

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología

Año 33 · Volumen 33 · Nº 1 · Suplemento Consenso SAR-SADI ·
Enero-marzo de 2022 · ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea)
Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina



Sociedad Argentina
de Reumatología



S.A.D.I.

**CONSENSO DE
RECOMENDACIONES
DE VACUNAS EN ADULTOS
CON ENFERMEDADES
REUMÁTICAS INFLAMATORIAS
CRÓNICAS AUTOINMUNES**

Comité Editorial

Equipo editorial SAR

Editor jefe

Dr. Darío Scublinsky

Editores de sección

Dra. Marina García Carrasco

Dr. Ignacio Gandino

Asistente de edición e indexación

Bibl. Gabriela Tielas

Editores anteriores

Dr. Enrique Soriano

Dr. Julio Hofman

Dr. José Maldonado Cocco

Revisores de los últimos cuatro números (orden alfabético):

Leila Abbas

Cecilia Asnal

Ana María Beron

Tomás Cazenave

Javier Cavallasca

María de los Ángeles Correa

Vanesa Cosentino

Maximiliano Fenucci

Carla Gobbi

Graciela Gómez

Gimena Gómez

Karin Kirmayr

María José López Meiller

Victoria Martiré

Silvia Meiorín

Fabiana Montoya

Silvia Papisidero

Carla Pappalardo

Nicolás Pérez

Rodolfo Pérez Alamino

Cecilia Pisoni

Sabrina Porta

Alejandra Pringe

Ramiro Puerta Franchi

Marcos Rosemfett

Diego Rosso

Valeria Scaglioni

Marina Scolnik

María Marta Zalazar

Comité Editorial

Alarcón Graciela (Perú, EE.UU.)

Alba Paula (Argentina)

Aletaha Daniel (Alemania)

Amigo Mary Carmen (México)

Arana Roberto (Argentina)

Arturi Alfredo (Argentina)

Babini Alejandra (Argentina)

Balsa Criado Alejandro (España)

Baraliakos Xenofon (Alemania)

Canoso Juan (México)

Casado Gustavo (Argentina)

Catoggio Luis J. (Argentina)

Cervera Ricardo (España)

Citera Gustavo (Argentina)

De la Vega María Celina
(Argentina)

Espada Graciela (Argentina)

García Mercedes (Argentina)

Hofman Julio (Argentina)

Martín Mola Emilio (España)

Mysler Eduardo (Argentina)

Paira Sergio (Argentina)

Perandones Carlos (Argentina)

Pons-Estel Bernardo (Argentina)

Rosa Javier (Argentina)

Rosemfett Marcos (Argentina)

Rillo Oscar (Argentina)

Rivero Mariano (Argentina)

Schneeberger Emilce (Argentina)

Secco Anastasia (Argentina)

Shoenfeld Yehuda (Israel)

Soriano Guppy Enrique (Argentina)

Suárez Almazor María E. (EE.UU.)

Unizony Sebastián (EE.UU.)

Venarotti Horacio (Argentina)

Registros Legales e Indexación

Propietaria:

Sociedad Argentina de Reumatología.

Domicilio legal de la Revista:

Av. Callao 384, piso 2, depto. 6, (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Dirección Nacional del Derecho de Autor, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos

de la República Argentina: Registro de Publicaciones Periódicas en Legajo N°:

EX-2021-78265964-APN-DNDA#MJ.

La Revista Argentina de Reumatología es la publicación oficial de la Sociedad Argentina de Reumatología, que se edita ininterrumpidamente desde 1989. Se encuentra indizada

en el Núcleo Básico de Revistas Científicas (NBR); en el Scientific Electronic Library

Online (SciELO); en la Base de Datos LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe

en Ciencias de la Salud); en el Catálogo de Latindex, Sistema Regional de Información

en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal.

Está en proceso de indexación en Medline.

Cuenta con un Comité Científico Nacional e Internacional.

Periodicidad:

Se editan cuatro números al año, más una publicación especial dedicada al Congreso anual de la Sociedad Argentina de Reumatología y suplementos adicionales.

Periodicidad: trimestral. ISSN 0327-4411 (impresa) ISSN 2362-3675 (en línea).



Esta obra está licenciada bajo la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0) Para ver una copia de esta licencia, visite: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

Edita:

Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.

Socio Gerente: Facundo Lugones.

Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.

Diseño gráfico: Marisa Kantor.

Curapaligüe 202, 9° piso, ofic. B (1406), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Tel.: (011) 4632-0701/4634-1481. E-mail: administracion@lugones.com.ar

www.lugoneseditorial.com.ar



Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Reumatología

Presidente:

Dra. María Celina de la Vega

Vicepresidente:

Dr. Guillermo Berbotto

Secretario:

Dr. Gustavo Casado

Prosecretaria:

Dra. Verónica Saurit

Tesorero:

Dr. Gustavo Rodríguez Gil

Protesorero:

Dr. Javier Rosa

Vocales:

Dra. Cecilia Asnal

Dr. Maximiliano
Machado Escobar

Dra. Vanesa Cosentino

Dr. Javier Farfán

Vocales suplentes:

Dr. David Navarta

Dra. María J. Haye Salinas

Comisión Revisora de Cuentas**Titulares:**

Dra. Anastasia Secco

Dra. Silvia Papisidero

Suplentes:

Dr. Fernando Eraña

Representantes de Filiales:

*Asociación de Reumatología
de la Ciudad de Buenos Aires:*

Dra. Silvia Papisidero

*Sociedad de Reumatología de
Catamarca, Santiago del Estero
y La Rioja:*

Dra. María J. Haye Salinas
*Sociedad de Reumatología
de Cuyo:*

Dr. David Navarta

*Sociedad de Reumatología
de Tucumán:*

Dr. Maximiliano
Machado Escobar

*Sociedad de Reumatología
del Sur:*

Dr. Fernando Eraña

*Asociación de Reumatología
de Santa Fe:*

Dr. Juan Soldano

*Asociación de Reumatología
de Córdoba:*

Dra. Ana Bértoli

ARNEA:

Dr. Edson Veloso

*Sociedad Salto Jujueña
de Reumatología:*

Dra. María Elena Crespo

ARPBA:

Dra. Adriana Testi

Direcciones de Unidades SAR:

*Director de Unidad
de Investigación:*

Dr. Guillermo Pons-Estel

*Directora de Unidad
de Educación:*

Dra. Carla Gobbi

Director de Unidad Editorial:

Dr. Darío Scublinsky

Director de Unidad de Gestión:

Lic. Leandro Cino

Sociedad Argentina de Reumatología

Av. Callao 384, piso 2, dpto. 6, (C1022AAQ), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Tel.: 4371-1759/1643; e-mail: sociedad@reumatologia.org.ar; sitio web: www.reumatologia.org.ar

Sumario

Consenso de recomendaciones de vacunas en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes

- **Capítulo 1: Enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes**

Vanesa Cosentino, María Silvia Larroude, Emilce Schneeberger 1

- **Capítulo 2: Introducción y generalidades sobre vacunas**

Grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) 12

- **Apéndice**

Glosario, introducción y generalidades sobre vacunas

Grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI) 16

Consenso de inmunizaciones en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes 25

Consenso de recomendaciones de vacunas en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes

Suplemento 1. Preguntas PICO..... 47

Consenso de recomendaciones de vacunas en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes

Suplemento 2. Tablas de evidencia 49

Summary

Consensus of vaccine recommendations in adults with autoimmune chronic inflammatory rheumatic diseases

- **Chapter 1: Autoimmune chronic inflammatory rheumatic diseases**

Vanesa Cosentino, María Silvia Larroude, Emilce Schneeberger..... 1

- **Chapter 2: Introduction and overview of vaccines**

Group of experts of the Argentine Society of Infectious Diseases (SADI) 12

- **Appendix**

Glossary, introduction and overview of vaccines

Group of experts of the Argentine Society of Infectious Diseases (SADI) 16

Consensus on immunizations in adults with autoimmune chronic inflammatory rheumatic diseases 25

Consensus of vaccine recommendations in adults with autoimmune chronic inflammatory rheumatic diseases

Supplement 1. PICO Questions..... 47

Consensus of vaccine recommendations in adults with autoimmune chronic inflammatory rheumatic diseases

Supplement 2. Evidence tables..... 49

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



Consenso de recomendaciones de vacunas en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes

Consensus of vaccine recommendations in adults with autoimmune chronic inflammatory rheumatic diseases

Capítulo 1: Enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes

Vanesa Cosentino, María Silvia Larroude, Emilce Schneeberger

Capítulo 2: Introducción y generalidades sobre vacunas

Grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

Apéndice

Glosario, introducción y generalidades sobre vacunas

Grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

Revisión general: Vanesa Cosentino, Francisco Nacinovich, Emilce Schneeberger

¹ Servicio de Reumatología, Hospital Dr. J.M. Ramos Mejía, Provincia de Buenos Aires, Argentina

² Centro de Diagnóstico Rossi, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

³ Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

CAPÍTULO 1: ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS AUTOINMUNES

Vanesa Cosentino¹, María Silvia Larroude², Emilce Schneeberger³

Las enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes (ERICA) son un conjunto de patologías que se caracterizan por compromiso articular y sistémico, que frecuentemente generan dolor, discapacidad funcional y deterioro en la calidad de vida. Entre ellas se destacan: la artritis reumatoidea, el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia, la miopatía inflamatoria, la espondiloartritis, las vasculitis, entre otras. La mayoría de las enfermedades reumáticas tiene un importante componente autoinflamatorio, con una marcada desregulación de varios aspectos del sistema inmune. Uno de estos es la autoinmunidad, la cual puede definirse como la aparición de una respuesta inmune humoral y/o celular contra proteínas propias (autoantígenos) localizadas en diversos tejidos. Actualmente se considera que las enfermedades autoinmunes son desórdenes multifactoriales que muestran una complejidad y heterogeneidad considerable a pesar de tener una patogénesis en común: la pérdida de la autotolerancia¹.

Los pacientes con ERICA tienen un riesgo aumentado de padecer enfermedades infecciosas y sus complicaciones, con mayor frecuencia de hospitalizaciones y mortalidad. Esto ocurre fundamentalmente por varios motivos: por la enfermedad *per se*, ya que como se mencionó anteriormente, las personas sufren alteraciones de la inmunidad humoral y celular; por la presencia de comorbilidades asociadas, las cuales pueden contribuir a incrementar la incidencia de infecciones; por el mayor requerimiento de procedimientos médicos y/o quirúrgicos, mayor cantidad de visitas hospitalarias y finalmente por el tratamiento al que están expuestos estos pacientes²⁻⁶.

Las infecciones más comúnmente observadas son las del tracto respiratorio y las que comprometen las diferentes estructuras de la piel y los tejidos blandos. Estos pacientes están más predispuestos a padecer osteomielitis y artritis sépticas⁴. Los agentes causales son variados e incluyen: bacterias (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) y micobacterias (sobre todo *Mycobacterium tuberculosis*), virus (influenza, herpes simple, herpes zóster -HZ- y virus del papiloma humano -VPH-), hongos (*Pneumocystis Jiroveci* y menos comúnmente, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum*, *Aspergillus spp.*) y parásitos (*Trypanosoma cruzi* y *Strongyloides stercoralis*)^{2,3,7-10}.

Entre las infecciones más prevalentes y prevenibles con la vacunación en pacientes con ERICA se destaca la influenza. En una revisión de 2011, dos estudios de cohorte de Estados Unidos confirmaron un alto riesgo de influenza y complicaciones relacionadas a la misma, en personas mayores de 65 años con enfermedades reumáticas¹¹. En los pacientes con ERICA se ha observado un aumento del riesgo de hospitalizaciones y muerte en los no vacunados, mientras que con la vacunación se observó una significativa reducción de las complicaciones por influenza, así como también una disminución directa en los costos en salud^{12,13}.

Las infecciones por el *S. Pneumoniae*, en particular la forma más grave que es la enfermedad invasiva, se observa más frecuentemente en estos pacientes. En un estudio realizado en el Reino Unido, el riesgo relativo de admisiones por enfermedad neumocócica en pacientes con ERICA y otras enfermedades inmunomediadas en comparación a la población general fue para

pacientes con: artritis reumatoidea (AR) un riesgo relativo (RR) 2.47 (IC95% 2,4-2,52), esclerosis sistémica (ES) RR 4.2 (IC95% 3,8-4,7), síndrome de Sjögren (SS) RR 3.2 (IC95% 2,9-3,5) y lupus eritematoso sistémico (LES) RR 5.0 (IC95% 4,6-5,4)¹⁴.

Con respecto al HZ, existe un aumento de riesgo en pacientes con ERICA. Los pacientes con LES presentan un RR 1.7 (IC95% 1,08-2,71). Mayor edad y discapacidad funcional se identificaron como predictores independientes de riesgo para infección por HZ. Y tanto los inmunosupresores, como la prednisona, confirieron un riesgo adicional¹⁵. La AR también es considerada un factor de riesgo independiente para infección por HZ¹⁶. Varios estudios de pacientes con AR reportaron mayor incidencia de esta infección que la población general^{9,17}.

Por otro lado, el riesgo de infección persistente por VPH en mujeres con enfermedades reumáticas es mayor y esto puede conducir a un aumento del riesgo de displasia y cáncer cervical^{18,19}. La respuesta inmune local y sistémica es la encargada de controlar la infección por VPH, por eso la inmunosupresión detectada en estos pacientes sería la causa del aumento del riesgo observado²⁰. Las pacientes con LES tienen un riesgo mayor de padecer infección por VPH en comparación a la población general. Un metaanálisis reportó un OR 8.66 (IC95% 3,75-20) de lesiones intraepiteliales no escamosas de alto grado en pacientes con LES vs controles¹⁸. Un estudio Australiano reportó un hazard ratio (HR) 1.23 de anormalidades citológicas de bajo grado en cuello uterino de mujeres con AR²¹, mientras que en un estudio de Estados Unidos, el riesgo de displasia de alto grado y cáncer cervical en mujeres con enfermedades inflamatorias sistémicas fue 1,5 veces mayor en pacientes con AR y LES comparado a los controles¹⁹. Adicionalmente, los pacientes con ERICA presentan una mortalidad aumentada en comparación a la población general y esto se debe en gran parte a las comorbilidades asociadas^{5,22}. Las infecciones suelen ser una de las principales causas de muerte. Los principales factores de riesgo para infecciones graves de una cohorte de pacientes con AR fueron la severidad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades^{6,23}. En un análisis retrospectivo de tres grandes cohortes de Estados Unidos, el mayor riesgo de padecer enfermedad por neumococo, ya sea como neumonía

o enfermedad invasiva, se observó en aquellos pacientes con dos o más comorbilidades²⁴.

Como se señaló anteriormente, el tratamiento de las diferentes ERICA también aumenta la incidencia de infecciones debido a la alteración de la respuesta inmune ante diferentes agentes infecciosos²⁵⁻²⁷. Existe una amplia variedad de agentes que se utilizan para el tratamiento de las ERICA. Si bien hay cierta controversia debido a la habitual superposición de los conceptos, en términos generales, el tratamiento de las ERICA

puede identificarse como “inmunomodulador” y/o “inmunosupresor”. Las drogas inmunomoduladoras aluden a los agentes biológicos, las cuales tienen efectos extracelulares específicos sobre una citoquina o tipo celular en particular, mientras que las drogas “inmunosupresoras” tienen efectos más amplios (Tabla 1). Los inhibidores de la *Janus Quinasa* (JAK) y el metotrexato (MTX) también son considerados inmunomoduladores por su perfil riesgo/beneficio²⁸.

Tabla 1: Drogas con efecto inmunosupresor versus inmunomodulador y sus acciones.

Inmunosupresores (efectos amplios)		Inmunomoduladores (efectos antiinflamatorios específicos)	
Droga	Efecto	Droga	Efecto
AZA	Múltiple, antiproliferativo	Anti TNF α	Bloqueo específico de la citoquina
MMF	Biosíntesis de purinas, antiproliferativo (linfocitos)	Anti IL-6	Bloqueo específico de la citoquina
CTX	Agente alquilante, antiproliferativo	RTX	Depleción de células B
CYA	Inhibidor de la calcineurina y de la señal de linfocitos	ABA	Bloqueo de la coestimulación (modulador de células B)
FK 506	Inhibidor de la calcineurina y de la señal de linfocitos	ANK	Bloqueo específico de la citoquina (IL-1)
GC	Efectos genómicos múltiples sobre pasajes inmunes e inflamatorios	Anti IL-17	Bloqueo específico de la citoquina
SRL	Inhíbe mTOR y la señal y la activación de linfocitos	MTX	Antagonista del ácido fólico, modo preciso de acción incierto
LEF	Inhíbe a la enzima dihidroorotato dehidrogenasa en la vía de las pirimidinas	Anti JAK	Inhibición selectiva de la señal de linfocitos
		SSZ	Modo preciso de acción incierto. Efecto antiinflamatorio e inmunomodulador
		HCO	Inhíbe la quimiotaxis de eosinófilos y migración de neutrófilos. Aumento del PH lisosomal

AZA: azatioprina; MMF: mofetil micofenolato; CTX: ciclofosfamida; CYA: ciclosporina; FK 506: tacrolimus; GC: glucocorticoides; SRL: sirolimus; mTOR: objetivo mamífero de rapamicina; LEF: leflunomida; TNF α : factor de necrosis tumoral α ; IL: interleuquina; RTX: rituximab; ABA: abatacept; ANK: anakinra; MTX: metotrexato; JAK: janus quinasa; SSZ: sulfasalazina HCO: hidroxicloroquina. Isaacs JD, Burmester GR. *Ann Rheum Dis* 2020;79(8):991-992. Modificado por: Cosentino V, Schneeberger E, Larroude MS.

Sin embargo, de acuerdo, a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), la definición de “tratamiento inmunosupresor” incluye²⁹:

- Glucocorticoides (GC) en dosis equivalentes a ≥ 20 mg/día de prednisona o 2 mg/kg/día de peso corporal por un tiempo ≥ 2 semanas³⁰.
- Metotrexato (MTX) en dosis $\geq 0,4$ mg/kg/semana.
- Azatioprina (AZA) en dosis ≥ 3 mg/kg/día.
- 6 mercaptopurina en dosis $\geq 1,5$ mg/kg/día.

- Mofetil micofenolato (MMF).
 - Ciclosporina.
 - Ciclofosfamida.
 - Agentes biológicos (inhibidores del TNF α , abatacept, rituximab, tocilizumab, belimumab, canakinumab, ustekinumab, secukinumab, ixekizumab, rizankizumab, guselkumab).
 - Agentes sintéticos dirigidos (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib)²⁹.
- El nivel de inmunosupresión en el caso del

tratamiento prolongado con dosis bajas de GC requiere mayor investigación²⁹. Existe cierta controversia sobre si el aumento del riesgo de infecciones que proporcionan los GC se debe a la dosis diaria, dosis acumulada y/o dosis en pulsos³¹.

Con el advenimiento de la estrategia del tratamiento dirigido al objetivo, los tratamientos reumatológicos deben ser intensivos, tempranos y con control periódico con el fin de lograr la remisión o la menor actividad de la enfermedad que sea posible.

Las drogas modificadoras de la enfermedad (DME) utilizadas en pacientes con ERICA se clasifican en:

- DME-sc (sintéticas convencionales).
- DME-sd (sintéticas dirigidas) (Tabla 2).
- DME-b (biológicas) (Tabla 3).

Las **DME-c** son drogas sintéticas con capacidad de alterar el curso de la enfermedad. La mayoría tiene un mecanismo de acción incierto, pero actúan en diferentes pasos de la fisiopatogenia de las distintas ERICA (Tabla 1). En este grupo se incluyen: metotrexato, leflunomida, antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina), sulfasalazina, ciclosporina y azatioprina.

Las **DME-sd** son pequeñas moléculas sintéticas como el apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa A4 y los inhibidores del JAK (*Jakinibs*). Estos últimos inhiben las JAK con distinta selectividad. Dentro de la vía de señalización intracelular, las JAK fosforilan y activan transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT) con aumento de la activación génica de la célula.

Las **DME-b** son compuestos producidos por células vivas mediante la tecnología del ADN recombinante. En este grupo se hallan los anticuerpos monoclonales y las proteínas fabricadas por bioingeniería como las proteínas de fusión. Pueden actuar sobre distintas poblaciones celulares acoplándose a sus funciones efectoras, como la cascada del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Las dianas terapéuticas hacia las cuales se dirigen

incluyen: 1) línea celular (células B, células T u otras células inmunocompetentes) o moléculas de activación en las mismas; 2) mediadores inflamatorios solubles como citoquinas, quemoquinas, moléculas de la vía del complemento, enzimas e inmunoglobulinas; y 3) receptores de superficie de estos mediadores³². Al actuar sobre estos componentes, inhiben el inicio y/o la perpetuación de la respuesta inmune.

De acuerdo a su nomenclatura, podemos identificar a cada una de ellas. Los nombres de todos los anticuerpos monoclonales incluyen el sufijo “-mab”, precedido de otras partes de la palabra que se relacionan con diferentes factores que determinan la diana específica del anticuerpo monoclonal, su origen o el tipo de fármaco.

Anticuerpos monoclonales (mab)

- Quiméricos (ximab): la inmunoglobulina tiene componentes humano y animal, por ejemplo murino como rituximab e infliximab. En estos productos la región variable de la inmunoglobulina de origen murino se une a la región constante de origen humano.

- Anticuerpos humanizados (zumab): en los que solo la región determinante de complementariedad (CDR, *complementarity-determining regions*) es de origen murino, siendo el restante componente del anticuerpo de origen humano, como tocilizumab y certolizumab pegol.

- Completamente humanos (umab): contienen únicamente secuencias peptídicas humanas como el caso de adalimumab, secukinumab y belimumab.

- Antagonista del receptor de IL1 (Kinra/Kin): su diana es el receptor de IL, por ejemplo, anakinra.

Proteínas de fusión (cept)

Están compuestas típicamente por los dominios extracelulares de proteínas nativas transmembrana, como son los receptores de superficie, unidos a otra molécula. En la mayoría de los casos, esta otra molécula es la fracción constante (Fc) de una inmunoglobulina, como etanercept y abatacept³².

Tabla 2: Drogas modificadoras de la enfermedad-sintéticas dirigidas (DME-sd).

DME-sd	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por ANMAT
	Inhibidores de la Janus quinasa (Jakinibs)	
Tofacitinib (TOFA) ³³⁻³⁶	Anti JAK-1 y 3	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa moderada a severa • APs: activa • CU: activa
Baricitinib (BARI) ^{37,38}	Anti JAK-1 y 2	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa moderada a severa
Upadacitinib (UPA) ^{39,40}	Anti JAK-1	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa moderada a severa • APs: activa • EA
Filgotinib (FIL) ⁴¹	Anti JAK-1	<p>No se encuentra aprobada por la ANMAT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AR moderada a severa
	Anti PDE4	
Apremilast (APR) ⁴²	Anti PDE4	<ul style="list-style-type: none"> • APs: activa • Ps en placas: moderada a severa
	Anti TK	
Nintedanib (NTD) ⁴³	Anti TK	<ul style="list-style-type: none"> • FPI • EPI con fenotipo fibrosante asociado a otras enfermedades del tejido conectivo • EPI-ES

JAK: janus quinasa; AR: artritis reumatoidea; APs: artitis psoriásica; CU: colitis ulcerosa; PDE4: fosfodiesterasa 4; Ps: psoriasis; TK: tirosina quinasa; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; EPI: enfermedad pulmonar intersticial; ES: esclerosis sistémica; EA: espondilitis anquilosante; ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Tabla 3: Drogas modificadoras de la enfermedad-biológicas (DME-b).

DME-b	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por ANMAT
	Inhibidores del TNFα⁴⁴ (anti TNFα)	
Infliximab (IFX) ^{45,46}	Anticuerpo monoclonal quimérico humano/murino	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa • APs: activa • EA: activa • Ps en placas: moderada a severa • CU: activa moderada a severa, en niños \geq 6 años, adolescentes y adultos • EC: activa moderada a severa, en niños \geq 6 años, adolescentes y adultos
Etanercept (ETN) ^{47,48}	Proteína dimérica de fusión	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada a severa • AIJ: poliarticular u oligoarticular, en niños \geq 2 años • APs: activa en adolescentes \geq 12 años y adultos • Artritis relacionada a entesitis: en adolescentes \geq 12 años • EA: activa • EsPax -nr: activa • Ps en placas: activa, moderada a severa, en niños \geq 6 años, adolescentes y adultos
Adalimumab (ADA) ⁴⁹⁻⁵¹	Anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina IgG1 humana recombinante	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada o severa • AIJ: poliarticular moderada a severa, en niños \geq 2 años • Artritis relacionada a entesitis: en niños \geq 6 años • APs: activa • EA: activa • EsPax-nr • EC: activa moderada a severa, en niños con \geq 6 años y adultos. • Ps en placas: moderada a severa, en niños \geq 4 años, adolescentes y adultos • CU: activa moderada a severa • HS: activa moderada a severa, en adolescentes \geq 12 años y en adultos • EB: en compromiso intestinal • Uveítis no infecciosa: intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos • Uveítis anterior no infecciosa: crónica en niños \geq 2 años

DME-b	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por ANMAT
Certolizumab pegol (CZP) ⁵²⁻⁵⁴	Es un fragmento Fab de un anticuerpo humanizado recombinante con especificidad contra el factor de necrosis tumoral α conjugado con una cadena de polietilenglicol	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada a severa • EC: activa, moderada a severa • EA: activa • EsPax-nr: con PCR alta o imágenes en RM • APs: activa • Ps en placas: activa, moderada a severa
Golimumab (GOL) ^{55,56}	Anticuerpo monoclonal humano IgG1	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada a grave • APs: activa y progresiva • AIJ: poliarticular, en niños con un peso corporal ≥ 40 kg • EA: activa • EsPax-nr: activa, con PCR elevada y/o imágenes en RM • CU: activa, moderada a grave
	Inhibidor de la coestimulación de la célula T (anti-CD80/86)	
Abatacept (ABA) ⁵⁷⁻⁵⁹	Proteína de fusión soluble que consiste en el dominio extracelular del antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA4) unido a la porción Fc modificada de la inmunoglobulina G1 (IgG1) humana	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada a severa • AIJ: poliarticular, activa, moderada a severa en niños ≥ 6 años • APs: activa
	Depleción de células B (anti-CD20)	
Rituximab (RTX) ⁶⁰⁻⁶³	Anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana expresada en los linfocitos pre-B y B maduros	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa • GPA: en combinación con corticoides • PAM: en combinación con corticoides
	Inhibidores de la IL-6 (anti-IL6)	
Tocilizumab (TCZ) ⁶⁴⁻⁶⁶	Anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humanizado anti-receptor de IL-6 humana	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa y progresiva • AIJ: poliarticular y oligoarticular extendida, en niños ≥ 2 años de edad • AIJ: sistémica en niños ≥ 2 años de edad • ACG: activa
Sarilumab (SAR) ⁶⁷	Anticuerpo monoclonal humano	<ul style="list-style-type: none"> • AR: activa, moderada a severa
	Inhibidores de la IL-1 (anti-IL1)	
Canakinumab (CAN) ^{68,69}	Anticuerpo monoclonal humano, de isotipo IgG1/Kappa, dirigido contra la IL-1 β humana	<ul style="list-style-type: none"> • CAPS: en niños ≥ 2 años y adultos que padecen CAPS como: <ul style="list-style-type: none"> - FCAS - MWS - NOMID - CINCA - TRAPS - HIDS o (MKD) • FMF: adultos y niños ≥ 2 años • Enfermedad de Still del adulto: activa • AIJ: en niños ≥ 2 años • Artritis gotosa: tratamiento sintomático en pacientes con ataques frecuentes (por lo menos tres ataques en el año previo)
Anakinra (ANK) ^{41,44}	Bloquea la actividad biológica de la IL-1 inhibiendo de forma competitiva la unión de la IL-1 a su receptor	<p>No se encuentra aprobado por la ANMAT:</p> <ul style="list-style-type: none"> • AR • Síndromes febriles periódicos autoinflamatorios: en lactantes ≥ 8 meses con un peso corporal ≥ 10 kg, niños, adolescentes y adultos • CAPS.: NOMID/CINCA/MWS/FCAS • FMF • Enfermedad de Still: moderada a severa, en lactantes ≥ 8 meses con un peso corporal ≥ 10 kg, niños, adolescentes y adultos • AIJ: sistémica, moderada a severa

DME-b	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por ANMAT
	Inhibidor de la subunidad p40 de la IL-12/23 (anti-IL12/23)	
Ustekinumab (UST) ⁷⁰⁻⁷⁵	Anticuerpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las IL-12/23	<ul style="list-style-type: none"> • Ps en placas: moderada a severa • APs: activa, moderada a severa • EC: activa, moderada a severa • CU: activa
	Inhibidores de la IL-17 (anti-IL17)	
Secukinumab (SEC) ⁷⁶⁻⁷⁸	Anticuerpo de tipo IgG1 íntegramente humano que se une selectivamente y neutraliza a la citoquina proinflamatoria IL-17A	<ul style="list-style-type: none"> • Ps en placas: moderada a severa • APs: activa • EA: activa, de moderada a severa • EsPax-nr: activa
Ixekizumab (IXE) ^{79,80}	Anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 que se une con alta afinidad y de forma específica a la IL-17A (tanto a la IL 17A como a la IL17A/F)	<ul style="list-style-type: none"> • Ps en placas: moderada a severa • APs: activa • EA: activa, de moderada a severa • EsPax-nr: activa
	Anti-BLyS	
Belimumab (BEL) ⁸¹⁻⁸³	Anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG1 que se une específicamente a la proteína estimulante del linfocito B humano soluble (BLyS, también conocido como BAFF y TNFSF13B)	<ul style="list-style-type: none"> • LES: activo a pesar del tratamiento estándar, en adultos con anticuerpos positivos (anti-ADN +), como tratamiento coadyuvante
	Inhibidores de la IL-23 (anti-IL23)	
Guselkumab (GUS) ⁸⁴	Anticuerpo monoclonal humano que se une selectivamente a la proteína IL-23, con alta especificidad y afinidad	<ul style="list-style-type: none"> • Ps en placas: moderada a severa • APs: activa
Risankizumab (RIS) ⁸⁵	Anticuerpo monoclonal humanizado inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une con alta afinidad a la subunidad p19 de la IL23 e inhibe su interacción con el complejo receptor de la IL-23	<ul style="list-style-type: none"> • Ps en placas: moderada a severa

AR: artritis reumatoidea; APs: artritis psoriásica; EA: espondilitis anquilosante; Ps: psoriasis; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; AIJ: artritis idiopática juvenil; EsPax-nr: espondiloartritis axial no radiográfica; HS: hidradenitis suppurativa; EB: enfermedad de Bechet; PCR: proteína C reactiva; RM: resonancia magnética; GPA: granulomatosis con poliangéit; PAM: poliangéit microscópica; TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleuquina; IgG: inmunoglobulina G; CD: cluster de diferenciación; CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico; ACG: arteritis de células gigantes; CAPS: síndrome periódico asociado a criopirinas; FCAS: síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío; MWS: síndrome de Muckle-Wells; NOMID: enfermedad inflamatoria multisistémica de inicio neonatal; CINCA: síndrome neurocutáneo articular crónico de la infancia; TRAPS: síndrome periódico asociado al receptor de factor de necrosis tumoral; HIDS: síndrome de hiperinmunoglobulinemia D; MKD: deficiencia de mevalonato quinasa; FMF: fiebre mediterránea familiar; LES: lupus eritematoso sistémico; BLyS: estimulador del linfocito B; BAFF: factor activador del linfocito B; TNFSF13B: miembro de la superfamilia 13b del factor de necrosis tumoral; ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica.

Todos estos tratamientos pueden generar mayor vulnerabilidad en los pacientes con ERICA a determinadas infecciones. Por ejemplo, los agentes anti-TNF monoclonales aumentan la incidencia de tuberculosis (TBC) con un riesgo general de aproximadamente 12 a 25 veces mayor que la población general^{16,86-88}.

Como se señaló previamente, existe un riesgo aumentado de HZ en pacientes con ERICA. En estos casos también el tratamiento empleado, por ejemplo, las DME (especialmente las sintéticas dirigidas -sd-) y los corticoides, se comportan como

factores de riesgo adicionales. La exposición a glucocorticoides orales se asoció a 1,1 a 2 veces mayor riesgo de padecer HZ⁸⁹. De los datos obtenidos de los ensayos clínicos de tofacitinib, se observa una incidencia de 1,5 a 2 veces mayor que la habitualmente detectada en AR y mayor que la observada en pacientes bajo tratamiento con DME-b. Parte de este riesgo puede atribuirse a diferencias en la etnia, ya que se evidenció una incidencia aún mayor de 9,2 por 100 pacientes años en asiáticos. Este efecto también puede deberse a la disminución de interferón (IFN) responsable

de la eliminación viral. Igualmente cabe destacar que el HZ diseminado o multidermatoma fue infrecuente^{90,91}.

Por último, los inhibidores de la IL-17, secukinumab e ixekizumab, usados frecuentemente para el tratamiento de la espondiloartritis axial (EsPax) y la artritis psoriásica (APs), presentan una incidencia aumentada de candidiasis en comparación con el placebo y otros agentes biológicos. Esto se debe a que la IL-17 demostró ser un factor esencial en la protección mucocutánea contra *Cándida Albicans*, tanto en ratones como en humanos^{92,93,94}.

Es importante tener en cuenta que, si bien la administración de DME controla la actividad de la enfermedad, también podrían reducir la respuesta inmune a la vacunación⁹⁵. Por lo tanto, si bien la mayoría de las vacunas recomendadas son inactivadas se sugiere, de ser posible, planear su administración entre 2-3 semanas antes de iniciar el tratamiento. Aunque es importante remarcar que bajo ningún aspecto se debe demorar el inicio del tratamiento a un paciente que presenta actividad de su enfermedad de base.

Por otro lado, las vacunas a virus vivos están formalmente contraindicadas en aquellos pacientes en tratamiento con DME-sd o -b, y en caso de ser necesaria su aplicación, estas drogas deben suspenderse por cinco vidas medias antes de su administración (Tablas 4 y 5).

Tabla 4: Vida media de drogas modificadoras de la enfermedad-sintéticas dirigidas (DME-sd).

DME-sd	Vida media
Tofacitinib 5 mg BID	3 horas
Tofacitinib 11 mg XR	6 horas
Baricitinib	7 horas
Upadacitinib	8-10 horas
Filgotinib	7-19 horas
Apremilast*	9 horas
Nintedanib*	10-15 horas

*No poseen efecto inmunosupresor.

BID: dos veces por día; XR: liberación prolongada.

Tabla 5: Vida media de drogas modificadoras de la enfermedad-biológicas (DME-b).

DME-b	Vida media
Anakinra	4-6 horas
Etanercept	5 días
Tocilizumab 8 mg/kg ev	6-18 días
Sarilumab	8-10 días
Tocilizumab 162 mg sc	12 días
Ixekizumab	13 días
Belimumab	13 días
Adalimumab	14 días
Certolizumab pegol	14 días
Golimumab	14 días
Abatacept	14 días
Guselkumab	15-18 días
Canakinumab	21 días
Ustekinumab	21 días
Secukinumab	21 días
Risankizumab	28 días
Rituximab	3-6 meses

sc: subcutáneo; ev: endovenoso.

Por todo lo expresado anteriormente, resaltamos la importancia de la “inmunización activa” a través de la administración de vacunas en adultos con ERICA a fin de prevenir el riesgo aumentado de infecciones en estos pacientes^{11,13,96,97}.

