



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación

**APEGO A LAS RECOMENDACIONES ACTUALES DE INMUNIZACIÓN
EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN MÉXICO**

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DRA. ANDREA SOFÍA CEPEDA PÉREZ

DIRECTOR DE TESIS:
DR. ALEJANDRO DÍAZ BORJÓN
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA Y REUMATOLOGÍA –
HOSPITAL ANGELES LOMAS

HOSPITAL ÁNGELES LOMAS, CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE:

1. Generalidades.....	3
2. Epidemiología.....	5
3. Recomendaciones y consideraciones actuales sobre vacunación en artritis reumatoide.....	6
4. Coberturas de vacunación actual en pacientes con artritis reumatoide...	9
5. Justificación.....	10
6. Objetivo.....	10
7. Hipótesis.....	10
8. Material y métodos.....	10
9. Resultados.....	11
10. Discusión.....	13
11. Conclusiones.....	15
12. Apéndice I: Encuesta.....	16
13. Bibliografía.....	18

GENERALIDADES:

Se estima que los pacientes con artritis reumatoide (AR), presentan un riesgo de dos a cuatro veces mayor de desarrollar infecciones que la población general^{1,2}, lo que contribuye de manera importante a la morbimortalidad de estos pacientes. Las infecciones más comunes son las del tracto respiratorio, seguidas de las infecciones en piel y las articulares.³

La razón del incremento de la incidencia y prevalencia de infecciones en los pacientes con AR se debe a diversos factores. En primer lugar, la enfermedad conlleva por sí misma disfunción inmunológica. A este respecto, se han encontrado alteraciones en el sistema inmune innato y adaptativo que contribuyen al riesgo incrementado de infección en AR:

- i. La neutropenia que pueden presentar los pacientes con enfermedad grave o asociada a síndrome de Felty, y aquella secundaria a inmunosupresión grave: El incremento de inmunocomplejos patológicos o la presencia directa de anticuerpos anti neutrófilos. El efecto final de los inmunocomplejos sobre los neutrófilos será su discapacidad funcional e incremento de marginación y apoptosis. Como resultado, la deficiencia en el número y función de éstos facilitará la invasión bacteriana.²
- ii. La disminución del repertorio de receptores de célula T (TCR), los cuales son esenciales para el reconocimiento de potenciales antígenos dañinos por parte de linfocitos T vírgenes. Además, la capacidad de expansión clonal de células T vírgenes en respuesta a antígenos desconocidos así como la frecuencia de migración de linfocitos T vírgenes del timo a la periferia se encuentran significativamente disminuida en pacientes con AR comparados con controles sanos.²

Estos hallazgos se han relacionado con el envejecimiento prematuro del sistema inmunológico en AR y otras enfermedades reumatológicas, que como resultado conllevan el incremento de enfermedades infecciosas por un decremento en la protección inmunológica.⁴

Por otro lado, se han encontrado mayores tasas de infección en pacientes con actividad moderada-alta de la enfermedad comparado con los sujetos con baja actividad. En un estudio de Au y cols se encontró que por cada incremento de 0.6 U en el DAS 28, el riesgo de infecciones graves incrementó 1.3 veces.^{5,6}

Un segundo factor que incrementa el riesgo de infecciones es que la enfermedad suele asociarse a comorbilidades que inmunocomprometen al paciente como enfermedad renal, trastornos linfoproliferativos, EPOC, afección pulmonar secundaria a AR o diabetes mellitus.^{2,7} Dexter y cols. reportaron en un estudio epidemiológico realizado en el Reino Unido entre el 2010 y el 2011, que los pacientes con comorbilidades tienen 10 veces más riesgo de mortalidad por influenza comparados con la población general.⁸

Por último, el tercer factor a considerar es el tratamiento con fármacos inmunomoduladores potentes que requieren estos pacientes. El uso de glucocorticoides incrementa también el riesgo; en un ensayo clínico controlado realizado por Haraoui y cols. concluyeron que el uso de glucocorticoides a dosis de 5 a 10 mg al día se asoció a un incremento en el riesgo de infecciones graves.⁹

Sabemos que los fármacos anti-TNF juegan un papel importante en el tratamiento de la AR. El TNF α tiene un papel muy importante en la defensa contra la invasión bacteriana y viral mediante el reclutamiento y activación de macrófagos así como el inicio de la respuesta inmune innata en los sitios de infección, particularmente cuando se trata de infecciones intracelulares.² Por este motivo no es de sorprender que las infecciones graves formen parte de los efectos adversos de pacientes tratados con fármacos biológicos para el manejo de AR. Prácticamente todos los medicamentos biológicos modificadores de la enfermedad incluyendo adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab, anakinra, tocilizumab, abatacept y rituximab, fueron estudiados en un meta-análisis que

encontró que el riesgo de infecciones oportunistas es mayor comparado con placebo o fármacos modificadores de la enfermedad (FARMEs) convencionales y corresponden a un exceso de 1.7 por cada 1000 pacientes tratados.¹⁰

En el caso del tofacitinib, inhibidor de JAK cinasa, un análisis de las complicaciones infecciosas y mortalidad en estudios fase II, fase III y de extensión a largo plazo, se encontró que la tasa de infección seria asociada a éste fue de 3.09/100 pacientes al año, manteniéndose a lo largo del tiempo y que el riesgo incrementa cuando se asocia a conteos linfocitarios $<0.5 \times 10^3/\text{mm}^3$, similar a lo observado en pacientes con los agentes biológicos utilizados de forma habitual en el manejo de la AR.¹¹

Así mismo, varios estudios han encontrado incremento en la infección por virus de varicela zóster (VVZ). En 2014 Kourbeti y cols. reportaron 42 casos de infecciones relacionadas con el herpesvirus de los cuales 31 se encontraban bajo tratamiento con fármacos biológicos, siendo la mayoría infecciones por VVZ. Por este motivo, es recomendable que los pacientes en los que se contemple tratamiento con anti TNF u otros biológicos cuenten con la vacuna contra virus herpes zóster (HZ) previo al inicio del mismo.¹⁰

En el caso específico del tofacitinib, se registraron tasas de infección de 4.39 eventos por 100 pacientes/año a dosis de 5 mg dos veces al día y 4.23 por 100 pacientes/año a dosis de 10 mg dos veces al día. En la extensión a largo plazo se encontró mayor incidencia de HZ en aquellos pacientes mayores de 65 años y población asiática.¹¹ Además los pacientes tratados con tofacitinib presentan un riesgo mayor de infección por HZ comparados con adalimumab, probablemente porque la respuesta antiviral requiere de IFN tipo I y II, cuyos receptores requieren de la vía JAK1 que, al ser inhibida por tofacitinib, aumentan la susceptibilidad del individuo a la infección.¹¹

