

## Artículo original

### Estatus de vacunación contra influenza, neumococo y herpes zóster en pacientes con artritis reumatoide y espondiloartritis

#### *Vaccination status against influenza, pneumococcus, and herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and spondyloarthritis*

Florencia Valdez Donelli, Tatiana Barbich, Alejandro Ezquer, Andrea Bravo, Carla Lalloppizzo, Camila Reyes Gómez, Emilce Schneeberger, Gustavo Citera

#### RESUMEN

<sup>1</sup> Instituto de Rehabilitación Psicofísica, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Palabras clave:** vacunación; herpes zóster; artritis reumatoide; espondiloartritis.

Revista Argentina de Reumatología 2024; Vol. 35 (55-64)

**Contacto de la autora:** Florencia Valdez Donelli

E-mail: flor.valdone@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 6/5/2024

Fecha de trabajo aceptado: 3/9/2024

**Conflictos de interés:** los autores declaran que no presentan conflictos de interés.

**Introducción:** la vacunación previene infecciones al mejorar la inmunidad.

**Objetivos:** evaluar la prevalencia de cobertura de vacunación antigripal, anti-neumocócica y contra el herpes zóster (HZ) en una cohorte de pacientes con artritis reumatoide (AR) y espondiloartritis (EspA), y estimar la prevalencia de episodios de HZ y sus complicaciones.

**Materiales y métodos:** estudio observacional retrospectivo de corte transversal, realizado de marzo a julio de 2023 en un único centro. Se incluyeron pacientes consecutivos con diagnóstico de AR según criterios ACR-EULAR 2010 y pacientes con EspA según criterios CASPAR para APs o ASAS 2009 para EspA axial. Se consignaron datos sobre vacunación (antigripal, antineumocócica y contra el HZ) y antecedentes de infección de virus varicela zóster (VVZ) y HZ.

**Resultados:** se incluyeron 90 pacientes. El 81,1% refirió antecedentes de infección por VVZ y el 22,2% por HZ. El 88,9% recibió al menos una dosis de la vacuna antigripal; el 82,2% recibió una dosis con PCV13 y el 58,9% con PPSV23. Ningún paciente se encontraba vacunado contra el HZ (el 100% por falta de indicación). Aquellos pacientes que habían recibido la vacuna antigripal por 5 años consecutivos y PPSV23 fueron más frecuentemente mujeres y de mayor edad.

**Conclusiones:** pertenecer al sexo femenino y tener mayor edad se asociaron significativamente a mayor vacunación antigripal y PPSV23. La prevalencia de HZ fue similar a la población general y la vacunación fue nula.

#### ABSTRACT

**Introduction:** vaccination prevents infections by improving immunity.

**Objectives:** to evaluate the prevalence of influenza, pneumococcal, and herpes zoster (HZ) vaccination coverage in a cohort of patients with RA and SpA, and to estimate the prevalence of HZ episodes and their complications.

**Materials and methods:** a retrospective, cross-sectional observational study was conducted from March to July 2023 at a single center. Consecutive patients with a diagnosis of RA according to ACR-EULAR 2010 criteria and patients with SpA according to CASPAR criteria for PsA or ASAS 2009 for axial SpA were included. Data on vaccination (influenza, pneumococcal and HZ) and history of varicella zoster virus (VZV) and HZ infection were recorded.

**Key words:** vaccination; herpes zoster; rheumatoid arthritis; spondyloarthritis.

**Results:** 90 patients were included. 81.1% reported a history of VZV infection and 22.2 of HZ infection. 88.9% received at least one dose of influenza vaccine. 82.2% received a dose with PCV13 and 58.9% with PPSV23. No patient was vaccinated against HZ (in 100% of cases due to lack of indication). Those patients who had received the influenza vaccine for 5 consecutive years and the PPSV23 vaccine were more frequently women of older age.

**Conclusions:** being female and being older were significantly associated with greater vaccination coverage for influenza and PPSV23. The prevalence of HZ was similar to the general population and no patient had received vaccination for HZ.

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedades reumáticas, particularmente las de origen autoinmune como la artritis reumatoide (AR) y las espondiloartritis (EspA), presentan mayor riesgo de desarrollar ciertas infecciones inmunoprevenibles como influenza, neumonía y herpes zóster (HZ)<sup>1-5</sup>. El HZ es causado por la reactivación del virus latente de la varicela zóster (VVZ), agente causante de la varicela. Aproximadamente del 20 al 30% de la población general desarrollará HZ durante su vida; el riesgo aumenta con la edad por la disminución de la inmunidad celular contra el VVZ<sup>6-8</sup>.

El HZ típicamente se presenta como una erupción cutánea vesicular monodermatómica dolorosa, aunque puede ocurrir una enfermedad diseminada. La complicación más frecuente es la neuralgia posherpética (NPH), que ocurre en aproximadamente el 30% de las personas con HZ<sup>9-10</sup>.