Addendum infección por SARS-CoV-2 y ERICA

Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) decretó pandemia por COVID-19 (*Corona Virus Disease*) el 11 de marzo de 2020, se publicaron varios estudios observacionales en referencia a la prevalencia y riesgo de peores desenlaces clínicos en pacientes con ERICA cursando infección por SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*). En una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis que incluyó 62 estudios observacionales con un total de 319.025 pacientes con enfermedades autoinmunes, se observó una prevalencia de COVID-19 en pacientes con ERICA de 0,011 (IC95%: 0,005 a 0,025), con más altas prevalencias en aquellos con LES, ES y síndrome de Sjögren.

gren 0,034 (IC95%: 0,014 a 0,080). El metaanálisis de siete estudios de casos y controles demostró que el riesgo de COVID-19 en enfermedades autoinmunes fue significativamente mayor que los controles (OR: 2,19, 95% CI: 1,05 a 4,58, $p=0,038$), probablemente asociado al uso más frecuente de glucocorticoides (GC) (60,3%). A pesar de esto, los desenlaces clínicos no mostraron ser considerablemente peores que los observados en la población control. Los factores que se asociaron a peores desenlaces fueron: 1) uso de GC; 2) mayor edad; 3) comorbilidades como hipertensión arterial o diabetes; 4) DME-c; 5) tratamiento combinado DME-b o DME-sd + DME-c. Mientras que el tratamiento en monoterapia con DME-b, particularmente con anti-TNF- α , se asoció a una disminución del riesgo de hospitalización y mortalidad por SARS-CoV-2⁹⁸.

En relación al tratamiento, el registro internacional *Global Rheumatology Alliance* recientemente publicó un trabajo realizado en 2.869 pacientes con AR que se encontraban bajo tratamiento con DME-b o DME-sd al momento de la infección con SARS-CoV-2 (ABA $n=237$, RTX $n=364$, IL-6i $n=317$, JAKi $n=563$ y TNFi $n=1388$). Un total de 613 (21%) fue hospitalizado y 157 (5,5%) fallecieron. RTX (OR 4.15, IC95% 3,16-5,44) y JAKi (OR 2.06, IC95% 1,60-2,65) se asociaron a una mayor severidad de COVID-19 comparado con TNFi. No hubo asociaciones de ABA o IL6i con peor desenlace⁹⁹.

BIBLIOGRAFÍA

- Podolska MJ, Mahajan A, Knopf J, Hahn J, Boeltz S, Munoz L, et al. Autoimmune, rheumatic, chronic inflammatory diseases: Neutrophil extracellular traps on parade. *Autoimmunity* 2018;51(6):281-287.
- Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: A systematic review. *Clin Rheumatol* 2007;26(5):663-670.
- Greenberg SB. Infections in the immunocompromised rheumatologic patient. *Crit Care Clin* 2002;18(4):931-956.
- 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(9):2287-2293.
- Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum* 2011;63(5):1182-1189.
- Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2294-2300.
- Hsu CY, Ko CH, Wang JL, Hsu TC, Lin CY. Comparing the burdens of opportunistic infections among patients with systemic rheumatic diseases: A nationally representative cohort study. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):1-10.
- Tran CT, Ducancelle A, Masson C, Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: Risk and prevention during immunomodulating therapy. *Jt Bone Spine* 2017;84(1):21-27.
- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. *Arthritis Care Res* 2007;57(8):1431-1438.
- Ren Z, Laumann AE, Silverberg JI. Association of dermatomyositis with systemic and opportunistic infections in the United States. *Arch Dermatol Res* 2019;311(5):377-387.
- van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, et al. Vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheuma. *Autoimmun Rev* 2011;10(6):341-352.
- Kristin LN, Wuorenma J, von Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(12):1585.
- Papadopoulou D, Tsoulas C, Tragiannidis A, Sipsas NV. Role of vaccinations and prophylaxis in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29(2):306-318.
- Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health* 2012;66(12):1177-1181.
- Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22(3):238-244.
- Sartori NS, de Andrade NPB, da Silva Chakr RM. Incidence of tuberculosis in patients receiving anti-TNF therapy for rheumatic diseases: a systematic review. *Clin Rheumatol* 2020;39(5):1439-1447.
- Bharath Manu AV, Myasoedova E, Matteson EL, Gabriel SE, Green AB, Crowson SC. Incidence and time trends of Herpes zoster in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res* 2013;65(6):854-861.
- Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Tournaine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13(7):730-735.
- Seoyoung CK, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Jun-Liu SF, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population based cohort stud. *C Open* 2018;5(1):E213-E221.
- Kim SC, Feldman S, Moscicki AB. Risk of human papillomavirus infection in women with rheumatic disease: cervical cancer screening and prevention. *Rheumatol (United Kingdom)* 2018;57(Splem 5):V26-V33.
- Foster E, Malloy MJ, Jokubaitis VG, David C, Butzkueven H, Sasadeusz J, et al. Increased risk of cervical dysplasia in females with autoimmune conditions. Results from an Australia database linkage study. *PLoS One* 2020;15(6):1-14.
- Gabriel SE, Michaud K. Epidemiological studies in incidence, prevalence, mortality, and comorbidity of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2009;11(3):229.
- Tureson C. Comorbidity in rheumatoid arthritis. *Swiss Med Wkly* 2016;146(April):w14290.

24. Shea KM, Edelberg J, Weycker D, Farkouth RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis* 2017;2(September):2633851.
25. Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infect Dis Clin North Am* 2006;20(4):849-875.
26. Hesselstrand R, Scheja A, Åkesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis* 1998;57(11):682-686.
27. Glück T, Kieffmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Schölmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005;32(8):1473-1480.
28. Isaacs JD, Burmester GR. Smart battles: Immunosuppression versus immunomodulation in the inflammatory RMDs. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):991-993.
29. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39-52.
30. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2011;60(2):61-85.
31. Wolfe RM, Peacock JE. Pneumocystis pneumonia and the rheumatologist: which patients are at risk and how can PCP be prevented? *Curr Rheumatol Rep* 2017;19(6):35.
32. Ugarte-Gil MF, Acevedo-Vásquez EM, Alarcón GS. Biologic therapies in rheumatic diseases. *Rev Med Hered* 2013;24(2):141-155.
33. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tofacitinib/Xeljanz. 2013. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2013/dispo_2776-13.pdf.
34. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tofacitinib/Xeljanz. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2016/Dispo_13149-16.pdf.
35. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tofacitinib/Xeljanz. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2018/Dispo_MSYDS_2168-18.pdf.
36. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tofacitinib/Terfanib. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/abril_2018/Dispo_3826-18.pdf.
37. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Baricitinib/Olumiant. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2018/Dispo_0642-18.pdf.
38. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Baricitinib/Olumiant. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2018/Dispo_0642-18.pdf.
39. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Upadacitinib/Rinvoq. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2019/Dispo_MSYDS_10475-19.pdf.
40. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Upadacitinib/Rinvoq. 2020. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2019/Dispo_MSYDS_10475-19.pdf.
41. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Caelyx Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de Las Características Del Producto 1 FILGOTINIB.; 2006. <https://www.ema.europa.eu/en>
42. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Otezla/Apremilast. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2017/Dispo_10552-17.pdf.
43. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Ofev/Nintedanib. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2016/Dispo_8067-16.pdf.
44. Benucci M, Grossi V, Manfredi M, Damiani A, Infantino M, Moscato P, et al. Laboratory monitoring of biological therapies in rheumatology: The role of immunogenicity. *Ann Lab Med* 2020;40(2):101-113.
45. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Remicade/infliximab. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1340-16.pdf.
46. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Remsima/infliximab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Abril_2017/Dispo_3193-17.pdf.
47. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Enbrel/ Etanercept. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2019/Dispo_MSYDS_1511-19.pdf.
48. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Enerceptan/ Etanercept. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2018/Dispo_8531-18.pdf.
49. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Humira AC/Adalimumab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2017/Dispo_2221-17.pdf.
50. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Humira AC/Adalimumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2019/Dispo_MSYDS_5836-19.pdf.
51. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Amgevita/Dalimumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2019/Dispo_MSYDS_8388-19.pdf.
52. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cimzia/Certolizumab pegol. 2013. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2013/Dispo_7564-13.pdf.
53. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cimzia/Certolizumab Pegol. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2016/Dispo_6188-16.pdf.
54. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cimzia/Certolizumab pegol. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/agosto_2018/Dispo_7867-18.pdf.
55. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Simponi/Golimumab. 2012. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5544-12.pdf.
56. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).. Simponi/Golimumab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2017/Dispo_0372-17.pdf.
57. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Orencia/Abatacept. 2013. Disponible en: http://anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2013/Dispo_7877-13.pdf.

58. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Orenicia/Abatacept. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2016/Dispo_0403-16.pdf.
59. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Orenicia/Abatacept. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/enero_2019/Dispo_MSYS_1244-19.pdf.
60. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Mabthera/Rituximab. 2012. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2012/Dispo_3563-12.pdf.
61. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Novex/Rituximab. 2013. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2013/dispo_6314-13.pdf.
62. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Mabthera/Rituximab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2017/Dispo_2671-17.pdf.
63. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Novex/Rituximab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2019/Dispo_MSYS_1424-19.pdf.
64. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Actemra/Tocilizumab. 2015. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2015/Dispo_7858-15.pdf.
65. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Actemra/Tocilizumab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2017/Dispo_7780-17.pdf.
66. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Actemra/Tocilizumab. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2018/Dispo_MSYS_1361-18.pdf.
67. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Sarilumab/Kevzara. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2018/Dispo_2033-18.pdf.
68. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Ilaris/Canakinumab. 2013. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2013/Dispo_6049-13.pdf.
69. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Ilaris/Canakinumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2019/Dispo_MSYS_5391-19.pdf.
70. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2011. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/mayo_2011/Dispo_3275-11.pdf.
71. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2015. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2015/Dispo_9395-15.pdf.
72. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2015. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Noviembre_2015/Dispo_9395-15.pdf.
73. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_0992-16.pdf.
74. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2018/Dispo_6558-18.pdf.
75. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Stelara/Ustekinumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2019/Dispo_MSYS_2197-19.pdf.
76. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cosentyx/Secukinumab. 2015. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/junio_2015/Dispo_4985-15.pdf.
77. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cosentyx/Secukinumab. 2016. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2016/Dispo_1890-16.pdf.
78. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Cosentyx/Secukinumab. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2018/Dispo_9150-18.pdf.
79. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Taltz/Ixekizumab. 2017. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/diciembre_2017/Dispo_12637-17.pdf.
80. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Taltz/Ixekizumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/octubre_2019/Dispo_MSYS_8506-19.pdf.
81. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Belimumab/Benlysta. 2014. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2014/Dispo_4760-14.pdf.
82. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Belimumab/Benlysta. 2018. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Enero_2018/Dispo_0258-18.pdf.
83. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Belimumab/Benlysta. 2020. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/Mayo_2020/Dispo_2695-20.pdf.
84. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Tremfya/Guselkumab. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/julio_2019/Dispo_MSYS_5975-19.pdf.
85. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Risankizumab/Skyrizi. 2019. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2019/Dispo_MSYS_9034-19.pdf.
86. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, Allanore Y, Goupille P, Bréban M, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60(7):1884-1894.
87. Liao H, Zhong Z, Liu Z, Zou X. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a metaanalysis. *Int J Rheum Dis* 2017;20(2):161-168.
88. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Kang WB, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): Effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34(4):706-711.
89. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop K, Lewis JD, 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(1):43-49.
90. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(10):2675-2684.

91. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. Jak inhibitors in rheumatoid arthritis: An evidence-based review on the emerging clinical data. *J Inflamm Res* 2020;13(14):519-531.
92. Ling Y, Puel A. IL-17 and infections. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(Supl 1):34-40.
93. van De Kerkhof PCM, Griffiths CEM, Reich K, Leonardi CL, Blauvelt A, Tsai TF, et al. Secukinumab longterm safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2016;75(1):83-98.e4.
94. Saunte DM, Mrowietz U, Puig L, Zachariae C. Candida infections in patients with psoriasis and psoriatic arthritis treated with interleukin-17 inhibitors and their practical management. *Br J Dermatol* 2017;177(1):47-62.
95. Bijl M, Kallenberg CGM, van Assen S. Vaccination of immune-compromised patients with the focus on patients with autoimmune-inflammatory diseases. *Neth J Med* 2011;69(1):5-13.
96. Brenol CV, Azevedo VF, Bonvehi PE, Coral-Alvarado PX, Granados J, Muñoz-Louis R, et al. Vaccination recommendations for adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases in Latin America. *J Clin Rheumatol* 2018;24:138-147.
97. van Assen S, Elkayam O, Agmon-Levin N, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. Vaccination in adult patients with auto-immune inflammatory rheumatic diseases: A systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheuma. *Autoimmun Rev* 2011;10(6):341-352.
98. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2021;80(3):384-391.
99. Jeffrey AS, Wallace ZS, AM S, Gianfrancesco MA, Isadi Z, Hyrich KL, et al. Associations of baseline use of biologic or targeted synthetic DMARDs with COVID-19 severity in rheumatoid arthritis: Results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;220418.:1-10.

CAPÍTULO 2: INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES SOBRE VACUNAS

Grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

Introducción

En la Medicina de la segunda mitad del siglo XX y las primeras décadas del XXI, el desarrollo de vacunas para la prevención de enfermedades bacterianas y virales, y su uso como estrategia universal, permitieron salvar millones de vidas, y marcaron un hito en la disminución de la mortalidad de los niños y los adultos. Constituye uno de los más grandes adelantos de la Medicina en el siglo XX y la medida sanitaria más efectiva después de la potabilización del agua. Junto con los antibióticos, las vacunas permitieron duplicar la expectativa de vida de la humanidad^{1,2}.

En el año 2000, las Naciones Unidas y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron los Objetivos del Milenio y la vacunación es una de las estrategias para alcanzarlos. Se ha estimado que las vacunas previenen anualmente 6 millones de muertes³⁻⁷.

La administración de las vacunas favoreció importantes logros en la salud pública como: la erradicación de la viruela (1980); la eliminación de la poliomielitis en las Américas (1994), en el Pacífico Occidental (2000), en Europa (2002) y el sudeste asiático (2014); la eliminación de la

transmisión del virus del sarampión autóctono en las Américas (2002), y la eliminación de la circulación del virus rubéola autóctono y del síndrome de rubéola congénita del continente americano (2014). Cabe destacar que los países de las Américas son considerados pioneros en vacunación y sus logros resultan de las acciones coordinadas y sostenidas.

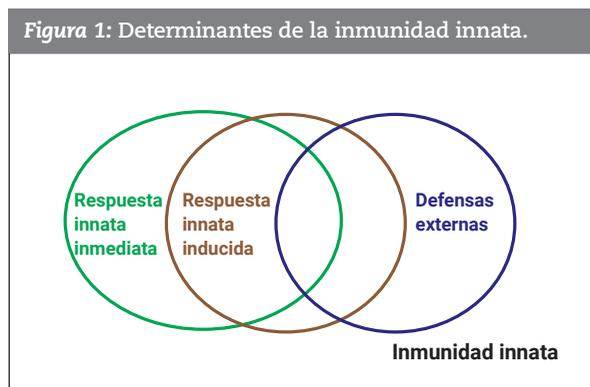
La estrategia del acceso gratuito a las vacunas para la población blanco, en sucesivas etapas, permite: el control (disminución del número de casos y mayor intervalo entre las epidemias, por ejemplo, sarampión, rubéola), eliminación (no ocurrencia de casos pero persistencia de las causas, por ejemplo, difteria, sarampión, rubéola, poliomielitis) y erradicación (no se producen casos y desaparecen las causas en el mundo, por ejemplo, viruela)^{8,9}.

Inmunología de la vacunación

La respuesta a la exposición a agentes infecciosos se produce por dos mecanismos o sistemas:

- *Inmunidad innata (o inespecífica o no adaptativa)*. Está determinada por las defensas externas físicas (piel y mucosas), química (acidez gástrica), la respuesta innata inmediata (fagocitosis [macrófagos y neutrófilos], complemento) y la respuesta innata inducida (citoquinas, interferón, células asesinas naturales [NK]). Las citoquinas involucradas son: interleucina (IL) 1 (células epiteliales y macrófagos), IL-6, IL-8 e IL-12 (macrófagos) y factor de necrosis tumoral (TNF) alfa.

Es la primera respuesta a la infección. Se activa muy rápidamente (minutos/ horas) a partir del inicio de la infección. Este mecanismo elimina las células dañadas, inicia el proceso de reparación tisular, estimula las respuestas inmunitarias adaptativas y puede influir en el tipo de respuesta adaptativa para que sea eficaz en forma óptima frente a diferentes microorganismos (Figura 1).



- **Inmunidad adquirida (o específica o adaptativa).** Es mediada por anticuerpos (humoral, linfocitos B productores de inmunoglobulinas) y células (celular, linfocitos T); tiene alta especificidad, autorregulación y es clonal. Es inducida por la exposición al antígeno que tiene regiones específicas que son los epítopes o determinantes antigénicos, y aumenta con la exposición reiterada al antígeno generando memoria inmunológica. Requiere varios días para ejercer su acción y puede ser natural, por exposición a un agente infeccioso, o artificial o adquirida por la vacunación.

Los linfocitos B derivan del progenitor linfoide común, diferenciado de las células pluripotenciales de la médula ósea en la cual maduran. Su activación induce su proliferación, expansión clonal y diferenciación en linfocitos B de memoria y células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Solo la respuesta de anticuerpos a antígenos proteicos requiere la presencia de linfocitos T CD4 cooperadores. Tienen receptores de inmunoglobulinas (Ig) que reconocen e interactúan con los epítopes de los antígenos. Hay cinco tipos (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD). En general, los linfocitos B de la sangre expresan en su membrana plasmática IgM e IgD, mientras que los de bazo, ganglios linfáticos y médula ósea lo hacen con IgG (IgG14), IgE e IgA. Los receptores Ig reconocen e interactúan con los epítopes del antígeno. El complejo ingresa a la célula por endocitosis donde es procesado. Ello lleva

a la activación y los procesos diferenciales en la formación de una célula plasmática que produce y secreta las diferentes subclases de Ig con especificidad relacionada con los receptores IgM e IgD de la superficie celular. Las fases son: reconocimiento, activación, proliferación y diferenciación. Después de la exposición repetida al antígeno, la calidad de la respuesta inmune suele incrementarse siendo ésta más específica. Hay distintos subgrupos de linfocitos B que responden de forma preferente a diferentes tipos de antígenos. En lo que respecta a los anticuerpos, tendrán una unión más firme al epítope antigénico contra el cual fueron generados en las sucesivas exposiciones. Este mayor grado de afinidad se lo denomina “avidez”; el índice de avidez marca la calidad de una respuesta inmune.

Los linfocitos T también se diferencian a partir del progenitor linfoide y maduran en el timo. Tienen tres receptores de membrana (con una estructura similar a la de los linfocitos B): a) reconocen el antígeno procesado que es presentado por una célula presentadora de antígeno (CPA); b) específico para la molécula coestimuladora expresada en la CPA; y c) reconocedor de citoquina. Hay tres tipos de linfocitos identificados por las citoquinas que producen: Th1, Th2 y Th17. Las dos clases principales son los linfocitos T citotóxicos o citolíticos (TCD8), clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y los linfocitos T cooperadores (TCD4), clase II del antígeno mayor de histocompatibilidad. Los linfocitos TCD8 reconocen y lisan las células infectadas, mientras que los linfocitos TCD4 ayudan a las células B para producir anticuerpos. La vacunación induce una respuesta inmune específica similar a la causada por la exposición natural al agente infeccioso. Ambos sistemas inmunes interactúan y se superponen¹⁰⁻¹³.

Respuesta inmune a la vacunación

La activación de las CPA, la generación de una masa de linfocitos T y B de memoria, la superación del polimorfismo genético del huésped y la variación antigénica del agente y la persistencia del antígeno vacunal en las células dendríticas foliculares (diferenciadas del progenitor mieloide común) de los órganos linfáticos secundarios, son los requisitos que aseguran la inmunogenicidad de la vacuna. La cinética de la respuesta inmune se clasifica en:

- **Respuesta primaria.** Es la que sigue a la primera exposición al antígeno. Se divide en cuatro períodos: a) de incubación o latencia: es el tiempo transcurrido desde la exposición al antígeno hasta la presentación de los anticuerpos específicos en el suero, 5-10 días (ejemplos: 5-7 días para la vacuna del sarampión, 10 días para la vacuna de la fiebre amarilla, 10-14 días para la vacuna influenza); b) exponencial: aumenta la concentración de anticuerpos en el suero; c) de meseta o de estabilidad: el título de anticuerpos permanece estable; d) de declinación: la concentración de anticuerpos en suero decrece progresivamente.

- **Respuesta secundaria.** La reexposición al mismo antígeno induce una respuesta más intensa y duradera, y el período de incubación o latencia es más corto (1-3 días).

Los factores que inciden en la calidad de la respuesta inmune son:

- Presencia o ausencia de anticuerpos maternos.
- Tipo (estructura química, complejidad, peso molecular) y dosis del antígeno administrado.
- Vía de administración de la vacuna.
- Utilización o no de adyuvante, y tipo de adyuvante/proteína transportadora.
- Edad.
- Estado nutricional.
- Constitución genética (antígenos de histocompatibilidad).
- Estado inmune: enfermedad de base, tratamiento inmunodepresor, etc.

Las vacunas confieren inmunidad protectora que es la resistencia ante una infección específica e incluye los dos componentes: anticuerpos y células T activadas, y memoria inmunológica que persiste de por vida (Tabla 1)¹⁴⁻¹⁷.

Tabla 1: Tipo de inmunidad inducida según vacuna.

Vacuna	IgG sérica	IgG de mucosa	IgA de mucosa
Difteria	++	+	
Hepatitis B	++		
Poliomielítica oral (OPV, atenuada)	++	++	++
Poliomielítica inactivada (Salk)	++	+	
Influenza	++	+	
Tétanos	++		
Pertussis	++		
Conjugada <i>Haemophilus influenzae b</i>	++		
Triple/doble viral	++		
Neumocócica conjugada	++	++	
Neumocócica 23 valente	++	+	
Meningocócica conjugada	++	++	
Dengue	++		
Papilomavirus bivalente	+++	+++	
Papiloma virus tetravalente	++	++	
Hepatitis A	++		
Rotavirus	+		++ e IgA sérica
Varicela	++		
Fiebre amarilla	++		
Fiebre tifoidea parenteral (Vi)	+	+	
Rabia	++		
Zóster	++		

Ig: inmunoglobulina; Vi: vía intramuscular.

Recomendaciones e indicaciones de las vacunas

Las recomendaciones de uso de las vacunas se basan en los criterios:

- Inmunológico: respuesta óptima.
- Epidemiológico: protección del grupo más vulnerable/expuesto.
- Operativo: factibilidad: carga de la enfermedad, características de la vacuna (seguridad, eficacia, duración de inmunidad, costo), funcionamiento del Programa de Inmunizaciones (provisión regular insumos, cadena de frío, distribución/transporte/almacenamiento, coberturas, efectos adversos), registros (información/comunicación).

La indicación de la vacunación tiene por finalidad:

- La protección individual contra la enfermedad (ejemplo: fiebre amarilla) /formas graves (ejemplo: varicela, gripe).
- Brindar en una población determinada inmunidad de grupo o comunitaria (rebaño) dado que cuando se alcanza una cobertura vacunal >80% se constituye en una barrera eficaz para disminuir/evitar la difusión de una enfermedad transmisible inmunoprevenible en esa comunidad.
- Es un medio eficaz para inmunizar contra agentes causales cuya fase extrahumana no es accesible a los métodos de saneamiento (por ejemplo, tétanos, fiebre hemorrágica argentina, fiebre amarilla selvática).

La administración de una vacuna implica un beneficio que se expresa por la protección total o parcial contra la enfermedad y un riesgo bajo de reacción adversa o colateral.

La indicación de la vacuna con estrategia universal/individual está determinada por los balances de costo (directo [precio unitario de la vacuna + cadena de frío y transporte + administración + atención + efecto adverso + capacitación + difusión] /beneficio (dinero ahorrado directo [honorarios consulta médica + costo de internación + costo de medicamentos + muerte]), *dinero ahorrado indirecto* (lucro cesante de un familiar + transporte + alimentación fuera del hogar), *costos intangibles* (dolor, sufrimiento del paciente y familiar/es), *eficacia de la vacuna/riesgo* (enfermedad endémica, epidémica) y *costo/efectividad* (efecto directo de la vacuna más el efecto indirecto logrado por la inmunidad colectiva/comunitaria)¹⁸⁻²⁰.

Criterios de inclusión de una vacuna en el Calendario Nacional

La OMS estableció los requisitos en la toma de la decisión técnica para la incorporación de una vacuna al Calendario Nacional de un país. Se debe considerar si la vacuna es²¹⁻²⁵:

- Para prevenir una enfermedad no cubierta por el Calendario vigente.
- Una formulación nueva de una vacuna ya incluida.
- Nueva vacuna combinada en reemplazo de vacunas individuales para diferentes componentes.
- Vacuna con una vía de administración distinta a la incluida en el Calendario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonvehí P. Introducción y generalidades. En: Comisión de vacunas. Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2010. Sociedad Argentina de Infectología. Samara & Enrique, Buenos Aires, 2010:11-14.
2. André FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, et al. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. Bull WHO 2008;86(2):88-160. Disponible en: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/2/07-040089/en/>.
3. World Health Organization. Plan de acción mundial sobre vacunas 2011-2010. Organización Mundial de la Salud. Disponible en: <http://www.dovcollaboration.org/action-plan/>.
4. World Health Organization. Global immunization vision and strategy. Organización Mundial de la Salud, 2006. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/givs/en/index.html>.
5. Global alliance vaccine initiative. Guidelines for preparing a national immunization programme financial sustainability plan. 2000:1-25. Disponible en: www.vaccinealliance.org.
6. Naciones Unidas. Objetivos de desarrollo del milenio. Informe 2013. Naciones Unidas, New York, 2013:24-27. Disponible en: <http://www.un.org/es/millenniumgoals/pdf/mdg-report-2013spanish.pdf>.
7. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51(RR-2):1-36.
8. González-Ayala SE, Cecchini E. Inmunizaciones. En: Morano J, Spizzirri F, Rentería M, Silber E. Tratado de Pediatría. Cap 58, 3ª Ed, Editorial Atlante, Buenos Aires, 2004:599-606.
9. González-Ayala SE. Vacunación. En: Cecchini E, González-Ayala SE. Enfermedades infecciosas e infectología, Sección 21, Capítulo 152, Editorial Junior, Buenos Aires, 2008:1009-1021.
10. Committee on Infectious Diseases. Active and passive immunization. En: Red Book, Report of the Committee on Infectious Diseases, Section 1, 29th edition, Elk Grove, 2009:1-67.

11. Kasturi SP, Skountzou I, Albrecht RA, Koutsonanos D, Hua T, Nakaya HI, et al. Programming the magnitude and persistence of antibody responses with innate immunity. *Nature* 2011; 470(7335):543-547.
12. Lin Y, Slight SR, Khafer SA. Th17 cytokines and vaccine induced-immunity. *Semin Immunopathol* 2010; 79-90.
13. Siegrist CA. Vaccine immunology. Disponible en: http://www.who.int/immunization/documents/Elsevier_Vaccine_immunology.pdf.
14. López EL. Vacunas en la práctica pediátrica. GO Comunicación, Buenos Aires, 2005.
15. Salleras-Sanmartí L. Concepto, clasificación y características generales de las vacunas. En: Salleras-Sanmartí L. Vacunaciones preventivas, principios y aplicaciones, Masson, Barcelona, 1998:3-14.
16. Tregnaghi M, Ceballos A, de Aristegui J, et al. Manual de vacunas en Pediatría. 3° Edición Latinoamericana, 2005:1-620.
17. Vega ME. Vacunas, niños, adolescentes y adultos. 2° Edición, Buenos Aires, 1997:11-256.
18. World Health Organization. Assessing new vaccines for National Immunizations Programmes. WHO, Manila, 2000:1-32, ISBN 92 9061 154 5. Disponible en: http://www.wpro.who.int/publications/docs/assessing_new_vaccines.pdf.
19. World Health Organization. Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme. World Health Organization, Geneva, 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111548/1/9789241506892_eng.pdf.
20. Moxon ER, Siegrist CA. The next decade of vaccines: societal and scientific challenges. *Lancet* 2011;378:349-359.
21. Organización Panamericana de la Salud. Vacunación segura. Módulos de capacitación. OPS, Washington DC, ISBN 92 75 32558 8.
22. Vizzotti C, Gentile AS, Biscayart C, Gaiano A, Bazán V, Stecher D, et al. Recomendaciones Nacionales de Vacunación 2012. Ministerio de Salud, Representación OPS/OMS Argentina, 2012:18-323. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf.
23. Vizzotti C, Pérez Carreaga ME, Aquino A, Biscayart C, Capparelli M, Gaiano A, Bentancourt S, García-Jiménez S, Gentile A, Stecher D. Manual de vacunación segura. Ministerio Salud de la Nación, Buenos Aires, 2012. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000448cnt-2014-01_manual-vacunacion-segura-esavi.pdf.
24. Vizzotti C, Neyro S, Gaiano A, Califano G, Biscayart C, Katz N, Stecher D, Aquino A, Sagradini S, Pérez-Carreaga ME, Hernández ML, Bonvehí P, Gentile A, González Ayala S, López E, Yedlin P. Vacunación en huéspedes especiales. Lineamientos técnicos, actualización. Ministerio de Salud, Buenos Aires, 2014. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000442cnt-2014-04_lineamientos-huespedes-especiales.pdf.
25. Watson JC, Peter G. General immunization practices. En: Plotkin SA, Orenstein WA Vaccines, 3rd edition, WB Saunders Co, Philadelphia, 1998:47-73.

APÉNDICE

GLOSARIO, INTRODUCCIÓN Y GENERALIDADES SOBRE VACUNAS

Grupo de expertos de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)

Definiciones

Los términos de uso corriente en inmunizaciones son:

- **Antígeno, inmunógeno:** sustancia que induce la formación de anticuerpos (concepto clásico). Molécula que determina la respuesta del sistema inmune adaptativo por la activación de los linfocitos para la producción de anticuerpos (linfocitos B) o la destrucción de las células diana (linfocitos T).

- **Anticuerpo:** proteína, de la familia de las inmunoglobulinas, que se encuentra en la superficie del linfocito B. Es secretada por los plasmocitos (células B) en respuesta a la estimulación antigénica y neutraliza el antígeno por unión específica en su superficie.

- **Preparado inmunobiológico:** producto que se utiliza para la inmunización: vacuna, toxoide, gammaglobulina, suero homólogo, suero heterólogo, plasma hiperinmune, anticuerpos monoclonales.

- **Vacunas:** la vacuna es una suspensión de microorganismos atenuados o inactivados, o sus fracciones, que administrados inducen inmunidad para la prevención de la enfermedad. Según su constitución se clasifican en

- **Vacuna adsorbida:** los antígenos están fijados a la superficie de un adyuvante (fosfato o hidróxido de aluminio, MF59, ASO4) lo cual aumenta el poder inmunogénico de la vacuna retardando la liberación de antígeno en el sitio de inyección, estimula la producción de algunas citoquinas y genera una respuesta más intensa de las células T.

- **Vacuna conjugada:** está preparada con un antígeno poli/oligosacárido (timo-independiente) al que se une (conjugación) con un derivado proteico con el fin de aumentar la capacidad inmunógena (se convierte en timo dependiente). Las proteínas transportadoras utilizadas según la vacuna son: toxoide diftérico (TD), proteína modificada del toxoide diftérico (CRM 197), toxoide tetánico (TT), proteína D (PD) de *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTHi) y proteína de membrana externa (OMP) de *Neisseria meningitidis*. Son ejemplos: vacuna conjugada de *Haemophilus*

influenzae b, neumocócica conjugada 13 valente y meningocócica conjugada tetravalente (ACWY).

- Vacuna recombinante: obtenida de antígeno proteico (antígeno de superficie de la hepatitis B, L1 de virus papiloma humano) insertado (recombinación genética) en un microorganismo (por ejemplo, *Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula polymorpha*, *Baculovirus*) o en un cultivo celular de un fragmento bacteriano apropiado que contiene el gen/segmento de DNA que codifica el antígeno.

- Vacuna reasortante: se obtiene mediante técnicas de biología molecular recombinando cepas distintas de microorganismos de la misma o diferente especie animal para producir una nueva cepa que reúna las características que más interesen de cada una de ellas (por ejemplo: vacuna pentavalente rotavirus).

- Vacuna quimérica: se obtiene mediante técnicas de biología molecular recombinando genes que expresan proteínas de envoltura de ciertos virus utilizando como estructura el esqueleto de otros virus (ejemplos: vacuna quimérica de la encefalitis japonesa, vacuna quimérica del dengue).

- Vacuna peptídica: se elabora a partir de la síntesis exclusiva de péptidos lineales (segmentos de antígenos) considerados esenciales para provocar la respuesta inmune.

- Vacuna de vectores: utiliza vectores vivos no patógenos que expresan, por recombinación genética, los genes que codifican antígenos proteicos de otros microorganismos.

- Vacuna idiotípica: se prepara con anticuerpos que reproducen determinantes antigénicos de microorganismos.

- Vacuna combinada: contiene antígenos de varios agentes infecciosos (ejemplos: vacuna quintuple [difteria, tétanos, *pertussis*, *Haemophilus influenzae* b, hepatitis B], vacuna triple/cuádruple viral [sarampión, rubéola, parotiditis/varicela]) que se aplican en una sola administración.

- Vacuna monocomponente: contiene un solo antígeno de un microorganismo (ejemplos, vacuna antitetánica, toxoide *pertussis*).

- Vacuna multicomponente: contiene varios antígenos de un microorganismo (ejemplos, vacunas *pertussis* acelulares [toxoides *pertussis*, hemaglutinina filamentosa, proteína de membrana externa]).

- Vacuna monovalente: se prepara con un solo serotipo o serogrupo de un microorganismo (por ejemplo, vacuna meningocócica C, vacuna rotavirus humano monovalente G1P8).

- Vacuna polivalente: elaborada con varios serotipos o serogrupos de un microorganismo (ejemplos, vacunas neumocócica 23 valente, 10 y 13 valente, y meningocócicas bivalente AC y tetravalente ACWY).

• **Vacunación:** acto de administrar/aplicar una vacuna.

• **Inmunización:** acción de conferir inmunidad mediante la administración de antígenos (inmunidad activa) o por la administración de anticuerpos específicos (inmunización pasiva) humanos (homólogo) o de otra especie (heterólogo).

La inmunidad pasiva tiene una duración breve. Por lo tanto, debe notarse que la vacunación NO es sinónimo de inmunización.

• **Toxoides o anatoxinas:** toxina bacteriana modificada que ha perdido patogenicidad (capacidad de enfermar) y conserva inmunogenicidad (capacidad de estimular la formación de antitoxina).

• **Gammaglobulina o inmunoglobulina (Ig):** solución estéril que contiene anticuerpos obtenidos de plasma humano de un grupo numeroso de hemodones (≥ 10.000). Contiene 15-18% de proteínas.

• **Gammaglobulina específica o inmunoglobulina específica:** solución estéril que contiene anticuerpos específicos (por ejemplo, antitetánico) obtenidos de plasma humano de un grupo numeroso de hemodones, seleccionados por el alto contenido de anticuerpos específicos.

• **Plasma hiperinmune para fiebre hemorrágica argentina:** plasma con alto título de anticuerpos neutralizantes contra el virus Junín (agente causal de la fiebre hemorrágica argentina) obtenido de personas que han padecido la enfermedad.

• **Suero/antitoxina o anticuerpos de origen animal:** solución estéril de anticuerpos obtenidos de plasma de animales inmunizados (caballo/mula/oveja) con antígenos específicos. Se concentra la fracción de globulina sérica con sulfato de amonio. Algunos preparados se someten a un proceso de digestión enzimática para disminuir las manifestaciones clínicas a las proteínas heterólogas. Se utiliza para la inmunización pasiva (profilaxis post-exposición) o el tratamiento (por ejemplo: suero antidiftérico, suero antibotulínico [son de origen equino]). También se los emplea en el tratamiento de la mordedura de ciertos animales ponzoñosos para la neutralización de venenos (mordedura de serpientes/arañas/escorpiones).