EPIDEMIOLOGÍA

Un estudio internacional realizado en el 2014 por Dougados y cols. evaluó la prevalencia de comorbilidades y evaluación de su monitoreo en pacientes con AR en 17 países de 5 continentes (Francia, Venezuela, Hungría, España, Reino Unido, Argentina, Alemania, Egipto, Marruecos, Japón, Taiwan, Uruguay, Italia, Escocia, Corea, Holanda y Estados Unidos). Hablando particularmente de los hallazgos en el tema de enfermedades infecciosas, se encontró que durante el año del estudio, la vacuna de influenza la habían recibido sólo 938 (25.3%) de los pacientes y la de neumococo la habían recibido en los últimos 5 años sólo 636 pacientes, es decir el 17.2% de la población analizada. Los pacientes que cumplían con ambas vacunas al corriente, de acuerdo a las recomendaciones alcanzaban tan solo el 10.3% de la población.¹²

Hablando de la enfermedad por neumococo, en una cohorte retrospectiva realizada en pacientes hospitalizados entre 1963 y 1998, se encontró que la infección por neumococo tenía una tasa de incidencia 2 veces mayor comparado con la población general, además de que estos pacientes tienen mayor riesgo de mortalidad por la infección.¹³ De igual manera, el estudio de Wotton y cols. reportó un riesgo incrementado de 2.47 veces de presentar enfermedad neumocócica invasiva.³

En el caso de la enfermedad por influenza, una cohorte retrospectiva realizada entre 2000 y 2007 en Estados Unidos, concluyó que la incidencia de influenza fue mayor en pacientes con AR comparadas con los controles y que existía un incremento de 2.75 veces de presentar complicaciones secundarias a la infección, independientemente del tratamiento utilizado (FARMEs o biológico) y de manera más importante en mujeres.¹⁴

La infección por HZ se asocia a factores de riesgo conocidos como son edad avanzada e inmunosupresión, estos pacientes son más propensos a sufrir reactivaciones, lo que incrementa la morbimortalidad secundaria a infecciones y neuralgia postherpética.¹⁵

El riesgo anual de HZ en la población general es de aproximadamente 3 casos por 1000 habitantes al año e incrementa con la edad. En pacientes con AR se ha demostrado que la incidencia aumenta a 13-15 casos por cada 1000 habitantes independientemente del tratamiento recibido, con un incremento de casi 2 a 5 veces comparado con individuos sin AR.

En el caso de los pacientes con tratamiento, el riesgo absoluto de desarrollo de herpes zoster es de 1.19 por cada 100 pacientes en anti-TNF y de 0.93 por cada 100 pacientes en terapia con FARME convencional.¹⁵

Más aún, el riesgo de hospitalización por HZ o VVZ en pacientes con enfermedades reumatológicas inflamatorias que se encuentran bajo tratamiento con anti TNF es también mayor comparado con la población general.¹⁵

Por todo lo anterior queda clara la importancia de la medicina preventiva en estos pacientes a través de la vacunación oportuna en esta población de riesgo.

RECOMENDACIONES Y CONSIDERACIONES ACTUALES SOBRE VACUNACIÓN EN ARTRITIS REUMATOIDE

Existen recomendaciones para la inmunización activa de pacientes con inmunidad alterada para la prevención de enfermedades infecciosas que cuentan con vacuna, existen diferentes guías emitidas por la Infectious Diseases Society of America (IDSA) en el 2013¹⁶, las recomendaciones actualizadas por la European League Against Rheumatism (EULAR) en el 2016¹⁷, las de la American College of Rheumatology (ACR) en el 2015¹⁸ y la del Colegio Mexicano de Reumatología del 2014.¹⁹

De manera general en pacientes con AR se recomienda la vacuna contra influenza, neumococo en todos los pacientes y herpes zoster en pacientes mayores de 50 años de manera absoluta. Las recomendaciones de vacunación contra virus de papiloma humano (VPH) son las mismas que en la población general y para el virus de hepatitis B (VHB) se debe aplicar la vacuna antes de cualquier tratamiento si el paciente tiene factores de riesgo para contraer la enfermedad: uso de drogas intravenosas, múltiples parejas sexuales en los últimos 6 meses o personal de la salud.^{18,20,21}

Vacunación contra Influenza

La vacuna contra influenza está disponible en México en presentación intramuscular como virus inactivos en forma trivalente (2 cepas A y 1 B) y cuadrivalente (2 cepas A y 2 cepas B). También existe una forma intranasal como virus vivos atenuados no disponible en nuestro país.

En el 2014, la vacuna intramuscular inactivada fue aprobada por la FDA para adultos entre 18 y 64 años de edad. El ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), en el 2016 publicó que eficacia y efectividad de la vacuna depende de muchos factores, incluyendo la edad e inmunocompetencia del receptor de la misma.²²

EFICACIA:

El tratamiento con biológicos y su influencia en la respuesta humoral a la vacuna de la influenza en pacientes con AR ha sido estudiado. En el caso de los anti-TNF, la mayor parte de los estudios realizados han encontrado que la inmunogenicidad de la vacuna contra influenza es adecuada en los pacientes que los reciben^{23-25,21}.

En el caso de pacientes en tratamiento con abatacept en combinación con FARMES convencionales ha demostrado una disminución en la respuesta humoral a la vacuna.²⁶

El rituximab sí ha demostrado disminuir la inmunogenicidad de la vacuna de influenza si ésta es aplicada durante el tratamiento, y se necesitan al menos 6 meses de distancia entre la aplicación del fármaco y la vacuna para que exista una buena respuesta a la misma.²⁷

Mori y cols., realizaron un estudio en el 2012 en que concluyeron que el tratamiento con tocilizumab no obstaculiza la respuesta a anticuerpos en la vacuna de influenza en pacientes con AR, logrando una respuesta humoral en efectiva mientras el paciente recibe tocilizumab en combinación con metotrexato o solo.²⁸

La mayoría de los FARMES, a excepción del metotrexato, parecen no afectar la inmunogenicidad de la vacuna contra influenza. En el caso del metotrexato, se ha visto que, si bien los pacientes no alcanzan títulos altos de anticuerpos posterior a la vacuna, la mayoría de los pacientes vacunados alcanzan títulos adecuados para la prevención de la infección por influenza.^{21,23,29,30}