El aumento del riesgo para desarrollar estas infecciones se ha atribuido a la enfermedad subyacente, a las comorbilidades y a las terapias inmunosupresoras que utilizan estos pacientes, como las drogas modificadoras de la enfermedad sintéticas convencionales (DME-sc), biológicas (-b), sintéticas dirigidas (-sd) y los glucocorticoides<sup>11-20</sup>.

La vacunación previene las infecciones al inducir y/o mejorar la inmunidad. En la actualidad existen recomendaciones de diversas guías de práctica clínica, como las del *American College of Rheumatology* (ACR), de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y de la Sociedad Argentina de Reumatología (SAR) en conjunto con la Sociedad Argentina de Infectología (SAR/SADI) para la vacunación de pacientes con este tipo de enfermedades<sup>20-23</sup>.

En 2011 el Ministerio de Salud de la Nación incorporó la vacuna antigripal al Calendario Nacional de Vacunación destinada a la población con mayor riesgo de morbimortalidad. La

vacuna antigripal disponible en la Argentina es una vacuna a virus inactivados. Según las guías actuales, debe administrarse anualmente en otoño, idealmente antes del inicio de la circulación viral<sup>24</sup>.

En relación a la vacuna de la neumonía, actualmente están disponibles tres vacunas: la antineumocócica conjugada 13-valente (PCV13), la antineumocócica polisacárida 23-valente (PPSV23) y recientemente se incorporó la antineumocócica conjugada 20 valente<sup>21-24</sup>.

Respecto de la vacunación contra el HZ, existen dos vacunas. La Zostavax es una vacuna a virus vivos atenuados de VVZ cepa Oka/Merck. Se encuentra formalmente contraindicada en pacientes inmunocomprometidos, que cursan una enfermedad aguda, y en embarazadas. En el estudio ZEST (estudio de eficacia y seguridad de ZOSTAVAX) se observó que la vacuna redujo significativamente la incidencia de HZ en el 70% de los adultos de 50 a 59 años. Esta vacuna no se encuentra disponible en Argentina desde 2022<sup>25-26</sup>. Por su parte, la vacuna Shingrix, recombinante e inactivada, disponible en Argentina desde marzo de 2023, surge de la combinación de un antígeno de superficie viral llamado glicoproteína E y un adyuvante conocido como AS01B. El esquema es de dos dosis separadas por un intervalo de entre 2 y 6 meses administradas por vía intramuscular. Está indicada para su uso en la población general a partir de los 50 años de edad y a partir de los 18 años en huéspedes inmunocomprometidos. Se demostró una eficacia contra el HZ mayor del 90% en todos los grupos de edad, incluso una eficacia sostenida durante un período de seguimiento de 10 años. La vacuna también redujo la incidencia global de la NPH. Además de su alta inmunogenicidad, puede usarse en personas con inmunocompromiso, población con mayor riesgo de presentar HZ<sup>27-30</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia de cobertura de la vacunación antigripal,

antineumocócica y contra el HZ en una cohorte de pacientes con AR y EspA, y estimar la prevalencia de episodios de HZ y sus complicaciones.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de corte transversal. Se analizaron pacientes consecutivos  $\geq 18$  años con diagnóstico de AR según criterios ACR-EULAR 2010, pacientes con EspA axial (ax) según criterios del *Assessment of SpondyloArthritis international Society* 2009 (ASAS 2009) y aquellos con artritis psoriásica (APs) según la *Classification criteria for Psoriatic ARthritis* (CASPAR) seguidos de forma ambulatoria en el Instituto de Rehabilitación Psicofísica (IREP). El período de reclutamiento fue de marzo de 2023 a julio de 2023<sup>31-34</sup>.

Se consignaron datos sociodemográficos como edad, sexo, etnia (caucásica, mestiza, amerindia, asiática, afroamericana o desconocida), escolaridad (en años), cobertura social (obra social, prepaga o sin cobertura social), ocupación/tipo de ocupación (universitario, técnico, empleado, obrero especializado u obrero no especializado) y causa de desocupación (jubilado/pensionado, causa social o debido a la enfermedad de base). Se evaluaron comorbilidades: infarto agudo de miocardio (IAM), hipertensión arterial (HTA), insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, accidente cerebrovascular, hipertensión pulmonar, tabaquismo actual o pasado, alcoholismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, problemas gastrointestinales (úlceras pépticas u otros), diabetes, cáncer, infecciones u otras.

Se consignaron características de la enfermedad de base como tiempo de evolución y otras características de la enfermedad. En pacientes con AR se registró la presencia de seropositividad para factor reumatoideo y anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados, nódulos, erosiones radiográficas, enfermedad pulmonar intersticial y vasculitis. En el caso de pacientes con EspAax y APs se consignó positividad para HLA-B27, antecedente de psoriasis, uveítis, dactilitis, entesitis y enfermedad inflamatoria intestinal.