• **Adyuvante:** sustancia que se administra junto a un antígeno para aumentar/reforzar de forma

inespecífica la respuesta inmunitaria al mismo. Incrementa el reclutamiento de células presentadoras de antígeno, y estimula la síntesis y secreción de mediadores químicos como las citoquinas que aumentan la respuesta inmune. El uso de adyuvante permite la obtención de títulos más elevados de anticuerpos con una cantidad menor de antígeno y un número más reducido de dosis. Algunos adyuvantes permiten, además, modular la respuesta celular específica generando una importante respuesta de células B de memoria, células T citotóxicas (CD8) y células T cooperadoras (CD4). Los adyuvantes modulan la respuesta inmune en tres características o aspectos esenciales que son: la cantidad de anticuerpos y células específicas, la cinética (duración/persistencia de la respuesta en el tiempo) y calidad (afinidad/avidez de los anticuerpos por los antígenos contra los cuales van dirigidos). Se emplean habitualmente adyuvantes clásicos como las sales de aluminio (hidróxido, fosfato) en vacunas con microorganismos inactivados o sus productos, o bien, nuevos sistemas adyuvantes que combinan diferentes componentes. Estos últimos son: MF59 (escualeno+polisorbato 80+trioletato de sorbitan) se utiliza en algunas vacunas antigripales para adultos mayores, y AS04 (aluminio+lípido A monofosforilo 3-deacilado [forma detoxificada de lipopolisacárido]) constituyente de la vacuna bivalente del virus papiloma humano.

- **Transportador/proteína transportadora:** proteína a la que se pueden unir haptenos o antígenos no inmunógenos de pequeño tamaño confiriéndoles así capacidad para generar inmunidad. Permiten, sobre todo en menores de 2 años, una respuesta T-dependiente que no se produce con las vacunas no conjugadas con estas proteínas. La proteína transportadora brinda epítopes antigénicos que son reconocidos por los linfocitos TCD4 cooperadores. Se utilizan como transportadores los toxoide tetánico (TT) y diftérico (TD), la proteína modificada del toxoide diftérico (CRM197), la proteína D (PD) de *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTHi) y la proteína de membrana externa (OMP) de *Neisseria meningitidis* serogrupo B.

- **Conservante, estabilizador, antibiótico:** sustancia utilizada para prevenir la alteración de un producto biológico (inhibir o evitar el desarrollo de microorganismos) o facilitar su conservación o estabilizar el antígeno.

- **Vacunación simultánea:** las vacunas se aplican

en distintas partes del cuerpo en una consulta o contacto con el efector de salud. Se considera que la administración simultánea de múltiples vacunas recomendadas de rutina no altera la respuesta inmune a los diferentes antígenos de manera significativa (es decir, no interfiere en la misma) ni favorece la ocurrencia de reacciones adversas.

- **Primovacunación:** dosis/serie de dosis de una misma vacuna que se administra a una persona susceptible para lograr inmunidad frente a un agente causal.

- **Revacunación:** administración de un inmunógeno o vacuna que había sido administrada previamente y falló en la inducción de la respuesta inmune primaria (5-10% para el componente sarampión) o que por la cinética de los anticuerpos inducidos requiere dosis de refuerzo (componentes difteria, tétanos).

- **Refuerzo:** la reexposición al mismo antígeno/inmunógeno después de un tiempo induce una respuesta inmune secundaria más intensa y duradera que la primaria, con un período de latencia más corto. En general estas características denotan la capacidad de estimular a través del refuerzo una respuesta inmune de tipo anamnésica o de memoria.

- **Efecto/reacción/evento adverso:** manifestación clínica asociada a la vacunación. Ninguna vacuna está completamente exenta de reacciones o efectos adversos o complicaciones vacunales. Las reacciones adversas se clasifican en: locales (las que ocurren en el sitio de administración), y generales o sistémicas; ambas varían en tipo y frecuencia según la vacuna. Es cualquier condición médica no deseable que se asocia temporalmente con la administración de una vacuna, esté relacionada o no con la misma.

- **Efectividad vacunal:** acción directa de la vacuna, más la acción indirecta aportada por la inmunidad colectiva.

- **Eficacia vacunal:** grado de protección contra un agente causal específico conferido por una vacuna. La eficacia de una vacuna se determina por:

- a) La respuesta serológica medida por el título de anticuerpos (eficacia prevista o esperada), por ejemplo, título de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B >10 mUI/mL). Es aplicable cuando se tiene un correlato de protección.

- b) La obtenida en los estudios prospectivos seleccionados al azar, doble ciego, controlados con otra vacuna no incluida en el Calendario Nacional

del país donde se realiza, en el que se determina el porcentaje de individuos que se benefician de la vacuna aplicada en condiciones ideales.

c) La protección clínica frente a la enfermedad (eficacia de campo u observada). Por ejemplo, en la epidemia de sarampión 1997-1998, aproximadamente el 90% de los casos ocurrió en no vacunados y en la epidemia de sarampión 2010 en la provincia de Buenos Aires, el 100% de los casos se produjo en personas no vacunadas. El cálculo se realiza según la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Tasa ataque no vacunados} - \text{tasa ataque vacunados}}{\text{Tasa ataque no vacunados}} \times 100$$

d) Inferencia de la eficacia por estudio de puente inmunológico: se aplica este concepto cuando la eficacia vacunal ha sido establecida en un grupo definido y la misma no puede ser estudiada o definida por alguna razón en un nuevo grupo blanco a considerar. En estos casos, se acepta que si se demuestra en un estudio comparativo, la no inferioridad de los niveles de la respuesta inmune entre el grupo etario a considerar y el grupo etario en el cual se demostró la eficacia de la vacuna, se puede inferir que la eficacia vacunal será la misma. Por ejemplo, los estudios de eficacia con las vacunas para virus del papiloma humano (VPH) se llevaron a cabo con mujeres mayores de 15-25 o 16-26 años según la vacuna; debido a que no es posible éticamente realizar estudios que requieran evaluaciones ginecológicas en niñas que no han iniciado las relaciones sexuales, la eficacia en niñas adolescentes de 9 a 14 o 9 a 15 años fue establecida por un puente inmunológico demostrando la no inferioridad de la respuesta inmune entre las niñas adolescentes y las mujeres mayores en los grupos etarios en los cuales se evaluó la eficacia vacunal.

- **Fallo vacunal primario:** falta de respuesta inmune eficaz (seroconversión) inicial a la vacuna; ocurre con frecuencia variable, $\geq 1\%$ (ejemplo: 5-10% de los vacunados posadministración de la primera dosis de vacuna con componente sarampión).

- **Fallo vacunal secundario:** pérdida de la inmunidad después de varios años de administrada una vacuna. Por ejemplo: a) 10% a los 10 años posvacunación con componente sarampión; b) pérdida prácticamente completa de la inmuni-

dad a partir de los 3-5 años después de la última dosis de vacuna con componente *pertussis* con una serie completa.

- **Inmunidad colectiva o de grupo/rebaño:** estado de inmunidad en la población que previene la presentación de epidemias. La protección colectiva comporta un menor riesgo para todo el grupo y no solo para los vacunados. Constituye el fundamento de los programas de vacunación.

Los programas de vacunación proveen a las personas vacunadas protección directa contra una determinada infección y, al mismo tiempo, al lograr que el número de las personas inmunes sea suficiente, protege a toda la comunidad, incluidos los no vacunados, al impedir/demorar la circulación del agente causal. El efecto rebaño no involucra a los inmunocomprometidos dentro de la comunidad.

- **Cobertura vacunal:** es el porcentaje de la población objeto que ha sido vacunado.

- **Oportunidad perdida de vacunación:** toda visita realizada a un establecimiento de salud por el lactante/niño/adolescente/adulto/adulto mayor que no tiene esquema de vacunación completo, no presenta contraindicación y NO se utiliza para que reciba la/s dosis necesaria/s.

- **Esquema/calendario vacunal atrasado:** así se considera cuando ha transcurrido un período >30 días para la administración de la dosis correspondiente.

Tipos de vacunas

Según su constitución, las vacunas se clasifican en:

- Vacunas con microorganismos vivos atenuados en sucesivos pasajes por cultivos: vacunas Bacilo Calmette Guerin (BCG), sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, antipoliomielítica Sabin (poliovirus 1 y 3), fiebre amarilla, fiebre hemorrágica argentina.

- Vacunas con microorganismos inactivados por medios físicos o químicos para eliminar su infectividad pero manteniendo su capacidad inmunogénica: vacuna *pertussis* de células enteras, poliomiélica inactivada (poliovirus 1, 2 y 3), hepatitis A.

Clasificación

La clasificación por tipos de vacunas disponibles en los subsectores público y/o privado es la siguiente (su disponibilidad puede variar en forma circunstancial):

Vacunas bacterianas

- Vivas atenuadas: BCG.
- Inactivada: *pertussis* de células enteras.
- Toxoides o anatoxinas: diftérico, tetánico.
- Polisacárido: antitifoidea parenteral.
- Polisacáridos/oligosacáridos: neumococo 23 valente.
 - Polisacáridos conjugados: *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae* (10 valente y 13 valente), *Neisseria meningitidis* tetravalente (ACWY)
 - Proteínas de membrana externa: *Neisseria meningitidis* B.
 - Proteína de cuatro componentes: proteína de unión al factor H (fHbp), antígeno de unión a la heparina (NHBA), adhesina A (NadA) y porina A (NZ PorA P1.4) de *Neisseria meningitidis* B.

Vacunas virales

- Vivas atenuadas: sarampión, rubéola, parotiditis, rotavirus humano monovalente, varicela, herpes zóster, fiebre amarilla, fiebre hemorrágica argentina.
 - Vivas atenuadas polivalentes: poliomielítica oral (OPV).
 - Inactivadas polivalentes: poliomielítica Salk (IPV).
 - Subviriones o virus fragmentados: influenza trivalente y cuádrivalente estacional.
 - Inactivadas: hepatitis A (HA), rabia.
 - Recombinante: hepatitis B (HB), virus VPH bivalente (16 y 18), tetravalente (6, 11, 16 y 18) y nonavalente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).
 - Reasortante: rotavirus pentavalente.
 - Quimérica atenuada: virus dengue tetravalente.

Vacunas combinadas

- Doble viral (sarampión-rubéola [SR]).
- Triple viral (sarampión-rubéola-parotiditis [SRP]).
 - Cuádruple viral (sarampión-rubéola-parotiditis-varicela [SRPV]).
 - Doble bacteriana (difteria+tétanos adultos [dT] y pediátrica [DT]).
 - Triple bacteriana celular y acelular pediátrica y adultos (difteria+tétanos+pertussis [DTP/dTpa, respectivamente]).
 - Cuádruple celular (difteria+tétanos+pertussis+conjugada de *Haemophilus influenzae* b [DTP-Hib]).
 - Cuádruple acelular con IPV (DPaT-IPV).
 - Quíntuple celular con HB (cuádruple+hepatitis B, DTP+Hib+HB).
 - Séxtuple acelular (DTPa+Hib+HB+IPV).

Vías de administración de las vacunas

Las vías de administración de las vacunas disponibles en nuestro país son: oral, intradérmica, subcutánea e intramuscular.

Debe mencionarse que también hay vacunas que se administran por vía intranasal, por ejemplo, las trivalente/tetravalente preparadas con virus influenza atenuados de administración en aerosol intranasal que están disponibles, desde hace varios años, en los Estados Unidos y Europa.

Efectos adversos de la vacunación

El efecto adverso o colateral es la manifestación clínica asociada a la vacunación. Técnica-mente se lo denomina evento supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización (ESA-VI). Se clasifica de la siguiente manera:

Relacionados con el acto de la vacunación

- Evento/reacción coincidente: definitivamente no relacionado a la vacuna (enfermedad producida por otra etiología). Tipo 1.
- Evento/reacción relacionado a la vacuna: se relaciona con una o más de las propiedades inherentes de las vacunas. Por ejemplo, signos de flogosis en miembro superior posvacunación con DPT. Tipo 2.
 - Evento/reacción relacionado con un error en la inmunización: es causado por la manipulación, prescripción o administración inapropiada de la vacuna y, por lo tanto, es prevenible. Incluye errores programáticos u operativos. Es un error humano y se denomina también error programático. Tipo 2a.
 - Evento/reacción relacionado con la ansiedad por la inmunización: se produce por la ansiedad respecto al acto de vacunación. Por ejemplo, síncope vasovagal en adolescentes después de la vacunación contra el VPH.
 - Evento/reacción relacionado con un defecto en la calidad de la vacuna: se corresponde con uno o más defectos en la calidad del producto de la vacuna, incluyendo el dispositivo de administración tal como fue provisto por el fabricante. Tipo 2b.
 - Evento/reacción no concluyente: la evidencia disponible no permite determinar la etiología. Tipo 3.

Frecuencia

Los eventos adversos supuestamente atri-

buibles a la vacunación e inmunización (ESAVI) por su frecuencia se clasifican en:

- Muy frecuentes o comunes: 1/10.
- Frecuentes o comunes: 1/100.
- Infrecuentes: >1/100-1/1.000.
- Raros: >1/1.000-1/10.000.
- Muy raros: >1/10.000.

Ubicación

Los efectos adversos pueden ser locales (sitio inoculación) y generales (por aparato/sistema).

1) Intensidad

La Clasificación de la OMS (2012) de los ESA-VI es la siguiente:

- Leve: síntomas/signos fácilmente tolerados, de duración breve. No interfieren con el desempeño normal del vacunado.
- Moderado: sin riesgo directo para la vida, interfiere con las actividades del vacunado.
- Grave: amenaza la vida.
- Letal: contribuye directa o indirectamente a la muerte del vacunado.

2) Formas clínicas de presentación

Los efectos adversos pueden ser:

- Locales: en el sitio de administración de la vacuna inyectable (dolor, eritema, induración).
- Sistémicos
- ✓ Fiebre ($\geq 38^\circ$ C observada en al menos una medición, en las 72 horas siguientes a la administración de un toxoide/vacuna inactivada o entre el 5°- 28° día posadministración de una vacuna viral atenuada).

✓ Exantema, habitualmente eritemato-máculo-papular. Puede presentarse en los 7 días siguientes a la administración de una vacuna inactivada, hasta los 30 días posvacunación triple viral y hasta los 42 días posvacunación contra la varicela. En la última situación el exantema es eritemato-máculo-pápulo-vesicular. El exantema hemorrágico, tipo petequial, se observó posadministración de la vacuna meningocócica BC y de la fiebre hemorrágica argentina.

✓ Trombocitopenia o plaquetopenia en los 30 días posvacunación.

✓ Adenopatías/linfadenopatías.

✓ Diseminación BCG (generalizada, regional, ósea).

- Aparato/sistema

✓ Nervioso: llanto persistente (>3 horas), síndrome de hipotónico-hiporreactivo o de hiporrespuesta (en <2 años y generalmente en las 12 horas siguientes a la vacunación), convulsión ge-

neralizada, parálisis aguda flácida, síndrome de Guillain-Barré/Miller-Fisher, encefalitis, mielitis y encefalomiélitis aguda diseminada (ADEM).

✓ Respiratorio: síndrome óculo-respiratorio (en las 24 horas posvacunación contra influenza).

✓ Digestivo: heces desligadas, diarrea, invaginación intestinal (posvacunación antipolio-mielítica oral y antirrotavirus).

Recomendaciones para el intervalo de administración de vacunas

Tabla 1: Intervalo recomendado para la administración de vacunas según su constitución.

Tipos de antígenos	Intervalo mínimo entre dosis
Dos o más antígenos inactivados	Simultáneamente/cualquier intervalo entre dosis
Antígenos inactivados y vivos	Simultáneamente/cualquier intervalo entre dosis*
Dos o más antígenos vivos parenterales	Simultáneamente o separados al menos 4 semanas

*Excepto vacuna contra el cólera y la fiebre amarilla que deben separarse 3 semanas.

Vacunas de antígenos vivos parenterales

Por ejemplo, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, fiebre hemorrágica argentina, fiebre amarilla, no administradas simultáneamente, deben estar separadas como mínimo por 4 semanas para eliminar la interferencia entre ambas vacunas y lograr así la mejor eficacia.

Si se administraron dos vacunas vivas parenterales con un intervalo menor de 4 semanas, la segunda vacuna administrada se considera no válida y debe repetirse por lo menos 4 semanas después de la última dosis que se consideró no válida.

El efecto de la administración no simultánea entre las vacunas antiamarílica y antirubeólica, antiparotidítica y antivariólica es desconocido, por lo tanto, se recomienda administrarlas simultáneamente o separadas al menos por 4 semanas. Se sabe que no hay interferencia con el componente antisarampionoso, sin embargo, dado que este componente se utiliza combinado con rubéola o con rubéola y paperas, debe administrarse de rutina como se expresó anteriormente.

Las vacunas de antígenos vivos orales (por ejemplo, vacuna Sabin oral -OPV-, vacuna anti-tifoidea, rotavirus) pueden administrarse antes, simultáneamente o después de las vacunas vivas parenterales.

Vacunas vivas e inactivadas y hemoderivados

El intervalo mínimo que debe transcurrir entre la administración de una vacuna de antígeno vivo y una posterior de inmunoglobulina es de 2 semanas. No deben administrarse simultáneamente, excepto las vacunas OPV, antiamarílica y antifebre tifoidea, que pueden aplicarse

antes, simultáneamente o después de la inmunoglobulina.

Si se administra primero la Ig, el intervalo mínimo para aplicar una vacuna a virus vivo varía según la vacuna y la dosis administrada de Ig.

Tabla 2: Intervalo recomendado entre la administración de hemoderivados según tipo y vacuna viral viva atenuada (patrón vacuna sarampión).

Producto inmunobiológico	Dosis	Intervalo hasta la vacunación antisarampionosa/varicela
Ig intramuscular		
Antitetánica	250 U (10 mg/kg)	3 meses
Antihepatitis A (Ig estándar)	0,02-0,06 mL/kg	3 meses
Antihepatitis B	0,06 mL/kg	3 meses
Antirrábica	20 UI/kg	4 meses
Antisarampión (Ig estándar)		
Inmunocompetente	0,25 mL/kg	5 meses
Inmunocomprometido	0,5 mL/kg	6 meses
Ig intravenosa (polivalente)		
Dosis estándar	300-400 mg/kg	8 meses
Dosis alta	1 g/kg	10 meses
Dosis muy alta	2 g/kg	11 meses
Sangre y derivados		
Hematíes lavados	10 mL/kg	0 meses
Concentrado de hematíes	10 mL/kg	6 meses
Sangre completa	10 mL/kg	6 meses
Plasma	10 mL/kg	7 meses
Plaquetas		7 meses
Anticuerpos monoclonales		
Antivirus sincicial respiratorio (palivizumab)	15 mg/kg	0 meses

Ig: inmunoglobulina.

La sangre y los hemoderivados como las Ig pueden inhibir la respuesta inmunitaria de la vacuna antisarampionosa y antirubeólica por ≥ 3 meses. El efecto de estos preparados sobre la respuesta de la vacuna antiparotídica y antivaricela es desconocido, aunque contienen anticuerpos específicos.

Las vacunas antiamarílica y antitifoidea son la excepción. Pueden administrarse antes, si-

multáneamente o después de sangre/hemoderivado, sin que se produzca una disminución de la respuesta inmunitaria.

No hay inconveniente en administrar Ig antes, simultáneamente o después de las vacunas inactivadas o toxoides. Si la administración es simultánea, deben aplicarse en sitios anatómicos diferentes.

Precauciones y contraindicaciones generales para la vacunación

• Precaución: es una condición de la persona que puede tener riesgo aumentado de reacción adversa grave o estar comprometida la capacidad de la vacuna para producir la respuesta inmunitaria (por ejemplo, administrar vacuna antisarampionosa a una persona que recibió pasivamente anticuerpos antisarampionosos por una hemotransfusión). Son circunstancias en la que la vacuna no está contraindicada, pero en las que se considerará cuidadosamente su utilización; si el beneficio de vacunar supera el de los posibles efectos adversos, se procederá a la vacunación.

Entre las precauciones, debe contemplarse el uso de vacuna antipoliomielítica oral (viva atenuada) en convivientes de huéspedes inmunocomprometidos (HIC) por la posibilidad de la transmisión horizontal de la cepa vacunal y el subsecuente riesgo de desarrollar poliomyelitis parálitica vacunal en el HIC.

• Contraindicación: es una condición de la persona que tiene riesgo aumentado de reacción adversa moderada/grave a la vacuna; indica que la vacuna NO puede ser administrada

Las contraindicaciones absolutas son:

- Reacción anafiláctica a una dosis previa de la vacuna.

- Reacción anafiláctica previa a los componentes de la vacuna.

- Enfermedad aguda moderada/grave.

Las contraindicaciones generales comprenden:

- Gestación en vacunas vivas y atenuadas.

- Inmunocompromiso en vacunas vivas y atenuadas (déficit inmunitario congénito o adquirido por tratamiento prolongado con corticoides, cáncer, quimio/radioterapia, enfermedad inmunodepresora, por ejemplo, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana -VIH-, síndrome de inmunodeficiencia adquirida -SIDA-).

Sin embargo, los inmunocomprometidos pueden recibir algunas vacunas vivas atenuadas bajo indicación médica personalizada. Deben tenerse presentes las contraindicaciones y precauciones especiales para cada vacuna. Algunos ejemplos de contraindicaciones específicas son:

• Vacuna antiamarílica en menores de 6 meses.

• Vacuna antiamarílica durante la lactancia.

• Vacuna antiamarílica en pacientes con antecedentes de miastenia gravis.

• Vacuna contra rotavirus en niños con antecedentes de malformaciones gastrointestinales.

• Vacuna contra rotavirus en niños con antecedentes de invaginación intestinal.

Recomendaciones

• No aplicar la vacuna en áreas con signos locales de inflamación.

• No aplicar la vacuna en la zona de una cicatriz de vacuna BCG.

• Respetar el intervalo mínimo entre dos dosis de una misma vacuna.

• Los niños prematuros se vacunarán de acuerdo al calendario vigente según su edad cronológica.

• Los niños con alteraciones neurológicas diagnosticadas, estables, no evolutivas, deben ser vacunados. En las enfermedades evolutivas están contraindicadas las vacunas que pueden producir, como reacciones adversas, alteraciones neurológicas (*pertussis* y fiebre amarilla).

• Revisar rutinariamente las contraindicaciones específicas para cada vacuna.

Falsas contraindicaciones de las vacunas

Las falsas contraindicaciones para la vacunación por parte de los miembros del equipo de salud generan oportunidades perdidas de vacunación con impacto directo en la salud de las personas. A continuación, se enumeran las más frecuentes:

• Prematurez.

• Desnutrición.

• Reacciones leves a dosis previas de DTP.

• Enfermedad aguda leve (febrícula [temperatura < 38°C], rinitis, catarro vía aérea superior, diarrea).

• Tratamiento antibiótico previo/actual.

• Convalecencia de una enfermedad leve.

• Conviviente/contacto con embarazadas o paciente con un paciente con patología infecciosa.

• Lactancia.

• Historia familiar o individual de alergias (inespecíficas, a los antibióticos contenidos en las vacunas excepto reacción anafiláctica, plumas de ave, etc.).

• Alergia alimentaria.

• Antecedente familiar de convulsiones posadministración de DTP o SRP.

• Historia familiar de muerte súbita en el contexto de la vacunación DTP.

• Antecedente personal de convulsión febril.

- Enfermedad neurológica conocida, resuelta y estable, o secuelas de enfermedad neurológica.
- Intervalo entre vacunas inactivadas y otras de parcelas antigénicas.
- Administración concomitante de tratamiento de desensibilización.
- Administración de vacuna oral poliomielítica en niños con candidiasis oral.

Calendario de vacunación interrumpido

Cuando se interrumpe el cronograma de administración de cualquier vacuna, se continuará con las dosis faltantes sin considerar el tiempo transcurrido desde la última dosis. NO es necesario reiniciar el esquema. Se recomienda la conveniencia de no demorar el cumplimiento.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



Consenso de inmunizaciones en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes

Consensus on immunizations in adults with autoimmune chronic inflammatory rheumatic diseases

Confeción de preguntas PICO

Pablo Bonvehí, Vanesa Cosentino, Rosana Jordán, María Silvia Larroudé, Francisco Nacinovich, Inés Rocca Rossi, Emilce Schneeberger, Daniel Stecher, Alejandra Valledor, Hebe Vázquez

Grupo de metodología

Coordinadora: Natalia Zamora

Leandro Carlevaris, María Laura Felquer, Santiago Scarafia, Facundo Vergara

Votación de expertos

Reumatólogos: Gustavo Citera, Vanesa Cosentino, María Celina de la Vega, Lucila García, Rodrigo García Salinas, Jimena Gómez, María Silvia Larroudé, María Alicia Lázaro, Rosa Morales Serrano, Emilce Schneeberger

Infectólogos: Rosana Jordán, Francisco Nacinovich, Inés Rocca Rossi, Daniel Stecher, Hebe Vázquez

Redacción

Natalia Zamora, Vanesa Cosentino

Revisores

Emilce Schneeberger, Francisco Nacinovich

Tabla de referencia para las recomendaciones

- Recomendación débil a favor
- Recomendación fuerte a favor
- Recomendación débil en contra
- Recomendación fuerte en contra

CONSENSO DE RECOMENDACIONES DE VACUNAS EN ADULTOS CON ENFERMEDADES REUMÁTICAS INFLAMATORIAS CRÓNICAS AUTOINMUNES

RECOMENDACIÓN 1

Aumento del riesgo de infecciones prevenibles y sus complicaciones en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas (ERICA), con y sin tratamiento con inmunosupresores (IS), y beneficios de la vacunación

Los pacientes con diagnóstico de ERICA, estén o no bajo tratamiento con IS, tienen mayor riesgo de padecer enfermedades inmunoprevenibles en comparación a controles sanos. Por tal motivo, se recomienda que, independientemente del tratamiento que estén recibiendo, reciban su correspondiente esquema de vacunación con vacunas inactivadas.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

Los pacientes con ERICA tienen mayor riesgo de contraer infecciones, sean o no prevenibles por vacunas. Esto se debe tanto a la mera presencia de la enfermedad^{1,2} como al uso de tratamientos con IS³⁻⁸. En un estudio, el riesgo en estos pacientes se estimó en 1,7 veces más elevado que en la población general⁹.

Existe evidencia disponible de mayor riesgo para ciertas infecciones inmunoprevenibles como las respiratorias: influenza¹⁰⁻¹², neumonía^{13,14} y herpes zóster (HZ)^{4,15,16}. También se ha reportado mayor riesgo en pacientes con artritis reumatoidea (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES) para infecciones por el virus del papiloma humano (VPH)¹⁷⁻²⁰. Diferentes estudios resaltan que, independientemente de la ERICA que se padece, el riesgo de infecciones en general es mayor^{3,21,22}.

No se halló evidencia que evalúe la incidencia de este tipo de infecciones comparando pacientes tratados con IS vs placebo, pero se analizaron nueve estudios observacionales^{3,4,8,11,13,16,21-23} que evaluaron el riesgo de infecciones en pacientes con distintos agentes IS; en este caso, pacientes con agentes biológicos vs drogas modificadoras de la enfermedad-convencionales (DME-c).

Se analizaron dos estudios: el primero observó que los pacientes con AR en tratamiento con agentes anti-tumor necrosis factor alpha (anti-TNF α), ya sea en monoterapia o en combinación con DME-c, presentaron mayor riesgo de neumonía aguda de la comunidad (NAC)⁸. El segundo demostró que los pacientes en tratamiento con agentes anti-TNF α tuvieron numéricamente más eventos de HZ que los tratados solo con DME-c, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa⁴ (Tabla 1, Suplemento 2).

Si bien no se incluyó en la síntesis cuantitativa, es de relevancia comentar un estudio obser-

vacional prospectivo que incluyó 2.526 pacientes iniciando tofacitinib (TOFA) vs pacientes iniciando agentes biológicos: anti-TNF α (n=42.850), abatacept (ABA) (n=12.305), rituximab (RTX) (n=5.078) y tocilizumab (TCZ) (n=6.967). La tasa de incidencia de HZ en pacientes tratados con TOFA fue de aproximadamente el doble que la observada en aquellos que usaban agentes biológicos²⁴.

Los pacientes con ERICA vacunados tienen menor riesgo de infecciones prevenibles que aquellos no vacunados. Esta evidencia proviene de 10 artículos^{11,25-33}, ocho de los cuales son estudios observacionales y dos ensayos clínicos. Las patologías incluidas fueron: AR, LES, esclerosis sistémica (SS) y vasculitis. Las vacunas evaluadas fueron: anti-influenza, anti-neumocócica polisacárida 23 valente (PPV23), anti-*haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacuna antimeningocócica, antiviral hepatitis B (VHB) y anti-HZ. El tiempo de seguimiento en los diferentes estudios fue de entre 30 meses y 10 años.

En un estudio, 92 pacientes con vasculitis en remisión recibieron las siguientes vacunas: anti-neumocócica 7 valente (PCV7), anti-Hib y las vacunas antimeningocócicas conjugada del grupo C y polisacárida del grupo A, C, Y y W135. Estas vacunas fueron seguras, sin incrementar las recaídas o eventos adversos. También se estudiaron las causas de muerte con un tiempo de seguimiento a 4,6 años; el tiempo mediano desde la vacunación a la muerte fue de 2 años (rango intercuartile -RIC- 0,6-3 años). Setenta pacientes presentaron 268 infecciones, siendo las más frecuentes las relacionadas a cuadros de vía respiratoria inferior y superior, seguidas por infecciones urinarias, y de piel y partes blandas. Las muertes por infecciones en este grupo de pacientes duplicaron las de causas cardiovascular y oncológica³³.

Otro estudio comparó 46.030 pacientes con AR vs personas sanas, y reportó un aumento de la incidencia de influenza en los pacientes con AR, presentando hasta tres veces más complicaciones. Estas diferencias se mantuvieron aún en el subgrupo de pacientes que no recibían DME-c¹¹.

En un subanálisis de los ensayos clínicos de TOFA en pacientes con AR, los principales factores asociados con el desarrollo de HZ fueron: edad mayor a 60 años y uso de esteroides, con o sin uso de metotrexato (MTX) concomitante³¹.

La vacunación anti-influenza demostró no solo disminuir el riesgo de influenza, sino tam-

bién de bronquitis bacterianas e infecciones virales respecto de los no vacunados en pacientes con AR, LES y artritis psoriásica (APs)³⁰. Sin embargo, en algunos estudios no se encontró disminución del riesgo de hospitalizaciones, hospitalizaciones por neumonía, por sepsis, ingreso a unidad de terapia intensiva (UTI), muerte, incidencia de neumonía, neumonía neumocócica, ni infecciones serias^{25,27,29,30}. Cuando se realizó el análisis por subgrupos según edad, se observó que, en pacientes mayores de 65 años, la vacunación disminuyó el número de hospitalizaciones, hospitalizaciones por neumonía y sepsis, pero no así de hospitalizaciones por causa cardíaca. Además, en este subgrupo de pacientes se redujo en forma significativa el ingreso a UTI y de muerte, al comparar vacunados vs no vacunados^{25,26,29} (Tabla 2, Suplemento 2).

Asimismo, otro estudio no incluido en la síntesis cuantitativa realizado en pacientes con ERICA, comparó las tasas de mortalidad y morbilidad respiratoria en aquellos que recibieron la vacuna anti-influenza, con una cohorte aparejada de quienes no recibieron la vacuna, y concluyó que los pacientes que recibieron la vacuna, tuvieron un riesgo reducido de morbimortalidad respiratoria³⁴.

RECOMENDACIÓN 2

Inmunogenicidad, eficacia/efectividad de las vacunas en pacientes con ERICA bajo tratamiento con IS

Se recomienda que los pacientes con ERICA que están bajo tratamiento con IS inicien o completen su esquema de vacunación correspondiente, solo con las vacunas inactivadas, aunque la respuesta inmune esperada sea menor que en los controles sanos.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○ /moderada ⊗ ⊗ ⊗ ○
Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

La mayoría de los estudios muestra que la administración de vacunas inactivadas a pacientes con enfermedades ERICA bajo terapia inmunosupresora es segura^{35,36}. Su uso no se asoció con mayor riesgo de reacciones adversas a la vacuna ni con empeoramiento de la actividad de la enfermedad subyacente.

Con respecto a la inmunogenicidad, eficacia y efectividad de las vacunas, se realizaron dos comparaciones para su evaluación:

- Vacunas en pacientes con ERICA vs controles sanos.
- Vacunas en pacientes con ERICA con determinadas terapias inmunosupresoras vs pacientes con ERICA tratados con placebo u otras terapias inmunosupresoras.

Cuando se compararon pacientes con AR en tratamiento con DME-c vs controles sanos, tanto los ensayos clínicos como los estudios observacionales demostraron menor inmunogenicidad a las vacunas para influenza y neumococo, conjugadas 7 y 13 valente (PCV7 y PCV13) y PPV23³⁷⁻⁴⁴ (Tabla 3, Suplemento 2).

La información de eficacia/efectividad de las vacunas en pacientes bajo tratamiento DME-c vs placebo se extrajo de dos estudios. El primero, un ensayo clínico en AR y otro, un estudio observacional en el cual se evaluaron eficacia/efectividad de la vacuna anti-influenza trivalente en pacientes que usaban MTX. La dosis media de MTX en ambos grupos fue de 15 mg/semana. En ambos, se demostró similar perfil de inmunogenicidad entre MTX y placebo^{43,45} (Tabla 4, Suplemento 2).

Otras publicaciones (no desarrolladas en las tablas) reflejan datos contradictorios. En algunas se observó que el uso de MTX en AR no modifica la inmunogenicidad de vacunas anti-influenza^{37,46,50}, a diferencia de otro estudio en el cual sí se alteró la respuesta inmune⁵¹. La respuesta a esta vacuna en pacientes con espondiloartritis (Esp) en tratamiento con MTX no parece alterarse según otra publicación⁴⁸. Por otro lado, respecto de la vacuna PPV23, hay estudios que demostraron buena inmunogenicidad^{41,52} y otros dos, menor efectividad con el uso de MTX^{40,53}. En contrapartida, dos publicaciones detectaron menor inmunogenicidad para vacuna PCV13 y antitétanica^{54,55}. Para la vacuna contra el virus de la hepatitis B (VHB) se detectaron niveles aceptables de inmunogenicidad⁵⁶.

Cuando se compararon pacientes con ERICA en tratamiento combinado con agentes anti-TNF α +DME-c vs controles sanos, la seroprotección (SP) de las vacunas anti-influenza y anti-VHB fue menor en el primer grupo. Esta evidencia proviene de seis estudios observacionales^{42,57-61} (Tabla 3, Suplemento 2).

Respecto de los agentes anti-TNF α + DME-c, se incluyeron cinco ensayos clínicos y 10 estudios

observacionales para vacunas anti-influenza, PCV7, PPV23 y antiviral de la hepatitis A (VHA) en AR y EsP axial (ax). En general, no hubo niveles menores de inmunogenicidad en la terapia combinada, excepto por un estudio observacional de 174 pacientes en AR que concluyó que la SP para vacuna PCV7 por más de 3 meses fue menor en el grupo con tratamiento combinado^{41,42,47,52,54,57, 59,62-70} (Tabla 4, Suplemento 2).

Los estudios hallados con agentes anti-TNF α como monoterapia en comparación con DME-c demostraron buenos niveles tanto de seroconversión (SC) como de SP en los pacientes con agentes biológicos. Además, debido a la evidencia disponible, se realizó un análisis de sensibilidad de etanercept (ETN) como monoterapia con resultados similares. Las publicaciones provienen de un ensayo clínico y de ocho estudios observacionales de pacientes con AR con vacunas anti-influenza, PPV23 y antiviral hepatitis A (VHA)^{41,42,50,54,57,62,63,66,68} (Tabla 3, Suplemento 2).

Tres publicaciones de estudios observacionales evaluaron la respuesta de las vacunas anti-influenza, PCV13 y anti-VHB en pacientes con agentes anti-TNF α en monoterapia comparada con controles sanos y no se encontraron diferencias en la respuesta entre ambos grupos^{57,60,69} (Tabla 4, Suplemento 2).

Otra publicación en pacientes con EsPax reflejó que los agentes anti-TNF α en monoterapia disminuyeron la respuesta a la vacuna anti-VHB⁷¹.

La respuesta de vacuna anti-influenza fue menor en pacientes tratados con ABA+DME-c que en controles sanos en un estudio observacional⁷² (Tabla 3, Suplemento 2).

