



REC@MENDACIONES  
Prevención de Infección en ERAS

# Recomendaciones SER sobre prevención de infección en enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas



Sociedad Española de  
**Reumatología**

RECOMENDACIONES

Prevención de Infección en ERAS

## Autoría

### **Panel de expertos**

Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Negrín. Barranco de La Ballena s/n, 35020, Las Palmas de Gran Canaria, España. iruafer@gobiernodecanarias.org

Patricia E Carreira Delgado. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario 12 de octubre. CAA planta 5 zona D; Av. de Córdoba s/n, 28041, Madrid, España. carreira@h12o.es

Noé Brito García. Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología. C/ Marqués del Duero, 5, 1ªA, 28001, Madrid, España. noe.brito@ser.es

Petra Díaz del Campo Fontecha. Unidad de Investigación. Sociedad Española de Reumatología. C/ Marqués del Duero, 5, 1ªA, 28001, Madrid, España. petra.diaz@ser.es

José María Pego Reigosa. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Grupo IRIDIS-VIGO (Investigation in Rheumatology and Immune-Mediated Diseases), Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS). Alto do Meixoeiro s/n, 36200, Vigo, España. jose.maria.pego.reigosa@sergas.es

José Alfredo Gómez Puerta. Servicio de Reumatología. Hospital Clinic de Barcelona. Villarroel 170, Escala 11-2, 08036, Barcelona, España. jagomez@clinic.cat

Rafaela Ortega Castro. Hospital Universitario Reina Sofía. Av. Menéndez Pidal s/n, 14004 Córdoba, España. orcam84@hotmail.com

Beatriz Tejera Segura. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Av. Marítima del Sur s/n, 35016, Las Palmas de Gran Canaria, España. btejerasegura@gmail.com

José María Aguado García. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de Octubre. Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Universidad Complutense Madrid. Av. Andalucía Km 5,400; 28041, Madrid, España. jaguadog1@gmail.com

Julián de la Torre Cisneros. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica (IMIBIC). Departamento de Ciencias Médicas y Quirúrgicas. Universidad de Córdoba. Av. Menéndez Pidal s/n, 14004 Córdoba, España. julian.torre.sspa@juntadeandalucia.es

José L Valencia Martín. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Viejo km. 9,100; 28034, Madrid, España. jvalenciamartin@gmail.com

### **Grupo de revisores de la evidencia**

Claudia Alejandra Pereda Testa. Hospital HLA Mediterráneo. Avenida Mediterráneo 353 bloque 2 4ºC, 04009, Almería, España. cpereda@ser.es

María Betina Nishishinya. Clínica Quirón Barcelona. Plaça Alfonso Comín 5-7, 08023 Barcelona, España. betinanishishinya@yahoo.es

María Teresa Otón Sánchez. Instituto de Salud Musculo-esquelética. C/ Conde de la Cimera 6, oficina 3, 28040, Madrid, España. teruotons@yahoo.es

Lucía Silva Fernández. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. C/ Xubias de Arriba 84, 15006, CORUÑA (A), España. luciasilvaf@yahoo.es

Jesús Maese. Sociedad Española de Reumatología. C/ Marqués del Duero, 5, 1ªA, 28001, Madrid, España. jmaese@telefonica.net

Eugenio Chamizo Carmona. Servicio de Reumatología. Hospital de Mérida. Polígono Nueva Ciudad s/n, 06800, Mérida (Badajoz), España. euchacar@gmail.com

María Correyero Plaza. Hospital Universitario Quirónsalud Madrid. C/ Diego de Velázquez, 1, 28223 Pozuelo de Alarcón, Madrid, España. masaly89@gmail.com

## Índice

Resumen.....	6
1. Introducción .....	8
2. Metodología .....	10
3. Consideraciones generales previas .....	12
4. Resultados .....	14
5. Agentes profilácticos.....	16
5.1. Trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis de neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> .....	16
5.2. Medidas profilácticas primarias y secundarias frente al virus de la hepatitis B .....	21
5.3. Vacunación frente al virus del papiloma humano.....	24
5.4. Vacunación frente al <i>Streptococcus pneumoniae</i> .....	28
5.5. Vacunación frente al virus de la gripe .....	33
6. Discusión .....	40
7. Conclusiones.....	41
8. Agenda de investigación .....	43
Anexos.....	46
Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación .....	46
Anexo 2. Abreviaturas .....	47
Bibliografía.....	49