Para tofacitinib, un estudio que evaluó la inmunogenicidad de la vacuna trivalente de influenza demostró que la respuesta de anticuerpos fue similar entre los pacientes que recibieron tofacitinib y los que recibieron placebo, tanto en pacientes que iniciaron el tratamiento como en los que se aplicó la vacuna posterior a 2 semanas de suspensión del fármaco.²¹

RECOMENDACIÓN:

La recomendación actual es la aplicación anual de la vacuna intramuscular de virus inactivos en todos los pacientes con AR,^{16-18,21,22} los pacientes mayores de 65 años deben recibir la vacuna trivalente inactivada de dosis alta (que contiene 60 mcg de hemaglutinina por cepa, comparado con 15 mcg de hemaglutinina por cepa que contiene la vacuna estándar) de acuerdo a las recomendaciones del

ACIP²², de preferencia antes del inicio de la inmunosupresión, con al menos dos semanas de anticipación.¹⁶ En el caso de rituximab, se debe administrar la vacuna antes del inicio del tratamiento o esperar el mayor tiempo posible después de la administración del fármaco sin pasar la temporada de influenza.²¹

Vacunación contra neumococo

La vacuna de neumococo se administra en forma conjugada o de polisacáridos intramuscularmente.

EFICACIA:

La mayoría de los estudios que han estudiado la inmunogenicidad de la vacuna de neumococo en pacientes con de la terapia anti-TNF concluyen que ésta no se ve afectada por el tratamiento.²¹

Una cohorte publicada en el 2013 cuyo objetivo fue investigar el impacto del tratamiento con rituximab, abatacept y tocilizumab en la respuesta serológica posterior a la vacuna 7-valente conjugada de neumococo en pacientes con AR establecida concluyó que el tratamiento con los primeros dos se asociaba a disminución importante de la respuesta antigénica, en mayor magnitud en los pacientes con rituximab. Si la vacuna es administrada durante el tratamiento con tocilizumab, el fármaco no obstaculiza la respuesta serológica en estos pacientes, sin embargo, la respuesta puede también ser insuficiente, por lo que concluye que la vacuna debe ser administrada antes del inicio de estos fármacos.³¹

Otro estudio de Mori y cols., señaló que el tratamiento con tocilizumab no compromete la inmunogenicidad de PPSV-23 en pacientes con AR, pero que las respuestas serológicas pueden estar disminuidas cuando se administra la vacuna en pacientes en tratamiento conjugado con tocilizumab y metotrexato.³²

RECOMENDACIÓN:

En el caso de la vacuna de neumococo, la recomendación es la aplicación de la vacuna a todos los pacientes con AR.

En pacientes que no hayan recibido la vacuna previamente se aplica la PCV-13 (Vacuna 13-valente conjugada), que se considera más inmunogénica, seguida de la aplicación de la PPSV-23 (Vacuna 23-valente de polisacáridos) 8 semanas después de la primera aplicación.

Si el paciente es menor de 65 años de edad en la primera dosis, se debe repetir una dosis de la PPSV-23 a los 5 años. Si la primera dosis fue aplicada posterior a los 65 años de edad, el paciente no requiere de aplicación de refuerzo. Todos los pacientes deben de recibir una dosis final de la PPSV-23 después de los 65 años de edad.

Si el paciente ha sido vacunado previamente con la PPSV-23, se debe aplicar una dosis de PCV-13 al menos 1 año después de haber recibido la PPSV-23 y continuar con las recomendaciones de refuerzos previamente descritas. Es importante mencionar que la vacuna PCV-13, sólo se administra una vez en la vida y que la PPSV-23 debe administrarse con al menos 5 años de distancia entre cada dosis.^{16-18,21}

La vacuna de neumococo se recomienda antes del inicio de cualquier tratamiento para AR, ya que la evidencia ha demostrado que la inmunogenicidad de la vacuna se ve disminuida por rituximab, tofacitinib y metotrexato.²¹

Vacunación contra herpes zóster

La vacuna de herpes zóster se administra vía subcutánea en forma de virus vivos atenuados provenientes de la cepa OKA/Merck de virus varicela zóster.

EFICACIA Y SEGURIDAD:

Los datos clínicos acerca de la efectividad de la vacuna contra herpes zóster (Zostavax) en la población con AR es aún dispersa. La vacuna fue liberada posterior a un estudio realizado en Estados Unidos que demostró una disminución del 51% en la incidencia de herpes zóster entre los participantes así como una disminución del 66% en la neuralgia postherpética. Sin embargo, a la fecha no se han realizado estudios similares en pacientes con AR.³³

En el caso de esta vacuna hay consideraciones con respecto a la seguridad por tratarse de una vacuna de virus vivos atenuados y encontrarse contraindicada durante el tratamiento con inmunosupresión fuerte como con el uso de biológico, sin embargo, en estudios observacionales de pacientes que han recibido la vacuna de manera inadvertida en el contexto de tratamiento con biológicos no se han presentado complicaciones infecciosas.³⁴

En cuanto a la seguridad en general de la vacuna, un estudio realizado por Zhang y cols., evaluó la asociación entre la vacunación para HZ y el riesgo de desarrollo de la enfermedad en pacientes con enfermedades autoinmunes. Este estudio concluyó que la vacuna de HZ no se asocia a incremento del riesgo de infección y disminuye la incidencia de la misma posterior a una media de dos años de seguimiento.³⁵

RECOMENDACIÓN:

El Colegio Americano de Reumatología y la IDSA la recomienda en los pacientes con AR mayores de 50 años de edad, que aún no inician tratamiento, de preferencia 4 semanas antes del inicio de tratamiento inmunosupresor.^{16,18}

Los pacientes con AR en tratamiento inmunosupresor a dosis bajas, de acuerdo a los límites establecidos por la CDC pueden recibir la vacuna con seguridad, basada en opinión de expertos, ya que a la fecha no hay estudios que comprueben estas aseveraciones, esto significa.^{16,18,21,36}

- i. Tratamiento con metotrexato a dosis menores de 0.4mg/kg/semana ó 25 mg/semana y/o FARME convencional.
- ii. Dosis bajas a moderadas de glucocorticoide, lo que significa <20 mg/día de prednisona o su equivalente.
- iii. Inyección intra-articular, bursal o tendinosa de corticoesteroides
- iv. Azatioprina a dosis <3mg/kg/día

Si el paciente recibe dosis mayores a éstas o se encuentra en tratamiento con anti TNF, biológicos o tofacitinib, la recomendación es la de administrar la vacuna 2 a 4 semanas antes del inicio del biológico o tofacitinib, o al menos 1 mes posterior a la interrupción del mismo (o más tiempo dependiendo de la vida media del biológico).^{16-18,21,36}