En relación a otros agentes biológicos en pacientes con AR, en la agrupación de estudios de ABA en combinación con DME-c, o en monoterapia vs DME-c, se demostró menor respuesta a las vacunas PPV23 y anti-influenza^{54,63,69,72,73}. En otra publicación de pacientes que previamente habían fallado a agentes anti-TNF α y recibían ABA, se observó una disminución de la respuesta a la vacuna PPV23⁷⁴ (Tabla 4, Suplemento 2).

En un estudio observacional no se encontraron diferencias en efectividad a la vacuna anti-influenza en pacientes que recibieron TCZ respecto de los controles sanos⁷⁵. (Tabla 3, Suplemento 2). En cambio, en la agrupación de cinco estudios observacionales, las tasas de respuesta a las vacunas anti-influenza y PPV23

fueron mejores en los niveles de SP de pacientes tratados con TCZ monoterapia en comparación con DME-c^{51,54,63,75,76} (Tabla 4, Suplemento 2).

Dos ensayos clínicos evaluaron la respuesta a la vacunación en pacientes con AR en tratamiento con TOFA. El primer ensayo evaluó la respuesta a las vacunas anti-influenza y PPV23. En el mismo se utilizaron dosis de TOFA de 10 mg dos veces al día + DME-c en comparación con DME-c. En este caso se observó disminución de la respuesta a la vacuna para el neumococo, pero sin afectar la respuesta a la vacuna para la influenza. Esta misma publicación evaluó TOFA 5 mg dos veces por día como monoterapia vs DME-c, sin detectar alteración de la SP para ambas vacunas⁷⁷. El segundo ensayo fue para evaluar la eficacia de la vacuna anti-HZ a virus vivo. En este caso, se utilizó la dosis recomendada de TOFA de 5 mg dos veces al día + DME-c vs DME-c. La vacuna se aplicó de 2 a 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con TOFA y no se detectó alteración de la respuesta inmune⁷⁸ (Tabla 4, Suplemento 2).

Un ensayo clínico no incluido en las comparaciones previamente establecidas, evaluó la seguridad y eficacia de la vacuna anti-HZ a virus vivos en pacientes con tres diferentes ramas de tratamiento: TOFA 5 mg dos veces al día en monoterapia, TOFA 5 mg dos veces al día + DME-c y adalimumab (ADA) + DME-c, y no se detectó diferencia en las tasas de incidencia de HZ entre las tres ramas del estudio⁷⁹.

La eficacia y efectividad de las vacunas anti-influenza y anti-VHB en pacientes en tratamiento con RTX comparadas con controles sanos fue considerablemente menor. Se evaluaron seis estudios observacionales^{37,38,49,60,61,69} (Tabla 3, Suplemento 2). Por otro lado, RTX también se evaluó en monoterapia y en combinación con DME-c, y se encontró alteración en la respuesta a las vacunas PCV7 y PPV23. En cambio, no hubo alteración en la respuesta para las vacunas anti-influenza y antitetánica. En este análisis se incluyeron seis estudios observacionales para su evaluación^{37,38,49,54,55,69} (Tabla 4, Suplemento 2).

Si bien no se incluyó en la síntesis cuantitativa, se destaca un ensayo doble ciego, aleatorizado y estratificado por tratamiento, para comparar la inmunogenicidad y seguridad de dos vacunas anti-influenza con diferente dosis: la de dosis estándar cuadrivalente (*standard-dose quadrivalent*- SDQIV: 15 μ g de hemaglutini-

na -HA- por cepa) vs la de altas dosis trivalente (*high-dose trivalent* -HD-TIV: 60 µg de HA por cepa) en adultos con AR seropositiva. Se evaluaron 136 y 138 pacientes en cada rama. Concluyeron que aquellos que recibieron la vacuna de mayor dosis tuvieron más probabilidades de SC que los que recibieron la de menor dosis con un odds ratio (OR) de 2.99 (IC95% 1,46-6,11) para la SC a la cepa A/H3N2, OR de 1.95 (IC95% 1,19-3,22) para la SC a la cepa B, OR de 3.21 (IC95% 1,57-6,56) para la SC a la cepa A/H1N1 (2016-2017) y OR de 2.44 (IC95% 1,18-5,06) para la SC a la cepa A/H1N1 (2017-2018). No se observaron diferencias de respuesta en los pacientes que recibían DME-c o agentes anti-TNF α , y no se encontraron resultados concluyentes para los pacientes que estaban en tratamiento con ABA, RTX o TOFA. Los eventos adversos locales y sistémicos fueron similares en ambas vacunas⁸⁰. Al momento de la elaboración de este documento, esta vacuna de mayor dosis (HD) no se encontraba disponible en nuestro país.

Respecto de pacientes con LES cuando se compararon con controles sanos, aquellos con hidroxiclороquina (HCQ) tuvieron menor efectividad que los controles, aunque este resultado pudo afectarse porque los pacientes estaban recibiendo concomitantemente dosis variables de esteroides^{39,40,81-83} (Tabla 3, Suplemento 2).

Luego se realizaron cuatro comparaciones que surgieron de la agrupación de estudios: HCQ vs placebo, belimumab (BEL) vs HCQ, BEL vs azatioprina (AZA) + HCQ, mofetil micofenolato (MMF) vs otro IS. Las vacunas evaluadas fueron: anti-influenza, y PCV13 y PPV23. En todas las comparaciones no hubo alteración de la inmunogenicidad en pacientes con LES para ninguna de las vacunas evaluadas^{81,84,85} (Tabla 4, Suplemento 2).

Para los pacientes con Espax, se analizaron varios estudios (un ensayo clínico y tres estudios observacionales) que evaluaron eficacia/efectividad de las vacunas anti-influenza y PCV7 en pacientes utilizando agentes anti-TNF α en combinación con DME-c o en monoterapia. La inmunogenicidad a las vacunas fue considerablemente menor para los biológicos en ambos casos, con la excepción de ETN, con el cual fue comparable al grupo control^{51,54,67,69,86} (Tabla 3, Suplemento 2).

En otras publicaciones, la SP a la vacuna anti-influenza en pacientes con Espax en trata-

miento con agentes anti-TNF α vs controles sanos también resultó menor^{39,87}.

La agrupación de estudios de pacientes con ERICA (incluyendo aquellos con miopatías inflamatorias, MI) en tratamiento con IS vs controles sanos reveló que tuvieron menor respuesta a la vacuna anti-influenza^{69,88,89}. En pacientes con ES en tratamiento con IS vs controles sanos no se encontraron diferencias en la inmunogenicidad para las vacunas anti-influenza, y PCV7, PCV 13 y PPV23⁹⁰⁻⁹² (Tabla 3, Suplemento 2).

En los estudios que incluyeron pacientes con ES y otras ERICA, no se detectó alteración de las respuestas en la efectividad de la vacuna anti-influenza y PCV13. La evidencia para ES surge de un solo estudio observacional⁹⁰, mientras que, para otras ERICA, de cuatro estudios^{53,69,93,94} (Tabla 4, Suplemento 2).

Una sola publicación evaluó la respuesta de la vacuna anti-influenza en pacientes con síndrome de Sjögren (SS) en tratamiento con esteroides, HCQ, AZA, MTX o MMF en dosis variables vs controles sanos, y no se detectaron diferencias en la inmunogenicidad de la vacuna entre ambos grupos⁹⁵ (Tabla 4, Suplemento 2).

Por último, los pacientes con vasculitis fueron abordados mediante un ensayo clínico cuyo objetivo fue evaluar la eficacia de la vacuna anti-influenza en pacientes con inmunosupresión. Los niveles de SC fueron significativamente menores en los pacientes que en los controles⁹⁶. Otros tres estudios observacionales, también en vasculitis bajo tratamiento con IS, detectaron que la respuesta inmune a las vacunas PCV13, anti-influenza y anti-VHB fue considerablemente menor en los pacientes respecto de los controles⁹⁷⁻⁹⁹ (Tabla 4, Suplemento 2).

RECOMENDACIÓN 3

De acuerdo a la evidencia, las vacunas disminuyen la incidencia y las complicaciones de las enfermedades inmunoprevenibles, por lo cual se recomienda el siguiente esquema (para mayor información sobre cada vacuna, consultar la página de la SADI: www.sadi.org):

- Vacunación anual contra la influenza.
- Vacuna PCV13 y PPV23 secuencial.
- Vacunación anti-VHB.
- Vacuna doble bacteriana para difteria y tétanos (dT).

- Vacunación contra el virus del VPH en pacientes menores de 26 años. Para pacientes mayores de esta edad, se recomienda consulta a un especialista para evaluación.
- En pacientes con hiposplenía o asplenia funcional por LES, se aconseja consulta con especialista para evaluar vacunas a recibir.
- Las vacunas a virus vivos atenuados merecen consideración especial según situación e inmunosupresión de cada paciente. En estos casos, se sugiere evaluación con infectólogo.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

RECOMENDACIÓN 4

Vacunación con ANTI-HZ en menores de 50 años

En adultos menores de 50 años con una ERICA, en plan de iniciar un tratamiento con IS y que padecen mayor riesgo de desarrollo de HZ, se recomienda vacunación para HZ evaluando cada caso y consulta al infectólogo.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗ ○ ○ ○

Fuerza de recomendación: débil a favor

RECOMENDACIÓN 5

Riesgo de reactivación de enfermedad de base y seguridad de la vacunación en pacientes con ERICA con y sin tratamiento con IS

En los pacientes que se encuentran en remisión o baja actividad de su enfermedad de base y deban iniciar o completar esquema con vacunas inactivadas, se recomienda realizarlo dado que no hay evidencia de mayor riesgo de reactivación de la enfermedad de base.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

La mayoría de los estudios muestra que la administración de vacunas inactivadas a pacientes con enfermedades ERICA bajo terapia inmunosupresora es segura^{35,36}. Su uso no se

asoció con mayor riesgo de reacciones adversas a la vacuna, ni con empeoramiento de la actividad de la enfermedad subyacente.

Se extrajo evidencia de 13 artículos, de los cuales cuatro fueron incluidos en la síntesis de datos. Los pacientes con ERICA no presentaron mayor riesgo de reactivación de su enfermedad de base asociado a la vacunación. Incluso, en algunos casos se encontró un efecto protector de la vacunación.

Un ensayo abierto no randomizado en pacientes con AR no halló diferencias en parámetros de actividad de la enfermedad (dolor, recuento articular y reactantes de fase aguda) entre pacientes vacunados con tres dosis de vacuna anti-VHB vs pacientes no vacunados. Además, se observó mejoría de la rigidez matinal en los pacientes que recibieron la vacuna⁵⁶. Del mismo modo, otro estudio no halló diferencias en la actividad de la enfermedad o en la tasa de recaídas entre pacientes vacunados contra la gripe en comparación con aquellos no vacunados¹⁰⁰. Respecto de la nueva vacuna recombinante y adyuvantada contra HZ, un estudio realizado en 403 pacientes con AR y pacientes con otras ERICA que recibieron la vacuna recombinante, concluyó que la incidencia de brotes (definidos como documentación del mismo dentro de las 12 semanas de aplicada la vacuna o instauración o aumento de dosis de esteroides luego de la aplicación) fue del 7%, con una tasa de eventos adversos del 13%. Cabe destacar que ambas tasas fueron menores que la de los estudios pivotaes en población no inmunosuprimida para esta vacuna. Además, en esta población, los eventos adversos fueron edad dependiente¹⁰¹.

En pacientes con LES, se analizaron dos estudios que evaluaron los cambios en la actividad de la enfermedad en aquellos que recibieron la vacuna PPV23, sin encontrar diferencias significativas^{100,102}. De manera similar, en otro estudio no se detectaron cambios en la actividad de la enfermedad en pacientes vacunados con tres dosis de vacuna contra el VPH¹⁰³.

En cuanto a pacientes con vasculitis y el impacto de la vacunación en la actividad de la enfermedad de base, se hallaron tres artículos. El primero, incluido en la tabla, es un estudio de pacientes con granulomatosis con poliangeítis (GPA) que comparó la actividad de la enfermedad en pacientes que fueron vacunados contra influenza vs quienes no recibieron la vacuna. Al mes de la vacunación, no hubo diferencias en

el número de recaídas ni cambios en los títulos de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)¹⁰⁴. En los dos restantes, se registró menor frecuencia de recaídas en los pacientes vacunados contra influenza al año siguiente a la vacunación en comparación con aquellos no vacunados^{96,105} (Tabla 5, Suplemento 2).

Existe, además, bibliografía de otras enfermedades del tejido conectivo que demostraron que la administración de las vacunas anti-influenza, antineumocócica, antitetánica, anti-Hib, anti-VHA, anti-VHB y anti-VPH fueron seguras y no aumentaron la actividad de la enfermedad^{103,106,107}.

RECOMENDACIÓN 6

Vacunas adyuvantadas: eficacia y riesgo de activación o respuesta autoinmune

En pacientes con ERICA que requieran vacunas inactivadas adyuvantadas, se recomienda realizar o completar esquema con dicha vacuna porque su utilización demostró ser segura, sin ocasionar reactivación o exacerbaciones de la enfermedad subyacente en comparación con el placebo.

Calidad de la evidencia: baja ⊗⊗○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

Para el análisis de la eficacia y riesgo de las vacunas adyuvantadas en pacientes con ERICA, se incluyeron cuatro artículos de vacunas anti-influenza con adyuvantes en LES, AR, EsPax y vasculitis con ANCA¹⁰⁶⁻¹⁰⁹. Todos son estudios observacionales. El tiempo de seguimiento medio fue de 3 a 6 meses. También se describe un estudio que evaluó la vacuna cuádruple para VPH adyuvantada en pacientes con LES¹¹⁰.

La inmunización contra influenza con adyuvantes en pacientes con enfermedades autoinmunes no demostró aumentar la producción de anticuerpos o reactantes de fase aguda, ni producir algún efecto sobre la actividad de la enfermedad en pacientes con LES, EsPax, AR o vasculitis ANCA.

Existen cuatro estudios descriptos de vacuna anti-influenza (Tabla 6, Suplemento 2). En el primero, se compararon 51 pacientes con LES que recibieron la vacuna anti-influenza con adyuvante, con 51 pacientes con LES que recibie-

ron esta vacuna sin adyuvantes. Se analizaron cambios en la actividad de la enfermedad (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000, SLEDAI-2k) y se midió la producción de nueve anticuerpos (anticuerpos antinucleares -ANAs-, antiácido desoxirribonucleico -ADN-, anti-Ro, anti-La, anti-Sm, anti-ribonucleoproteína -RNP-, anti-Jo1 y factor reumatoideo -FR-) antes de la vacunación y 3 meses posteriores a la misma. En ningún caso se detectaron diferencias significativas respecto de la producción de anticuerpos o aumento en la actividad de la enfermedad¹⁰⁶.

Por otro lado, en 25 pacientes con APs que recibieron la vacuna anti-influenza adyuvantada, se observó aumento en la actividad de la enfermedad, aunque de corta duración, en comparación con 25 pacientes con APs no vacunados¹⁰⁸.

En otro estudio, se evaluó la actividad de la enfermedad y el efecto de la vacuna anti-influenza adyuvantada en la producción de anticuerpos en 173 pacientes con distintas ERICA (AR, espondilitis anquilosante -EA-, APs, LES y vasculitis ANCA) comparados con 138 controles sanos apareados por edad y sexo. Los casos recibieron dos dosis de vacunas y el seguimiento fue de 3 a 4 semanas. En el grupo de pacientes, los niveles de anticuerpos y SP esperados fueron alcanzados luego de la segunda dosis de vacuna. Cuando se analizó el efecto del tratamiento en la respuesta a la primera dosis de vacuna, los DME-c se asociaron a menor generación de anticuerpos protectores, a diferencia de los agentes anti-TNF α y la prednisona a dosis de 10 mg/día, pero esta diferencia no fue significativa luego de la segunda dosis de la vacuna y la enfermedad de base no determinó diferencias en la respuesta a la vacuna¹⁰⁹.

En relación a los eventos adversos de las vacunas con adyuvantes, no se reportaron eventos adversos severos en ninguna de las series, pero sí se observó un aumento de eventos adversos leves (reacción en sitio de inyección, artralgias/mialgias, astenia y fiebre) en pacientes con AR y APs comparados con los controles sanos durante el primer mes de seguimiento. A pesar de ello, no hubo reactivación de la enfermedad, ni aumento de anticuerpos, y la producción de anticuerpos protectores fue similar en pacientes con AR tratados con biológicos como en controles sanos^{107,108} (Tabla 6, Suplemento 2). No se

encontraron publicaciones que remarquen diferencias entre los distintos adyuvantes.

Respecto de LES y la vacuna adyuvantada cuádruple para VPH, un estudio no incluido en la síntesis cuantitativa que comprendió 34 mujeres con actividad moderada, leve o remisión de la enfermedad, demostró que la utilización de la vacuna fue segura, bien tolerada, inmunogénica y sin ocasionar rebrotes de LES¹¹⁰.

RECOMENDACIÓN 7

Glucocorticoides: afectación de la inmunogenicidad dosis dependiente

En todos los pacientes con ERICA se recomienda completar el esquema de vacunación con vacunas inactivadas, independientemente de la dosis de esteroides.

Calidad de la evidencia: moderada ⊗ ⊗ ⊗ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

RECOMENDACIÓN 8

No se recomienda la aplicación de vacunas a virus vivos atenuados en pacientes con ERICA inmunosuprimidos, ya sea por su enfermedad o por tratamiento. La aplicación de este tipo de vacunas se debe estudiar caso por caso y con el apoyo de los especialistas.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

Para la extracción de la evidencia, se realizaron dos comparaciones: pacientes con ERICA tratados con esteroides vs controles sanos, y pacientes con ERICA tratados con esteroides vs pacientes con ERICA sin esteroides. Seguimiento: 21 días a 24 semanas.

En la comparación de pacientes con ERICA tratados con esteroides vs controles sanos, se analizaron por separado aquellos que tenían esteroides solos, o aquellos en quienes los esteroides se asociaban a algún agente inmunosupresor. En el caso de la comparación de pacientes tratados solo con esteroides vs controles sanos, se incluyeron dos estudios que evaluaron la in-

fluencia a la respuesta a la vacuna de distintas dosis de esteroides en pacientes con LES. En ambos estudios se descubrió un efecto dosis dependiente. La efectividad a la vacunación anti-influenza disminuyó cuando la dosis de esteroides fue mayor o igual al equivalente de prednisona 20 mg diarios. Este efecto no se encontró en dosis menores o iguales a 5 mg/día^{81,83}.

Con respecto a la comparación de pacientes tratados con esteroides + IS vs controles sanos, también en pacientes con LES, se hallaron siete estudios adicionales. Las vacunas analizadas fueron anti-influenza y anti-VPH. El efecto de esta comparación fue de igual manera dosis dependiente, aunque se agruparon estudios con diferentes dosis y tipos de inmunosupresores. Se concluyó que la efectividad de la vacunación anti-VPH disminuyó con dosis de esteroides de entre 510 mg/día. En cambio, para la vacuna anti-influenza, dicho efecto se observó en dosis mayores a 20 mg/día^{81-83,103,111,112}.

Tres estudios brindaron información sobre la comparación de pacientes con ERICA con esteroides vs pacientes con ERICA sin esteroides. Uno de ellos, en pacientes con LES que evaluó la efectividad de la vacuna anti-influenza, y dos estudios en pacientes con AR que analizaron la eficacia de las vacunas anti-influenza y PPV23. En pacientes con LES, una dosis mayor a 20 mg/día de prednisona vs placebo demostró tener menor efectividad a la vacuna. Manteniendo la misma dosis, pero en pacientes que recibían concomitantemente HCQ, MME, MTX o AZA, se observó igual efectividad. Interesantemente, se propuso una hipótesis que podría sugerir un efecto restaurador de la inmunogenicidad de los antipalúdicos⁸¹. En los estudios de pacientes con AR la dosis evaluada fue de 5-10 mg/día. Estos corresponden a un ensayo clínico en pacientes con AR tratados con certolizumab pegol (CZP), un agente anti-TNF α , en el cual se determinó eficacia de las vacunas anti-influenza, PPV23, y a un estudio observacional en la misma población de pacientes que también mostró efectividad de la vacuna anti-influenza en quienes recibían DME-c, agentes biológicos, o combinación de ambos. Es importante destacar que en ningún caso se observó pérdida de eficacia/efectividad de la vacuna^{59,62}.

El tratamiento con esteroides en dosis menores a 5 mg/día no alteró la respuesta de alguna de las vacunas evaluadas; con esteroides en

dosis entre 5-10 mg/día solo se detectó pérdida de la efectividad para la vacuna anti-VPH en LES y con esteroides en dosis mayores a 20 mg/día, se documentó alteración de las respuestas a todas las vacunas (Tabla 7, Suplemento 2).

Con respecto a la utilización de corticoides, vía parenteral, no se encontró evidencia de que aumenten el riesgo de infecciones en pacientes con ERICA, en comparación a otras vías de administración.

RECOMENDACIÓN 9

Inmunogenicidad y seguridad de las vacunas en pacientes con ERICA que se encuentran activos de su enfermedad

Se recomienda que el esquema de vacunación a los pacientes con ERICA se administre preferentemente en períodos estables de enfermedad. Sin embargo, hay que considerar que en ciertos pacientes no se debe perder la oportunidad de aplicación al momento de la consulta.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

No se halló evidencia clínica suficiente para evaluar si la actividad de la enfermedad reumática de base puede afectar la respuesta a la vacunación en adultos, a pesar de que varios de los trabajos presentados en la presente guía incluyeron pacientes con diferentes grados de actividad de sus condiciones reumáticas.

Un subanálisis, en 118 pacientes pediátricos con LES vacunados contra la gripe, demostró tasas de SC menores en aquellos pacientes con mayores índices de actividad de la enfermedad al momento de ser vacunados. Estos resultados podrían indicar, al menos en esta población, que la enfermedad activa podría disminuir la inmunogenicidad a esta vacuna¹¹³.

RECOMENDACIÓN 10

Efectividad de las vacunas al ser recibidas previo a la inmunosupresión en pacientes con ERICA

En pacientes con ERICA, que aún no comenzaron terapia inmunosupresora, se recomienda realizar inmunización, preferentemente antes del inicio de la misma.

Calidad de la evidencia: baja ⊗⊗○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

Se extrajeron datos de dos artículos que evaluaron la efectividad de la vacuna PPV23 antes y después del inicio del tratamiento con IS en pacientes con AR y LES.

En uno de los estudios, realizado en 1996, se midieron los niveles de anticuerpos en 40 pacientes con AR vacunados con PPV23, y para el análisis fueron divididos en cuatro grupos según edad (≤ 50 o ≥ 60 años) y de acuerdo con el tratamiento basal con MTX. Se concluyó que la edad no afectó la respuesta a la vacuna, pero la respuesta humoral a la misma fue afectada por el MTX. Igualmente, a pesar del tratamiento con MTX previo a la inmunización, hubo un porcentaje similar de pacientes que alcanzó niveles adecuados de anticuerpos protectores¹¹⁴.

El otro estudio, abierto y randomizado, evaluó la efectividad de la vacuna antineumocócica en pacientes con LES antes y después del tratamiento con BEL. El objetivo primario fue evaluar la proporción de pacientes que alcanzó la SC a $\geq 1/23$ cepas. Incluyeron 79 pacientes con LES que se dividieron en dos grupos: grupo pre-BEL, que recibió la vacuna 4 semanas previas a la primera infusión, y grupo pos BEL, vacunado 24 semanas posteriores al inicio del mismo. Los niveles de anticuerpos se midieron en ambos grupos, 4 semanas luego de la inmunización, alcanzando el objetivo primario 97% y 97,6%, respectivamente. Alrededor del 80% de ambos grupos lograron niveles de SP adecuados (aumento de dos veces los niveles de anticuerpos pre y posvacunación) a $\geq 10/23$ serotipos¹¹⁵ (Tabla 9, Suplemento 2).

Con respecto a los tratamientos contra las células B, la respuesta inmune a las vacunas inactivadas puede ser insuficiente cuando la inmunización se realiza dentro de los 6 meses posteriores al uso de RTX. Existe evidencia de menor inmunogenicidad a las vacunas inactivadas de acuerdo a la vida media prolongada de RTX y al recuento de células CD19+. Por tal motivo, pasados los 6 meses desde la última aplicación de RTX se considera

segura la administración de vacunas inactivadas, aunque la inmunogenicidad y la duración de la protección pueden ser menores³⁷ (Tablas 1 y 2, Suplemento 2).

Para ABA, puede ser aconsejable realizar la vacunación previo a la aplicación del mismo, ya que se ha demostrado que la respuesta inmune se reduce cuando las vacunas se administran 2 semanas después de su aplicación¹¹⁶ (Tablas 1 y 2, Suplemento 2).

RECOMENDACIÓN 11

Control serológico previo a la vacunación o re-vacunación (específicamente para vacunas anti-VHB, PPV23, antivariçela, antirubeólica y antisarampionosa)

Se recomienda constatar el estado inmunitario en pacientes con ERICA para varicela, sarampión y rubéola según el siguiente esquema: para varicela se considerará inmunizado a quien tenga antecedentes de enfermedad, y para sarampión y rubéola constancia de esquema completo (carnet de vacunas con dos dosis de triple viral* o doble viral**, separadas por más de 1 mes, habiendo recibido la primera luego de cumplir 12 meses de vida). Aquellos pacientes que no cumplan con estos antecedentes y en quienes se requiera, se solicitará serología.

*TV (triple viral): sarampión, rubéola, parotiditis; **DV (doble viral): sarampión, rubéola.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

Existen escasos estudios que analizan la realización de un control serológico previo a la vacunación/re-vacunación. Los hallados en esta revisión no pudieron extraerse para su evaluación de calidad. Ciertos trabajos analizan la inmunización previa en vacunas antineumocócica, anti-VHA, antidiftérica y antitetánica, y no existen publicaciones sobre esta evaluación en las vacunas anti-VHB, antivariçela, antirubeólica y antisarampionosa en adultos.

En la re-vacunación de pacientes bajo tratamiento con IS, debido a la memoria de las células

B y T inducidas por la primera dosis de la vacuna, generalmente se observa mayor inmunogenicidad^{117,118}. Por lo tanto, la re-vacunación en una persona bajo terapia inmunosupresora generará niveles protectores de anticuerpos, aunque pueden ser más bajos y la protección más corta que en personas sin IS. Se ha demostrado que, para una dosis de vacuna de refuerzo anti-diftérica y/o antitetánica, las respuestas inmunes se conservan a pesar del tratamiento con IS^{55,119}, excepto en caso de tratamiento concomitante con MTX y RTX, en los cuales se observó menor respuesta¹²⁰.

En un estudio observacional de pacientes con AR en tratamiento con agentes anti-TNF α y/o DME-c vs controles sanos que recibieron una dosis de refuerzo de vacuna anti-VHA, se demostró que tanto los pacientes con AR como los controles tuvieron similar perfil de inmunogenicidad. Esto ofrece una protección aceptable en individuos susceptibles previamente a realizar un viaje¹²¹.

Un estudio fase 3, randomizado, abierto, evaluó la respuesta a diferentes dosis de vacuna PCV13 seguidas de la PPV23 en 96 pacientes con AR, 63 en DME-biológicas (-b) y 33 con DME-c. Los pacientes con DME-b fueron divididos en dos grupos para recibir una o dos dosis de PCV 13 seguida de PPV23 a las 16 semanas. El grupo con DME-c recibió una dosis PCV13 seguida de PPV23 a las 16 semanas. Si bien concluyeron que no hubo diferencias entre los diferentes grupos respecto de la inmunogenicidad de ambas vacunas, encontraron diferencias en cuanto a los distintos tratamientos de AR. La respuesta humoral a las vacunas en los pacientes tratados con RTX fue 25% menor que en aquellos tratados con otros DME-b o DME-c, en quienes la respuesta fue cercana al 89%¹²².

Un estudio descriptivo tuvo como objetivo evaluar la respuesta sostenida a la re-vacunación con PCV13 seguida por PPV23 en 24 pacientes con AR en tratamiento con MTX+anti-TNF α que habían sido vacunados previamente con PPV23 (más de 3 años previo al ingreso al estudio). Las muestras fueron tomadas a los 4, 12 y 24 meses, y reportaron una respuesta sostenida a los antígenos más comunes¹²³.

Por último, otro estudio descriptivo en 21 pacientes con LES también tuvo como objetivo evaluar la respuesta sostenida a la vacunación con PCV13 seguida de PPV23 a las 8 semanas. Los resultados demostraron que 12 pacientes continuaron con títulos protectores a los 12 meses de

seguimiento, cinco tuvieron buena respuesta a los 4 meses, pero la perdieron a los 12 meses, y cuatro pacientes nunca lograron títulos de SP¹²⁴.

RECOMENDACIÓN 12

Riesgo de infección con vacunas a virus vivos atenuados

Se recomienda evitar el uso de las vacunas vivas (fiebre amarilla, vacuna oral contra la fiebre tifoidea, sarampión, rubéola, parotiditis, antivariola, anti-HZ y fiebre hemorrágica argentina) en pacientes con ERICA en tratamiento con IS sistémicos.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

RECOMENDACIÓN 13

En el caso particular de la vacuna anti-HZ atenuada, puede utilizarse si el paciente se encuentra en tratamiento con MTX en dosis de 0,4 mg/kg/semana o menor, sin esteroides en dosis inmunosupresoras* u otra causa de inmunosupresión asociada, evaluando con precaución cada caso.

*Véase capítulo 1

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

RECOMENDACIÓN 14

De considerar la indicación de una vacuna viva atenuada, su administración debe ser al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

Ningún estudio brindó información pasible de extracción y análisis.

Dos trabajos de una revisión sistemática reportaron la incidencia de HZ en pacientes con ERICA al comparar vacunados y no vacunados en dos aseguradoras de salud de Estados Unidos, mostrando una disminución en el desarrollo de nue-

vos casos de HZ en pacientes vacunados respecto de los no vacunados. La tasa de incidencia para HZ en vacunados fue de 6,7 c (IC95% 5,7 a 7,9 cada 1.000 personas año) y en no vacunados de 11,7 (IC 95% 11,4-11,9 cada 1.000 personas año)^{125,126}. La vacuna anti-HZ a virus vivos atenuados está incluida en el sistema de salud de Estados Unidos para personas de ≥60 años desde 2006, la inactivada y adyuvantada desde octubre de 2017. La vacuna a virus vivos atenuados está recomendada por el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) para este grupo etario con algunas restricciones. Las vacunas a virus vivos no deben administrarse en pacientes en tratamiento con IS, según opinión de expertos. Cabe aclarar que prednisona (o equivalentes) en dosis <20 mg/día por un tiempo <2 semanas, MTX en bajas dosis (<0,4 mg/kg/semana) y AZA (<3,0 mg/kg/día) no se consideran dosis inmunosupresoras (Capítulo 1).

La seguridad de la vacunación y re-vacunación contra la fiebre amarilla se demostró en dos series de casos y un estudio de cohorte prospectivo. En el primero, 19 pacientes con ERICA, todos bajo tratamiento con infliximab (IFX), MTX y sin esteroides. El segundo, incluyó también pacientes con diferentes ERICA en tratamiento con DME-c + esteroides. El estudio prospectivo incluyó nueve pacientes en tratamiento con esteroides a dosis bajas a largo plazo o a dosis altas a corto plazo, quienes fueron vacunados por primera vez, y 15 que fueron re-vacunados. La vacunación fue segura e inmunogénica, pero con tendencia a disminuir la respuesta de anticuerpos a través del tiempo en comparación con personas sanas¹²⁷⁻¹²⁹. Estos estudios no mostraron un aumento del riesgo de infección en los pacientes inmunosuprimidos que recibieron vacunas a virus vivos. Por otro lado, un estudio retrospectivo de 70 pacientes con diversas enfermedades reumáticas como AR, LES, EsPax y ES, recibiendo terapia inmunosupresora, que fueron vacunados inadvertidamente con vacuna contra la fiebre amarilla, demostró un 22,8% de eventos adversos leves como erupción cutánea, dolor de cabeza y mialgia. No hubo eventos adversos graves, hospitalizaciones o muertes debido a la inmunización¹²⁷.

Otro estudio retrospectivo de pacientes con AR que habían sido vacunados para fiebre amarilla y tiempo después iniciaron tratamiento con una DME-c o un DME-b y fueron seguidos

hasta 10 años, reportó que la exposición a la DME-c no disminuyó la inmunogenicidad de la vacuna; en cambio, aquellos expuestos a DME-b, presentaron una disminución de la respuesta a la vacuna. En función de estos resultados, los autores sugieren que en ciertos pacientes tratados con DME-b y con riesgo de infección, se podría establecer la indicación de una dosis de refuerzo tras la suspensión del DME-b¹³⁰. De todas formas, se deberá tener en cuenta que los estudios analizados fueron realizados en una población de pacientes residentes en Brasil. Dada la distinta situación epidemiológica con respecto a la fiebre amarilla en Brasil vs Argentina, un alto porcentaje de la población incluida en estos estudios pudo haber recibido la vacuna para la fiebre amarilla durante la infancia (y la presencia de anticuerpos previos puede mitigar los eventos adversos de la vacuna administrada en la adultez). Por lo tanto, estos resultados deberían tomarse con cautela y no extrapolarlos a otras poblaciones, sin un análisis detallado.

Con relación a la vacuna contra el virus de varicela zóster (VVZ), en un estudio prospectivo controlado de 26 pacientes pediátricos con LES, la vacuna anti-VVZ fue bien tolerada y la producción de anticuerpos fue apropiada. No hubo casos de HZ en el grupo vacunado, y se reportaron cuatro casos en el grupo que no había recibido la vacuna¹³¹.

A pesar que la evidencia es de muy baja calidad, se sugiere que, en pacientes clínicamente estables, las vacunas a virus vivos se podrían administrar con ciertas terapias y ante determinadas circunstancias¹³², siempre mediando la consulta con el infectólogo especialista en vacunas.

RECOMENDACIÓN 15

Vacunación para varicela en pacientes con IgG negativa

Se recomienda vacunar contra la varicela a aquellos pacientes con IgG contra varicela negativa, 4 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○
Fuerza de recomendación: fuerte a favor

No se halló evidencia suficiente para formular una recomendación sobre la vacuna anti-VVZ en

pacientes adultos con enfermedades reumáticas, como tampoco sobre la conducta a tomar ante la ausencia de IgG contra la varicela.

Sin embargo, 40 de 52 pacientes (70%) con insuficiencia renal crónica en plan de trasplante sin exposición a drogas inmunosupresoras, con IgG negativa para varicela, recibieron dos dosis de la vacuna con buena respuesta inmunológica y sin eventos adversos severos¹³³. Cabe destacar que la vacuna anti-VVZ, a pesar de ser una vacuna a virus vivos, posee una carga viral aproximadamente 14 veces inferior a la de la vacuna anti-HZ, por ende se deduce que tendría menor riesgo de complicaciones.

Dado que la vacuna anti-VVZ es menos inmunogénica, surge de recomendación de expertos que los pacientes que no recuerdan si tuvieron exposición a este virus, deben realizarse dosaje de anticuerpos IgG contra la varicela. En caso que el resultado de la IgG para varicela sea positivo o el paciente recuerde la exposición previa, se procede directamente a la vacunación para el HZ. En cambio, si la IgG para varicela es negativa, se debería aplicar la vacuna contra la varicela.

RECOMENDACIÓN 16

Vacunación contra HZ en pacientes que ya tuvieron la infección

En aquellos pacientes con antecedentes de HZ y sin inmunosupresión se recomienda indicar la vacuna anti-HZ luego de, por lo menos, 6-12 meses posteriores a la infección.

Calidad de la evidencia: moderada ⊗⊗⊗○
Fuerza de recomendación: débil a favor

Justificación

Un estudio prospectivo observacional llevado a cabo en 59 pacientes con historia médica previa de HZ entre 6 meses y 5 años, fueron divididos en dos grupos y asignados a recibir la vacuna: un grupo con antecedente de HZ entre 6 y 12 meses previos y otro con antecedente de HZ entre 1 y 5 años previos. La respuesta inmunológica (tanto humoral como celular) 6 semanas luego de la vacunación fue comparable en ambos grupos. No se observaron casos de erupción herpetiforme durante el período de estudio.