Se recabaron datos sobre la vacunación antigripal (trivalente y/o cuadrivalente), antineumocócica (PCV13 y/o PPSV23) y contra el HZ (Zostavax o Shingrix), esquema recibido, y fecha y médico especialista que realizó la indicación (reumatólogo, clínico, infectólogo u otro). Se consideró el cumplimiento de la dosis anual hasta 5

años previos del momento de la evaluación. Además, se registró el motivo en caso de no haber sido vacunado (decisión del paciente, falta de indicación por el médico, contraindicación a algún componente de la vacuna, falta de acceso u otro). Se interrogó a los pacientes acerca de su estado vacunal, y se corroboró en su historia clínica electrónica y/o carnet de vacunación.

También se les preguntó sobre los antecedentes de varicela y de HZ, número de episodios de HZ, fecha del/los evento/s, forma clínica (monodermatoma, multidermatoma o diseminada), localización (torácico, miembros superiores, miembros inferiores, región trigeminal, oftálmico, genital, sacro o visceral), tiempo de demora de diagnóstico, tiempo de duración (en días), tratamiento farmacológico específico para el HZ (AINEs, glucocorticoides, antivirales, aciclovir tópico, endovenoso u oral, valaciclovir, ganciclovir, otro), terapia alternativa (tinta china, hierbas, otras), severidad del evento (leve, moderado, grave), complicaciones (NPH, sobreinfección, otras), duración de la complicación, tratamiento crónico para la misma y tratamientos recibidos al momento de la infección por HZ (prednisona o equivalencia  $< 10$  mg/día; DME-sc como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiclороquina; DME-b incluyendo agentes inhibidores de factor de necrosis tumoral [iTNF], rituximab, abatacept, inhibidores de interleuquina [IL-6: tocilizumab y sarilumab], inhibidores de IL-17 [secukinumab, ixekizumab], inhibidores de IL-23 [guselkumab y risankizumab], inhibidores de IL-12/23 [ustekinumab] y DME-sd [tofacitinib, baricitinib y upadacitinib]).

Para el análisis de datos se realizó estadística descriptiva, las variables continuas se expresaron en media ( $\bar{X}$ ) y desvío estándar (DE) o en mediana (m) y rango intercuartílico (RIC) según su distribución, y las variables categóricas en frecuencia y porcentaje. Las comparaciones de las variables continuas se realizaron mediante test de Student, y la comparación de las variables categóricas por test de chi-cuadrado o test exacto de Fisher.

Este estudio fue aprobado por un Comité de Ética independiente y se llevó a cabo en concordancia con las guías de Buenas Prácticas Clínicas, el Consejo Internacional de Armonización y con los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki, la ley 3301/09 y las guías del comité de ética local. Todos los pacien-

tes fueron debidamente informados y firmaron el correspondiente consentimiento informado previamente a su inclusión. Los datos personales de los pacientes se trataron según la normativa de la ley nacional de protección de datos personales (ley 25326).

## RESULTADOS

Se incluyeron 90 pacientes, con una edad mediana de 57 años (RIC 48-64) y un 86,7% del sexo femenino. Las demás características principales se detallan en la Tabla 1.

La forma de presentación del HZ más frecuente fue monometamérico, en tronco y de severidad leve. El 35% de los pacientes recibió tratamiento farmacológico para el HZ y el 55% terapia alternativa. El 15% presentó NPH como complicación. Tanto la enfermedad reumática de base como el tratamiento para la misma recibido durante la infección con el HZ se detallan en la Tabla 2.

En cuanto a las características de la vacunación, el 88,9% recibió al menos una dosis de la vacuna antigripal, pero solo el 56,7% lo hizo de forma consecutiva los últimos 5 años, siendo en

el 83,3% de los casos indicado por el reumatólogo. La causa más frecuente de vacunación incompleta fue por decisión del paciente (71,8%). El 82,2% recibió una dosis con PCV13 y el 58,9% con PPSV23 (56% tenía esquema completo para neumonía). En este caso, el 80% fue indicado por el reumatólogo y la causa principal de la ausencia de vacunación para PCV13 y PPSV23 fue la falta de indicación por parte del médico en el 50% y 51,3%, respectivamente. Solo el 8,8% tenía el refuerzo correspondiente con PPSV23. Ningún paciente se encontraba vacunado contra el HZ, en el 100% de los casos por falta de indicación de parte del médico (Figuras 1 y 2).

En el análisis bivariado, aquellos pacientes que habían recibido la vacuna antigripal por 5 años consecutivos y la vacuna PPSV23 fueron más frecuentemente mujeres (67,1% vs. 20%;  $p=0,01$  y 64,1% vs. 25%;  $p=0,02$ , respectivamente) y de mayor edad ( $\bar{X}$  59±11,2 años vs.  $\bar{X}$  53±11;  $p=0,04$ , y  $\bar{X}$  58,4±12 años vs.  $\bar{X}$  52,5±11;  $p=0,02$ , respectivamente). Las demás variables comparadas no mostraron asociación alguna con el resto de las vacunas.

**Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.**

Variables	Pacientes (n=90)
<b>Sexo femenino n (%)</b>	78 (86,7)
<b>Edad (años) m (RIC)</b>	57 (48-64)
<b>Etnia</b>	
Mestiza n (%)	87 (96,7)
Caucásica n (%)	2 (2,2)
Desconocida n (%)	1 (1,1)
<b>Escolaridad (años) m (RIC)</b>	11 (6-12)
<b>Ocupación</b>	
Universitario n (%)	5 (5,6)
Técnico n (%)	2 (2,2)
Empleado n (%)	17 (18,8)
Obrero especializado n (%)	8 (8,9)
Ama de casa n (%)	7 (14,4)
Desocupado n (%)	45 (50)
<b>Causa de desocupación</b>	
Pensionado/jubilado n (%)	23 (25,5)
Por la enfermedad reumática n (%)	14 (15,5)
Motivo social n (%)	8 (8,8)
<b>Cobertura social</b>	
Obra social n (%)	56 (62,2)
Prepaga n (%)	41 (45,5)
Incluir salud (Ex PROFE) n (%)	3 (3,3)
12 (13,3)	
<b>Enfermedad reumática de base</b>	
Artritis reumatoide n (%)	77 (85,5)
Artritis psoriásica n (%)	11 (12,2)
Espondiloartritis axial n (%)	2 (2,2)
<b>Tiempo de evolución de la enfermedad reumática (años) m (RIC)</b>	13,8 (7,3-23)

**Tabla 1: Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes.**

Variables	Pacientes (n=90)
<b>Manifestaciones extra musculoesqueléticas</b>	28 (31,1)
Nódulos reumatoides n (%)	9 (10)
EPI n (%)	13 (14,4)
Vasculitis n (%)	1 (1,1)
Uveítis n (%)	1 (1,1)
Entesitis n (%)	12 (13,3)
EII n (%)	1 (1,1)
Dactilitis n (%)	1 (1,1)
<b>Comorbilidades</b>	72 (80)
HTA n (%)	27 (30)
IAM n (%)	2 (2,2)
ICC n (%)	1 (1,1)
ACV n (%)	1 (1,1)
Arritmia- n (%)	1 (1,1)
Úlcera péptica o problemas gastrointestinales n (%)	4 (4,4)
Diabetes n (%)	7 (7,8)
EPOC n (%)	2 (2,2)
Cáncer n (%)	3 (3,3)
Tabaquismo actual n (%)	13 (14,4)
Tabaquismo pasado n (%)	10 (11,1)
Infecciones n (%)	12 (13,3)
Otra n (%)	53 (59,6)
<b>Antecedentes de infección por VVZ</b>	
Sí n (%)	73 (81,1)
Desconoce n (%)	5 (5,6)
<b>Antecedente de episodios de HZ n (%)</b>	20 (22,2)

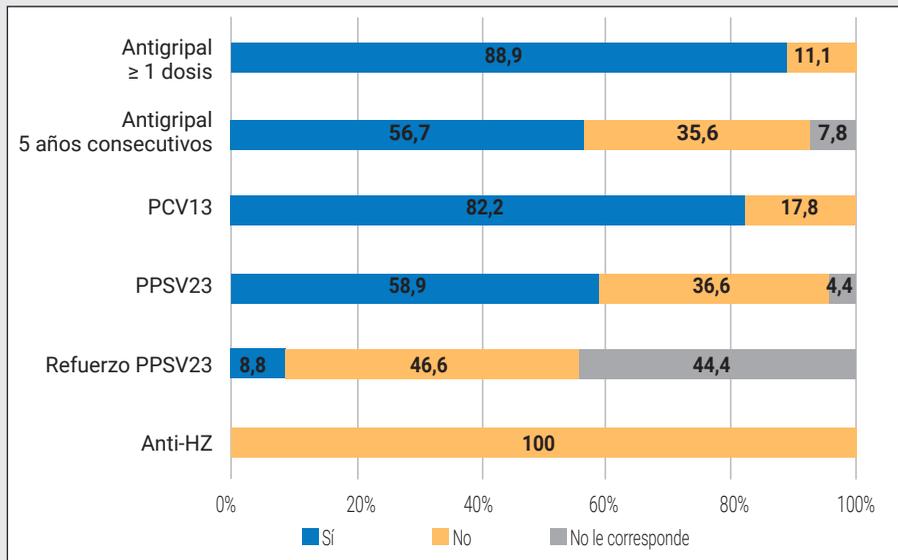
EPI: enfermedad pulmonar intersticial; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; AVC: accidente cerebrovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VVZ: virus varicela zóster; HZ: herpes zóster.