Otras vacunas:

La vacuna de hepatitis B toma importancia en el contexto de pacientes con AR, ya que al iniciar manejo con biológicos se corre el riesgo de reactivación de la enfermedad en aquellos pacientes infectados, es por esto que se recomienda la realización de serología en todos los pacientes previo al inicio de estos medicamentos, si son negativos, deben ser vacunados si presentan factores de riesgo para contraer la enfermedad.²¹

La vacuna del virus de papiloma humano se recomienda en todos los pacientes de igual manera que en la población general, es decir a todos los niños y niñas a los 11-12 años de edad. Todas las mujeres no vacunadas entre los 13 y 26 años de edad. Todos los hombres no vacunados entre los 13 y 21 años y se extiende hasta los 26 años en hombres inmunocomprometidos.²¹

Finalmente, la vacuna de fiebre amarilla se recomienda solo en pacientes inmunocompetentes que viajarán o viven en zonas endémicas por ser de virus vivos atenuados.²¹

COBERTURAS DE VACUNACIÓN ACTUAL EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

La guía de práctica clínica de vacunación en el huésped inmunocomprometido emitida por la IDSA en el 2013, señala que la vacunación de estos pacientes es responsabilidad tanto del especialista a cargo de ellos, en este caso el reumatólogo, así como de los médicos de atención primaria quienes en conjunto deben asegurar que las vacunas sean administradas de forma apropiada tanto al paciente, como en su caso a las personas que conviven con él.¹⁶

A este respecto, un estudio realizado en Irlanda en el 2009, que evaluó a los reumatólogos mediante un cuestionario demostró que el 57% (25/44) consideraba que la responsabilidad de la actualización del esquema de vacunación era del médico general. Únicamente dos de los encuestados respondieron que la responsabilidad de la actualización del esquema era del propio paciente.¹

En 2011 McCarthy y cols., buscaron las tasas de vacunación de influenza, neumococo y varicela en pacientes con artritis inflamatoria, realizando un cuestionario a 100 pacientes. En el estudio se encontró que 58 pacientes no habían sido vacunados en el último año contra influenza, sólo 19 pacientes habían recibido la vacuna de varicela en alguna ocasión. El uso de anti-TNF no resultó predictor de vacunación ($p=0.46$), pero la presencia de otras comorbilidades sí predijo la presencia de vacunación contra neumococo ($p=0.003$) y de influenza ($p=0.03$). 19 pacientes no tenían historia de infección por varicela y no se les habían checado los títulos de ésta previo al tratamiento. El estudio concluyó que las tasas de inmunización en pacientes con terapia inmunosupresora eran bajas en esta población irlandesa.³⁷

En el Reino Unido también se ha evaluado el apego a las recomendaciones de vacunación en donde, en una cohorte retrospectiva reciente se concluyó que uno de cada cinco pacientes no recibieron la vacuna contra influenza y uno de cada dos pacientes no recibieron la vacuna de neumococo en los últimos cinco años.³⁸

Otro estudio reciente, realizado en Alemania, que estimó las tasas de vacunación en 331 pacientes con AR basado en sus documentos de vacunación, encontró tasas de vacunación de 33% para neumococo y 53% para influenza.³⁹

Adicionalmente, como parte del seguimiento que se realizó a la cohorte internacional de COMORA en el 2015, se publicó la tasa de cobertura de vacunación de los pacientes con AR para influenza y neumococo. En este estudio se encontró que a pesar de las recomendaciones actuales de vacunación la cobertura era baja con variaciones grandes entre los 17 países. Para la vacuna de neumococo la cobertura fue en promedio de 17.2%, con variaciones desde 0% en Morocco a 56.5% en Francia y 25.3%, la cobertura de vacunación contra influenza fue variable desde menos del 1% en Morocco y Egipto hasta una cobertura de 66.2% en Japón. Los factores que influían en la vacunación de las personas en los países con mayor prevalencia de vacunación eran la edad avanzada, baja actividad de la enfermedad, nivel educacional alto, tratamiento con biológicos, ausencia de tratamiento con corticoesteroide y presencia de comorbilidades.⁴⁰

Con los resultados de esta cohorte internacional, se demostró una vez más que a pesar de las recomendaciones existentes de vacunación de influenza y neumococo, la prevalencia de aplicación de estas vacunas en pacientes con AR es baja, por lo que es necesario reforzar y encontrar medidas que mejoren la disposición y el apego a la inmunización y el apego por parte de los pacientes, así como el conocimiento por parte de los médicos sobre las indicaciones de vacunación, seguridad y eficacia de éstas en pacientes con AR.

En el caso particular de la vacuna de herpes zóster, Perry y cols. comentan en su artículo sobre vacunación en AR que en un estudio observacional se detectó que de 19,326 pacientes con AR mayores de 50 años de edad, sólo 206 (1%) recibieron la vacuna. Además, en la cohorte de beneficiarios de Medicare, se identificó que sólo el 3.3% de los pacientes con AR mayores de 60 años fueron vacunados.⁴¹ Esto sugiere que a pesar de la evidencia y recomendaciones probablemente los médicos no se sientan seguros administrando la vacuna por ser de virus vivos atenuados o que existe falta de conocimiento acerca de la recomendación que existe en torno a su aplicación en estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La morbimortalidad por procesos infecciosos prevenibles por vacunación en pacientes con AR es elevada. Existe evidencia en cuanto al beneficio de la administración de vacunas en esta población, con una reducción en la incidencia, complicaciones y mortalidad por dichas infecciones. El perfil de seguridad y el costo de esta medida preventiva son adecuados. A pesar de esto, la tasa de vacunación es baja a nivel mundial y no existen datos específicos en este sentido en México. La identificación de este problema y la implementación de estrategias para optimizar el apego a estas recomendaciones deben ser de carácter prioritario en la atención de este grupo de pacientes.

OBJETIVO

Determinar el apego a las recomendaciones actuales de vacunación en pacientes con artritis reumatoide por parte de los reumatólogos miembros del Colegio Mexicano de Reumatología e identificar barreras en la aplicación de recomendaciones de vacunación en el paciente con AR.