A partir de los 6 meses de haber presentado un episodio de HZ, los pacientes podrían ser vacunados con adecuada respuesta a la vacuna y sin mayor riesgo de eventos adversos¹³⁴. Se sugiere la evaluación por un especialista en infectología.

RECOMENDACIÓN 17

Vacunación de los convivientes del paciente inmunosuprimido

Para los convivientes de pacientes con ERICA se recomienda constatar que presenten el esquema de vacunación completo, de acuerdo con la edad. Los convivientes deben presentar el siguiente esquema:

- Atenuadas: sarampión, rubéola, parotiditis, varicela.
- Inactivadas: vacuna de polio inactivada (IPV), influenza.

Pueden administrarse, además, si estuvieran indicadas, las siguientes vacunas: fiebre amarilla, rotavirus, herpes zóster. Para el caso de la vacuna rotavirus debe haber precaución para los contactos de pacientes con ERICA.

Rubin LG, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014;58 (3):309-18.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

En una revisión de la literatura sobre el riesgo de transmisión secundaria en los casos de vacunación de los convivientes de pacientes inmunosuprimidos, se recomienda que las únicas vacunas que no deberían usarse en los convivientes de pacientes inmunosuprimidos son: Sabin oral contra la poliomielitis, pudiendo utilizar en este caso la antipoliomielítica inactivada (Salk) y la vacuna antiinfluenza a virus vivo atenuado (LAIV; no disponible en la Argentina al momento de la elaboración de este documento) debiendo usar en este otro caso, la antiinfluenza inactivada. El resto de las vacunas a virus vivos atenuados podría indicarse¹³⁵.

Existe un reporte de casos de poliomielitis como transmisión secundaria luego de la aplicación a convivientes de la vacuna antipolio-

mielítica oral (Sabin)¹³⁶. Por otro lado, en otro estudio también se reportó transmisión secundaria luego de la aplicación de la LAIV en convivientes, por lo que no se recomienda su uso en familiares de pacientes inmunosuprimidos¹³⁷. Por último, en otros dos estudios la vacuna antivaricela fue segura en familiares de pacientes inmunosuprimidos^{138,139}.

RECOMENDACIÓN 18

Solicitud de genotipos de VPH en mujeres en edad fértil que presentan lesiones en cuello uterino de VPH

No se recomienda la solicitud de genotipos de VPH previo a la vacunación.

Calidad de la evidencia: baja ⊗ ⊗ ○ ○

Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

Debido al riesgo aumentado en pacientes con LES de presentar lesiones asociadas al VPH¹⁴⁰, varios estudios se enfocaron en evaluar la seguridad y eficacia de la vacuna anti-VPH en estos pacientes. Tanto en un estudio prospectivo abierto de 27 mujeres con LES de 12 a 26 años como en un ensayo en pacientes de 19 a 50 años, la vacuna tetravalente anti-VPH mostró ser segura y bien tolerada, sin provocar aumento de la actividad de la enfermedad, evaluada por SLEDAI. Además, en ambos trabajos, la inmunogenicidad a la vacuna fue excelente, con una alta tasa de seropositividad para los cuatro genotipos de VPH^{110,141}.

Por su parte, otros autores reportaron la efectividad de la vacuna cuádruple contra VPH para prevenir las lesiones intraepiteliales escamosas (LIE) de alto grado del cuello uterino en un ensayo clínico denominado PATRICIA, que incluyó 18.644 mujeres jóvenes entre 9-26 años. La efectividad de la vacuna en jóvenes vacunados antes de los 18 años fue del 79% mientras que, para los pacientes vacunados luego de los 20 años, alcanzó solo 26,4%. La capacidad de la vacuna para prevenir verrugas genitales disminuye con la edad, tornándose ineficaz si se administra luego de los 26 años. Por lo tanto, la eficacia de la vacuna anti-VPH depende del momento de la vida en que se la indica; el mejor es previo al inicio del debut sexual y antes de la exposición al VPH.

La eficacia disminuye drásticamente si la exposición al VPH fue previa a la vacunación¹⁴².

Dada la evidencia mencionada, en la última actualización de las recomendaciones de vacunación en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes de la *European Alliance of Associations for Rheumatology* (EULAR 2019), se incluye la recomendación de vacunación contra el VPH. En la misma se sugiere que pacientes, particularmente con LES, deben recibir la vacuna anti-VPH acorde a la indicación para la población general¹⁴³. No sugieren solicitar genotipos de este virus.

El mismo grupo de autores recientemente publicó una revisión sistemática de la literatura donde detallan los genotipos de VPH considerados de “alto riesgo” para el desarrollo de displasia cervical, lesiones pre-malignas y cáncer cervical; el genotipo del VPH 16 es el más oncogénico, seguido por los genotipos 18, 52, 31 y 58¹⁴⁴.

No se encontraron estudios que demuestren la necesidad de solicitar genotipos.

RECOMENDACIÓN 19

Vacunación en mujeres con ERICA cursando un embarazo

En mujeres embarazadas con ERICA se recomienda el siguiente esquema:

- Constatar el carnet de vacunación, preferentemente preconcepcional.
- Aplicación de la vacuna triple bacteriana acelular (dTpa) a partir de la semana 20 de gestación.
- Anti-influenza en cualquier trimestre del embarazo en época de circulación de influenza. Pueden recibir si estuviera indicado:
 - Vacuna contra hepatitis B.
 - Vacuna contra hepatitis A.
 - Vacuna antipoliomielítica inactivada.
 - Vacuna antimeningocócica.
 - Vacuna antineumocócica.

Es necesario conocer y advertir a las madres que recibieron biológicos durante el embarazo, que los neonatos no deben recibir vacuna BCG hasta los 6 meses de vida.

Fuente: Recomendaciones de vacunas en el embarazo de la Comisión de Vacunas.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○
Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

La Organización Mundial de la Salud (OMS) advierte que no existe evidencia en cuanto al riesgo de vacunar mujeres embarazadas (sin especificar si tienen además ERICA) con vacunas virales o bacterianas inactivas o toxoides. Las vacunas recomendadas son: anti-influenza y la bacteriana triple acelular (tétanos, difteria y coqueluche), y las formalmente contraindicadas son las vacunas a virus vivos atenuados contra la fiebre amarilla, triple viral y antipoliomielítica oral¹⁴⁵.

RECOMENDACIÓN 20

Riesgo de infecciones más severas durante viajes en pacientes con ERICA

No se recomienda viajar a zonas de circulación de virus de fiebre amarilla dado que la vacunación está desaconsejada en pacientes con ERICA. Se sugiere consultar a un especialista o centro de medicina del viajero para solicitar mayor información.

Calidad de la evidencia: muy baja ⊗○○○
Fuerza de recomendación: fuerte a favor

Justificación

No existe evidencia para realizar un análisis cuantitativo sobre este punto en particular, pero a continuación se describen los reportes en la literatura.

Al tratarse de pacientes inmunosuprimidos, si viajaran a una zona endémica para una determinada enfermedad inmunoprevenible que no existe o presenta una menor prevalencia en su país, el riesgo y severidad para estas enfermedades podrían ser mayores.

Si bien no se hallaron estudios para responder esta pregunta, las recomendaciones de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI)¹⁴⁶ y del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para viajeros inmunosuprimidos¹⁴⁷ consideran oportuna una consulta pre-viaje con un especialista en medicina del viajero quienes evaluarán:

- Vacunas requeridas u obligatorias: son necesarias para ingresar a un país, obtener visa o para estudiar en una universidad de ese lugar. En esta categoría se incluye exclusivamente la vacuna contra la fiebre amarilla.

- Vacunas recomendadas: se indican de acuer-

do con el riesgo que existe, teniendo en cuenta el lugar de viaje, tipo de viaje, duración, etc. En esta categoría se incluyen las siguientes vacunas: anti-VHA, anti-VHB, antifebvre tifoidea, antimeningocócica, antiencefalitis japonesa y centroeuropea, anticolérica, anti-influenza y antirábica.

Vacuna antifebvre amarilla

Las recomendaciones de seguridad y efectividad de la vacuna antifebvre amarilla en pacientes con ERICA de la Sociedad Brasileira de Reumatología consideran tanto el riesgo de infección en estos pacientes, como los posibles eventos adversos luego de la exposición a la vacuna. No contraindican formalmente su uso y no recomiendan esta vacuna para pacientes que viajan a áreas endémicas con tratamiento inmunosupresor (dosis altas de esteroides) o en aquellos con alta actividad de su enfermedad de base¹⁴⁸.

Un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico controlado evaluó pacientes con diagnóstico de enfermedades reumáticas (AR, APs, artritis idiopática juvenil) que estaban siendo tratados con dosis bajas de MTX (<20 mg/semana) y solicitaron consejo de viaje en seis centros de turismo de Suiza. Requerían la vacuna para viajar a zonas de riesgo. Se comparó con controles apa-

reados. Concluyeron que la primera vacunación contra la fiebre amarilla en pacientes expuestos a MTX en bajas dosis fue segura e inmunogénica luego de un seguimiento de 30 días¹⁴⁹.

Deberá evaluarse cada caso en particular, y analizar el tiempo de exposición y el lugar del viaje con un experto en medicina del viajero.

Vacuna anti-VHA

La vacuna anti-VHA es la vacuna del viajero más utilizada. Se puede considerar que dos dosis, administradas con 6 meses de diferencia, proporcionan inmunidad protectora en la mayoría de los viajeros que tienen AR tratados con agentes anti-TNF α y/o DME-c. En contraste con las recomendaciones para viajeros sanos, una sola dosis de la vacuna anti-VHA no es suficiente como profilaxis previa a la exposición para estos pacientes⁶⁶.

Al momento en que se redactó este Consenso, no estaban en consideración las vacunas contra COVID-19 (para mayor información, la SADI tiene una recomendación propia disponible en: <https://www.sadi.org.ar/comisiones-de-trabajo/comision-devacunas/itemlist/tag/VACUNAS%20COVID%20DOCUMENTOS>, y la SAR refiere a las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación en: https://www.reumatologia.org.ar/covid_19.php).

Tabla 1: Recomendaciones SAR-SADI sobre inmunizaciones en adultos, calidad de evidencia y fuerza de recomendación.

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
1. Los pacientes con ERICA, estén o no bajo tratamiento IS, tienen mayor riesgo de enfermedades inmunoprevenibles. Se recomienda que independientemente del tratamiento que estén recibiendo, reciban su correspondiente esquema de vacunación con vacunas inactivadas	Baja ⊗ ⊗ ○ ○	Fuerte a favor
2. Los pacientes con ERICA que están bajo tratamiento con IS deben iniciar o completar su esquema de vacunación, solo con las vacunas inactivadas	Baja ⊗ ⊗ ○ ○ / Moderada ⊗ ⊗ ⊗ ○	Fuerte a favor
3. Esquema de vacunación recomendado: ✓ Vacunación anual contra la influenza ✓ Vacuna PCV 13 y PPV23 secuencial ✓ Vacunación anti-VHB ✓ Vacuna doble bacteriana (dT) ✓ Vacunación contra el virus del VPH en pacientes menores de 26 años ✓ En pacientes con hiposplenía o asplenia funcional por LES, se recomienda consulta a un especialista para evaluar vacunas a recibir Las vacunas a virus vivos atenuados merecen consideración especial según situación e inmunosupresión de cada paciente. En estos casos se recomienda evaluación con infectólogo	Baja ⊗ ⊗ ○ ○	Fuerte a favor
4. En adultos menores de 50 años con una ERICA, en plan de iniciar un tratamiento con IS y que padecen mayor riesgo de desarrollo de HZ, se recomienda vacunación para HZ evaluando cada caso y consulta al infectólogo	Muy baja ⊗ ○ ○ ○	Débil a favor
5. En los pacientes que se encuentran en remisión o baja actividad y deban iniciar o completar esquema con vacunas inactivadas, se recomienda realizarlo sin presentar mayor riesgo de reactivación de enfermedad de base	Baja ⊗ ⊗ ○ ○	Fuerte a favor

Recomendación	Calidad de evidencia	Fuerza de recomendación
6. En pacientes con ERICA que requieran vacunas inactivadas adyuvantadas, se recomienda realizar o completar esquema con dicha vacuna ya que su utilización demostró ser segura	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
7. En todos los pacientes con ERICA se recomienda completar el esquema de vacunación con vacunas inactivadas independientemente de la dosis de esteroides	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
8. No se recomienda la aplicación de vacunas a virus vivos atenuados en pacientes con ERICA inmunosuprimidos, ya sea por su enfermedad o por tratamiento. La aplicación de este tipo de vacunas se debe estudiar caso por caso y con el apoyo de los especialistas	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
9. Se recomienda que el esquema de vacunación a los pacientes con ERICA se administre preferentemente en períodos estables de enfermedad. Sin embargo, hay que considerar que en ciertos pacientes no se debe perder la oportunidad de aplicación al momento de la consulta	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
10. En pacientes con ERICA que aún no comenzaron terapia inmunosupresora, se recomienda realizar inmunización, preferentemente antes del inicio de la misma	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
11. Se recomienda constatar estado inmunitario en pacientes con ERICA para varicela, sarampión y rubéola según el siguiente esquema: para varicela se considerará inmunizado a quien tenga antecedentes de enfermedad, y para sarampión y rubéola constancia de esquema completo (carnet de vacunas con dos dosis de triple viral* o doble viral**, separadas por más de 1 mes). Aquellos pacientes que no cumplan con estos antecedentes y en quienes se requiera, se solicitará serología	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
12. Se recomienda evitar el uso de las vacunas vivas (fiebre amarilla, vacuna oral contra la fiebre tifoidea, sarampión, rubéola, parotiditis, antivariola, anti-HZ y fiebre hemorrágica argentina) en pacientes con ERICA en tratamiento con inmunosupresores sistémicos	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
13. En el caso particular de la vacuna anti-HZ atenuada, puede utilizarse si el paciente se encuentra en tratamiento con metotrexato en dosis de 0,4 mg/kg/semana o menores, sin esteroides en dosis inmunosupresoras u otra causa de inmunosupresión asociada, evaluando con precaución cada caso	Muy baja ⊗○○○	Débil a favor
14. De considerar la indicación de una vacuna viva atenuada, la administración de la misma debe ser al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
15. Se recomienda vacunar contra varicela a aquellos pacientes con IgG negativas, 4 semanas antes del inicio del inmunosupresor	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
16. En aquellos pacientes con antecedente de HZ y sin inmunosupresión se recomienda indicar la vacuna anti-HZ, luego de por lo menos 6-12 meses después de la infección	Moderada ⊗⊗⊗○	Débil a favor
17. Los convivientes deben presentar el siguiente esquema: Atenuadas: sarampión, rubéola, parotiditis, varicela. Inactivadas: IPV, influenza. Pueden administrarse, además si estuvieran indicadas, las siguientes vacunas: fiebre amarilla, rotavirus, HZ. Para el caso de la vacuna rotavirus debe haber precaución para los contactos con ERICA	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
18. No se recomienda la solicitud de genotipos de VPH previa a la vacunación	Baja ⊗⊗○○	Fuerte a favor
19. En embarazadas con ERICA se recomienda el siguiente esquema: ✓Constatar el carnet de vacunación, preferentemente preconcepcional. ✓Aplicación de la vacuna dTpa a partir de la semana 20 de gestación. ✓Anti-influenza en cualquier trimestre del embarazo en época de circulación de influenza. ✓Pueden recibir si estuviera indicado: ✓Vacuna contra hepatitis B ✓Vacuna contra hepatitis A ✓Vacuna antipoliomielítica inactivada ✓Vacuna antimeningocócica ✓Vacuna antineumocócica • Es necesario conocer y advertir a las madres que recibieron biológicos durante el embarazo, que los neonatos no deben recibir vacuna BCG hasta los 6 meses de vida	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor
20. No se recomienda viajar a zonas de circulación de virus de fiebre amarilla dado que la vacunación está desaconsejada en pacientes con ERICA. Se sugiere consulta a medicina del viajero para solicitar mayor información	Muy baja ⊗○○○	Fuerte a favor

ERICA: enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes; IS: inmunosupresor; PCV13: vacuna antineumocócica conjugada 13; PPV23: vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente; VHB: virus de hepatitis B; dT: difteria-tétanos; VPH: virus de papiloma humano; LES: lupus eritematoso sistémico; HZ: herpes zóster; IgG: inmunoglobulina G; IPV: polio inactivada; dTpa: triple bacteriana acelular.

*sarampión, rubéola, parotiditis; **sarampión, rubéola.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, O'Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc of the Nat Acad Sci USA*. 2000;97(16):9203-8.
2. Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc of the Nat Acad Sci USA* 1998;95(24):14447-52.
3. Gluck T, Kiefmann B, Grohmann M, Falk W, Straub RH, Scholmerich J. Immune status and risk for infection in patients receiving chronic immunosuppressive therapy. *J Rheumatol* 2005;32(8):1473-80.
4. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* 2009;301(7):737-44.
5. Grijalva CG, Kaltenbach L, Arbogast PG, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. Initiation of rheumatoid arthritis treatments and the risk of serious infections. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):82-90.
6. Bernatsky S, Hudson M, Suissa S. Anti-rheumatic drug use and risk of serious infections in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1157-60.
7. Dixon WG, Kezouh A, Bernatsky S, Suissa S. The influence of systemic glucocorticoid therapy upon the risk of non-serious infection in older patients with rheumatoid arthritis: a nested casecontrol study. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):956-60.
8. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, Tindall E, Kavanaugh A, Zheng C, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69(2):380-6.
9. 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(9):2287-93.
10. Hak E, Nordin J, Wei F, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, et al. Influence of high-risk medical conditions on the effectiveness of influenza vaccination among elderly members of 3 large managedcare organizations. *Clin Infect Dis* 2002;35(4):370-7.
11. 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.
12. Van Kerkhove MD, Vandemaele KA, Shinde V, Jaramillo-Gutiérrez G, Koukounari A, Donnelly CA, et al. Risk factors for severe outcomes following 2009 influenza A (H1N1) infection: a global pooled analysis. *PLoS Med* 2011;8(7):e1001053.
13. Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Community Health* 2012;66(12):1177-81.
14. Naveau C, Houssiau FA. Pneumococcal sepsis in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2005;14(11):903-6.
15. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, Wolfe F. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2013;22(3):238-44.
16. Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006;45(11):1370-5.
17. 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(5):665-72.
18. Raposo A, Tani C, Costa J, Mosca M. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review. *Acta Reumatol Port* 2016;41(3):184-90.
19. Rojo-Contreras W, Olivas-Flores EM, Gamez-Nava JI, Montoya-Fuentes H, Trujillo-Hernandez B, Trujillo X, et al. Cervical human papillomavirus infection in Mexican women with systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Lupus* 2012;21(4):365-72.
20. Waisberg MG, Ribeiro AC, Candido WM, Medeiros PB, Matsuzaki CN, Beldi MC, et al. Human papillomavirus and chlamydia trachomatis infections in rheumatoid arthritis under anti-TNF therapy: an observational study. *Rheumatol Int* 2015;35(3):459-63.
21. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, Tarantino A, Di Rosa R, Salemi S, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF-alpha antagonists. *J Transl Med* 2014;12:77.
22. Marchand-Janssen C, Loulergue P, Mouthon L, Mahr A, Blanche P, Deforges L, et al. Patients with systemic inflammatory and autoimmune diseases are at risk of vaccine-preventable illnesses. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(6):1099-105.
23. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, et al. Risk of herpes zoster in autoimmune and inflammatory diseases: implications for vaccination. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(9):2328-37.
24. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(10):1843-7.
25. Chang CC, Chang YS, Chen WS, Chen YH, Chen JH. Effects of annual influenza vaccination on morbidity and mortality in patients with systemic lupus erythematosus: A Nationwide Cohort Study. *Sci Rep* 2016;6:37817.
26. Chen CM, Chen HJ, Chen WS, Lin CC, Hsu CC, Hsu YH. Clinical effectiveness of influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2018;21(6):1246-53.
27. Nagel J, Geborek P, Saxne T, Jonsson G, Englund M, Petersson IF, et al. The risk of pneumococcal infections after immunization with pneumococcal conjugate vaccine compared to non-vaccinated inflammatory arthritis patients. *Scand J Rheumatol* 2015;44(4):271-9.
28. Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, So KL, Morgan L, Heycock C, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2011;70(7):1289-91.
29. Izumi Y, Akazawa M, Akeda Y, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):15.
30. Milanovic M, Stojanovich L, Djokovic A, Kontic M, Gvozdenovic E. Influenza vaccination in autoimmune rheumatic disease patients. *Tohoku J Exp Med* 2013;229(1):29-34.
31. Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(10):2675-84.

32. Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis* 2016;19(5):470-5.
33. Morgan MD, Richter A, Al-Ali S, Flint J, Yiannakis C, Drayson M, et al. Association of low B cell count and IgG levels with infection, and poor vaccine response with all-cause mortality in an immunosuppressed vasculitis population. *Arthritis Care Res* 2016;68(6):853-60.
34. Nakafero G, Grainge MJ, Myles PR, Mallen CD, Zhang W, Doherty M, et al. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in autoimmune rheumatic diseases treated with disease-modifying antirheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(12):3666-75.
35. Bijl M, Kallenberg CG, van Assen S. Vaccination of the immune-compromised patients with focus on patients with autoimmune-inflammatory diseases. *Net J Med* 2011;69(1):5-13.
36. van Assen S, Bijl M. Immunization of patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (the EULAR recommendations). *Lupus* 2012;21(2):162-7.
37. van Assen S, Holvast A, Benne CA, Posthumus MD, van Leeuwen MA, Voskuyl AE, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):75-81.
38. Arad U, Tzadok S, Amir S, Mandelboim M, Mendelson E, Wigler I, et al. The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Vaccine* 2011;29(8):1643-8.
39. Elkayam O, Amir S, Mendelson E, Schwaber M, Grotto I, Wollman J, et al. Efficacy and safety of vaccination against pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus among patients with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res* 2011;63(7):1062-7.
40. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002;34(2):147-53.
41. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine elicits similar antibody response as standard 23-valent polysaccharide vaccine in adult patients with RA treated with immunomodulating drugs. *Clin Rheumatol*. 2011;30(12):1555-61.
42. Tsuru T, Suzaki M, Maeda K, Nakashima H, Eto T, Ishibashi M, et al. AB0580 Selological response of the H1N1PDM influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with monoclonal antibody therapy or conventional DMARDs, comparison with healthy adult. *Ann Rheum Dis* 2013;71(Suppl 3):671.
43. Jain VK, Bhashini N, Balajee LK, Sistla S, Parija SC, Negi VS. Effect of disease-modifying antirheumatic drug therapy on immune response to trivalent influenza vaccine in rheumatoid arthritis. *Indian J Med Res* 2017;145(4):464-70.
44. Koh JH, Lee J, Kim SH, Kwok SK, Ju JH, Park SH. Safety, and humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2018;45(4):465-9.
45. Park JK, Lee YJ, Shin K, Ha YJ, Lee EY, Song YW, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2018;77(6):898-904.
46. Elkayam O, Bashkin A, Mandelboim M, Litinsky I, Coma-heshter 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* 2010;39(6):442-7.
47. 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(2):272-9.
48. Gelinckx LB, van der Bijl AE, Beyer WE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, et al. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha treatment on the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2008;67(5):713-6.
49. 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;67(7):937-41.
50. 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(4):608-11.
51. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71(12):2006-10.
52. 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(5):952-7.
53. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum* 2004;33(4):283-8.
54. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson 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(11):3723-32.
55. Bingham CO, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62(1):64-74.
56. Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):623-5.
57. Caporuscio S, Ieraci R, Valesini G, Teloni R, Mariotti S, Spinelli FR, et al. Anti-polysaccharide and anti-diphtheria protective antibodies after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in rheumatoid arthritis patients under immunosuppressive therapy. *Clin Immunol* 2018;195:18-27.
58. Salemi S, Picchianti-Diamanti A, Germano V, Donatelli I, Di Martino A, Facchini M, et al. Influenza vaccine administration in rheumatoid arthritis patients under treatment with TNFalpha blockers: safety and immunogenicity. *Clin Immunol* 2010;134(2):113-20.
59. Fomin I, Caspi D, Levy V, Varsano N, Shalev Y, Paran D, et al. Vaccination against influenza in rheumatoid arthritis: the effect of disease modifying drugs, including TNF alpha blockers. *Ann Rheum Dis* 2006;65(2):191-4.

60. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, Nangroeknawin P, Assavatanabodee P, Chaiamnuay S. Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. *J Clin Rheumatol* 2019;25(8):329-33.
61. Tilanus M, Barrera Rico P, van Daal CJ, Fransen J. OP0167 Protection by hepatitis B vaccination of rheumatoid arthritis patients using biologicals. *Ann Rheum Dis* 2015;74(Suppl 2):132.
62. 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(4):648-57.
63. Masatoshi H TK, Naoki I, Tomonori K, Toshihisa K. Seropositive rates after in rheumatoid arthritis patients treated with biological agents during the 2011-2012 Flu Season Arthritis Rheum 2012; 64(Suppl 10):1038.
64. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Opsonic and antibody responses to pneumococcal polysaccharide in rheumatoid arthritis patients receiving golimumab plus methotrexate. *Medicine (Baltimore)* 2015;94(52):e2184.
65. van der Bijl AE, Breedveld FC, Van Hogezaand RA, Rimmelzwaan GF. Anti-TNF-alpha inhibits the antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2012;64(Suppl3):181.
66. Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven R, Hallen I, Thorner A, Nordin M, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multicentre study. *Travel Med Infect Dis* 2014;12(2):134-42.
67. Franca IL, Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CG, Moraes JC, Goldstein-Schainberg C, et al. TNF blockers show distinct patterns of immune response to the pandemic influenza A H1N1 vaccine in inflammatory arthritis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(11):2091-8.
68. Miyazato H KM, Fujimori J, Matsuoka A, Kawakami T, Kotoku N. Evaluation of immunological response to influenza vaccination among patients with RA on TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2010;69 (Suppl):644.
69. Kapetanovic MC, Kristensen LE, Saxne T, Aktas T, Morner A, Geborek P. Impact of antirheumatic treatment on immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccine in patients with arthritis. *Arthritis Res Ther* 2014;16(1):R2.
70. Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, et al. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007;17(6):531-3.
71. Salinas GF, De Rycke L, Barendregt B, Paramarta JE, Hreggvidsdottir H, Cantaert T, et al. Anti-TNF treatment blocks the induction of T cell-dependent humoral responses. *Ann Rheum Dis* 2013;72(6):1037-43.
72. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2013;65(3):476-80.
73. Migita K, Akeda Y, Akazawa M, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, et al. Effect of abatacept on the immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccination (PPSV23) in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Res Ther* 2015;17:357.
74. Schiff M KA, Vratsanos G BK. Response to pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-TNF therapy treated with abatacept in the ARRIVE trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66(S11):437.
75. Tsuru T, Terao K, Murakami M, Matsutani T, Suzuki M, Amamoto T, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2014;24(3):511-6.
76. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hiramata N, Oribe M, Shiohira Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013;72(8):1362-6.
77. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75(4):687-95.
78. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, Soma K, Hodge JA, Nduaka CI, et al. The safety and immunogenicity of live zoster vaccination in patients with rheumatoid arthritis before starting tofacitinib: a randomized phase II trial. *Ann Rheum Dis* 2017;69(10):1969-77.
79. Calabrese LH, Abud-Mendoza C, Lindsey SM, Lee S-H, Tatulich S, Takiya L, et al. Live zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib with or without methotrexate, or adalimumab with methotrexate: a post hoc analysis of data from a phase IIIb/IV randomized study. *Arthritis Care Res* 2020;72(3):353-9.
80. Colmegna I, Useche ML, Rodriguez K, McCormack D, Alfonso G, Patel A, et al. Immunogenicity and safety of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in rheumatoid arthritis patients: a randomized, double-blind, active-comparator trial. *Lancet* 2020;2(1):e14-e23.
81. Borba EF, Saad CG, Pasoto SG, Calich AL, Aikawa NE, Ribeiro AC, et al. Influenza A/H1N1 vaccination of patients with SLE: can antimalarial drugs restore diminished response under immunosuppressive therapy? *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(6):1061-9.
82. 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;65(7):913-8.
83. Lu CC, Wang YC, Lai JH, Lee TS, Lin HT, Chang DM. A/H1N1 influenza vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: safety and immunity. *Vaccine* 2011;29(3):444-50.
84. Nagel J, Saxne T, Geborek P, Bengtsson AA, Jacobsen S, Svaerke Joergensen C, et al. Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus* 2017;26(10):1072-81.
85. Prakash P, Tratenberg M, Bobic S, Zhang R, Sperber K, Wasserman A, et al. Effects of mycophenolate mofetil (MMF) on immunogenicity of Ppsv-23 vaccine in patients with systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69 (suppl 10) ABSTRACT NUMBER: 2583
86. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol* 2004;31(7):1356-61.
87. Valls-Pascual E, De La Morena Barrio I, Ybáñez-García D, Molina-Vila P, Feced-Olmos C. Immune response to hepatitis B virus vaccination in patients with spondyloarthritis treated with anti-TNF therapy VS hemodialyzed patients. *Ann Rheum Dis* 2014;73(4):716-21.

88. Saad CG, Borba EF, Aikawa NE, Silva CA, Pereira RM, Calich AL, et al. Immunogenicity and safety of the 2009 non-adjuvanted influenza A/H1N1 vaccine in a large cohort of autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):1068-73.
89. Shinjo SK, de Moraes JC, Levy-Neto M, Aikawa NE, de Medeiros Ribeiro AC, Schahin Saad CG, et al. Pandemic unadjuvanted influenza A (H1N1) vaccine in dermatomyositis and polymyositis: immunogenicity independent of therapy and no harmful effect in disease. *Vaccine* 2012;31(1):202-6.
90. Hesselstrand R, Nagel J, Saxne T, Geborek P, Skattum L, Kapetanovic MC. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(4):625-30.
91. Litinsky I, Balbir A, Zisman D, Mandelboim M, Mendelson E, Feld J, et al. Vaccination against influenza in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(2 Suppl 71):S7-11.
92. Sampaio-Barros PD, Andrade DCO, Seguro LCP, Pasoto SG, Viana VST, Ribeiro ACM, et al. Pandemic non-adjuvanted influenza A H1N1 vaccine in a cohort of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57(10):1721-5.
93. Gelinck LB, Teng YK, Rimmelzwaan GF, van den Bernt BJ, Kroon FP, van Laar JM. Poor serological responses upon influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2007;66(10):1402-3.
94. Gelinck LB, van der Bijl AE, Visser LG, Huizinga TW, van Hogezaand RA, Rijkers GT, et al. Synergistic immunosuppressive effect of anti-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23 valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* 2008;26(27-28):3528-33.
95. Pasoto SG, Ribeiro AC, Viana VST, Leon EP, Bueno C, Neto ML, et al. Short and long-term effects of pandemic unadjuvanted influenza A (H1N1) pdm09 vaccine on clinical manifestations and autoantibody profile in primary Sjögren's syndrome. *Vaccine* 2013;31(14):1793-8.
96. Jeffs LS, Peh CA, Jose MD, Lange K, Hurtado PR. Randomized trial investigating the safety and efficacy of influenza vaccination in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)* 2015;20(5):343-51.
97. Nived P, Nagel J, Saxne T, Geborek P, Jonsson G, Skattum L, et al. Immune response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with systemic vasculitis receiving standard of care therapy. *Vaccine* 2017;35(29):3639-46.
98. Zycinska K, Romanowska M, Nowak I, Rybicka K, Wardyn KA, Brydak LB. Antibody response to inactivated subunit influenza vaccine in patients with Wegener's granulomatosis. *J Physiol Pharmacol* 2007;58 Suppl 5(Pt 2):819-28.
99. Kara E, Erer B, Artim-Esen B, Omma A, Sahinkaya Y, Kanitez N, et al. FRI0210 Poor immunization with hepatitis B vaccination in patients with granulomatosis with polyangiitis (wegener's) and more favorable antibody response in females. *Ann Rheum Dis* 2013;71(Suppl 3):385.
100. Del Porto F, Lagana B, Biselli R, Donatelli I, Campitelli L, Nisini R, et al. Influenza vaccine administration in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. Safety and immunogenicity. *Vaccine* 2006;24(16):3217-23.
101. Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, Griffin F, Emami S, Desai S. Safety of the zoster vaccine recombinant adjuvanted in rheumatoid arthritis and other systemic rheumatic disease patients: a single center's experience with 400 patients. *Open Rheumatol* 2020;2(6):357-61.
102. Abu-Shakra M, Zalmanson S, Neumann L, Flusser D, Sukenik S, Buskila D. Influenza virus vaccination of patients with systemic lupus erythematosus: effects on disease activity. *J Rheumatol* 2000;27(7):1681-5.
103. 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(5):659-64.
104. Holvast A, Stegeman CA, Benne CA, Huckriede A, Wilschut JC, Palache AM, et al. Wegener's granulomatosis patients show an adequate antibody response to influenza vaccination. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):873-8.
105. Stassen PM, Sanders JS, Kallenberg CG, Stegeman CA. Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(2):654-8.
106. Urowitz MB, Anton A, Ibanez D, Gladman DD. Autoantibody response to adjuvant and nonadjuvant H1N1 vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res* 2011;63(11):1517-20.
107. Milanetti F, Germano V, Nisini R, Donatelli I, Di Martino A, Facchini M, et al. Safety and immunogenicity of co-administered MF59-adjuvanted 2009 pandemic and plain 2009-10 seasonal influenza vaccines in rheumatoid arthritis patients on biologicals. *Clin Exp Immunol* 2014;177(1):28794.
108. Caso F, Ramonda R, Del Puente A, Darda MA, Cantarini L, Peluso R, et al. Influenza vaccine with adjuvant on disease activity in psoriatic arthritis patients under anti-TNF-alpha therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(3):507-12.
109. Gabay C, Bel M, Combesure C, Ribl C, Meier S, Posfay-Barbe K, et al. Impact of synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs on antibody responses to the AS03-adjuvanted pandemic influenza vaccine: a prospective, open-label, parallel-cohort, single-center study. *Arthritis Rheum* 2011;63(6):1486-96.
110. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ. The safety and immunogenicity of Quadrivalent HPV (qHPV) vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine* 2017;35(20):2642-6.
111. Wiesik-Szewczyk E, Romanowska M, Mielnik P, Chwalinska-Sadowska H, Brydak LB, Olesinska M, et al. Anti-influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients: an analysis of specific humoral response and vaccination safety. *Clin Rheumatol* 2010;29(6):605-13.
112. Wallin L, Quintilio W, Locatelli F, Cassel A, Silva MB, Skarre TL. Safety and efficiency of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients. *Acta Rheumatol Port.* 2009;34(3):498502.
113. Campos LM, Silva CA, Aikawa NE, Jesus AA, Moraes JC, Miraglia J, et al. High disease activity: an independent factor for reduced immunogenicity of the pandemic influenza a vaccine in patients with juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2013;65(7):1121-7.
114. O'Dell J R, Gilg J, Palmer W, Haire C, Klassen L, Moore G. Pneumococcal vaccine in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 1996;2(2):59-63.
115. Chatham W, Chadha A, Fettiplace J, Kleoudis C, Bass D, Roth D, et al. A randomized, openlabel study to investigate the effect of belimumab on pneumococcal vaccination in patients with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2017;26(14):1483-90.
116. 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.