**Tabla 2: Características clínicas de la infección por herpes zóster.**

Variables	Pacientes (n=20)
<b>Forma clínica</b>	
Monodermatoma n (%)	19 (95)
Polidermatoma n (%)	1 (5)
<b>Localización</b>	
Tronco n (%)	17 (85)
Miembros inferiores n (%)	1 (5)
Facial n (%)	2 (10)
<b>Severidad de la infección</b>	
Leve n (%)	17 (85)
Moderada n (%)	3 (15)
<b>Tratamiento farmacológico para HZ</b>	7 (35)
Aciclovir n (%)	6 (30)
Ganciclovir n (%)	1 (5)
<b>Terapias alternativas para HZ n (%)</b>	11 (55)
<b>Complicaciones</b>	4 (20)
NPH n (%)	3 (15)
Otra n (%)	1 (5)
<b>Enfermedad reumática diagnosticada al momento de la infección</b>	
AR (n) %	11 (55)
EspA (n) %	2 (10)
Sin enfermedad reumática n (%)	7 (35)
<b>Tratamiento para la enfermedad reumática al momento de la infección</b>	13 (45)
Prednisona <10 mg/día n (%)	2 (10)
Prednisona ≥10 mg/día n (%)	2 (10)
Metotrexato n (%)	9 (45)
Leflunomida n (%)	3 (15)
Etanercept n (%)	4 (20)
Adalimumab n (%)	1 (5)
Certolizumab n (%)	1 (5)
Sarilumab n (%)	1 (5)
Tofacitinib n (%)	1 (5)
<b>Suspensión del tratamiento al momento de la infección n (%)</b>	0

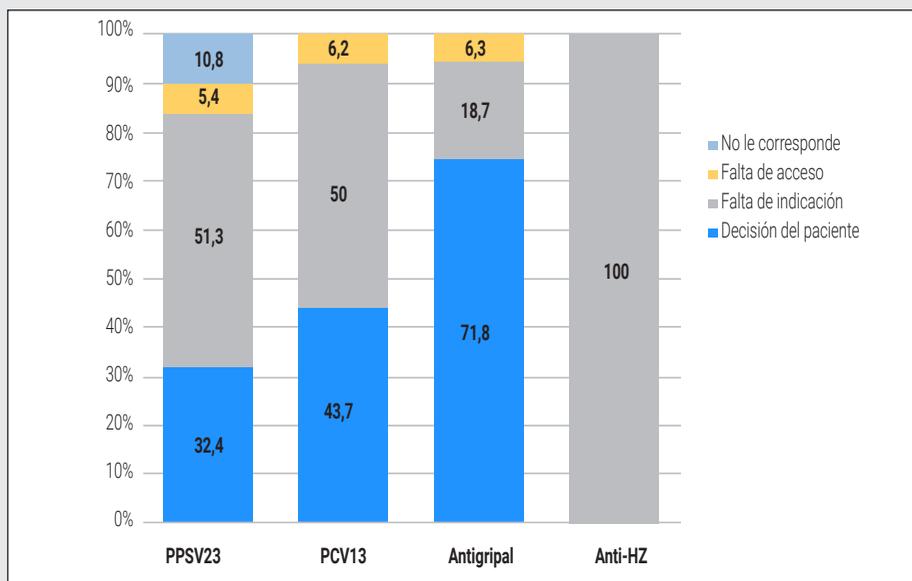
HZ: herpes zóster; NPH: neuralgia posherpética; AR: artritis reumatoide; EspA: espondiloartritis.

Figura 1: Cobertura vacunal en 90 pacientes con artritis reumatoide, espondiloartritis axial y artritis psoriásica.



PCV13: antineumocócica conjugada 13-valente; PPSV23: antineumocócica polisacárida 23-valente; HZ: herpes zóster.

Figura 2: Causas de falta de vacunación en 90 pacientes con artritis reumatoide o espondiloartritis axial y artritis psoriásica.



PPSV23: antineumocócica polisacárida 23-valente; PCV13: antineumocócica conjugada 13-valente; HZ: herpes zóster.

## DISCUSIÓN

En este estudio encontramos que aproximadamente el 80% de los pacientes refería antecedente de infección por VVZ y el 22,2% al menos un episodio de HZ. Casi el 90% de los pacientes recibió al menos una dosis de la vacuna antigripal, el 82,2% una dosis con PCV13 y el 58,9%

con PPSV23. Ningún paciente se encontraba vacunado contra el HZ, en el 100% de los casos por falta de indicación de parte del médico.

En esta cohorte, 73 pacientes (81,1%) mencionaron el antecedente de infección por VZV. Estos datos son similares a los encontrados por Gentile et al. en Argentina, con una prevalen-

cia de IgG anti-VVZ del 84,3% en mayores de 31 años. Dayan et al. hallaron una seroprevalencia de anticuerpos contra varicela alta del 98,5%<sup>35-36</sup>.