HIPÓTESIS

El conocimiento y apego a las recomendaciones actuales sobre vacunación para influenza, neumococo y herpes zóster en pacientes con artritis reumatoide por parte de los reumatólogos miembros del Colegio Mexicano de Reumatología son bajos en México.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, por medio de una encuesta (APÉNDICE I) enviada por correo electrónico a 577 reumatólogos de México a través de la base de datos del Colegio Mexicano de Reumatología en el mes de enero de 2017. La encuesta se envió en 3 ocasiones. La primera ocasión se envió una invitación a responder la encuesta por medio de un enlace a la página SurveyMonkey, la cual fue confidencial y constó de 9 preguntas de opción múltiple. Después de dos semanas se envió un recordatorio a aquellos médicos que no habían respondido y dos semanas después se envió la tercera y última invitación a contestar la encuesta.

Las preguntas de dicha encuesta estaban dirigidas a evaluar el apego a las recomendaciones actuales sobre vacunación en AR y a la práctica clínica de los reumatólogos en relación a éstas.

Criterios de inclusión

Se incluyó a todos los reumatólogos inscritos en la base del Colegio Mexicano de Reumatología.

Criterios de exclusión

Médicos que por alguna razón no respondieran la encuesta o que no pudieran ser contactados por correo electrónico.

RESULTADOS

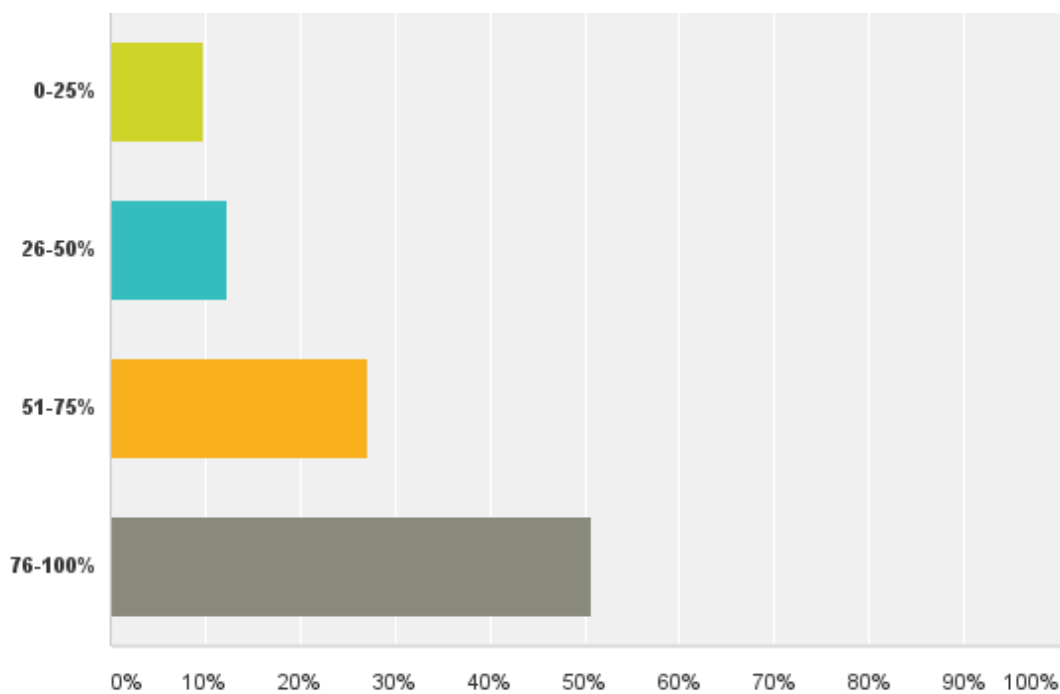
Se obtuvieron 122 respuestas de reumatólogos miembros del Colegio Mexicano de Reumatología de las 577 enviadas en total, representando esto un 21.14%. De los 122 médicos que respondieron el cuestionario, el 38.2% (47/122) pertenecían exclusivamente al sector privado, 19.67% (24/122) refirieron trabajar exclusivamente en el sector público y 41.8% (51/122) declararon que trabajaban tanto en sector público como privado.

De los 122 reumatólogos que contestaron la encuesta el 14.05% (17) refirieron que la actualización de los esquemas de vacunación en el paciente reumatológico adulto era responsabilidad del médico familiar o general, 4.96% (6) contestaron que éstas eran responsabilidad del médico internista y el 80.99% (98) refirieron era responsabilidad del reumatólogo. Una persona no contestó esta pregunta. En cuanto a la recabación del historial de vacunación en el expediente clínico, el 43.44% (53), respondieron que no lo hacían y 56.56% (69), respondieron que sí lo hacían. De los 24 médicos que laboran exclusivamente en el sector público en nuestra encuesta, el 41.66% (10) reportó que sí recababa el historial de vacunación y en el sector privado de los 47 médicos que respondieron el 48.93% (23) respondió que sí lo hacía.

En el caso de que no recomendaran la inmunización a sus pacientes de forma rutinaria (n=116), el 75.86% (88), respondieron que sólo no lo hacían de existir contraindicaciones para la misma, el 20.69% (24) dijo que no lo hacía porque le daba prioridad a otros aspectos de la consulta y el 3.45% (4) respondió que no lo hacía por falta de tiempo en la consulta. Seis de los encuestados no respondieron a la pregunta.

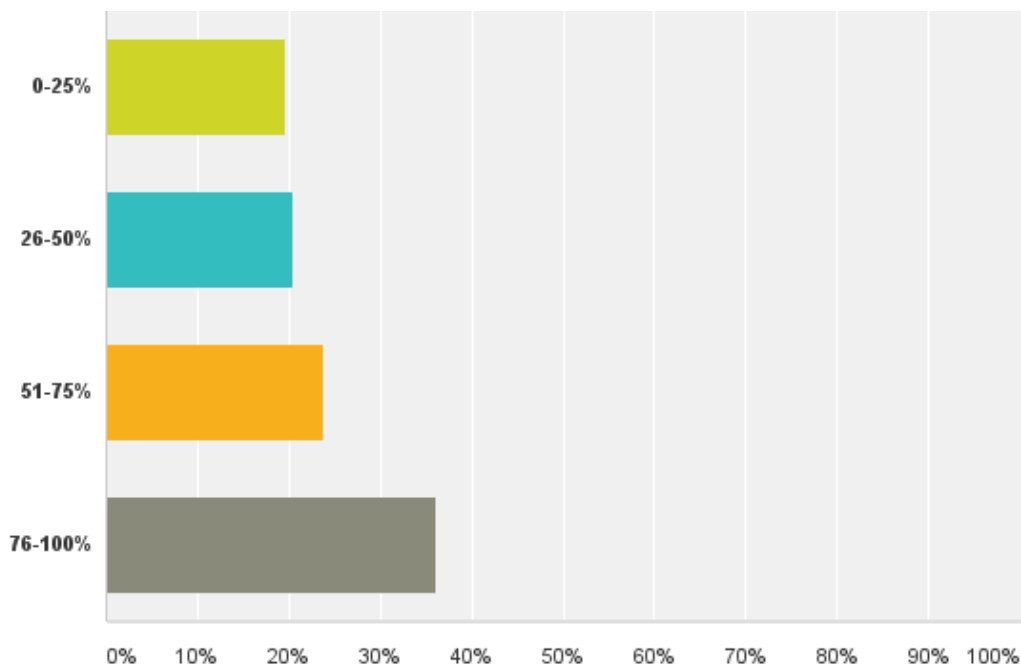
En el caso de la vacunación de influenza en pacientes con AR en la consulta, el 9.84% (12), respondió que la había recomendado al 0-25% de sus pacientes, el 12.3% (15), la habían recomendado al 26-50% de sus pacientes; 27.05% (33), la recomendaron al 51-75% de sus pacientes y 50.82% (62), la recomendaron al 76-100% de sus pacientes. (Imagen 1)