117. Visser LG. The immunosuppressed traveler. *Infect Dis Clin North Am* 2012;26(3):609-24.
118. Visser LG. TNF-alpha antagonists and immunization. *Curr Infect Dis Rep* 2011;13(3):243-7.
119. Denman EJ, Denman AM, Greenwood BM, Gall D, Heath RB. Failure of cytotoxic drugs to suppress immune responses of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1970;29(3):22031.
120. Buhler S, Jaeger VK, Adler S, Bannert B, Brummerhoff C, Ciurea A, et al. Safety and immunogenicity of tetanus/diphtheria vaccination in patients with rheumatic diseases-a prospective multi-centre cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58(9):1585-96.
121. Rosdahl A, Herzog C, Frosner G, Noren T, Rombo L, Asklung HH. An extra priming dose of hepatitis A vaccine to adult patients with rheumatoid arthritis and drug induced immunosuppression. A prospective, open-label, multi-center study. *Travel Med Infect Dis* 2018;21:43-50.
122. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, Jorgensen CS, Kantso B, Friis-Moller N. Initial serological response after prime-boost pneumococcal vaccination in rheumatoid arthritis patients: results of a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2017;44(12):1794-803.
123. Bahuaud M, Beaudouin-Bazire C, Husson M, Molto A, Launay O, Batteux F, et al. Immunogenicity and persistence of a prime-boost re-vaccination strategy for pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14(6):1464-70.
124. Sacre K, Goulenok T, Bahuaud M, Francois C, Van der Haegen MC, Alexandra JF, et al. Impaired long-term immune protection following pneumococcal 13-valent/23-valent polysaccharide vaccine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Ann Rheum Dis* 2018;77(10):1540-2.
125. Zhang J, Delzell E, Xie F, Baddley JW, Spettell C, McMahon RM, 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(5):R174.
126. Zhang J, Xie F, Delzell E, Chen L, Winthrop KL, Lewis JD, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immunemediated diseases. *JAMA* 2012;308(1):43-9.
127. Mota LM, Oliveira AC, Lima RA, Santos-Neto LL, Tauil PL. Vaccination against yellow fever among patients on immunosuppressors with diagnoses of rheumatic diseases. *Rev Soc Bras Med Trop* 2009;42(1):23-7.
128. Scheinberg M, Guedes-Barbosa LS, Mangueira C, Rosseto EA, Mota L, Oliveira AC, et al. Yellow fever revaccination during infliximab therapy. *Arthritis Care Res* 2010;62(6):896-8.
129. Kerneis S, Launay O, Ancelle T, Iordache L, Naneix-Laroche V, Mechai F, et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res* 2013;65(9):1522-8.
130. Ferreira CC, Campi-Azevedo AC, Peruhype-Magalhaes V, Coelho-Dos-Reis JG, Antonelli L, Torres K, et al. Impact of synthetic and biological immunomodulatory therapy on the duration of 17DD yellow fever vaccine-induced immunity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2019;21(1):75.
131. Barbosa CM, Terreri MT, Rosario PO, de Moraes-Pinto MI, Silva CA, Hilario MO. Immune response and tolerability of varicella vaccine in children and adolescents with systemic lupus erythematosus previously exposed to varicella-zoster virus. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(5):791-8.
132. Eperon G, Vaudaux B. Immunization for the immunosuppressed traveler. *Rev Med Suisse* 2013;9(385):970-8.
133. Kho MML, Zuijderwijk JM, van der Eijk AA, de Kuiper R, Boer-Verschragen MJ, Weimar W, et al. Humoral and cellular response after varicella vaccination in VZV IgG seronegative kidney transplant candidates. *Vaccine* 2017;35(1):71-6.
134. Lee E, Chun JY, Song KH, Choe PG, Bang JH, Kim ES, et al. Optimal timing of zoster vaccination after shingles: a prospective study of the immunogenicity and safety of live zoster vaccine. *Infect Chemother* 2018;50(4):311-8.
135. Kamboj M, Sepkowitz KA. Risk of transmission associated with live attenuated vaccines given to healthy persons caring for or residing with an immunocompromised patient. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007;28(6):702-7.
136. Centers for Disease Control and Prevention. Poliovirus infections in four unvaccinated children--Minnesota, August-October 2005. *MMWR*. 2005;54(41):1053-5.
137. Smith NM, Bresee JS, Shay DK, Uyeki TM, Cox NJ, Strikas RA. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports* 2006;55(Rr-10):1-42.
138. Kappagoda C, Shaw PJ, Burgess MA, Botham SJ, Cramer LD. Varicella vaccine in non-immune household contacts of children with cancer or leukaemia. *J Paediatr Child Health* 1999;35(4):341-5.
139. Diaz PS, Au D, Smith S, Amylon M, Link M, Smith S, et al. Lack of transmission of the live attenuated varicella vaccine virus to immunocompromised children after immunization of their siblings. *Pediatrics* 1991;87(2):166-70.
140. Klumb EM, Pinto AC, Jesus GR, Araujo M, Jr., Jascone L, Gayer CR, et al. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus* 2010;19(13):1485-91.
141. Soybilgic A, Onel KB, Utset T, Alexander K, Wagner-Weiner L. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:29.
142. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374(9686):301-14.
143. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79(1):39-52.
144. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, van Assen S, Bijl M, Agmon-Levin N, et al. Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD open*. 2019;5(2):e001041.

145. https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tech_support/Vaccine-safety-E-coursemanual.pdf.
146. www.sadi.org.ar.
147. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/travelers-with-additionalconsiderations/immunocompromised-travelers#4351>. [Web page].
148. Pileggi GS, Da Mota LMH, Kakehasi AM, De Souza AW, Rocha A, de Melo AKG, et al. Brazilian recommendations on the safety and effectiveness of the yellow fever vaccination in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases. *Adv Rheumatol* 2019;59(1):17.
149. Buhler S, Jaeger VK, Eperon G, Furrer H, Fux CA, Jansen S, et al. Safety and immunogenicity of a primary yellow fever vaccination under low-dose methotrexate therapy-a prospective multi-centre pilot study1. *Travel Med* 2020;27(6):taaa126.

Revista Argentina de

REUMATOLOGÍA

Sociedad Argentina de Reumatología



Consenso de recomendaciones de vacunas en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes

Consensus of vaccine recommendations in adults with autoimmune chronic inflammatory rheumatic diseases

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (47-48)

Suplemento 1. Preguntas PICO

Pregunta PICO 1: ¿Son eficaces/efectivas las vacunas (seroconversión/seroprotección) en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes (ERICA) vs controles sin enfermedad?

Pregunta PICO 2: ¿Son eficaces/efectivas las vacunas (seroconversión/seroprotección) en pacientes con ERICA en tratamiento con agentes biológicos/inmunosupresores (IS) vs pacientes sin tratamiento con agentes biológico/IS?

Pregunta PICO 3: Los pacientes con ERICA que reciben tratamiento inmunosupresor, ¿tienen un aumento del riesgo de infecciones prevenibles con respecto a aquellos sin este tipo de tratamiento?

Pregunta PICO 4a: Los pacientes con ERICA sin tratamiento inmunosupresor que fueron vacunados, ¿tienen menor riesgo de infecciones prevenibles y sus complicaciones (mortalidad, frecuencia de hospitalización, número de consultas) que aquellos con ERICA sin tratamiento inmunosupresor no vacunados?

Pregunta PICO 4b: Los pacientes con ERICA bajo tratamiento inmunosupresor que fueron vacunados, ¿tienen menor riesgo de infecciones prevenibles y sus complicaciones (mortalidad, frecuencia de hospitalización, número de consultas) que aquellos con ERICA bajo tratamiento inmunosupresor no vacunados?

Pregunta PICO 5a: Los pacientes con ERICA que fueron vacunados y no tienen tratamiento

inmunosupresor, ¿tienen mayor riesgo de reactivación de su enfermedad de base que aquellos no vacunados?

Pregunta PICO 5b: Los pacientes con ERICA que fueron vacunados y reciben tratamiento inmunosupresor, ¿tienen mayor riesgo de reactivación de su enfermedad de base que aquellos vacunados que no reciben tratamiento inmunosupresor?

Pregunta PICO 6a: Los pacientes con ERICA que fueron vacunados con vacunas con adyuvantes, ¿tienen mayor eficacia y/o aumento del riesgo de reactivación y/o aumento de respuestas autoinmunes de su enfermedad de base que aquellos no vacunados o en comparación con las vacunas no adyuvantadas? Las vacunas adyuvantadas per se, ¿se asocian a respuestas autoinmunes?

Pregunta PICO 6b: ¿Existen diferencias con respecto a los adyuvantes?

Pregunta PICO 7a: En pacientes con ERICA, ¿qué dosis de glucocorticoides se considera que podría alterar la eficacia de la vacuna en comparación a controles sanos y a pacientes con ERICA pero sin corticoides?

Pregunta PICO 7b: Los pacientes con ERICA que reciben esteroides vía parenteral, ¿tienen un aumento del riesgo de infecciones con respecto a aquellos que los reciben a través de otras vías?

Pregunta 8: Los pacientes con ERICA que fueron vacunados y están activos de su enfermedad de base, ¿tienen menor respuesta inmune a la vacuna y/o mayores eventos adversos a la misma que los vacunados sin actividad de su enfermedad?

Pregunta PICO 9: Los pacientes con ERICA que fueron vacunados antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, ¿tienen mayor efectividad de las vacunas que aquellos vacunados después del inicio de este tratamiento?

Pregunta 10: En pacientes con ERICA, ¿es necesario realizar control serológico previo, antes de la indicación de ciertas vacunas o previo a la revacunación? (específicamente para vacunas antihepatitis B, antineumocócica 23, antivaricela, antirubeólica y antisarampionosa).

Pregunta 11: Los pacientes con ERICA bajo tratamiento inmunosupresor que se vacunan con vacunas a virus vivos atenuados, ¿tienen mayor riesgo de infección que aquellos que no se vacunaron?

Pregunta 12: Si un paciente con ERICA tiene IgG negativa para varicela, ¿cómo se procede con la vacunación para varicela?

Pregunta 13: En aquellos pacientes con ERICA que presentaron infección por HZ, ¿cuánto tiempo después se pueden vacunar?

Pregunta 14: ¿Se debe vacunar a los convivientes del paciente inmunosuprimido con ERICA? Y en ese caso, ¿qué vacunas pueden utilizarse y cuáles se desaconsejan?

Pregunta 15a: En mujeres en edad fértil con ERICA que presentan lesiones en cuello uterino para VHP, ¿se deben solicitar genotipos del virus antes de indicar la vacunación?

Pregunta 15b: ¿Qué vacunas pueden recibir las embarazadas con ERICA? ¿Cuáles están contraindicadas?

Pregunta 16: ¿Los pacientes con ERICA tienen más riesgo de desarrollar formas más severas de enfermedades infecciosas durante viajes a determinados destinos?

Consenso de recomendaciones de vacunas en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes

Consensus of vaccine recommendations in adults with autoimmune chronic inflammatory rheumatic diseases

Revista Argentina de Reumatología 2022; Vol. 33 (49-99)

Suplemento 2. Tablas de evidencia

Pregunta PICO 1

Tabla 1:

Resumen de los resultados:

Eficacia de vacunas en pacientes en tratamiento con DME-c comparado con PBO para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: DME.

Comparación: PBO.

Desenlace: SC.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo con DME-c				
SC vacuna influenza en AR DME-c vs sin DME-c. Seguimiento: 8 semanas.	490 por 1,000	313 por 1,000 (196 a 514)	RR 0.64 (0,40 a 1,05)	103 (1 ECA)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	EC que evalúa eficacia de vacuna influenza trivalente tras la discontinuación de MTX

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (IC del 95%).

Grados de evidencia del grupo de trabajo (GRADE)

Certeza alta: Estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

a. Al incluirse solo un EC no evaluable inconsistencia y sesgo de publicación.

Abreviaciones:

DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; PBO: placebo; AR: artritis reumatoidea; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; ECA: experimento controlado aleatorizado; EC: ensayo clínico; MTX: metotrexato; SC: seroconversión.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con DME-c comparado con PBO para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: DME.

Comparación: PBO.

Desenlaces: SP, variación de niveles de anticuerpos a la vacuna desde el inicio.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo con DME-c				
SP vacuna influenza trivalente DME-c vs PBO. Seguimiento: 4 semanas.	961 por 1,000	980 por 1,000 (913 a 1,000)	RR 1.02 (0,95 a 1,09)	102 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Estudio prospectivo de cohorte que evalúa efectividad de vacuna trivalente para influenza en pacientes con AR en tratamiento con MTX >15 mg/sem vs pacientes DME-c naïve.
Variación de nivel medio geométrico respecto a medición basal (Δ GMT) en vacuna anti influenza trivalente DME-c vs PBO Seguimiento: 4 semanas.	La media Δ GMT en DME-c vs PBO era 0	MD -1,6 (-18,22 a 15,02)	-	102 (1 estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Estudio prospectivo de cohorte que evalúa efectividad de vacuna trivalente para influenza en pacientes con AR en tratamiento con MTX >15 mg/sem vs pacientes DME naïve.

Explicaciones

a. Inconsistencia y sesgo de publicación no evaluable.

b. IC amplios.

Abreviaciones:

DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; PBO: placebo; AR: artritis reumatoidea; MTX: metotrexato; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; SP: seroprotección.

Tabla 2:

Resumen de los resultados:

Eficacia de vacunas en pacientes en tratamiento con anti-TNF α +DME-c comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: anti-TNF α +DME-c.

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SC, SP, índice de opsonización.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con anti-TNF α +DME-c				
SC de vacuna anti-influenza y PPV23 en pacientes con anti-TNF α vs DME-c. Seguimiento: 4-6 semanas.	624 por 1,000	599 por 1,000 (543 a 655)	RR 0.96 (0,87 a 1,05)	1051 (6 ECA)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Se combinaron 4 EC con 6 comparaciones. Dos EC evalúan SC de vacuna anti influenza y (PPV23) en pacientes tratados con ADA+MTX vs MTX o CTZ+MTX vs MTX. El tercero de los EC destinado a evaluar SC de vacuna anti influenza trivalente en pacientes con anti-TNF α +MTX vs MTX; y el cuarto evaluó SC de PPV23 en pacientes con GOL +MTX vs MTX solo. No hubo diferencias en análisis de sensibilidad por vacunas o agentes.
SP de vacuna anti-influenza y PPV23 en pacientes con anti-TNF α + DME-c vs DME-c. Seguimiento: 4-6 semanas.	671 por 1,000	598 por 1,000 (530 a 678)	RR 0.89 (0,79 a 1,01)	609 (4 ECA)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^b	Se combinaron 3 EC evaluándose 4 comparaciones. Uno de ellos destinado a evaluar SP de vacuna anti influenza trivalente y PPV23 en pacientes con ADA+MTX vs MTX. El segundo, vacuna anti influenza trivalente en pacientes con anti TNF α +MTX vs MTX y el tercero evaluó anti PPV23 en pacientes con IFX+MTX vs MTX. No hubo diferencias en análisis de sensibilidad por vacunas.
Índice de opsonización de vacuna anti PPV23. Seguimiento: 6 semanas.	255 por 1,000	293 por 1,000 (135 a 631)	RR 1.15 (0,53 a 2,48)	79 (1 ECA)	⊗⊗○○ BAJA ^c	Un solo EC fue incluido en este desenlace. El EC evaluó el índice de opsonización en pacientes recibiendo GOL +MTX vs MTX.

Explicaciones

a. A pesar que la heterogeneidad de las comparaciones es aceptable, se observa imprecisión de datos en al menos dos artículos.

b. Heterogeneidad entre grupos. Un formato resumen.

c. Un solo estudio evalúa este desenlace. Imprecisión y sesgo de publicación no evaluable.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida 23 valente; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; Anti-TNF α : antitumor necrosis factor α ; PBO: placebo; AR: artritis reumatoidea; ADA: adalimumab; MTX: metotrexato; CTZ: certolizumab; GOL: golimumab; IFX: infliximab; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; EC: ensayos clínicos; ECA: experimento controlado aleatorio; SC: seroconversión; SP: seroprotección.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con anti-TNF α +DME-c comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: anti-TNF α +DME-c.

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SC, SP, variación de niveles de anticuerpos a la vacuna desde el inicio y evaluación por más de 3 meses.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con anti-TNFα +DME-c				
SC de vacuna anti HAV, antiinfluenza y PPV23 en pacientes con anti-TNFα. Seguimiento: 4-6 semanas vs DME-c. HAV:24 semanas.	339 por 1,000	329 por 1,000 (288 a 373)	RR 0.97 (0,85 a 1,10)	1568 (11 estudios observacionales)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^a	Se combinaron 11 estudios observacionales de 3 vacunas diferentes. Siete, evalúan SC a distintos serotipos de vacuna anti influenza en pacientes tratados con agentes anti-TNFα+MTX vs MTX. Tres estudios a midieron SC de vacuna anti PPV23, PCV7, PCV13 y uno evaluó SC de vacuna anti HAV. No hubo diferencias en análisis de sensibilidad por vacunas o agentes.
SP de vacuna anti HAV, antiinfluenza y PVC7 en pacientes con anti-TNFα. Seguimiento: 4-6 semanas vs DME-c. HAV:24 semanas.	426 por 1,000	388 por 1,000 (341 a 439)	RR 0.91 (0,80 a 1,03)	1344 (8 estudios observacionales)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^a	Se combinaron 8 estudios observacionales de 3 vacunas diferentes. Seis, evalúan SC a distintos serotipos de vacuna anti influenza en pacientes tratados con agentes anti-TNFα+MTX vs MTX. Un estudio midió SC de vacuna anti PVC7 y uno evaluó SC de vacuna anti HAV. No hubo diferencias en análisis de sensibilidad por vacunas o agentes.
Variación de nivel medio geométrico respecto a medición basal (Δ GMT) Seguimiento: 6 semanas.	La media Δ GMT era 0	MD -0,6 (-1,29 a 0,09)	-	174 (1 estudio observacional)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^b	Fue incluido un estudio observacional que evaluó niveles de anticuerpos protectores en pacientes bajo tratamiento con agentes anti-TNFα+DME-c vs DME-c.
Niveles de SP por más de 3 meses.	671 por 1,000	516 por 1,000 (402 a 664)	RR 0.77 (0,60 a 0,99)	174 (1 estudio observacional)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^b	Un solo estudio observacional evaluó la persistencia de anticuerpos más allá del período de evaluación convencional para vacuna anti PVC7.

Explicaciones

a. A pesar de que la heterogeneidad de las comparaciones es aceptable, se observa imprecisión de datos en al menos cuatro artículos.

b. Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

Abreviaciones:

PCV7: antineumocócica valente 7; PPV23: antineumocócica polisacárida 23 Valente; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; Anti-TNFα: anti tumor necrosis factor α; AR: artritis reumatoidea; HAV: hepatitis A virus; MTX: metotrexato; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Eficacia de vacunas en pacientes en tratamiento con anti-TNFα monoterapia comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: anti-TNFα monoterapia.

Comparación: DME-c.

Desenlace: SC.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con anti-TNFα monoterapia				
SC de vacunas anti PPV23 y anti-influenza en pacientes con anti-TNFα en monoterapia vs DME-c Seguimiento: 6 semanas.	559 por 1,000	760 por 1,000 (587 a 978)	RR 1.36 (1,05 a 1,75)	165 (2 ECA)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^{a, b}	Fue incluido un solo EC desdoblado en la evaluación de SC de dos vacunas. Análisis de subgrupo de pacientes en monoterapia con CTZ.

Explicaciones

a. Un solo ensayo evaluó este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

b. Análisis de subgrupo de pacientes en monoterapia.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida valente 23; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; Anti-TNFα: anti tumor necrosis factor α; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; ECA: experimento controlado aleatorio; EC: ensayo clínico; CTZ: certolizumab.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con anti-TNFα monoterapia comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: anti-TNFα monoterapia.

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con anti-TNFα monoterapia				
SC de vacunas anti PPV23; PCV 7, PVC 13, HAV y antiinfluenza en pacientes con anti-TNFα en monoterapia vs DME-c Seguimiento: 6 semanas, HAV:24 semanas.	295 por 1,000	408 por 1,000 (343 a 490)	RR 1.38 (1,16 a 1,66)	1179 (8 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Se combinaron 8 estudios observacionales. Cuatro, evalúan SC a distintos serotipos de vacuna anti influenza en pacientes tratados con agentes anti-TNFα monoterapia vs DME-c. Tres estudios midieron SC de vacuna anti PPV23, PCV7 y PCV13) y uno evaluó SC de vacuna anti HAV. No hubo diferencias en análisis de sensibilidad por vacunas o agentes.
SP de vacunas anti PPV23; PCV 7, PCV 13, HAV y antiinfluenza en pacientes con anti-TNFα en monoterapia vs DME-c. Seguimiento: 6 semanas, VHA:24 semanas.	428 por 1,000	458 por 1,000 (402 a 518)	RR 1.07 (0,94 a 1,21)	1067 (5 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Se muestran resultados combinados de 5 artículos (3 de influenza, 1 de HAV y 1 de PCV7). En el análisis de sensibilidad se observa diferencia en medida de efecto siendo el RR para los 3 estudios de anti- influenza RR 1.20 (1.02 a 1.40).

Explicaciones

- Poblaciones heterogéneas. Se observa imprecisión de datos en al menos cuatro artículos. Algunos estudios en formato resumen.
- Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

Abreviaciones:

PCV7: antineumocócica Valente 7; PCV13: antineumocócica Valente 13; PPV23: antineumocócica polisacárida Valente 23; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; Anti-TNF α : anti tumor necrosis factor α ; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; HAV: hepatitis A virus.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con ETN monoterapia comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: ETN monoterapia.

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con ETN				
SC de vacuna anti influenza en pacientes con ETN en monoterapia vs DME-c. Seguimiento: 6 semanas.	289 por 1,000	343 por 1,000 (263 a 447)	RR 1.19 (0,91 a 1,55)	832 (3 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA	Se combinaron tres estudios de anti-influenza en pacientes en tratamiento con ETN monoterapia vs DME-c.
SP de vacuna anti influenza en pacientes con ETN en monoterapia vs DME-c. Seguimiento: 6 semanas.	378 por 1,000	555 por 1,000 (446 a 687)	RR 1.47 (1,18 a 1,82)	791 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA	Se combinaron dos estudios de anti-influenza en pacientes en tratamiento con ETN monoterapia vs DME-c.

Abreviaciones:

ETN: etanercept; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con ABA + DME-c comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: ABA +DME-c.

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SC, SP, índice de opsonización.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con ABA +DME-c				
SC de vacuna anti-influenza y PPV23 en pacientes con ABA +DME-c vs DME-c. Seguimiento: 4-6 semanas.	479 por 1,000	412 por 1,000 (240 a 700)	RR 0.86 (0,50 a 1,46)	97 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Fueron incluidos dos EC en la evaluación de SC de dos vacunas (antiinfluenza y anti PPV23). Análisis de subgrupo por vacuna no difiere.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con ABA +DME-c				
SP de vacuna anti-influenza en pacientes con ABA+DME-c vs DME-c. Seguimiento: 4-6 semanas.	500 por 1,000	333 por 1,000 (38 a 868)	RR 0.67 (0,13 a 3,53)	21 (1 Estudio observacional)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Fue incluido un EC en la evaluación de SP de vacunas anti-influenza en pacientes con ABA +DME-c.
Índice de opsonización de vacuna PPV23 en pacientes con ABA +DME-c vs DME-c. Seguimiento: 4-6 semanas.	255 por 1,000	239 por 1,000 (97 a 578)	RR 0.94 (0,38 a 2,27)	76 (1 Estudio observacional)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Un solo EC evaluó índice de opsonización en vacuna PPV23 en pacientes con ABA+DME-c.

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida Valente 23; ABA: abatacept; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; EC: ensayo clínico.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con ABA monoterapia comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: ABA +monoterapia.

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SC, SP, variación de niveles de anticuerpos a la vacuna desde el inicio.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con ABA				
SC de vacuna antiinfluenza y anti PCV7 en pacientes con ABA vs DME-c. Seguimiento: 4-6 semanas.	550 por 1,000	303 por 1,000 (165 a 550)	RR 0.55 (0,30 a 1,00)	128 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Se incluyeron dos estudios combinados. Uno de ellos para anti-influenza y otro para anti PPV23. Sin diferencia en análisis por vacuna.
SP de vacuna antiinfluenza en pacientes con ABA vs DME-c. Seguimiento: 4-6 semanas.	576 por 1,000	92 por 1,000 (12 a 605)	RR 0.16 (0,02 a 1,05)	44 (1 Estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio evaluó SP en paciente con ABA monoterapia en anti-influenza.
Variación de nivel medio geométrico respecto a medición basal (Δ GMT) en vacuna anti PCV7 en ABA vs DME-c Seguimiento: 4 semanas.	La media Δ GMT era 0	MD -0,5 (-1,21 a 0,21.)	-	102 (1 Estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio evaluó variación de niveles de anticuerpos a la vacuna anti-influenza respecto al inicio en pacientes con ABA monoterapia.

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida Valente 23; PCV7: antineumocócica Valente 7; ABA: abatacept; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Eficacia de vacunas en pacientes en tratamiento con TOFA +DME-c comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: TOFA +DME-c.

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SP, variación de niveles de anticuerpos a la vacuna desde el inicio.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con TOFA +DME-c				
SP de vacuna anti-HZ a virus vivo 2-4 semanas antes de comenzar TOFA 5 mg 2 veces al día +DME-c vs DME-c. Seguimiento: 6 semanas.	434 por 1,000	574 por 1,000 (386 a 743)	RR 1.32 (0,90 a 1,94)	107 (1 ECA)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Un solo EC evaluó SP de vacuna de HZ en pacientes que prontamente iban a comenzar TOFA.
SP de vacuna anti influenza y anti PPV23 en TOFA 10 mg 2 veces al día +DME-c vs DME-c. Seguimiento: 6 semanas.	600 por 1,000	413 por 1,000 (296 a 545)	RR 0.69 (0,53 a 0,90)	224 (2 ECA)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Fue incluido un solo EC desdoblado en la evaluación de SP de dos vacunas. En el análisis de sensibilidad la diferencia de menor SP se encontró para vacuna anti PPV23 y no para anti-influenza.
Variación de nivel medio geométrico respecto a medición basal (Δ GMT) en vacuna anti HZ a virus vivo 2-4 semanas antes de comenzar TOFA 5 mg 2 veces al día + DME-c vs DME-c. Seguimiento: 4 semanas.	-	MD 0,66 (0,27. a 1,05)	-	107 (1 ECA)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Un solo EC evaluó SP de vacuna de HZ en pacientes que prontamente iban a comenzar TOFA.

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida Valente 23; TOFA: tofacitinib; HZ: herpes zoster; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; ECA: experimento controlado aleatorizado; EC: ensayo clínico.

Resumen de los resultados:

Eficacia de vacunas en pacientes en tratamiento con TOFA monoterapia comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: TOFA.

Comparación: DME-c.

Desenlace: SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con TOFA				
SP de vacuna anti influenza y anti PPV23 en TOFA 10mg 2 veces al día +DME-c vs DME-c. Seguimiento: 6 semanas.	721 por 1,000	634 por 1,000 (519 a 779)	RR 0.88 (0,72 a 1,08)	176 (2 ECA)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo EC desdoblado en la evaluación de SP de dos vacunas fue incluido. En el análisis de sensibilidad no hubo diferencia entre ambas vacunas.

Explicaciones

- a. Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.
- b. EC no diseñado para evaluar esta comparación. Error tipo B.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida valente 23; TOFA: tofacitinib; HZ: herpes zoster; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; ECA: experimento controlado aleatorizado; EC: ensayo clínico.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con TCZ monoterapia comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: TCZ.

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SC, SP, índice de opsonización, variación de niveles de anticuerpos a la vacuna desde el inicio.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con TCZ				
SC de vacunas anti influenza y anti PCV7 y PPV23 en TCZ vs DME-c. Seguimiento medio: 6 semanas.	510 por 1,000	596 por 1,000 (449 a 790)	RR 1.17 (0,88 a 1,55)	500 (6 Estudios observacionales)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Se combinaron 6 estudios en pacientes que reciben vacuna anti-influenza (4) o anti PCV7 y PPV23 (4). En análisis de sensibilidad no hay diferencia entre ellas.
SP de vacunas anti influenza y PPV23 en TCZ vs DME-c. Seguimiento medio: 6 semanas.	597 por 1,000	770 por 1,000 (627 a 871)	RR 1.25 (1,07 a 1,47)	208 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗⊗○ MODERADA	Combinación de dos estudios. Ambos evaluaron SP a vacuna anti-influenza. No heterogeneidad ni imprecisión.
Índice de opsonización de vacuna PPV23. Seguimiento: 6 semanas	161 por 1,000	340 por 1,000 (171 a 676)	RR 2.11 (1,06 a 4,19)	112 (1 Estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^c	Un estudio de pacientes recibiendo TCZ y que recibieron vacuna PPV23 fue incluido en esta comparación.
Δ Variación de nivel medio geométrico respecto a medición basal (Δ GMT) en vacuna PCV7. Seguimiento: 6 semanas.	La media Δ GMT era 0	MD 0,8 (-1,79 a 3,39)	-	101 (1 Estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^c	Un estudio de pacientes recibiendo TCZ y que recibieron vacuna PCV7 fue incluido en esta comparación.

Explicaciones

- Alta heterogeneidad.
- Imprecisión de datos en al menos dos artículos.
- Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida valente 23; PCV7: antineumocócica valente 7; TCZ: tocilizumab; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con RTX +DME-c comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: RTX +DME-c.

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SC, SP, variación de niveles de anticuerpos a la vacuna desde el inicio.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con RTX + DME-c				
SC de vacunas anti influenza, PCV7 y PPV23 y tétanos. Seguimiento medio: 6 semanas	609 por 1,000	359 por 1,000 (238 a 536)	RR 0.59 (0,39 a 0,88)	360 (5 Estudios observacionales)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^a	Se combinaron 5 estudios en esta comparación. No heterogeneidad ni imprecisión. RTX tiende a generar menor SC en todas las vacunas. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad la menor SC fue para anti-influenza en pacientes con RTX+DME-c. Las diferencias para vacuna anti-neumococo y tétanos no fueron significativas.
SP de vacunas anti influenza y tétanos. Seguimiento medio: 6 semanas	516 por 1,000	310 por 1,000 (150 a 635)	RR 0.60 (0,29 a 1,23)	186 (4 Estudios observacionales)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^a	Se combinaron 4 estudios en esta comparación. No heterogeneidad ni imprecisión. RTX tiende a generar menor SC en todas las vacunas. Sin embargo, en el análisis de sensibilidad la menor SC fue para un estudio de anti-influenza en pacientes con RTX+DME-c. En el global, las diferencias no fueron significativas.
Δ Variación de nivel medio geométrico respecto a medición basal (Δ GMT) vacunas anti influenza y PCV7. Seguimiento medio: 6 semanas.	La media Δ GMT era 0	MD -1,1 (-1,45 a 0,75)	-	201 (2 Estudios observacionales)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^a	Se combinaron dos estudios. Heterogeneidad y precisión comparables, sin embargo, la diferencia de menores niveles de anticuerpos fue en los pacientes que recibieron vacuna anti neumococo.

Explicaciones

- Buenas combinaciones. Nivel de evidencia acorde a estudios observacionales.

Abreviaciones:

PCV7: antineumocócica valente 7; PPV23: antineumocócica polisacárida valente 23; RTX: rituximab; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con RTX monoterapia comparado con DME-c para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: RTX monoterapia.

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SC, SP, variación de niveles de anticuerpos a la vacuna desde el inicio.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con RTX monoterapia				
SC de vacunas anti influenza y PCV7. Seguimiento medio: 6 semanas.	608 por 1,000	304 por 1,000 (207 a 456)	RR 0.50 (0,34 a 0,75)	160 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Se combinaron dos estudios para vacunas anti-influenza y PCV7 sin heterogeneidad y para ambos con menor SC para RTX.
SP de vacuna anti influenza. Seguimiento medio: 6 semanas.	471 por 1,000	447 por 1,000 (235 a 856)	RR 0.95 (0,50 a 1,82)	46 (1 Estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio de vacuna antiinfluenza fue incluido en esta comparación.
Δ Variación de nivel medio geométrico respecto a medición basal (Δ GMT) vacuna PCV7. Seguimiento: 6 semanas.	La media Δ GMT era 0	MD -1,1 (-1,51 a 0,69)	-	114 (1 Estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, c}	Un solo estudio de vacuna PCV7 fue incluido en esta comparación.

Explicaciones

a. Buenas combinaciones. Nivel de evidencia acorde a estudios observacionales.

b. Bajo n de pacientes.

c. Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

Abreviaciones:

PCV7: antineumocócica Valente 7; RTX: rituximab; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con HCQ comparado con PBO para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: HCQ.

Comparación: PBO.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo con HCQ				
SC de vacuna anti influenza. Seguimiento medio: 6 semanas.	720 por 1,000	698 por 1,000 (576 a 842)	RR 0.97 (0,80 a 1,17)	180 (1 Estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio evaluó esta comparación con pacientes en tratamiento con HCQ que recibían vacuna anti-influenza.
SP de vacuna anti influenza. Seguimiento medio: 6 semanas.	747 por 1,000	784 por 1,000 (665 a 926)	RR 1.05 (0,89 a 1,24)	180 (1 Estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio evaluó esta comparación con pacientes en tratamiento con HCQ vs PBO que recibían vacuna anti-influenza.

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

Abreviaciones:

HCQ: hidroxiclороquina; PBO: placebo; LES: lupus eritematoso sistémico; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con BEL comparado con HCQ para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: BEL.

Comparación: Hidroxiclороquina.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con HCQ	Riesgo con Efectividad_ LES BEL				
SC de vacuna PCV13. Seguimiento medio: 6 semanas.	316 por 1,000	635 por 1,000 (268 a 894)	RR 2.01 (0,85 a 2,83)	30 (1 Estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Un solo estudio evaluó esta comparación con pacientes en tratamiento con BEL vs HCQ que recibían vacuna PCV13.

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

b. Bajo n de pacientes.

Abreviaciones:

PCV13: antineumocócica valente 13; BEL: belimumab; HCQ: hidroxiclороquina; LES: lupus eritematoso sistémico; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con BEL comparado con AZA + HCQ para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: BEL.

Comparación: AZA+HCQ.

Desenlace: SC.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con AZA+ HCQ	Riesgo con BEL				
SC de vacuna PCV13 Seguimiento medio: 6 semanas.	200 por 1,000	636 por 1,000 (170 a 1,000)	RR 3.18 (0,85 a 11,88)	21 (1 Estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Un solo estudio evaluó esta comparación con pacientes en tratamiento con BEL vs HCQ+AZA que recibían vacuna PCV13.

Explicaciones

- a. Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.
- b. Bajo n de pacientes.
- c. Imprecisión, amplios IC.

Abreviaciones:

PCV13: antineumocócica valente 13; BEL: belimumab; AZA: azatioprina; HCQ: hidroxicloroquina; LES: lupus eritematoso sistémico; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con MMF +esteroides comparado con PBO +esteroides para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: MMF+ esteroides.

Comparación: PBO+ esteroides.

Desenlace: SC.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con otro IS	Riesgo con con MMF				
SP de vacuna PPV23 Seguimiento medio: 6 semanas.	625 por 1,000	431 por 1,000 (231 a 800)	RR 0.69 (0,37 a 1,28)	37 (1 estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	En el estudio, solo en la evaluación de algunos serotipos hubo menor SP con MMF que sin MMF.

Explicaciones

- a. Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.
- b. Bajo n de pacientes.
- c. Formato resumen.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida valente 23; MMF: mofetil micofenolato; PBO: placebo; LES: lupus eritematoso sistémico; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; IS: inmunosupresor.

Resumen de los resultados:

Eficacia de vacunas en pacientes en tratamiento con ETN comparado con placebo para EsPax

Paciente o población: EsPax.

Intervención: ETN.

Comparación: PBO.

Desenlace: SC.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		ETN	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo con ETN				
SC de vacuna PPV23 en ETN vs PBO. Vacuna a las 4 semanas de uso. Seguimiento: 4 semanas.	433 por 1,000	351 por 1,000 (243 a 503)	RR 0.81 (0,56 a 1,16)	184 (1 ECA)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Un solo EC evaluó SC de vacuna PPV23 en pacientes en tratamiento con ETN.

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida valente 23; ETN: etanercept; PBO: placebo; EsPax: espondiloartritis; SC: seroconversión; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; ECA: experimento controlado aleatorizado; EC: ensayo clínico.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con anti-TNF α + DME-c o monoterapia comparado con AINEs para EsPax

Paciente o población: EsPax.

Intervención: anti-TNF α + DME-cs o anti-TNF α +DME-c.

