 patients with immunologically-mediated disease. *Q J Med* 1982; 51: 1-15.
25. van der Veen MJ, van der Heide A, Kruize AA, Bijlsma JW. Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 224-228.
26. Jinks MF, Kelly CA. The pattern and significance of abnormal liver function tests in community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 436-440.
27. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly C. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. *Clin Med (Lond)* 2009; 9: 30-33.
28. Saravanan V, Kelly C. Drug-related pulmonary problems in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 787-789.
29. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, Bresee JS, Broder KR, Karron RA. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 Influenza Season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 818-825.
30. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011; 70 :414-422.

31. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1-26.
32. DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2014; 371: 635-645.
33. Izurieta HS, Thadani N, Shay DK, et al. Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in US residents aged 65 years and older from 2012 to 2013 using Medicare data: a retrospective cohort analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 293-300.
34. Avery RK. Vaccination of the immunosuppressed adult patient with rheumatologic disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25: 567-584.
35. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol* 2007; 34: 272-279.
36. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1362-1366.
37. Hua C, Barnetche T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor  $\square$ , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66: 1016-1026.
38. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 106-111. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol* 2007; 34: 952-957.
39. 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;46: 608-611.
40. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, Fichtner A, de Longueville M, Chartash EK. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol* 2014; 41: 648-657.
41. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 687-695.
42. Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3723-3732.
43. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jönsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 106-111.
44. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R171.
45. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 64-74.
46. Grohskopf LA, Olsen SJ, Sokolow LZ et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) -- United States, 2014-15 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 691-697.
47. Tomczyk S, Bennett NM, Stoecker C, et al. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged  $\geq 65$  years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 822-825.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006;55: 1-42.
49. Garrido López BC, Navarro Compain MV, Navarro Sarabia F. Vaccines and chemo-prophylaxis in rheumatoid arthritis: is a vaccine calendar necessary?. *Reumatol Clin* 2011; 7: 412-416.
50. European Medicines Agency. Prevenar 13. In: Summary of product characteristics; 2011.
51. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Vacunación contra neumococo. Lineamientos técnicos. Manual del vacunador. Estrategia Argentina 2017-2018.
52. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 748-753.
53. Yun H, Xie F, Delzell E, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015; 67: 731-736.
54. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, et al. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster. *J Infect Dis* 2013; 208: 559-563.
55. Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 729-731.
56. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57(RR-5): 1-30; quiz CE2-4.

57. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309-318.
58. Zhang J, Delzell E, Xie F, et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R174.
59. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA* 2012; 308: 43-49.
60. Sociedad Argentina de Infectología (SADI). Comisión de Vacunas. Vacuna contra Herpes Zoster. Año 2015.
61. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 300-304.
62. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1360-1367.
63. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 631-636.
64. Santana IU, Gomes Ado N, Lyrio LD, Rios Grassi MF, Santiago MB. Systemic lupus erythematosus, human papillomavirus infection, cervical pre-malignant and malignant lesions: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 665-672.
65. Heijstek MW, Scherpenisse M, Groot N, et al. Immunogenicity and safety of the bivalent HPV vaccine in female patients with juvenile idiopathic arthritis: a prospective controlled observational cohort study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1500-1507.
66. Mok CC, Ho LY, Fong LS, To CH. Immunogenicity and safety of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 659-664.
67. Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus vaccine in patients with autoimmune diseases: A systematic review. *Vaccine* 2015; 33: 3444-3449.
68. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Vacunación en huéspedes especiales. Lineamientos técnicos. Argentina 2014.
69. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep* 2006; 55(RR-16): 1-33; quiz CE1-4.
70. Ryu HH, Lee EY, Shin K, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients treated with anti-TNF $\alpha$  agents: a retrospective analysis of 49 cases. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 931-936.
71. Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with antirheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 10274-10289.
72. Pérez-Alvarez R, Díaz-Lagares C, García-Hernández F, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 359-371.
73. Carroll MB, Forgiione MA. Use of tumor necrosis factor alpha inhibitors in hepatitis B surface antigen-positive patients: a literature review and potential mechanisms of action. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 1021-1029.
74. Tan J, Zhou J, Zhao P, Wei J. Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease-modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1169-1175.
75. Yeo W, Chan TC, Leung NW, et al. Hepatitis B virus reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 27: 605-611.
76. Pei SN, Chen CH, Lee CM, et al. Reactivation of hepatitis B virus following rituximab-based regimens: a serious complication in both HBsAg-positive and HBsAg-negative patients. *Ann Hematol* 2010; 89: 255-262.
77. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009; 50: 661-662.
78. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 625-639.
79. Salinas GF, De Rycke L, Barendregt B, et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1037-1043.
80. Gisbert JP, Villagrasa JR, Rodriguez-Nogueiras A, et al. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1460 - 1466.
81. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación. Vacunación en huéspedes especiales. Lineamientos técnicos. Argentina 2014.
82. Staples JE, Gershman M, Fischer M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010; 59(RR-7): 1-27.
83. Oliveira AC, Mota LM, Santos-Neto LL, Simões M, Martins-Filho OA, Taulil PL. Seroconversion in patients with rheumatic diseases treated with immunomodulators or immunosuppressants, who were inadvertently revaccinated against yellow fever. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 582-583.
84. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Manguiera C, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 896-898.
85. Kernéis S, Launay O, Ancelle T, et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1522-1528.
86. Perry LM, Winthrop KL, Curtis JR. Vaccinations for rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2014; 16: 431.
87. Department of Health: Immunisation against infectious disease. London 1996.
88. Bridges MJ, Coady D, Kelly CA, Hamilton J, Heycock C. Factors influencing uptake of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 685.