Imagen 1: ¿En qué porcentaje recomienda la vacunación contra influenza en sus pacientes con artritis reumatoide?



Para neumococo el 19.67%(24), la recomendaron al 0-25% de sus pacientes, el 20.49%(25), la recomendaron al 26-50% de sus pacientes, 23.77%(29) la recomendaron al 51-75% de sus pacientes, y 36.07%(44) la recomendaron al 76-100% de sus pacientes. (Imagen 2)

Imagen 2: ¿En qué porcentaje recomienda la vacunación contra neumococo en sus pacientes con artritis reumatoide?



En cuanto al momento de administración de la vacuna de influenza y/o neumococo, 13.11%(16) respondieron que la administraron antes de iniciar tratamiento con FARME. El 22.13%(27) respondieron que la administraban sólo antes de iniciar tratamiento con biológicos o tofacitinib. El 54.1%(66) respondieron que la administraban indistintamente, es decir antes o durante el tratamiento con FARME, biológico o tofacitinib y 10.66%(13) respondieron que no la administraban de forma rutinaria.

Para la vacunación contra herpes zóster el 69.67%(85) respondieron que no la recomendaban de forma rutinaria a sus pacientes. Sólo el 6.56%(8) respondieron que la recomendaban antes o durante el tratamiento con FARME convencional y 23.77%(29) respondieron que únicamente la recomendaban antes de iniciar tratamiento con biológicos o tofacitinib.

Por último, se preguntó a los reumatólogos encuestados cuál consideraban que era la razón principal por la que sus pacientes con AR no aceptaban la vacunación, el 33.33% (40), respondió que era por miedo a posibles efectos adversos, el 52.5% (63) respondió que era debido a falta de información en general y 14.17% (17) respondió que era debido al costo de la vacuna. Dos de los encuestados no contestaron a esta pregunta.

DISCUSIÓN

Los pacientes con artritis reumatoide son pacientes que se encuentran inmunodeprimidos por alteraciones inmunológicas como parte de su enfermedad, sus comorbilidades y por los tratamientos que requieren, ya sean FARMES convencionales o biológicos así como glucocorticoides.

También sabemos que un buen porcentaje de las enfermedades infecciosas y sus complicaciones pueden ser prevenidas mediante la aplicación adecuada y oportuna de vacunas, específicamente para neumococo, influenza y herpes zóster, sin embargo en la mayoría de los países las coberturas de vacunación en pacientes con AR siguen siendo bajas.

Existen estudios realizados en distintos países sobre el conocimiento que tienen los reumatólogos en el aspecto de la aplicación de vacunas, sin embargo en la mayoría de los países las coberturas de vacunación en pacientes con AR siguen siendo bajas.

A la fecha no existen estudios realizados en nuestro país que muestren la situación actual a este respecto.

La mayoría de los reumatólogos encuestados en nuestro estudio trabajan de forma mixta tanto en el sector público como en el privado(41.8%).

Sólo el 19.67% de los reumatólogos encuestados trabajan de forma exclusiva en el sector público. Aunque este estudio mostró que la mayoría de los médicos aceptan que la responsabilidad de la actualización del esquema de vacunación es del reumatólogo, es importante comentar que 53 de los 122 encuestados respondieron que no suelen recabar la historia de vacunación en el expediente clínico, lo cual es paradójico al hecho de asumir la responsabilidad de la actualización del esquema de vacunación. Además, establece que sería difícil conocer la cobertura actual de vacunación en los pacientes con AR revisando los expedientes de los pacientes. Lo anterior aplica para ambos sectores, tanto público como privado, donde el porcentaje de recabación es menor al 50%.

El reumatólogo es el médico que prescribe los fármacos inmunosupresores, por lo que debe ser el principal experto en conocimiento de vacunas y prevención de las infecciones secundarias a estos tratamientos, sin embargo el 20.69% de los reumatólogos refirieron que no recomiendan la vacuna por darle prioridad a otros aspectos de la consulta y 3.45% respondieron que no lo hacían por falta de tiempo, una problemática que suele verse más asociada a la carga de trabajo existente en instituciones públicas, además de la poca disponibilidad de médicos especialistas en reumatología que existen comparados con la cantidad de pacientes reumatológicos en el país.

En cuanto al momento de administración de la vacuna de neumococo e influenza, el 54.6% de los respondedores comentaron que era indistinto el tiempo de administración de la vacuna. La recomendación actual es que el momento ideal para la administración de las vacunas es al menos 2 semanas antes del inicio de tratamiento con FARME, ya que el metotrexato y en el caso de biológicos como abatacept y rituximab puede disminuir la respuesta humoral a las vacunas y el tofacitinib disminuye la respuesta a la vacuna de neumococo.

Aún así, estas vacunas no están contraindicadas si el paciente ya está recibiendo tratamiento, solo en el caso particular del rituximab se recomienda esperar al menos 6 meses posterior a la aplicación del medicamento de ser posible ya que el tratamiento disminuye de forma importante la eficacia de la vacuna, sin embargo su administración durante el tratamiento no es riesgosa para el paciente. En nuestra encuesta, el 22.13% respondieron que solo recomiendan la inmunización contra influenza o neumococo antes del inicio de biológicos o tofacitinib, demostrando que un buen porcentaje desconocen que la vacunación se indica en todo paciente con AR o bien, consideran que el riesgo de padecer estas infecciones sólo incrementa al iniciar este tipo de tratamientos.