Los datos obtenidos en cuanto a la prevalencia del HZ en este estudio (22,2%) resultan similares a los de la población general. Se calcula que el 20-35% de las personas desarrollarán HZ a lo largo de su vida, aunque esto difiere de reportes previos, en los cuales los pacientes con AR tienen un mayor riesgo de HZ en comparación con la población general. De la misma manera, Calabrese et al. reportaron un riesgo de desarrollar HZ en pacientes con enfermedades autoinmunes 1,5 a 2 veces mayor que en individuos sanos<sup>7,8,9,37</sup>. Esta discrepancia con nuestros resultados podría deberse a que muchos pacientes en nuestro medio (hospital público) no consultan ante un episodio de HZ y el diagnóstico pasa desapercibido. En el caso de las EspA, a diferencia de la AR, hay escasos datos sobre los riesgos y la incidencia del HZ, y además suelen ser contradictorios. Wong et al. observaron un riesgo de HZ en pacientes con EspA similar a los pacientes con AR, mientras que en Taiwán no encontraron diferencias entre la tasa de incidencia de HZ en pacientes con espondilitis anquilosante y controles sanos<sup>38-39</sup>.

En nuestro estudio observamos que la forma de presentación del HZ más frecuente fue monometamérica (95%) y en tronco (85%), y de severidad leve (95%). Estos datos son similares a los descritos en la literatura internacional. En un estudio realizado en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) también encontraron que la localización toracolumbar fue la más frecuente (76,2%). En China, en pacientes con enfermedades reumáticas, también la localización torácica fue más frecuente (47,7%), menos del 1% presentó una forma diseminada grave y no se reportaron muertes<sup>40-41</sup>.

Se ha descrito que entre el 10 y el 50% de las personas con HZ desarrollan NPH y el riesgo aumenta con la edad. En nuestra cohorte de pacientes el 15% desarrolló NPH como complicación<sup>40-42</sup>.

Los datos respecto de los tratamientos recibidos para el HZ son escasos y heterogéneos. En nuestro estudio, solo el 35% de los pacientes recibió tratamiento farmacológico (tópico o sistémico), mientras que la mayoría recurrió a una terapia alternativa. En China, el 56% de los pacientes con AR con HZ fue tratado con medicamentos antivirales orales. Sin embargo, en el HIBA, el 91,5%

fue medicado con aciclovir y solo el 7,9% recibió también algún tipo de tratamiento alternativo<sup>40-41</sup>. Esta diferencia encontrada entre nuestros datos y los del HIBA (hospital privado) podrían deberse a la dificultad en el acceso, tanto a la consulta como a la medicación, en el contexto de las personas que acuden a hospitales públicos.

En nuestro estudio, 13 pacientes (45%) se encontraban recibiendo tratamiento inmunomodulador al momento del episodio de HZ: 4 (20%) prednisona, 9 (45%) metotrexato, 6 (30%) iTNF y solo 1 (5%) tofacitinib. Menos de la mitad de los pacientes estaba recibiendo tratamiento inmunomodulador durante el episodio de HZ y esta situación, sumada al pequeño número de la muestra, puede explicar la falta de asociación entre los tratamientos recibidos y el desarrollo del HZ. Existen varios reportes que documentaron que los tratamientos inmunosupresores aumentan considerablemente el riesgo de padecer HZ y los inhibidores de janus kinasa (iJAK) presentan mayor riesgo aún, considerándose un “efecto de clase” de los mismos. Según datos publicados del registro alemán RABBIT, los pacientes con AR tuvieron un riesgo significativamente mayor de desarrollar HZ con iTNF monoclonales (HR 1.73, IC 95% 1,34-2,24), etanercept (HR 1.45, IC 95% 1,09-1,94), rituximab (HR 1.62, IC 95% 1,21-2,18), iIL-6 (HR 1.41, IC 95% 1,06-1,89) y iJAK (HR 3.23; IC 95%: 2,32-4,48) en comparación con el tratamiento con DME-sc<sup>43-44</sup>.

Respecto de la cobertura vacunal, según las normativas del Ministerio de Salud de la Nación, el objetivo de la vacunación en general es lograr coberturas mayores o iguales al 95% en cada grupo de la población en riesgo. Sin embargo, en la actualidad ninguna vacuna del Calendario Nacional de Vacunación superó un valor del 80% de cobertura a nivel nacional<sup>45</sup>.

En este estudio, en concordancia con lo mencionado previamente, ninguna de las vacunas estudiadas alcanzó el objetivo de coberturas mayores o iguales al 95%. Si bien casi el 90% recibió al menos una dosis de la vacuna antigripal, solo el 56,7% lo hizo de forma consecutiva los últimos 5 años. En relación a la vacunación antineumocócica, aproximadamente el 80% recibió una dosis con PCV13, casi el 60% una dosis de PPSV23 y solo el 56% tenía esquema completo para neumonía. Diferentes estudios muestran que la cobertura vacunal es habitualmente menor que la esperada<sup>45</sup>.

En Francia, la cobertura vacunal contra la in-

fluencia en pacientes con AR y EspA en terapia con DME-b fue del 42,2%. Además, observaron que haber recibido la vacuna se asoció significativamente con la edad mayor a 65 años, en concordancia con nuestros datos. Y las principales razones para no recibir la vacuna fueron la preocupación por los efectos secundarios, la subestimación del riesgo de contraer el virus de la influenza, la efectividad de la vacuna y la ausencia de recomendación médica<sup>46</sup>.