89. Sowden E, Mitchell WS. An audit of influenza and pneumococcal vaccination in rheumatology outpatients. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8: 58.
90. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 62-68.
91. Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 2012; 13: 158.
92. Haroon M, Adeeb F, Eltahir A, Harney S. The uptake of influenza and pneumococcal vaccination among immunocompromised patients attending rheumatology outpatient clinics. *Joint Bone Spine* 2011; 78: 374-377.
93. Curtis JR, Arora T, Narongroeknawin P et al. The delivery of evidence-based preventive care for older Americans with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R144.
94. Desai SP, Turchin A, Szent-Gyorgyi LE, et al. Routinely measuring and reporting pneumococcal vaccination among immunosuppressed rheumatology outpatients: the first step in improving quality. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 366-372.
95. Hechter RC, Tartof SY, Jacobsen SJ, Smith N, Tseng HF. Trends and disparity in zoster vaccine uptake in a managed care population. *Vaccine* 2013; 31: 4564-4568.
96. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine* 2015; 33: 1446-1452.
97. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 816-819.
98. Liao WH, Lin SH, Lai CC, et al. Impact of pneumococcal vaccines on invasive pneumococcal disease in Taiwan. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 489-492.
99. Ledwich LJ, Harrington TM, Ayoub WT, Sartorius JA, Newman ED. Improved influenza and pneumococcal vaccination in rheumatology patients taking immunosuppressants using an electronic health record best practice alert. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 1505-1510.
100. Feuchtenberger M, Kleinert S, Schwab S, et al. Vaccination survey in patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 2012; 32: 1533-1539.
101. McCarthy EM, Azeez MA, Fitzpatrick FM, Donnelly S. Knowledge, attitudes, and clinical practice of rheumatologists in vaccination of the at-risk rheumatology patient population. *J Clin Rheumatol* 2012; 18: 237-241.
102. Costello R, Winthrop KL, Pye SR, Brown B, Dixon WG. Influenza and Pneumococcal Vaccination Uptake in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Immunosuppressive Therapy in the UK: A Retrospective Cohort Study Using Data from the Clinical Practice Research Datalink. *PLoS One* 2016; 11: e0153848.
103. Brocq O, Acquacalda E, Berthier F et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. *Joint Bone Spine* 2016; 83: 155-159.
104. Desai SP, Lu B, Szent-Gyorgyi LE, et al. Increasing pneumococcal vaccination for immunosuppressed patients: a cluster quality improvement trial. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 39-47.
105. Sandler DS, Ruderman EM1, Brown T, et al. Understanding vaccination rates and attitudes among patients with rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care* 2016; 22: 161-167.
106. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; 372: 2087-2096.
107. Stone EG, Morton SC, Hulscher ME, et al. Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002; 136: 641-651.
108. Jacobson Vann JC, Szilagyi P. Patient reminder and patient recall systems to improve immunization rates. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD003941.
109. Davis MM, McMahon SR, Santoli JM, Schwartz B, Clark SJ. A national survey of physician practices regarding influenza vaccine. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 670-676.
110. Nichol KL, Zimmerman R. Generalist and subspecialist physicians' knowledge, attitudes, and practices regarding influenza and pneumococcal vaccinations for elderly and other high-risk patients: a nationwide survey. *Arch Intern Med* 2001; 161: 2702-2708.
111. Szilagyi PG, Shone LP, Barth R, et al. Physician practices and attitudes regarding adult immunizations. *Prev Med* 2005; 40: 152-161.
112. Buffington J, Bell KM, LaForce FM. A target-based model for increasing influenza immunizations in private practice. Genesee Hospital Medical Staff. *J Gen Intern Med* 1991; 6: 204-209.
113. Lau D, Hu J, Majumdar SR, Storie DA, Rees SE, Johnson JA. Interventions to improve influenza and pneumococcal vaccination rates among community-dwelling adults: a systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2012; 10: 538-546.
114. Centers for Disease Control and Prevention Immunization and infectious diseases. In: *Healthy People 2010*. Atlanta, GA: CDC; 2000: 14-1, 14-59
115. Public Health Agency of Canada. Final report of outcomes from the National Consensus Conference for Vaccine-Preventable Diseases in Canada, June 12-14, 2005, Quebec City, Quebec. *Can Commun Dis Rep* 2008;34(Suppl 2): 1-56.