Con respecto a la seguridad de la aplicación de las vacunas, el 33.33% de los reumatólogos refirieron que la razón por la que sus pacientes no se las aplican es por el miedo a posibles efectos adversos y más de la mitad (65/122) refirieron que los pacientes no se la aplicaban por falta de información en general, por lo que es importante que los médicos se encuentren bien documentados a este respecto para poder dar la seguridad a sus pacientes de aplicarse la vacuna, explicando cómo están hechas y

que pueden ser utilizadas con seguridad así como el momento ideal para su aplicación. En el estudio realizado en Irlanda por McCarthy y cols. acerca del conocimiento en general de las vacunas en los médicos se vio que el 19% de los reumatólogos creían que la vacuna de influenza intramuscular era de virus vivos, y el 14% creía lo mismo de la de neumococo. Además, 74% de los encuestados pensaron que la vacuna de herpes zóster era inerte, con los riesgos que este malentendido representa.¹ Estas brechas en el conocimiento podrían ser corregidas con la aplicación de estrategias que reforzaran el conocimiento en vacunas en reumatólogos, como podría ser la programación de charlas a este respecto en reuniones o congresos de reumatología.

En cuanto a la recomendación de las vacunas, el 50% de los reumatólogos contestaron que la de la influenza la recomiendan en el 75-100% de sus pacientes, cifra que disminuye notoriamente con la vacuna de neumococo donde solo el 36% de los reumatólogos refirieron que la recomiendan al 75-100% de sus pacientes. Esto posiblemente se deba a que existe una mayor difusión de la vacuna de influenza ya sea tanto en conocimiento de las recomendaciones por parte de la población general así como por medicina preventiva. También es posible que haya mayor seguimiento de la vacunación de influenza comparado con la de neumococo ya que la segunda se aplica cada cinco años y es más fácil perder el seguimiento. Estos porcentajes podrían mejorar con la creación de estrategias exclusivas de la especialidad en las que, por ejemplo en el sector público se requiriera de contar con un esquema de vacunación al corriente para el surtimiento de FARMES o biológicos.

Es importante mencionar que este estudio no refleja la cobertura de vacunación actual de los pacientes, únicamente el porcentaje en el que los reumatólogos refieren recomendar la vacuna, probablemente la cobertura real de vacunación en pacientes mexicanos sea aún mas baja.

Para la vacuna de herpes zóster el estudio refleja que aún es una recomendación no del todo aceptada o entendida por la comunidad reumatológica, ya que 85 (69.67%) de 122 médicos refirieron que no la recomendaban a sus pacientes, 29 (23.77%) respondieron que sólo la recomendaban antes del inicio de biológicos o tofacitinib y solo 8 (6.56%) reumatólogos respondieron que la recomendaba antes del inicio de tratamiento con FARME. Con respecto a este resultado, la falta de recomendación de la administración de la vacuna puede deberse principalmente a miedo a los efectos adversos que pudiera presentar por ser una vacuna de virus vivos y a que su recomendación es aún desconocida por muchos médicos.

La recomendación es clara, esta vacuna debe ser administrada en todo paciente con AR mayor de 50 años previo al inicio del tratamiento e incluso puede ser administrada si el paciente es tratado con glucocorticoides a dosis bajas o FARMES a dosis convencionales.^{16,21,36}

En nuestro estudio no es posible determinar con exactitud las diferencias en la prevalencia de vacunación entre el sector privado y público, sin embargo sería de utilidad determinar si el apego a las recomendaciones y prevalencia de vacunación en el sector público es mejor comparado con el sector privado, ya que las instituciones públicas suelen contar con un carnet de vacunación con el que se puede llevar mejor control además de que éstas se aplican de forma gratuita. Sin embargo, como contraparte en el sector público los médicos cuentan con menor tiempo de consulta y mayor carga de trabajo.

Finalmente, llama la atención que el 14.7% de los encuestados refirieron que sus pacientes no se administraban la vacuna debido al costo de la misma, esto es importante ya que en el sector privado debemos tomar en cuenta que el diagnóstico de una enfermedad crónica como es la AR conlleva un importante gasto para el paciente y su familia por lo que de no explicar adecuadamente la importancia que esta medida tiene para la evolución del enfermo, podría ser fácilmente tomada con una recomendación irrelevante por parte del paciente.

Un sesgo importante de este estudio es que las preguntas son subjetivas y no contamos con datos duros que nos demuestren realmente el grado de apego a las recomendaciones de vacunación, para esto sería necesario entrevistar a los pacientes de los médicos y comparar las dos partes o bien, contar con acceso a los expedientes clínicos.

CONCLUSIONES

De acuerdo a los datos obtenidos en este estudio, podemos concluir que aún no existe el grado de información adecuado sobre la importancia de la vacunación en pacientes con AR. Además nos deja entrever que el grado de cumplimiento de las recomendaciones de vacunación así como del conocimiento de seguridad y momento ideal de administración de las vacunas son bajos en México, particularmente en el caso de la vacuna de herpes zóster.

Es importante reforzar la importancia de recabar en el expediente clínico la historia de vacunación en los pacientes con AR así como de implementar estrategias en el país para incrementar el conocimiento en los reumatólogos acerca de las vacunación en sus pacientes con el objetivo de mejorar las coberturas de vacunación en los pacientes inmunocomprometidos por AR y prevenir complicaciones infecciosas que incrementan la morbi-mortalidad del padecimiento.

Una estrategia podría ser la de implementación de una cartilla de vacunación especial para pacientes con artritis reumatoide que se convierta en requisito indispensable para el surtimiento del medicamento. Esta estrategia podría llevarse a cabo con mayor facilidad en el sector público ya que en ocasiones en estas instituciones se tiene un mejor control sobre los medicamentos por ser surtidos en una farmacia interna. En el caso del sector privado una opción sería llegar al acuerdo con las farmacéuticas para que éstas tampoco surtan el medicamento si no se comprueba que el paciente cuenta con su cobertura de vacunación al corriente.

En cuanto a la educación de los reumatólogos se deben reforzar mediante charlas en congresos nacionales o en las revistas del país la difusión de las recomendaciones actuales así como los datos en cuanto al momento óptimo de inicio de vacunación en los pacientes, ya que esta es la mejor manera de educar también a los pacientes con artritis reumatoide sobre la importancia que tienen en la prevención de complicaciones estas medidas.