Comparación: AINEs.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo con anti-TNF α + DME-c				
SC de vacuna anti-influenza y PCV7 en anti-TNF α +DME-c vs AINEs. Seguimiento: 4-6 semanas.	504 por 1,000	297 por 1,000 (207 a 418)	RR 0.59 (0,41 a 0,83)	220 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗⊗○ BAJA ^a	Dos estudios fueron incluidos en esta comparación. Uno de ellos con vacuna anti-influenza y el otro PCV7. No diferencias en análisis de sensibilidad.
SP de vacuna anti-influenza y PCV7 en anti-TNF α +DME-c vs AINEs. Seguimiento: 4-6 semanas.	775 por 1,000	597 por 1,000 (496 a 713)	RR 0.77 (0,64 a 0,92)	221 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗⊗○ BAJA ^a	Dos estudios fueron incluidos en esta comparación. Uno de ellos con vacuna anti-influenza y el otro PCV7. No diferencias en análisis de sensibilidad.
SC de vacuna anti-influenza y PCV7 en anti-TNF α monoterapia vs AINEs. Seguimiento: 4-6 semanas.	546 por 1,000	519 por 1,000 (432 a 617)	RR 0.95 (0,79 a 1,13)	369 (3 Estudios observacionales)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Tres estudios fueron incluidos. Dos comparando SC en vacunación anti-influenza y uno en PCV7. No diferencias en análisis de sensibilidad.
SP de vacuna anti-influenza y PCV7 en anti-TNF α monoterapia vs AINEs. Seguimiento: 4-6 semanas.	779 por 1,000	686 por 1,000 (608 a 772)	RR 0.88 (0,78 a 0,99)	370 (3 Estudios observacionales)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Tres estudios fueron incluidos en esta comparación. Uno de ellos con vacuna anti-influenza y el otro PCV7. No diferencias en análisis de sensibilidad.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo con anti-TNFα +DME-c				
SC de vacuna anti-influenza en anti-TNFα +DME-c vs AINEs. Seguimiento: 12 semanas.	837 por 1,000	653 por 1,000 (544 a 779)	RR 0.78 (0,65 a 0,93)	169 (1 Estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{c, d}	Un estudio evaluó esta comparación.
SP de vacuna anti-influenza en anti-TNFα +DME-c vs AINEs. Seguimiento: 4-6 semanas.	837 por 1,000	787 por 1,000 (678 a 904)	RR 0.94 (0,81 a 1,08)	169 (1 Estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{c, d}	Un estudio evaluó esta comparación.

Explicaciones

- a. Buenas combinaciones. Nivel de evidencia acorde a estudios observacionales.
- b. Heterogeneidad, imprecisión en un artículo.
- c. Solo un estudio evalúa esta comparación. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.
- d. Estudio no diseñado para evaluar SP a más de 6 semanas.

Abreviaciones:

PCV7: antineumocócica Valente 7; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; Anti-TNFα: anti tumor necrosis factor α; AINEs: antiinflamatorio no esteroideo; PBO: placebo; EsPax: espondiloartritis; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con ETN comparado con DME-cs para EsPax

Paciente o población: EsPax.

Intervención: ETN.

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con ETN				
SC de vacuna anti-influenza en ETN vs DME-c. Seguimiento: 12 semanas.	747 por 1,000	866 por 1,000 (575 a 971)	RR 1.16 (0,77 a 1,30)	90 (1 Estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b}	Un solo estudio evaluó esta comparación.
SP de vacuna anti-influenza en ETN vs DME-c. Seguimiento: 4-6 semanas.	787 por 1,000	865 por 1,000 (574 a 968)	RR 1.10 (0,73 a 1,23)	90 (1 Estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b}	Un solo estudio evaluó esta comparación.

Explicaciones

- a. Solo un estudio evalúa esta comparación. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.
- b. Bajo n de pacientes.

Abreviaciones:

DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; ETN: etanercept; EsPax: espondiloartritis; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con DME-c comparado a sin DME-c para ES

Paciente o población: ES.

Intervención: DME-c.

Comparación: Sin DME-c.

Desenlace: SC.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con ES PBO	Riesgo con Efectividad ES+IS				
SC de vacuna PCV13 en DME-c vs no DME-c. Seguimiento: 6 semanas.	500 por 1,000	335 por 1,000 (140 a 795)	RR 0.67 (0,28 a 1,59)	44 (1 Estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Un solo estudio evaluó esta comparación.

Explicaciones

a. Solo un estudio evalúa esta comparación. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.

b. Bajo n de pacientes.

Abreviaciones:

PCV13: antineumocócica valente 13; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; ES: esclerosis sistémica; PBO: placebo; SC: seroconversión; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo IS: inmunosupresor.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con IS comparado con DME-c para ERICA

Paciente o población: ERICA.

Intervención: IS, anti-TNF α .

Comparación: DME-c.

Desenlaces: SP, SC.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con DME-c	Riesgo con Efectividad ERICA con IS				
SP de vacuna antiinfluenza en IS vs DME-c en EIAU. Seguimiento: 6 semanas.	500 por 1,000	400 por 1,000 (185 a 865)	RR 0.80 (0,37 a 1,73)	33 (1 Estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Un estudio que incluyó pacientes con EsPax y AR se incluyó en la comparación.
SC de vacuna PCV13 en anti-TNF α monoterapia vs DME-c. Seguimiento: 6 semanas	300 por 1,000	699 por 1,000 (111 a 1,000)	RR 2.33 (0,37 a 14,61)	20 (1 Estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Múltiples patologías a las cuales se trata con agentes anti-TNF α fueron incluidas en este estudio.
SC de vacuna PCV13 y antiinfluenza en anti-TNF α + DME-c vs DME-c. Seguimiento: 6 semanas.	720 por 1,000	569 por 1,000 (382 a 734)	RR 0.85 (0,70 a 1,02)	186 (3 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^c	Se incluyeron dos estudios (uno de ellos evalúa SC de vacuna anti-influenza y PCV13) y la otra anti-influenza. No diferencias en análisis de sensibilidad.

Explicaciones

- Solo un estudio evalúa esta comparación. No puede evaluarse imprecisión o sesgo de publicación.
- Bajo n de pacientes.
- Buenas combinaciones. Nivel de evidencia acorde a estudios observacionales.

Abreviaciones:

PCV13: antineumocócica valente 13; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; Anti-TNF α : anti tumor necrosis factor α ; ERICA: enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; IS: inmunosupresor; EsPax: espondiloartritis; AR: artritis reumatoidea.

Pregunta PICO 2

Resumen de los resultados:

Eficacia de vacunas en pacientes en tratamiento con DME-c comparado con control sano para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: DME-c.

Comparación: Control sano.

Desenlace: SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo en AR con DME-c				
SP vacuna influenza en AR DME-c vs sin DME-c. Seguimiento: 30 días.	750 por 1,000	90 por 1,000 (15 a 600)	RR 0.12 (0,02 a 0,80)	31 (1 ECA)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo EC fue incluido en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo (GRADE)

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

- Poder del estudio no calculado para esta comparación. Bajo n de pacientes.
- Bajo n de pacientes, IC amplios.

Abreviaciones:

DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; ECA: experimento controlado aleatorizado; EC: ensayo clínico.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con DME-c comparado con control sano para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: DME-c.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo en AR con DME-c				
SC de vacuna anti-influenza y PPV23, PCV7 y PCV13 en pacientes AR con DME-c vs control sano. Seguimiento 4-6 semanas.	580 por 1,000	475 por 1,000 (394 a 574)	RR 0.82 (0,68 a 0,99)	364 (6 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Seis estudios observacionales fueron incluidos en esta comparación. Respecto a las vacunas, tres estudios realizados con vacuna anti-influenza, PCV 7, PCV13 y PPV23.
SP de vacuna anti-influenza y PCV7, PCV13 y PPV23 en pacientes AR con DME-c vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	829 por 1,000	713 por 1,000 (630 a 804)	RR 0.86 (0,76 a 0,97)	489 (6 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Seis estudios observacionales fueron incluidos en esta comparación. Respecto a las vacunas, tres estudios realizados con vacuna anti-influenza, PCV7,PCV 13 y PPV23.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. IC amplios.

b. Imprecisión de al menos dos comparaciones.

Abreviaciones:

PCV7: antineumocócica valente 7; PCV13: antineumocócica Valente 13; PPV23: antineumocócica polisacárida valente 23; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; IC: intervalo de confianza.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con anti-TNFα +DME-c comparado con controles sanos para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: anti-TNFα + DME-c.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo en AR con anti-TNFα +DME-c				
SC de vacuna antiinfluenza y PCV13 en pacientes AR con antiTNFα + DME-c vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	565 por 1,000	452 por 1,000 (333 a 616)	RR 0.80 (0,59 a 1,09)	156 (3 Estudios observacionales)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^a	Tres estudios fueron incluidos en esta comparación. Dos de ellos de vacuna anti-influenza y uno PCV13. No hubo diferencia entre vacunas.
SP de vacuna antiinfluenza y anti HBV en pacientes AR con antiTNFα más DME-c vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas/ 6 meses HBV.	775 por 1,000	473 por 1,000 (372 a 589)	RR 0.61 (0,48 a 0,76)	430 (5 Estudios observacionales)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^{b, c}	Cinco estudios fueron incluidos en esta comparación, tres de ellos para vacuna anti-influenza, y dos para HBV. En el análisis de sensibilidad por vacuna la menor SP fue en vacuna anti HBV).

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

- a. Buenas combinaciones. Nivel de evidencia acorde a estudios observacionales.
- b. Heterogeneidad en las comparaciones.
- c. Formato resumen de un estudio.

Abreviaciones:

PCV13: antineumocócica valente 13; DMC-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; HBV: hepatitis B virus.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con anti-TNFα monoterapia comparado con control sano para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: anti-TNFα monoterapia.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo en AR con anti-TNFα monoterapia				
SC de vacuna PCV13 en pacientes AR con anti-TNFα + DME-c vs controles sanos. Seguimiento: 4-6 semanas.	650 por 1,000	696 por 1,000 (429 a 1,000)	RR 1.07 (0,66 a 1,73)	33 (1 estudio observacional)	⊗ ○ ○ ○ MUY BAJA ^{a, b}	Un estudio (vacuna PCV13) fue incluido en esta comparación.
SP de vacuna anti-influenza y HBV en pacientes AR con anti-TNFα monoterapia vs controles sanos. Seguimiento: 4-6 semanas/ 6 meses HBV.	667 por 1,000	560 por 1,000 (360 a 880)	RR 0.84 (0.54 a 1.32)	50 (2 Estudios observacionales)	⊗ ○ ○ ○ MUY BAJA ^{a, b}	Dos estudios (uno de vacuna anti-HBV y anti-influenza) fueron analizados en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

- a. Un solo estudio incluido en esta comparación.
- b. Imprecisión, bajo número de pacientes.

Abreviaciones:

PCV13: antineumocócica Valente 13; DMC-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; HBV: hepatitis B virus.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con ABA +DME-c comparado con control sano para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: ABA +DME-c.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo en AR con ABA + DME-c				
SC de vacuna anti-influenza en pacientes AR con ABA +DME-c vs controles sanos.	655 por 1,000	39 por 1,000 (0 a 635)	RR 0.06 (0,00 a 0,97)	66 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b}	Un solo estudio (vacuna antiinfluenza) fue incluido en esta comparación.
SP vacuna anti-influenza en pacientes AR con ABA +DME-c. Seguimiento: 4-6 semanas.	691 por 1,000	90 por 1,000 (14 a 594)	RR 0.13 (0,02 a 0,86)	66 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b}	Un solo estudio (vacuna antiinfluenza) fue incluido en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

- a. Imprecisión, bajo número de pacientes. No hubo eventos en una comparación.
- b. Un solo estudio.

Abreviaciones:

ABA: abatacept; DMC-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con TCZ comparado con control sano para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: TCZ.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo AR con TCZ				
SC de vacuna antiinfluenza en pacientes AR con TCZ vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	655 por 1,000	727 por 1,000 (504 a 1,000)	RR 1.11 (0,77 a 1,60)	51 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b}	Un estudio (vacuna antiinfluenza) fue incluido en esta comparación.
SP de vacuna antiinfluenza en pacientes AR con TCZ vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	448 por 1,000	502 por 1,000 (278 a 892)	RR 1.12 (0,62 a 1,99)	51 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b}	Un estudio (vacuna antiinfluenza) fue incluido en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

- a. Imprecisión, bajo número de pacientes. No hubo eventos en una comparación.
- b. Un solo estudio.

Abreviaciones:

TCZ: tocilizumab; AR: artritis reumatoidea; SP: seroprotección; SC: seroconversión; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Eficacia de vacunas en pacientes en tratamiento con RTX comparado con control sano para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: RTX.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo AR con RTX				
SP de vacuna antiinfluenza en pacientes AR con RTX vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	690 por 1,000	90 por 1,000 (14 a 600)	RR 0.13 (0,02 a 0,87)	40 (1 ECA)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Un solo EC fue incluido en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Un solo estudio. Bajo número de pacientes.

Abreviaciones:

RTX: rituximab; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; IC: intervalo de confianza; ECA: experimento controlado aleatorizado; EC: ensayo clínico.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con RTX comparado con control sano para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: RTX.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo AR con RTX				
SC de vacuna antiinfluenza en pacientes AR con RTX vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	402 por 1,000	298 por 1,000 (157 a 555)	RR 0.74 (0,39 a 1,38)	134 (3 Estudios observacionales)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Tres estudios que incluyeron pacientes en tratamiento con RTX que fueron vacunados con anti-influenza fueron incluidos en esta comparación.
SP de vacuna antiinfluenza y anti-HBV en pacientes AR con RTX vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas/ 6 meses HBV.	814 por 1,000	383 por 1,000 (261 a 570)	RR 0.47 (0,32 a 0,70)	248 (4 Estudios observacionales)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Cuatro estudios (dos con vacuna anti-HBV y dos para vacuna antiinfluenza) fueron incluidos. Análisis de sensibilidad: menor SC para vacuna anti-HBV.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Los estudios tienen igual precisión, incluyen varios pacientes, sin heterogeneidad.

Abreviaciones:

RTX: rituximab; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; HBV: hepatitis B virus; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Eficacia de vacunas en pacientes en tratamiento con IS comparado con control sano para vasculitis

Paciente o población: Vasculitis.

Intervención: IS.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo vasculitis con IS				
SC de vacuna antiinfluenza en pacientes vasculitis con IS vs controles sanos. Seguimiento: 4-6 semanas.	755 por 1,000	460 por 1,000 (234 a 702)	RR 0.61 (0,31 a 0,93)	77 (1 ECA)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Un solo EC fue incluido en esta comparación.
SP de vacuna anti-influenza en pacientes vasculitis con IS vs controles sanos. Seguimiento: 4-6 semanas.	811 por 1,000	625 por 1,000 (357 a 828)	RR 0.77 (0,44 a 1,02)	77 (1 ECA)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Un solo EC fue incluido en esta comparación.

Explicaciones

a. Solo un EC incluido.

Abreviaciones:

IS: inmunosupresores; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; ECA: experimento controlado aleatorizado; EC: ensayo clínico.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con IS comparado con control sano para vasculitis

Paciente o población: Vasculitis.

Intervención: IS.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo vasculitis con IS				
SC de vacuna antiinfluenza y PCV13 en pacientes vasculitis con IS vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	679 por 1,000	550 por 1,000 (434 a 692)	RR 0.81 (0,64 a 1,02)	168 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Dos estudios que incluyeron pacientes en tratamiento IS quienes recibieron vacuna anti-influenza fueron incluidos en esta comparación.
SP de vacuna anti-influenza, anti-HBV y PCV13 en pacientes vasculitis con IS vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas/6 meses HBV.	731 por 1,000	519 por 1,000 (417 a 643)	RR 0.71 (0,57 a 0,88)	208 (3 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Tres estudios fueron agrupados para esta comparación para tres vacunas diferentes (vacuna antiinfluenza, anti-HBV y PCV13). Análisis de sensibilidad: menor SP para anti-HBV y antiinfluenza.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Los estudios tienen igual precisión, incluyen varios pacientes, sin heterogeneidad. Uno de ellos, formato resumen.

Abreviaciones:

PCV13: antineumocócica valente 13; IS: inmunosupresores SC: seroconversión; SP: seroprotección HBV: hepatitis B virus; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con agentes anti-TNF α comparado con control sano para EsPax

Paciente o población: EsPax.

Intervención: anti-TNF α .

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo EsPax con anti-TNF α				
SC de vacuna antiinfluenza en pacientes EsPax con anti-TNF α vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	840 por 1,000	529 por 1,000 (319 a 882)	RR 0.63 (0,38 a 1,05)	40 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un estudio de pacientes con EA en tratamiento con anti-TNF α vacunados para anti-influenza fue incluido en esta comparación.
SP de vacuna anti-influenza en pacientes EsPax con anti-TNF α vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas/6 meses HBV.	919 por 1,000	744 por 1,000 (652 a 855)	RR 0.81 (0,71 a 0,93)	186 (3 Estudios)	⊗○○○ MUY BAJA ^b	Tres estudios. Uno incluyó pacientes con EsPax en tratamiento con anti-TNF α y se vacunaron para HVB. Otro solo EA en tratamiento con anti-TNF α vacunados para anti-influenza y el último PS y APs en tratamiento con anti-TNF α quienes recibieron vacuna anti-influenza. Análisis de sensibilidad: El mayor peso de la menor SP fue para pacientes que recibieron vacuna anti-HVB.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Un solo estudio fue incluido.

b. Tres estudios de poblaciones heterogéneas. Uno en formato resumen.

Abreviaciones:

SC: seroconversión; SP: seroprotección; EsPax: espondiloartritis; EA: espondilitis anquilosante; HBV: hepatitis B virus; PS: psoriasis; APs: artritis psoriásica; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con HCQ comparado con control sano para LES

Paciente o población: LES.
Intervención: HCQ.
Comparación: Control sano.
Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo LES con HCQ				
SC de vacuna anti-influenza y PCV13 en pacientes con LES vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	802 por 1,000	655 por 1,000 (548 a 744)	RR 0.82 (0,73 a 0,92)	468 (5 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Cinco estudios fueron incluidos en esta comparación. Cuatro de ellos analizaron vacuna anti-influenza en pacientes con LES en tratamiento con HCQ. Uno en vacuna PCV13. Características basales: Porcentaje variable de pacientes con uso de esteroides. No diferencias en análisis de sensibilidad por vacuna.
SP de vacuna antiinfluenza en pacientes con LES vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	850 por 1,000	747 por 1,000 (638 a 830)	RR 0.88 (0,80 a 0,97)	424 (4 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Los cuatro estudios incluidos en esta comparación evaluaron vacuna anti influenza. Porcentaje variable de pacientes con uso de esteroides.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Baja heterogeneidad. Comparaciones similares.

Abreviaciones:

PCV13: antineumocócica Valente 13; HCQ: hidroxiclороquina; LES: lupus eritematoso sistémico; SC: sero-conversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con BEL comparado con control sano para LES

Paciente o población: LES.
Intervención: BEL.
Comparación: Control sano.
Desenlace: SC.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo LES con BEL				
SC de vacuna PCV13 en pacientes con LES vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	800 por 1,000	638 por 1,000 (194 a 927)	RR 0.80 (0,46 a 1,37)	21 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^a	Un solo estudio fue evaluado en esta comparación. Porcentaje de pacientes con uso de esteroides.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Solo un estudio fue incluido. Pocos pacientes.

Abreviaciones:

PCV13; antineumocócica Valente 13; BEL: belimumab; LES: lupus eritematoso sistémico; PBO: placebo SC: seroconversión; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con IS comparado con control sano para ES

Paciente o población: ES.

Intervención: IS.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo con IS en ES				
SC de vacuna PCV13, PPV23 y antiinfluenza en pacientes con ES vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	624 por 1,000	643 por 1,000 (549 a 755)	RR 1.03 (0,88 a 1,21)	319 (3 Estudios observacionales)	⊗○○○ MUY BAJA ^a	Tres estudios fueron incluidos en esta comparación. Dos de ellos para vacuna PCV13 y PPV23, y los otros dos para antiinfluenza.
SP de vacuna anti-influenza en pacientes con ES vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	761 por 1,000	837 por 1,000 (723 a 966)	RR 1.10 (0,95 a 1,27)	184 (1 estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^b	Un solo estudio para vacuna antiinfluenza fue incluido en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Imprecisión en al menos un estudio. Heterogeneidad medianamente aceptable.

b. Un solo estudio se incluyó en esta comparación.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida 23; PVC13: antineumocócica valente 13; IS: inmunosupresores; ES: esclerosis sistémica; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con IS comparado con control sano para enfermedad de Sjögren (SS)

Paciente o población: SS.

Intervención: IS.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo con IS en SS				
SC de vacuna anti-influenza en pacientes con SS vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	694 por 1,000	778 por 1,000 (590 a 1,000)	RR 1.12 (0,85 a 1,48)	72 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^a	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. Tratamientos con esteroides, HCQ, AZA, MTX, MMF en dosis y porcentajes variables.
SP de vacuna anti-influenza en pacientes con SS vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	722 por 1,000	831 por 1,000 (650 a 1,000)	RR 1.15 (0,90 a 1,48)	72 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^a	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. Tratamientos con esteroides, HCQ, AZA, MTX, MMF en dosis y porcentajes variables.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Un solo estudio se incluyó en esta comparación. Bajo n de pacientes.

Abreviaciones:

IS: inmunosupresores; SS: síndrome de Sjögren; HCQ: hidroxiclороquina; AZA: azatioprina; MTX: metotrexate; MMF: mofetil micofenolato; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con IS comparado con control sano en ERICA

Paciente o población: ERICA.

Intervención: IS.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo con IS en ERICA				
SC de vacuna antiinfluenza en pacientes con ERICA vs controles sanos. Seguimiento: 4-6 semanas.	769 por 1,000	631 por 1,000 (585 a 685)	RR 0.82 (0,76 a 0,89)	1902 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^a	Este estudio observacional incluyó diversas ERICA y evaluó la SC de vacuna anti-influenza. Basalmente cerca del 40% tenían esteroides y un 50% otros agentes IS.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo con IS en ERICA				
SP de vacuna antiinfluenza en pacientes con ERICA vs controles sanos. Seguimiento 4-6 semanas.	818 por 1,000	679 por 1,000 (630 a 720)	RR 0.83 (0,77 a 0,88)	2094 (3 Estudios)	⊗○○○ MUY BAJA ^a	Uno de los estudios incluyó pacientes con AR y EsPax, otro con diversas ERICA y el tercero dermatología y polimiositis. Los tres evaluaron vacuna anti-influenza. En todos había tratamientos variables de esteroides e IS. No hubo diferencias en análisis de sensibilidad.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%). Intervalo.

Explicaciones

- Un solo estudio se incluyó en esta comparación. Bajo n de pacientes.
- Si bien la heterogeneidad estadística no es significativa, en esta comparación se incluyeron poblaciones diferentes.

Abreviaciones:

ERICA: enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes; IS: inmunosupresores; AR: artritis reumatoidea; EsPax: espondiloartritis; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Pregunta PICO 3

Resumen de los resultados:

Riesgo de infecciones prevenibles en pacientes con tratamiento IS comparado con pacientes en tratamiento con DME-c

Paciente o población: AR.

Intervención: DME-c.

Comparación: Control sano.

Desenlace: Infecciones.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no IS	Riesgo con Infecciones IS				
Riesgo de HZ en pacientes recibiendo anti-TNFα vs DME-c (AR) Seguimiento: 5 años.	12 por 1,000	18 por 1,000 (11 a 30)	RR 1.48 (0,91 a 2,41)	5040 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio observacional fue incluido en esta comparación.
Riesgo de HZ en pacientes recibiendo ETN vs DME-c (AR) Seguimiento: 5 años.	12 por 1,000	17 por 1,000 (9 a 30)	RR 1.35 (0,75 a 2,45)	3026 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b,c}	Un solo estudio observacional fue incluido en esta comparación.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no IS	Riesgo con Infecciones IS				
Riesgo de HZ en pacientes recibiendo ADA o IFX vs DME-c (AR) Seguimiento: 5 años.	12 por 1,000	19 por 1,000 (12 a 32)	RR 1.56 (0,93 a 2,61)	3788 (1 estudio)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio observacional fue incluido en esta comparación.
Riesgo de neumonía en pacientes recibiendo anti-TNFα vs DME-c (AR) Seguimiento.	24 por 1,000	34 por 1,000 (25 a 47)	RR 1.45 (1,06 a 1,97)	6010 (1 estudio)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^c	Un solo estudio observacional fue incluido en esta comparación.
Riesgo de neumonía en pacientes recibiendo anti TNFα+DME-c vs DME-c (AR). Seguimiento.	24 por 1,000	38 por 1,000 (29 a 49)	RR 1.58 (1,21 a 2,06)	7061 (1 estudio)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^c	Un solo estudio observacional fue incluido en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo (GRADE)

Certeza alta: estamos muy seguros de que el efecto verdadero se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

a. ROB: Los pacientes en tratamiento biológico eran muy diferentes a los controles que recibían DME-c (en edad, duración de enfermedad, seropositividad para FR, capacidad funcional y fallo a drogas previas).

b. Tamaño muestral no calculado para dicha comparación.

c. Un solo estudio fue incluido en esta comparación.

Abreviaciones:

IS: inmunosupresor; DME-c: drogas modificadoras de la enfermedad convencionales; HZ: herpes Zoster; ETN: etanercept; IFX: infliximab; ADA: adalimumab; AR: artritis reumatoidea; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; FR: factor reumatoideo.

Pregunta PICO 4

Resumen de los resultados:

Riesgo de infecciones en pacientes con tratamiento IS comparando vacunados contra no vacunados para ERICA

Paciente o población: AR, LES, APs.

Intervención: Vacunas.

Comparación: No vacunas.

Desenlaces: Hospitalizaciones, Infecciones.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no vacunados	Riesgo con vacunados				
Riesgo de hospitalizaciones totales en pacientes vacunados contra 227 por 1,000 influenza vs no vacunados en LES. Seguimiento: Cohorte a 11 años.	227 por 1,000	229 por 1,000 (208 a 251)	RR 1.01 (0,92 a 1,11)	10125 (1 estudio observacional)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio evaluó hospitalizaciones totales en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza en pacientes con LES.
Riesgo de hospitalizaciones por neumonía en pacientes vacunados contra influenza vs no 21 por 1,000 vacunados en LES y AR Seguimiento: Cohorte a 11 años y 4 semanas postvacunación.	21 por 1,000	22 por 1,000 (17 a 27)	RR 1.02 (0,82 a 1,27)	17621 (2 Estudios observacionales)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^{a, b}	Dos estudios evaluaron hospitalizaciones por neumonía en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.
Riesgo de hospitalizaciones por sepsis en pacientes vacunados contra influenza o PPV23 vs no vacunados 21 por 1,000 en LES, AR y APs. Seguimiento medio: Cohorte a 11 años y 4 semanas postvacunación.	21 por 1,000	19 por 1,000 (15 a 24)	RR 0.90 (0,72 a 1,13)	20106 (4 Estudios observacionales)	⊗ ○ ○ ○ MUY BAJA ^c	Cuatro estudios evaluaron hospitalizaciones por sepsis en pacientes vacunados y no vacunados. Dos estudios incluyeron pacientes con AR. Uno de ellos evaluó vacunación vs no vacunación PPV23 y el otro de influenza. El tercero incluyó pacientes APs vacunados con PPV23 y el cuarto, LES y vacuna anti influenza. No hay significancia estadística en cada análisis individual.
Riesgo de Ingreso a UTI en pacientes vacunados contra no vacunados en 24 por 1,000 LES y AR. Seguimiento: Cohorte a 11 años y 4 semanas postvacunación.	21 por 1,000	22 por 1,000 (18 a 28)	RR 0.92 (0,74 a 1,14)	17621 (2 Estudios observacionales)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^{a, b}	Dos estudios evaluaron riesgo de UTI en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.
Riesgo de muerte en pacientes vacunados contra no vacunados en LES y AR. Seguimiento: Cohorte a 11 años y 4 semanas postvacunación.	15 por 1,000	14 por 1,000 (11 a 19)	RR 0.91 (0,69 a 1,21)	17621 (2 Estudios observacionales)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^{a, b}	Dos estudios evaluaron riesgo de muerte en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.
Riesgo de neumonía en pacientes vacunados contra no vacunados en varias ERICA. Seguimiento: Cohortes a 2, 11 años y 4 semanas post-vacunación.	42 por 1,000	37 por 1,000 (25 a 55)	RR 0.89 (0,60 a 1,31)	2206 (7 Estudios observacionales)	⊗ ○ ○ ○ MUY BAJA ^{c, d}	Siete estudios fueron agrupados en esta comparación. Poblaciones heterogéneas de AR, pero sin diferencias en análisis de sensibilidad. (Seis estudios vacuna PPV23 en AR y uno anti-influenza en varias ERICA. Numéricamente menos eventos en vacunados.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no vacunados	Riesgo con vacunados				
Riesgo de neumonía neumocócica en pacientes vacunados contra no vacunas en AR Seguimiento: Cohorte a 2 años.	La incidencia media de neumonía neumocócica es 0	MD 0,2. (-0,98 a 1,38)	-	902 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.
Incidencia de Neumonía en pacientes vacunados contra no vacunados en pacientes con AR Seguimiento: Cohorte a 2 años.	La incidencia media de neumonías totales es 0	MD 0,9. (-14,41 a 16,21)	-	902 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. Vacunación: PPV23 en AR.
Incidencia infecciones serias en pacientes con AR y APs en vacunados contra no vacunas. Seguimiento: Cohorte a 4.5 años.	La incidencia media de neumonías totales es 0	MD -1,48 (-3,12 a 0,16)	-	2485 (2 Estudios observacionales)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,d}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. El mismo estudio incluye pacientes con AR y APs los cuales se reportaron por separado. No diferencias en análisis de sensibilidad.
Incidencia Infecciones No Serias en pacientes vacunados contra no vacunas. Seguimiento: Cohorte a 2 años	La incidencia media de infecciones no serias es 0	MD 0,97 (-0,55 a 2,49)	-	2485 (2 Estudios observacionales)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,d}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. El mismo estudio incluye pacientes con AR y APs los cuales se reportaron por separado. No diferencias en análisis de sensibilidad.
Riesgo de influenza en pacientes con ERICA en vacunados contra anti-influenza vs no vacunados. Seguimiento:	365 por 1,000	62 por 1,000 (22 a 201)	RR 0.17 (0,06 a 0,55)	99 (1 estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,e}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. Vacunación: anti-influenza.
Riesgo de bronquitis en pacientes con ERICA en vacunados contra anti-influenza vs no vacunados.	231 por 1,000	42 por 1,000 (9 a 180)	RR 0.18 (0,04 a 0,78)	99 (1 estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,e}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. Vacunación: anti-influenza.
Riesgo de infecciones virales en pacientes con ERICA en vacunados contra anti-influenza vs no vacunados.	885 por 1,000	318 por 1,000 (133 a 566)	RR 0.36 (0,15 a 0,64)	99 (1 estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,e}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. Vacunación: anti-influenza.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo (GRADE)

Certeza alta: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: El efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto verdadero sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

- a. Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
- b. Nivel de evidencia acorde a estudios observacionales. Gran n de pacientes.
- c. Imprecisión en al menos dos artículos. Heterogeneidad en la población agrupada.
- d. ROB: tamaño muestral no calculado para varios desenlaces.
- e. Bajo n de pacientes.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida 23; IS: inmunosupresor; ERICA: enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes; AR: artritis reumatoidea; LES: lupus eritematoso sistémico; APs: artritis psoriásica; UTI: unidad de terapia intensiva; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; MD: diferencia media.

Resumen de los resultados:

Riesgo de infecciones en pacientes con tratamiento IS comparando vacunados contra no vacunados para ERICA (en menores de 65 años)

Paciente o población: AR, LES, APs menores de 65 años.

Intervención: Vacunas.

Comparación: No vacunas.

Desenlaces: Hospitalización.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no Vacunados <65 años	Riesgo con Vacunados < 65 años				
Riesgo de hospitalizaciones totales en pacientes vacunados contra influenza vs no vacunados en LES. Seguimiento: Cohorte a 11 años.	221 por 1,000	210 por 1,000 (188 a 234)	RR 0.95 (0,85 a 1,06)	9481 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio evaluó hospitalizaciones totales en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza en pacientes con LES.
Riesgo de hospitalizaciones por neumonía en pacientes vacunados contra influenza vs no vacunados en LES y AR Seguimiento: Cohorte a 11 años y 4 semanas	17 por 1,000	17 por 1,000 (12 a 23)	RR 0.99 (0,71 a 1,38)	13704 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Dos estudios evaluaron hospitalizaciones por neumonía en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no Vacunados <65 años	Riesgo con Vacunados < 65 años				
Riesgo de hospitalizaciones por sepsis en pacientes vacunados contra influenza vs no vacunados en LES, AR y APs Seguimiento medio: Cohorte a 11 años y 4 semanas postvacunación.	15 por 1,000	11 por 1,000 (7 a 16)	RR 0.69 (0,46 a 1,04)	13713 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Dos estudios evaluaron hospitalizaciones por sepsis en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.
Riesgo de Ingreso a UTI en pacientes vacunados contra no vacunados en LES y AR. Seguimiento: Cohorte a 11 años y 4 semana postvacunación.	19 por 1,000	15 por 1,000 (11 a 21)	RR 0.78 (0,55 a 1,11)	13705 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Dos estudios evaluaron riesgo de UTI en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.
Riesgo de muerte en pacientes vacunados contra no vacunados en LES y AR. Seguimiento: Cohorte a 11 años y 4 semanas postvacunación	10 por 1,000	8 por 1,000 (5 a 13)	RR 0.74 (0.45 a 1.22)	13725 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Dos estudios evaluaron riesgo de muerte en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.
Riesgo de hospitalizaciones por causa cardíaca en pacientes vacunados contra influenza vs no vacunados en LES, AR y APs Seguimiento medio: Cohorte a 11 años y 4 semanas post.	49 por 1,000	64 por 1,000 (53 a 76)	RR 1.30 (1.09 a 1.55)	13645 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Dos estudios evaluaron hospitalizaciones por causa cardíaca en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Un solo estudio se incluyó en esta comparación.

b. Nivel de evidencia acorde a estudios observacionales. Gran n de pacientes.

Abreviaciones:

IS: inmunosupresor; ERICA: enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes; AR: artritis reumatoidea; LES: lupus eritematoso sistémico; APs: artritis psoriásica; UTI: unidad de terapia intensiva; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; MD: diferencia media.

Resumen de los resultados:

Riesgo de infecciones en pacientes con tratamiento IS comparando vacunados contra no vacunados para ERICA (en mayores de 65 años)

Paciente o población: AR, LES, APs > de 65 años.

Intervención: Vacunas.

Comparación: No vacunas.

Desenlace: Hospitalizaciones, infecciones.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con No Vacunados > 65 años	Riesgo con Vacunados > 65 años				
Riesgo de hospitalizaciones totales en pacientes vacunados contra influenza vs no vacunados en LES. Seguimiento: Cohorte a 11 años.	380 por 1,000	304 por 1,000 (243 a 376)	RR 0.80 (0,64 a 0,99)	644 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio evaluó hospitalizaciones totales en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza en pacientes con LES.
Riesgo de hospitalizaciones por neumonía en pacientes vacunados contra influenza vs no vacunados en LES y AR. Seguimiento: Cohorte a 11 años y 4 semanas.	46 por 1,000	34 por 1,000 (25 a 46)	RR 0.73 (0,54 a 1,00)	3806 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Dos estudios evaluaron hospitalizaciones por neumonía en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.
Riesgo de hospitalizaciones por sepsis en pacientes vacunados contra influenza vs no vacunados en LES, AR y APs. Seguimiento medio: Cohorte a 11 años y 4 semanas post.	39 por 1,000	24 por 1,000 (17 a 35)	RR 0.63 (0,45 a 0,90)	3820 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Dos estudios evaluaron hospitalizaciones por sepsis en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.
Riesgo de Ingreso a UTI en pacientes vacunados contra no vacunados en LES y AR. Seguimiento: Cohorte a 11 años y 4 semana postvacunación	53 por 1,000	38 por 1,000 (29 a 51)	RR 0.72 (0,54 a 0,96)	3803 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Dos estudios evaluaron riesgo UTI en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.
Riesgo de muerte en Pacientes vacunados contra no vacunados en LES y AR. Seguimiento: Cohorte a 11 años y 4 semanas postvacunación.	42 por 1,000	21 por 1,000 (15 a 30)	RR 0.50 (0,35 a 0,72)	3844 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Dos estudios evaluaron riesgo de muerte en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.
Riesgo de hospitalizaciones por causa cardíaca en Pacientes vacunados contra influenza vs no vacunados en LES, AR y Artritis psoriásica (APs). Seguimiento medio: Cohorte a 11 años y 4 semanas post.	114 por 1,000	111 por 1,000 (93 a 134)	RR 0.98 (0,82 a 1,18)	3692 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Dos estudios evaluaron hospitalizaciones por causa cardíaca en pacientes vacunados y no vacunados contra influenza. Uno de ellos en pacientes con LES y el otro en pacientes con AR. No diferencias en análisis de sensibilidad entre ambas.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

- a. Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
- b. Nivel de evidencia acorde a estudios observacionales. Gran n de pacientes.