En un análisis *post hoc* de la cohorte internacional COMORA de pacientes con AR, la tasa de cobertura de vacunación óptima fue muy baja, tanto para la vacuna PPSV23 (17,2%) como para la vacuna contra la influenza (25,3%), con una gran variación entre países. Solo el 36,7% de los participantes de la Argentina tenían una cobertura óptima con PPSV23, definida como su aplicación dentro de los últimos 5 años y el 49,2% nunca la había recibido. Respecto de la vacunación antigripal, el 63,8% había recibido al menos una dosis de la vacuna en algún momento de su vida, solo el 38,7% la había recibido el último año y el 36,2% nunca la había recibido<sup>47</sup>.

En Suiza, la tasa de cobertura de vacunación antineumocócica en pacientes con EspA tratados con DME-b fue también baja (32,5%). Coincidentemente con nuestros resultados, los pacientes que más probabilidades tenían de haber recibido la vacuna antineumocócica eran mujeres (OR 1.57, IC 95% 1,10-2,23;  $p < 0,05$ ), además de aquellos que habían recibido la vacuna contra la gripe anualmente (OR 5.14, IC 95% 3,70-7,14;  $p < 0,01$ ). A diferencia de nuestro estudio, una edad mayor se asoció negativamente con la vacunación y la indicación de las vacunas estuvo a cargo del médico de cabecera en el 53,1% y en menor porcentaje por el reumatólogo tratante (34,7%)<sup>48</sup>.

En Canadá, la vacunación contra el HZ en pacientes con AR y EspA aunque baja fue francamente mayor a la muestra, reportando ser inferior al 30%<sup>49</sup>.

Este trabajo tuvo algunas limitaciones. Su diseño transversal retrospectivo puede generar sesgo, ya que los datos fueron informados por los pacientes. Por otro lado, también observamos que el número pequeño de pacientes limita el poder estadístico de nuestro estudio. Además, los datos fueron tomados de un único centro, reflejando solo la situación de un hospital público.

## CONCLUSIONES

Nuestro estudio muestra que la cobertura de la vacuna antigripal y antineumocócica fue aceptable, pero es necesario continuar trabajando para alcanzar los objetivos de cobertura propuestos. Las mujeres y las personas ańosas presentan mayor cobertura de vacunación con antigripal y PPSV23. La prevalencia de HZ fue similar a la descrita para la población general y su cobertura vacunal fue nula por falta de indicación médica.

*Este estudio no recibió financiamiento.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2002;46(9):2287-93.
2. 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.
3. 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):1177-8.
4. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(2):214-24.
5. 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.
6. Nagel MA, Gildea D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Opin Neurol* 2014;27(3):356-60.
7. John AR, Canaday DH. Herpes zoster in the older adult. *Infect Dis Clin North Am* 2017;31(4):811-26.
8. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, Franco E, Jacques Gaillat J, Clara JG, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective. *Ther Adv Vaccines* 2015;3(4):109-20.
9. Calabrese LH, Xie F, Yun H, Winthrop KL, Baddley JW, Calabrese C, et al. Herpes zoster and the risk of stroke in patients with autoimmune diseases. *Arthritis Rheumatol* 2017;69(2):439-46.
10. Alaklomy OM, Aljabre SH, Randhawa MA, Alzahrani AJ, AlWunais KM, Bukhari IA. Herpes zoster in eastern Saudi Arabia: clinical presentation and management. *J Drugs Dermatol* 2008;7(5):457-62.
11. Pérez-Chada LM, Merola JF. Comorbidities associated with psoriatic arthritis: review and update. *Clin Immunol* 2020;214(108397): 1-9.
12. Haddad A, Li S, Thavaneswaran A, Cook RJ, Chandran V, Gladman DD. The incidence and predictors of infection in psoriasis and psoriatic arthritis. Results from longitudinal observational cohorts. *J Rheumatol* 2016;43(2):362-6.