APÉNDICE I: ENCUESTA

1. ¿Dónde realiza usted la mayor parte de su práctica médica?
 - a) Sector privado
 - b) Sector público
 - c) Mixto
2. Considera la actualización de esquemas de vacunación en el paciente reumatológico adulto responsabilidad de:
 - a) El médico familiar/general
 - b) El médico internista
 - c) El reumatólogo
3. ¿Recaba el historial de vacunación en el expediente clínico?
 - a) Sí
 - b) No
4. Señale la razón por la que no recomienda rutinariamente inmunización a sus pacientes
 - a) Falta de tiempo en la consulta
 - b) Le doy prioridad a otros aspectos de la consulta
 - c) Sólo no las recomiendo si existen contraindicaciones
5. ¿En qué porcentaje recomienda rutinariamente la vacunación contra influenza en sus pacientes con artritis reumatoide?
 - a) 0-25%
 - b) 26-50%
 - c) 51-75%
 - d) 76-100%
6. ¿En qué porcentaje recomienda rutinariamente la vacunación contra neumococo en sus pacientes con artritis reumatoide?
 - a) 0-25%
 - b) 26-50%

- c) 51-75%
 - d) 76-100%
7. En el caso de que recomiende vacunación contra influenza o neumoco en sus pacientes, ¿en qué momento la indica o administra?
- a) Antes de iniciar tratamiento con FARME
 - b) Sólo antes de iniciar tratamiento con biológicos o tofacitinib
 - c) Lo recomiendo indistintamente (antes o durante tratamiento con FARME, biológicos o tofacitinib)
 - d) No lo realiza rutinariamente
8. ¿Recomienda a sus pacientes con artritis reumatoide la vacunación contra herpes zóster?
- a) No rutinariamente
 - b) Antes o durante tratamiento con FARME convencional.
 - c) Sólo antes de iniciar biológicos o tofacitinib
9. ¿Cuál considera que es la razón principal por la que sus pacientes con artritis reumatoide no aceptan la vacunación?
- a) Miedo a posibles efectos adversos
 - b) Falta de información en general
 - c) Costo

Bibliografia:

1. McCarthy, E., Azeez, M., Fitzpatrick, F. and Donnelly, S. Knowledge, Attitudes, and Clinical Practice of Rheumatologists in Vaccination of the At-Risk Rheumatology Patient Population. *Journal of Clinical Rheumatology*, 2012;18(5), pp.237-241.
2. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology*. 2012;52(1):53-61.
3. Wotton C, Goldacre M. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2012;66(12):1177-1181.
4. Hohensinner PJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Telomere dysfunction, autoimmunity and aging. *Aging Dis* 2011;2: 524-37.
5. Au K, Reed G, Curtis JR et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:785-91
6. Winthrop KL. Infections and biologic therapy in rheumatoid arthritis: our changing understanding of risk and prevention. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38:727-45.
7. Doran M, Crowson C, Pond G, O'Fallon W, Gabriel S. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis & Rheumatism*. 2002;46(9):2287-2293
8. Dexter L, Teare M, Dexter M, Siriwardena A, Read R. Strategies to increase influenza vaccination rates: outcomes of a nationwide cross-sectional survey of UK general practice. *BMJ Open*. 2012;2(3):e000851.
9. Haraoui B, Combe B, Champsaur M, et al. Effects of different steroid doses on adverse events and radiographic progression of certolizumab pegol treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl. 3):498.
10. Kourbeti I, Ziakas P, Mylonakis E. Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Opportunistic Infections: A Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(12):1649-1657.
11. Cohen S, Radominski S, Gomez-Reino J, Wang L, Krishnaswami S, Wood S et al. Analysis of Infections and All-Cause Mortality in Phase II, Phase III, and Long-Term Extension Studies of Tofacitinib in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(11):2924-2937.
12. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch M et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(1):62-68.
13. Naz SM, Symmons DP. Mortality in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:871-83.
14. Blumentals W, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2012;13(1).
15. 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):215-221.
16. Rubin L, Levin M, Ljungman P, Davies E, Avery R, Tomblyn M et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;58(3):44-100
17. Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6):960-977.

18. Singh J, Saag K, Bridges S, Akl E, Bannuru R, Sullivan M et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2015;68(1):1-25.
19. Cardiel MH, Díaz-Borjon A, Vázquez del Mercado Espinosa M. Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin*. 2014; 10(4): 227-240.
20. van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):414-22.
21. Friedman M, Winthrop K. Vaccines and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2016;43(1):1-13.
22. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65:1.
23. Kapetanovic MC, Saxne T, Nilsson JA, et al. 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.
24. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, et al. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results form a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol* 2014; 41(4):648-57.
25. Hua C, Barnette T, Combe B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor a, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Care Res* 2014;66(7):1016-26.
26. Ribeiro A, Laurindo I, Guedes L, Saad C, Moraes J, Silva C et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research*. 2013;65(3):476-480.
27. Rehnberg M, Brisslert M, Amu S, et al. Vaccination response to protein and carbohydrate antigens in patients with rheumatoid arthritis after rituximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2010;12(3):111.
28. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(12):2006-2010.
29. Fomin I, Caspi D, Levy V, 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.
30. Gabay C, Bel M, Combescure C, 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.
31. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2013;15(5):R171.
32. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(8):1362-1366.
33. Chakravarty EF. Incidence and Prevention of Herpes Zoster Reactivation in Patients with Autoimmune Diseases. *Rheum Dis Clin N Am* 2016;1-11.
34. Zhang J, Delzell E, Xie F, et al. The use, safety, and effectiveness of herpes zoster vaccination in individuals with inflammatory and autoimmune diseases: a longitudinal observational study. *Arthritis Res Ther* 2011;13(5):R174.

35. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immunemediated diseases. *JAMA* 2012;308:43-9.
36. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57(RR-5):1-30.
37. McCarthy E, de Barra E, Bergin C. Influenza and pneumococcal vaccination and varicella status in inflammatory arthritis patients. *Ir Med J* 2011;104(7):208-11.
38. Costello R, Winthrop K, Pye S, Brown B, Dixon W. Influenza and Pneumococcal Vaccination Uptake in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Immunosuppressive Therapy in the UK: A Retrospective Cohort Study Using Data from the Clinical Practice Research Datalink. *PLOS ONE*. 2016;11(4):1.14.
39. Krasselt M, Ivanov J, Baerwald C, Seifert O. Low vaccination rates among patients with rheumatoid arthritis in a German outpatient clinic. *Rheumatology International*. 2016;37(2):229-237.
40. 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):1446-1452.
41. Perry L, Winthrop K, Curtis J. Vaccinations for Rheumatoid Arthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2014;16(8).