Abreviaciones:

IS: inmunosupresores; ERICA: enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes; AR: artritis reumatoidea; LES: lupus eritematoso sistémico; APs: artritis psoriásica; UTI: unidad de terapia intensiva; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo; MD: diferencia media.

Pregunta PICO 5

Resumen de los resultados:

Media de brotes en pacientes vacunados comparado con no vacunados para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: Vacunados.

Comparación: No vacunados.

Desenlaces: Actividad de la enfermedad.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no vacunados	Riesgo con vacunados				
Diferencia en recuento de CAD respecto al basal para vacuna anti HBV. Seguimiento: 7 meses.	La media de CAD a los 7 meses era 0	MD 0,2 (-5,95 a 6,35)	-	44 (1 estudio)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^a	Un estudio fue incluido en esta comparación. El mismo incluyó pacientes con AR que fueron vacunados para vacuna anti-HBV.
Diferencia en recuento de CAI respecto al basal para vacuna anti HBV. Seguimiento: 7 meses.	La media de CAI a los 7 meses era 0	MD -0,44 (-3,62 a 2,74)	-	44 (1 estudio)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^a	Un estudio fue incluido en esta comparación. El mismo incluyó pacientes con AR que fueron vacunados para vacuna anti HBV.
Diferencia en EVA-d respecto al basal para vacuna anti HBV. Seguimiento: 7 meses.	La media de EVA-d a los 7 meses era 0	MD -0,55 menor (-1,25 a 0,15)	-	44 (1 estudio)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^a	Un estudio fue incluido en esta comparación. El mismo incluyó pacientes con AR que fueron vacunados para vacuna anti HBV.
Diferencia en RM respecto al basal para vacuna anti HBV. Seguimiento: 7 meses.	La media de RM a los 7 meses era 0	MD -20,3 (-36,69 a -3,91)	-	44 (1 estudio)	⊗ ○ ○ ○ MUY BAJA ^{a,b}	Un estudio fue incluido en esta comparación. El mismo incluyó pacientes con AR que fueron vacunados para vacuna anti HBV.
Riesgo de brotes de la enfermedad luego de vacunación antiinfluenza en AR. Seguimiento: 30 días.	300 por 1,000	201 por 1,000 (42 a 951)	RR 0.67 (0,14 a 3,17)	20 (1 estudio)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^a	Un estudio fue incluido en esta comparación. El mismo incluyó pacientes con AR que fueron vacunados para vacuna anti-influenza.
Diferencia en DAS 28 respecto al basal luego de vacunación antiinfluenza en AR. Seguimiento: 30 días.	La media de DAS 28 a los 30 días era 0	MD -0,18 (-0,96 a 0,6)	-	20 (1 estudio)	⊗ ⊗ ○ ○ BAJA ^a	Un estudio fue incluido en esta comparación. El mismo incluyó pacientes con AR que fueron vacunados para vacuna anti-influenza.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo (GRADE)

Certeza alta: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: El efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto verdadero sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

a. Un solo estudio se incluyó en esta comparación. Bajo n de pacientes.

b. Imprecisión, IC amplios

Abreviaciones:

AR: Artritis Reumatoidea CAD: Conteo de Articulaciones Dolorosas CAI: Conteo de Articulaciones Inflamadas EVA-d: Escala Visual Análoga del Dolor RM: Rigidez Matinal HBV: Hepatitis B Virus DAS28: Disease Activity Score IC: Intervalo de confianza MD: Diferencia media; RR: Razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Riesgo de brote en pacientes vacunados comparado con no vacunados para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: Vacunados.

Comparación: No vacunados.

Desenlaces: Actividad de la enfermedad.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no vacunados	Riesgo con vacunados				
Riesgo de brotes de la enfermedad luego de vacunación anti-influenza en LES Seguimientos: 12 y 25 semanas	206 por 1,000	134 por 1,000 (45 a 393)	RR 0.65 (0,22 a 1,91)	72 (2 Estudios)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Dos estudios en pacientes con LES que fueron vacunados contra influenza fueron incluidos en esta comparación. Se evaluó brote luego de 25 semanas.
Diferencia en SLEDAI respecto al basal para vacuna anti-influenza. Seguimiento: 4- 6 semanas.	La media a delta SLEDAI a las 4 a 6 semanas post vacuna era 0	MD 0,31. (-1,13 a 1,74.)	-	72 (2 Estudios)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Dos estudios en pacientes con LES que fueron vacunados contra influenza fueron incluidos en esta comparación. Se evaluó SLEDAI luego de 25 semanas.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Nivel de evidencia acorde a estudios observacionales.

Abreviaciones:

LES: lupus eritematoso sistémico; SLEDAI: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Riesgo de brote en pacientes vacunados comparado con no vacunados para vasculitis ANCA

Paciente o población: Vasculitis ANCA.

Intervención: Vacunados.

Comparación: No vacunados.

Desenlaces: Actividad de la enfermedad.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no vacunados	Riesgo con vacunados				
Riesgo de brotes de la enfermedad luego de vacunación anti-influenza en vasculitis ANCA. Seguimiento: 30 días.	43 por 1,000	20 por 1,000 (1 a 312)	RR 0.47 (0,03 a 7,18)	72 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un estudio fue incluido en esta comparación. El mismo incluyó pacientes con vasculitis ANCA que fueron vacunados para vacuna anti-influenza.
Riesgo de aumento en título de ANCA más de 4 veces luego de vacunación anti-influenza. Seguimiento: 30 días	174 por 1,000	103 por 1,000 (30 a 344)	RR 0.59 (0,17 a 1,98)	72 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un estudio fue incluido en esta comparación. El mismo incluyó pacientes con vasculitis ANCA que fueron vacunados para vacuna anti-influenza

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Un solo estudio se incluyó en esta comparación. Bajo n de pacientes.

Abreviaciones:

IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Pregunta PICO 6

Resumen de los resultados:

Efectividad y seguridad de vacunas adyuvantadas comparado con controles para AR

Paciente o población: AR.

Intervención: DME-c+ anti-TNFα que recibieron vacuna adyuvantada.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: SC, SP, EA.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con controles	Riesgo con vacuna anti-influenza adyuvantada				
SC de vacuna anti-influenza adyuvantada en pacientes con DME-c más anti-TNFα en AR vs controles sanos. Seguimiento: 4 semanas.	538 por 1,000	668 por 1,000 (377 a 1,000)	RR 1.24 (0,70 a 2,17)	43 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio fue incluido en esta comparación donde se evalúa la SC usando vacuna antiinfluenza adyuvantada en AR vs controles.
SP de vacuna anti-influenza adyuvantada en pacientes con DME-c más anti-TNFα en AR vs controles sanos. Seguimiento: 4 semanas	846 por 1,000	863 por 1,000 (660 a 1,000)	RR 1.02 (0,78 a 1,34)	43 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio fue incluido en esta comparación donde se evalúa la SC usando vacuna antiinfluenza adyuvantada en AR vs controles.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con controles	Riesgo con vacuna anti-influenza adyuvantada				
Riesgo de EA totales de vacuna anti-Influenza adyuvantada en pacientes con DME-c más anti-TNFα en AR vs controles sanos. Seguimiento: 4 semanas.	103 por 1,000	264 por 1,000 (106 a 654)	RR 2.57 (1,03 a 6,38)	129 (1 estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación donde se evalúa la SC usando vacuna antiinfluenza adyuvantada en AR vs controles. Los EA totales en los pacientes fueron mayores que los controles, pero los EA individuales fueron similares en ambos grupos.
Riesgo de EA (reacción en sitio de inyección) de vacuna anti-influenza adyuvantada en pacientes con DME-c más anti-TNFα en AR vs controles sanos. Seguimiento: 4 semanas.	0 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 0)	RR 3.16 (0,17 a 57,18)	43 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación donde se evalúa la SC usando vacuna antiinfluenza adyuvantada en AR vs controles.
Riesgo de EA serios de vacuna anti-influenza adyuvantada en pacientes con DME-c más anti-TNFα en AR vs controles sanos. Seguimiento: 4 semanas.	154 por 1,000	266 por 1,000 (65 a 1,000)	RR 1.73 (0,42 a 7,07)	43 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación donde se evalúa la SC usando vacuna antiinfluenza adyuvantada en AR vs controles.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo (GRADE)

Certeza alta: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: El efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto verdadero sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

a. Bajo n de pacientes o eventos.

b. Imprecisión, IC amplios.

Abreviaciones:

AR: artritis reumatoidea; DME-c: drogas modificadoras de la enfermedad convencionales; Anti TNFα: anti tumor necrosis factor α; EA: eventos adversos; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Actividad de la enfermedad y seguridad de vacunas adyuvantadas comparado con controles para APs

Paciente o población: APs.

Intervención: DME-c+ anti-TNFα que recibieron vacuna adyuvantada.

Comparación: Control sano.

Desenlaces: CAI, DAS, anticuerpos y seguridad.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con no vacunados	Riesgo con vacuna anti-influenza adyuvantada				
Media de CAD respecto al basal en pacientes con APs con anti-TNF α que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 3 meses	La media CAD era 0	MD 0,32. (-1,05 a 1,69)	-	50 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación donde pacientes con APs en tratamiento con anti-TNF α fueron vacunados con anti-influenza adyuvantadas. Otro grupo no recibió la vacuna.
Media de CAI respecto al basal en pacientes con APs con anti-TNF α que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 3 meses	La media CAI era 0	MD 0 (-0,28 a 0,28.)	-	50 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación donde pacientes con APs en tratamiento con anti-TNF α fueron vacunados con anti-influenza adyuvantadas. Otro grupo no recibió la vacuna.
Media BASDAI respecto al basal en pacientes con APs con anti-TNF α que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 3 meses	La media BASDAI era 0	MD 0,53. (-0,26 a 1,32.)	-	50 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación donde pacientes con APs en tratamiento con anti-TNF α fueron vacunados con anti-influenza adyuvantadas. Otro grupo no recibió la vacuna.
Media BASFI respecto al basal en pacientes con APs con anti-TNF α que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 3 meses.	La media BASFI era 0	MD 0,88. (-0,2 a 1,96.)	-	50 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación donde pacientes con APs en tratamiento con anti-TNF α fueron vacunados con anti-influenza adyuvantadas. Otro grupo no recibió la vacuna.
Media MASES respecto al basal en pacientes con APs con anti-TNF α que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 3 meses.	La media MASES era 0	MD -0,16 (-0,61 a 0,29.)	-	50 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación donde pacientes con APs en tratamiento con anti-TNF α fueron vacunados con anti-influenza adyuvantadas. Otro grupo no recibió la vacuna.
Media HAQ respecto al basal en pacientes con APs con anti-TNF α que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 3 meses.	La media HAQ era 0	MD 0,29. (-0,01 a 0,59.)	-	50 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación donde pacientes con APs en tratamiento con anti-TNF α fueron vacunados con anti-influenza adyuvantadas. Otro grupo no recibió la vacuna.
Riesgo de EA en pacientes con APs con anti-TNF α que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 3 meses.	80 por 1,000	200 por 1,000 (42 a 936)	RR 2.50 (0,53 a 11,70)	50 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación donde pacientes con APs en tratamiento con anti-TNF α fueron vacunados con anti-influenza adyuvantadas. Otro grupo no recibió la vacuna.
Riesgo de EA (reacción en sitio de inyección) en pacientes con APs con anti-TNF α que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 3 meses.	0 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 0)	RR 7.00 (0,38 a 128,87)	50 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación donde pacientes con APs en tratamiento con anti-TNF α fueron vacunados con anti-influenza adyuvantadas. Otro grupo no recibió la vacuna.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

- a. Un solo estudio incluido
- b. Bajo n de pacientes o eventos. Resto de evaluación acorde a estudios observacionales.

Abreviaciones:

APs: artritis psoriásica; CAD: conteo de articulaciones dolorosas; CAI: conteo de articulaciones inflamadas; DAS: Disease

Activity Score; DME-c: drogas modificadoras de la enfermedad convencionales; Anti TNF α : anti tumor necrosis factor α ; EA: eventos adversos; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI: Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; HAQ: Health Assessment Questionnaire; IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Actividad de enfermedad y riesgo de aumento de anticuerpos recibiendo vacuna adyuvantada y no adyuvantada comparado con PBO para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: Vacuna adyuvantada vs PBO.

Comparación: PBO.

Desenlaces: SLEDAI-2K y anticuerpos.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo con vacuna adyuvantada y no adyuvantada				
Media SLEDAI-2K respecto al basal en pacientes con LES que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 3 meses.	La media SLEDAI-2K era 0	MD -0,28 (-1,4 a 0,84)	-	136 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Riesgo de aumentar producción de FR en pacientes con LES que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 3 meses.	281 por 1,000	157 por 1,000 (87 a 281)	RR 0.56 (0.31 a 1.00)	178 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Riesgo de aumentar producción de anti-DNA en pacientes con LES que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 3 meses.	340 por 1,000	340 por 1,000 (211 a 551)	RR 1.00 (0.62 a 1.62)	141 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Riesgo de aumentar producción de anti-La en pacientes con LES que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 3 meses.	141 por 1,000	161 por 1,000 (82 a 319)	RR 1.14 (0,58 a 2,26)	185 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Riesgo de aumentar producción de anti-RNP en pacientes con LES que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 3 meses.	261 por 1,000	258 por 1,000 (159 a 420)	RR 0.99 (0,61 a 1,61)	185 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación. 60% de los pacientes usaban esteroides y/o IS.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo con vacuna adyuvantada y no adyuvantada				
Riesgo de aumentar producción de anti-Jo1 en pacientes con LES que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 3 meses.	22 por 1,000	43 por 1,000 (8 a 229)	RR 1.94 (0,36 a 10,31)	183 (1 estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación. 60% de los pacientes usaban esteroides y/o IS.
Riesgo de aumentar producción de anti-ANA en pacientes con LES que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 3 meses.	737 por 1,000	796 por 1,000 (678 a 928)	RR 1.08 (0,92 a 1,26)	187 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación. 60% de los pacientes usaban esteroides y/o IS.
Riesgo de aumentar producción de anti-Ro en pacientes con LES que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 3 meses.	359 por 1,000	484 por 1,000 (341 a 685)	RR 1.35 (0,95 a 1,91)	183 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación. 60% de los pacientes usaban esteroides y/o IS.
Riesgo de aumentar producción de anti-Sm en pacientes con LES que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 3 meses.	141 por 1,000	107 por 1,000 (49 a 233)	RR 0.76 (0,35 a 1,65)	185 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación. 60% de los pacientes usaban esteroides y/o IS.
Riesgo de aumentar producción de anti-Scl-70 en pacientes con LES que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 3 meses.	0 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 0)	RR 2.90 (0,12 a 70,37)	183 (1 estudio observacional)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación. 60% de los pacientes usaban esteroides y/o IS.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

- a. Un solo estudio incluido.
- b. Bajo n de pacientes o eventos. Se analizaron juntos los pacientes que recibieron vacuna adyuvantada y no adyuvantada.
- c. Imprecisión. Amplios IC.

Abreviaciones:

LES: lupus eritematoso sistémico; PBO: placebo; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2K; IS: inmunosupresores; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo MD: diferencia media.

Resumen de los resultados:

Actividad de enfermedad y riesgo de aumento de anticuerpos recibiendo vacuna adyuvantada comparado con PBO para ERICA

Paciente o población: ERICA.

Intervención: Vacuna adyuvantada vs PBO.

Comparación: PBO.

Desenlaces: Medidas de actividad de enfermedad para APs, AR y vasculitis y anticuerpos.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo con vacuna con adyuvante				
Media de DAS-28 PCR respecto al basal en pacientes con AR que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 4 semanas.	La media DAS28 PCR era 0	MD -0,02 (-0,36 a 0,32)	-	155 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Media de RADAI respecto al basal en pacientes con AR que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 4 semanas.	La media RADAI era 0	MD 0,37 (-0,36 a 1,1.)	-	146 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Media de BASDAI respecto al basal en pacientes con EsPax que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 4 semanas.	La media BASDAI era 0	MD 1,54 (0,31 a 2,77)	-	48 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Media de DAS-28 PCR respecto al basal en pacientes con APs que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 4 semanas	La media DAS28 PCR era 0	MD 0,32 (-0,24 a 0,88)	-	26 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Media de HAQ respecto al basal en pacientes con AR que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 4 semanas.	La media HAQ era 0	MD 0 (-0,39 a 0,39)	-	32 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a,b}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Media de BVAS respecto al basal en pacientes con vasculitis ANCA que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada vs pacientes no vacunados. Seguimiento: 4 semanas.	La media BVAS era 0	MD 0 (-1,08 a 1,08)	-	18 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Un solo estudio incluido.

b. Bajo n de pacientes o eventos. Se analizaron juntos los pacientes que recibieron vacuna adyuvantada y no adyuvantada.

Abreviaciones:

ERICA: enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes; PBO: placebo; EsPax: espondiloartritis axial; APs: artritis psoriásica; AR: artritis reumatoidea; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; DAS: Disease Activity Score; PCR: proteína C reactiva; HAQ: Health Assessment Questionnaire; BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score; RADAI: Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; IC: intervalo de confianza; MD: diferencia media.

Resumen de los resultados:

Efectividad al tratamiento de enfermedad de base pre y postvacuna adyuvantada comparado con PBO para ERICA

Paciente o población: ERICA.

Intervención: Vacuna adyuvantada.

Comparación: PBO.

Desenlace: Efectividad.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo pre vacuna adyuvantada	Riesgo post vacuna adyuvantada				
Diferencia media de respuesta pre y post vacuna en pacientes con AR con anti-TNFα que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 4 semanas.	La media con PBO era 0	MD -174 (-6752,01 a 6404,01)	-	136 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Diferencia media de respuesta pre y post vacuna en pacientes con AR con RTX que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 4 semanas.	La media PBO era 0	MD -72,6 (-7352,41 a 7207,21)	-	44 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Diferencia media de respuesta pre y post vacuna en pacientes con AR con esteroides < 10 mg/día que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 4 semanas.	La media corticoides <10 mg/día era 0	MD -131,2 (-6290,79 a 6028,39)	-	92 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.
Diferencia media de respuesta pre y post vacuna en pacientes con AR con esteroides > 10 mg/día que fueron vacunados con anti-influenza adyuvantada. Seguimiento: 4 semanas.	La media corticoides >10 mg/día era 0	MD 365,3 menor (39038,38 menor a 38307,78 más alto.)	-	42 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a,b,c}	Un solo estudio se incluyó en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Un solo estudio incluido.

b. Bajo n de pacientes o eventos. Se analizaron juntos los pacientes que recibieron vacuna adyuvantada y no adyuvantada.

c. Imprecisión. Amplios IC.

Abreviaciones:

ERICA: enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes; PBO: placebo; AR: artritis reumatoidea; RTX: rituximab; Anti TNFα: anti tumor necrosis factor α; CI: intervalo de confianza; MD: diferencia media.

Pregunta PICO 7

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con CTC (sin otro IS) comparado con controles sanos para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: CTC.

Comparación: Controles sanos.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo con CTC solo en LES				
SC vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona < a 5 mg/día) Seguimiento: 24 semanas	800 por 1,000	704 por 1,000 (472 a 1,000)	RR 0.88 (0,59 a 1,31)	32 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.
SP vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona < a 5 mg/día) Seguimiento: 24 semanas	800 por 1,000	704 por 1,000 (472 a 1,000)	RR 0.88 (0,59 a 1,31)	32 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.
SC vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona > a 20 mg/día). Seguimiento: 21 días.	800 por 1,000	536 por 1,000 (432 a 672)	RR 0.67 (0,54 a 0,84)	246 (1 estudio observacional)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^{a, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.
SP vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona > a 20 mg/día). Seguimiento: 21 días.	841 por 1,000	631 por 1,000 (522 a 757)	RR 0.75 (0,62 a 0,90)	246 (1 estudio observacional)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^{a, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo (GRADE)

Certeza alta: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: El efecto verdadero puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto verdadero sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace.

b. Bajo número de pacientes.

c. Gradiente dosis respuesta (aumenta).

Abreviaciones:

IS: Inmunosupresor; CTC: corticoesteroides; LES: lupus eritematoso sistémico; SC: seroconversión; SP: seroprotección IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con CTC más IS comparado con controles sanos para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: CTC + IS.

Comparación: Controles sanos.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control sano	Riesgo con CTC + IS en LES				
SC vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona < a 5 mg/día). Seguimiento: 24 semanas.	800 por 1,000	760 por 1,000 (536 a 1,000)	RR 0.95 (0,67 a 1,35)	36 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.
SP vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona < a 5 mg/día). Seguimiento: 24 semanas.	800 por 1,000	760 por 1,000 (536 a 1,000)	RR 0.95 (0,67 a 1,35)	36 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.
SC vacuna anti-influenza y anti-HPV en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona 5-10 mg/día). Seguimiento promedio: 21 días.	746 por 1,000	560 por 1,000 (485 a 642)	RR 0.75 (0,65 a 0,86)	417 (4 Estudios observacionales)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^c	Cuatro estudios fueron incluidos en esta comparación. Dos de ellos evaluaron vacunación anti-influenza y los otros vacuna anti-HPV en pacientes LES recibiendo dosis de prednisona equivalentes a 5-10 mg/día. No hubo diferencias en análisis de sensibilidad.
SP vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona 5-10 mg/día). Seguimiento: 21 días.	921 por 1,000	727 por 1,000 (645 a 820)	RR 0.79 (0,70 a 0,89)	217 (2 Estudios observacionales)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^c	Dos estudios para vacuna antiinfluenza evaluaron esta comparación.
SC vacuna anti-influenza en LES con esteroides (dosis equivalentes a prednisona 10-15 mg/día) Seguimiento: 21 días	741 por 1,000	578 por 1,000 (415 a 800)	RR 0.78 (0,56 a 1,08)	74 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.
SP vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona 10-15 mg/día) Seguimiento: 21 días	852 por 1,000	699 por 1,000 (554 a 894)	RR 0.82 (0,65 a 1,05)	74 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.
SC vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona > a 20 mg/día) Seguimiento: 21 días	800 por 1,000	512 por 1,000 (408 a 648)	RR 0.64 (0,51 a 0,81)	246 (1 estudio observacional)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^{a, c}	Un estudio para vacuna antiinfluenza evaluó esta comparación.
SP vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona > a 20 mg/día) Seguimiento: 21 días	841 por 1,000	606 por 1,000 (496 a 732)	RR 0.72 (0,59 a 0,87)	246 (1 estudio observacional)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^{a, c}	Un estudio para vacuna antiinfluenza evaluó esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

- Un solo estudio evalúa este desenlace.
- Bajo número de pacientes.
- Gradiente dosis respuesta (aumenta).

Abreviaciones:

IS: Inmunosupresor; CTC: corticoesteroides; LES: lupus eritematoso sistémico; SC: seroconversión; SP: seroprotección; Anti HPV: anti virus de papiloma humano; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Eventos adversos a la vacuna en pacientes recibiendo CTC comparado con controles para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: CTC.

Comparación: Controles.

Desenlaces: EA a la vacuna.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo con SAE				
Reacciones locales a la vacuna anti-influenza en LES con CTC. Seguimiento: 21 días.	176 por 1,000	86 por 1,000 (55 a 134)	RR 0.49 (0,31 a 0,76)	725 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.
Reacciones sistémicas a la vacuna anti-influenza en LES con CTC. Seguimiento: 21 días.	276 por 1,000	185 por 1,000 (133 a 252)	RR 0.67 (0,48 a 0,91)	725 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

- Un solo estudio evalúa este desenlace.

Abreviaciones:

EA: eventos adversos; SAE: eventos adversos serios; CTC: corticoesteroides; PBO: placebo; LES: lupus eritematoso sistémico; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con CTC solo comparado con PBO para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: CTC.

Comparación: PBO.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con PBO	Riesgo con CTC solo en LES				
SC vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona > a 20 mg/día). Seguimiento: 21 días.	720 por 1,000	540 por 1,000 (418 a 691)	RR 0.75 (0,58 a 0,96)	151 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un estudio para vacuna anti-influenza evaluó esta comparación.
SP vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona > a 20 mg/día). Seguimiento: 21 días.	747 por 1,000	635 por 1,000 (508 a 784)	RR 0.85 (0,68 a 1,05)	151 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un estudio para vacuna anti-influenza evaluó esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace.

Abreviaciones:

CTC: corticoesteroides; LES: lupus eritematoso sistémico; PBO: placebo; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con CTC solo comparado con CTC + HCQ para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: CTC.

Comparación: CTC +HCQ.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con CTC+HCQ	Riesgo con Efectividad_ LES CTC solo				
SC vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona > a 20 mg/día). Seguimiento: 21 días.	714 por 1,000	543 por 1,000 (364 a 800)	RR 0.76 (0,51 a 1,12)	90 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un estudio para vacuna anti-influenza evaluó esta comparación.
SP vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona > a 20 mg/día). Seguimiento: 21 días.	714 por 1,000	629 por 1,000 (436 a 914)	RR 0.88 (0,61 a 1,28)	90 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un estudio para vacuna anti-influenza evaluó esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace.

Abreviaciones:

HCQ: hidroxicloroquina; CTC: corticoesteroides; LES: lupus eritematoso sistémico; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con CTC solo comparado con CTC +otro IS para LES

Paciente o población: LES.

Intervención: CTC.

Comparación: CTC +IS.

Desenlaces: SC, SP, IS.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con CTC+ otro IS	Riesgo con CTC solo en LES				
SC vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a prednisona > a 20 mg/día). Seguimiento: 21 días.	513 por 1,000	539 por 1,000 (400 a 729)	RR 1.05 (0,78 a 1,42)	152 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un estudio para vacuna anti-influenza evaluó esta comparación. Dentro de los IS los pacientes tenían AZA, MTX o MMF.
SP vacuna anti-influenza en LES con CTC (dosis equivalentes a Prednisona > a 20 mg/día). Seguimiento: 21 días.	605 por 1,000	629 por 1,000 (490 a 811)	RR 1.04 (0,81 a 1,34)	152 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un estudio para vacuna anti-influenza evaluó esta comparación. Dentro de los IS los pacientes tenían AZA, MTX o MMF.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace.

Abreviaciones:

CTC: corticoesteroides; IS: inmunosupresor; LES: lupus eritematoso sistémico; SC: seroconversión; SP: seroprotección; AZA: azatioprina; MTX: metotrexate; MMF: micofenolato mofetil; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Eficacia/Efectividad de vacunas en pacientes en tratamiento con CTC más otro IS comparado con IS sin CTC para artritis AR

Paciente o población: AR.

Intervención: CTC.

Comparación: CTC +IS.

Desenlaces: SC, SP, IS.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con IS solo	Riesgo con CTC más otro IS				
EFICACIA SC vacuna anti-influenza y PPV23 en AR con CTC (dosis equivalentes a prednisona 5-10 mg/día). Seguimiento promedio: 4 semanas.	539 por 1,000	626 por 1,000 (475 a 825)	RR 1.16 (0,88 a 1,53)	138 (2 comparaciones de 1 Estudio aleatorizado)	⊗⊗⊗○ MODERADA ^a	Un solo EC que evaluó la eficacia de la vacuna anti-influenza y PPV23 en pacientes que recibían anti-TNFα fue incluido en esta comparación.
EFFECTIVIDAD SC vacuna anti-influenza en AR con CTC (dosis equivalentes a prednisona 5-10 mg/día). Seguimiento: 6 semanas.	409 por 1,000	397 por 1,000 (221 a 601)	RR 0.97 (0,54 a 1,47)	92 (1 estudio observacional)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un estudio para vacuna anti-influenza evaluó esta comparación. Los IS eran anti-TNFα o DME-c obteniendo similares tasas de SC entre ellos más CTC.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida Valente 23; AR: artritis reumatoidea; CTC: corticoesteroides; IS: inmunosupresores; SC: seroconversión; SP: seroprotección; Anti TNF α : anti tumor necrosis factor α ; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Pregunta PICO 9

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes que la reciben previo al inicio de tratamiento con DME-c comparado con vacuna post tratamiento con DME-c en AR

Paciente o población: AR.

Intervención: vacuna pre DME-c.

Comparación: vacuna post DME-c.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo pre MTX	Riesgo post-MTX				
SC de vacuna PPV23 pre DME-c vs post DME-c en mayores de 60 años. Seguimiento: 6 semanas.	600 por 1,000	750 por 1,000 (438 a 918)	RR 1.25 (0,73 a 1,53)	20 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. Se incluyeron pacientes que recibían MTX y otros que no. Análisis de subgrupo por edad.
SC de vacuna PPV23 pre DME-c vs post DME-c en menores de 50 años. Seguimiento: 6 semanas.	750 por 1,000	600 por 1,000 (277 a 855)	RR 0.80 (0,37 a 1,14)	20 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. Análisis de subgrupo por edad.
SP de vacuna PPV23 pre DME-c vs post DME-c en mayores de 60 años. Seguimiento: 6 semanas.	600 por 1,000	750 por 1,000 (486 a 1,000)	RR 1.25 (0,81 a 1,94)	20 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. Análisis de subgrupo por edad.
SP de vacuna PPV23 pre DME-c vs post DME-c en mayores de 60 años. Seguimiento: 6 semanas.	500 por 1,000	800 por 1,000 (490 a 1,000)	RR 1.60 (0,98 a 2,61)	20 (1 estudio)	⊗○○○ MUY BAJA ^{a, b, c}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación. Análisis de subgrupo por edad.
SC total de vacuna PPV23 pre DME-c vs post DME-c. Seguimiento: 6 semanas.	675 por 1,000	675 por 1,000 (446 a 844)	RR 1.00 (0,66 a 1,25)	40 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.
SP total de vacuna PPV23 pre DME-c vs post DME-c. Seguimiento: 6 semanas.	550 por 1,000	776 por 1,000 (561 a 1,000)	RR 1.41 (1,02 a 1,95)	40 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un solo estudio fue incluido en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Grados de evidencia del Grupo de Trabajo (GRADE)

Certeza alta: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se aproxima al de la estimación del efecto.

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.

Certeza baja: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Explicaciones

a. Un solo estudio evalúa este desenlace.

b. Bajo n de pacientes.

c. N no calculado para comparación.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida Valente 23; MTX: metotrexato; AR: artritis reumatoidea; DME-c: droga modificadora de la enfermedad convencional; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.

Resumen de los resultados:

Efectividad de vacunas en pacientes que la reciben previo al inicio de tratamiento con BEL comparado con vacuna post tratamiento con en LES

Paciente o población: LES.

Intervención: vacuna pre BEL.

Comparación: vacuna post BEL.

Desenlaces: SC, SP.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo pre BEL	Riesgo post BEL				
SC de vacuna PPV23 pre BEL vs post BEL. Seguimiento: 4 semanas.	976 por 1,000	966 por 1,000 (663 a 995)	RR 0.99 (0,68 a 1,02)	74 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un EC de pacientes con LES quienes recibían vacuna PPV23 4 semanas antes de BEL o bien 24 semanas antes del inicio del tratamiento fue incluido en esta comparación.
SP de vacuna PPV23 pre BEL vs post BEL. Seguimiento: 4 semanas.	707 por 1,000	1000 por 1,000 (509 a 1,000)	RR 1.54 (0,72 a 3,31)	148 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un EC de pacientes con LES quienes recibían vacuna PPV23 4 semanas antes de BEL o bien 24 semanas antes del inicio del tratamiento fue incluido en esta comparación.
SP >12/23 serotipos de vacuna PPV23 pre BEL vs post BEL. Seguimiento: 4 semanas.	780 por 1,000	820 por 1,000 (585 a 937)	RR 1.05 (0,75 a 1,20)	74 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un EC de pacientes con LES quienes recibían vacuna PPV23 4 semanas antes de BEL o bien 24 semanas antes del inicio del tratamiento fue incluido en esta comparación.
SP >16/23 serotipos de vacuna PPV23 pre BEL vs post BEL. Seguimiento: 4 semanas.	634 por 1,000	755 por 1,000 (533 a 894)	RR 1.19 (0,84 a 1,41)	74 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un EC de pacientes con LES quienes recibían vacuna PPV23 4 semanas antes de BEL o bien 24 semanas antes del inicio del tratamiento fue incluido en esta comparación.
SC según tratamiento basal de vacuna PPV23 pre BEL vs post BEL. Seguimiento: 4 semanas.	770 por 1,000	778 por 1,000 (739 a 793)	RR 1.01 (0,96 a 1,03)	183 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un EC de pacientes con LES quienes recibían vacuna PPV23 4 semanas antes de BEL o bien 24 semanas antes del inicio del tratamiento fue incluido en esta comparación.

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% IC)		Efecto relativo (95% IC)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo pre BEL	Riesgo post BEL				
SC según tratamiento basal (usando IS) de vacuna PPV23 pre BEL vs post BEL. Seguimiento: 4 semanas.	722 por 1,000	708 por 1,000 (354 a 910)	RR 0.98 (0,49 a 1,26)	35 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un EC de pacientes con LES quienes recibían vacuna PPV23 4 semanas antes de BEL o bien 24 semanas antes del inicio del tratamiento fue incluido en esta comparación.
SC según tratamiento basal (antimaláricos) de vacuna PPV23 pre BEL vs post BEL. Seguimiento: 4 semanas.	757 por 1,000	855 por 1,000 (605 a 954)	RR 1.13 (0,80 a 1,26)	64 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^a	Un EC de pacientes con LES quienes recibían vacuna PPV23 4 semanas antes de BEL o bien 24 semanas antes del inicio del tratamiento fue incluido en esta comparación.
SC según tratamiento basal (sin antimaláricos) de vacuna PPV23 pre BEL vs post BEL. Seguimiento: 4 semanas.	1,000 por 1,000	1000 por 1,000 (1,000 a 1,000)	RR 1 (1 a 1)	10 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un EC de pacientes con LES quienes recibían vacuna PPV23 4 semanas antes de BEL o bien 24 semanas antes del inicio del tratamiento fue incluido en esta comparación.
SC según tratamiento basal (PDN<7.5 mg/ día) de vacuna PPV23 pre BEL vs post BEL. Seguimiento: 4 semanas.	773 por 1,000	773 por 1,000 (448 a 935)	RR 1.00 (0,58 a 1,21)	44 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un EC de pacientes con LES quienes recibían vacuna PPV 23 4 semanas antes de BEL o bien 24 semanas antes del inicio del tratamiento fue incluido en esta comparación.
SC según tratamiento basal (PDN>7.5 mg/ día) de vacuna PPV 23 pre BEL vs post BEL. Seguimiento: 4 semanas.	789 por 1,000	908 por 1,000 (497 a 987)	RR 1.15 (0,63 a 1,25)	30 (1 estudio)	⊗⊗○○ BAJA ^{a, b}	Un EC de pacientes con LES quienes recibían vacuna PPV 23 4 semanas antes de BEL o bien 24 semanas antes del inicio del tratamiento fue incluido en esta comparación.

El riesgo en el grupo de intervención (y su IC del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su IC del 95%).

Explicaciones

- a. Un solo estudio evalúa este desenlace.
- b. Bajo n de pacientes.

Abreviaciones:

PPV23: antineumocócica polisacárida Valente 23; BEL: belimumab; LES: lupus eritematoso sistémico; EC: ensayo clínico; SC: seroconversión; SP: seroprotección; IC: intervalo de confianza; RR: razón de riesgo.