13. 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; 22(12):77-87.
14. Yawn BP. Risk factors for herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2017;92(12):1806-21.
15. Atzeni F, Bendtzen K, Bobbio-Pallavicini F, Conti F, Cutolo M, Montecucco C, et al. Infections and treatment of patients with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(48):67-73.
16. Liao T-L, Chen Y-M, Liu H-J, Chen DY. Risk and severity of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis receiving different immunosuppressive medications: a case-control study in Asia. *BMJ Open* 2017;7(1): e014032.
17. Segan J, Staples MP, March L, Lassere M, Chakravarty EF, Buchbinder R. Risk factors for herpes zoster in rheumatoid arthritis patients: the role of tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors. *Intern Med J* 2015;45(3):310-8.
18. Che H, Lukas C, Morel J, Combe B. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 2014;81(3):215-21.
19. Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease-modifying therapy. *Arthritis Care Res* 2015;67(5):731-6.
20. Curtis JR, Xie F, Yang S, Bernatsky S, Chen L, Yun H, et al. Risk for herpes zoster in Tofacitinib-Treated rheumatoid arthritis patients with and without concomitant methotrexate and glucocorticoids. *Arthritis Care Res* 2019;71(9):1249-54.
21. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2023;75(3):449-64.
22. 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.
23. Cosentino V, Larroude MS, Schneeberger E, Nacinovich F, Bonvehí P, Jordán R, et al. Consenso de recomendaciones de vacunas en adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias crónicas autoinmunes. *Rev Arg Reumatol* 2022;33(1):1-24.
24. Bonvehí P, Vázquez H, Elbert G, Gonzalez Ayala SE, Katz N, Lepetic A, et al. Recomendaciones sobre vacunas. Sociedad Argentina de Infectología. 2019. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/guias-recomendaciones-y-consensos>.
25. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352(22):2271-84.
26. Schmader KE, Levin JM, Gnann JW, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):922-8.
27. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372(22):2087-96.
28. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375(11):1019-32.
29. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, Tinoco JC, Yu CJ, Andrews C, et al. The adjuvanted recombinant zoster vaccine confers long-term protection against herpes zoster. Interim results of an extension study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis* 2022;74(8):1459-67.
30. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, Tinoco JC, Shi M, Pirrotta P, et al. Long-term protection against herpes zoster by the adjuvanted recombinant zoster vaccine: interim efficacy, immunogenicity, and safety. Results up to 10 years after initial vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2022;9(10): ofac485.
31. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62(9):2569-81.
32. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Listing J, Akkoc N, Brandt J, et al. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann Rheum Dis* 2009;68(6):777-83.
33. Rudwaleit M, van der Heijde D, Landewé R, Akkoc N, Brandt J, Chou CT, et al. The Assessment of SpondyloArthritis International Society classification criteria for peripheral spondyloarthritis and for spondyloarthritis in general. *Ann Rheum Dis* 2011;70(1):25-31.
34. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H; CASPAR study group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
35. Gentile A, Juárez M, Lucion MF, Pejito MN, Martínez AC, Folino A, et al. Impact of varicella vaccination in Argentina: Seroprevalence in children and adults in a pediatric hospital. *Vaccine X* 2021;21(10):100136.
36. Dayan GH, Panero MS, Debbag R, Urquiza A, Molina M, Prieto S, et al. Varicella seroprevalence and molecular epidemiology of varicella-zoster virus in Argentina, 2002. *J Clin Microbiol* 2004;42(12):5698-704.
37. Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2001;127(2):305-14.
38. Wong SCT, Li IWS, Ng AHY, Lau CS, Chung HY. Risk of cutaneous herpes zoster in patients with spondyloarthritis treated with conventional and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis* 2020;23(2):189-96.
39. Wang S, Wei JC, Huang JY, Perng WT, Zhang Z. The risk of herpes zoster among patients with ankylosing spondylitis. A population-based cohort study in Taiwan. *Int J Rheum Dis* 2020;23(2):181-8.
40. Rozenek M, Romani A, Aronson S, Ramilo MD, Abellán V, Pérez MA, et al. Herpes zóster en adultos mayores en un hospital privado de la Ciudad de Buenos Aires, junio 2013-mayo 2014. *Medicina (Buenos Aires)* 2017;77(1):24-30.
41. Mok CC, Ho LY, Tse SM, Chan KL, To CH. Prevalence and risk factors of herpes zoster infection in patients with rheumatic diseases not receiving biologic or targeted therapies. *Clin Rheumatol* 2023;42(4):1019-26.

42. Cohen JI. Clinical practice: herpes zoster. *N Engl J Med* 2013;369(3):255-63.
43. Gialouri CG, Moustafa S, Thomas K, Hadziyannis E, Vassilopoulos D. Herpes zoster in patients with inflammatory arthritides or ulcerative colitis treated with tofacitinib, baricitinib or upadacitinib: a systematic review of clinical trials and real-world studies. *Rheumatol Int* 2023;43(3):421-35.
44. Redeker I, Albrecht K, Kekow J, Burmester GR, Braun J, Schäfer M, et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis* 2022;81(1):41-7.
45. Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud de la Nación. III Informe sobre coberturas nacionales de vacunación. 2023. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/coberturas-de-vacunacion>.
46. Michel M, Vincent FB, Rio S, Leon N, Marcelli C. Seasonal influenza vaccine coverage of patients on biotherapy for inflammatory joint disease in Normandy, France. *Joint Bone Spine* 2016;83(4):465-7.
47. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the international COMORA cohort. *Vaccine* 2015;33(12):1446-52.
48. Stoffel ST, Colaninno A, Bräm R, Schwenkglens M. Pneumococcal vaccination among adult risk patient with axial spondyloarthritis in Switzerland: Data from the survey of the ankylosing spondylitis association of Switzerland (SVMB). *Vaccine* 2022;40(43):6206-6210.
49. Qendro T, de la Torre ML, Panopalis P, Hazel E, Ward BJ, Colmegna I, et al. Suboptimal immunization coverage among Canadian rheumatology patients in routine clinical care. *J Rheumatol* 2020;47(5):770-8.