## Resumen

### Objetivo

Elaborar recomendaciones específicas para prevención de infección en pacientes adultos con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS)

### Métodos

Se identificaron preguntas clínicas de investigación relevantes para el objetivo del documento. Estas preguntas fueron reformuladas en formato PICO (paciente, intervención, comparación, *outcome* o desenlace) por un panel de expertos, seleccionados en base a su experiencia en el área. Se realizó una revisión sistemática de la evidencia, graduándose de acuerdo a los criterios del SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Tras ello se formularon las recomendaciones específicas.

### Resultados

Se seleccionaron 5 preguntas PICO, referentes a la prevención de infección por *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim/sulfametoxazol, medidas profilácticas primarias y secundarias frente al virus de la hepatitis B, vacunación frente al virus del papiloma humano, vacunación frente al *Streptococcus pneumoniae* y vacunación frente al virus de la gripe. Se formularon un total de 18 recomendaciones, estructuradas por pregunta, con base en la evidencia encontrada para las diferentes ERAS y/o consenso de expertos.

### Conclusiones

Existe suficiente evidencia sobre la seguridad y eficacia de las vacunaciones y otras medidas profilácticas frente a los microorganismos revisados en este documento como para ser recomendadas específicamente pacientes con ERAS.

**Palabras Clave:** Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas, infección, vacuna, profilaxis, hepatitis B, virus del papiloma humano, virus de la gripe, *Pneumocystis jirovecii*, *Streptococcus pneumoniae*.

## Abstract

### Objectives

To develop specific recommendations for the prevention of infection in adult patients with systemic autoimmune rheumatic diseases (SARD).

### Methods

Clinical research questions relevant to the objective of the document were identified. These questions were reformulated into PICO format (patient, intervention, comparison, outcome) by a panel of experts selected based on their experience in the field. A systematic review of the available evidence was conducted, and evidence was graded according to SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) criteria. Specific recommendations were made.

### Results

Five PICO questions were selected, referring to prevention of infection by *Pneumocystis jirovecii* with trimethoprim/sulfamethoxazole, primary and secondary prophylactic measures against hepatitis B virus, vaccination against human papillomavirus, vaccination against *Streptococcus pneumoniae* and vaccination against influenza virus, making a total of 18 recommendations, structured by question, based on the evidence found for the different SARD and/or expert consensus.

### Conclusions

There exists enough evidence on the safety and efficacy of vaccinations and other prophylactic measures against the microorganisms reviewed in this document to be specifically recommended for patients with SARD.

**Keywords:** Systemic autoimmune rheumatic diseases, infection, vaccine, prophylaxis, hepatitis B, human papillomavirus, influenza virus, *Pneumocystis jirovecii*, *Streptococcus pneumoniae*.

## 1. Introducción

La infección grave es una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS)<sup>1-4</sup>. En el lupus eritematoso sistémico (LES), una de las ERAS más prevalente, y donde esta complicación ha sido más estudiada, la mortalidad secundaria a infección se ha estimado hasta 5 veces mayor que en la población general<sup>5</sup>. Aunque muchos de los factores de riesgo de infección se comparten con la población general, existen factores específicos de las ERAS. En la mayor susceptibilidad a las infecciones en estos pacientes, se han implicado tanto características inherentes a la enfermedad y sus tratamientos, como factores genéticos<sup>6</sup>. Como ejemplo, en el LES son bien conocidos los déficits de complemento, que predisponen tanto a la enfermedad como a las infecciones<sup>7, 8</sup>. Determinadas infecciones crónicas son más prevalentes en las ERAS, como la infección por virus del papiloma humano (VPH) en el LES, donde su prevalencia está aumentada independientemente del tratamiento y de la conducta sexual<sup>9</sup>. Además, el riesgo de infección grave no es uniforme en todas las ERAS, siendo menos frecuente en el síndrome de Sjögren primario (SSp) que en el LES<sup>10</sup>. Respecto a los tratamientos, los inmunosupresores (IS) y los glucocorticoides (GC), son factores de riesgo de infección bien conocidos<sup>6</sup>. Las terapias dirigidas, tanto biológicas como de moléculas pequeñas, aunque tienen dianas moleculares muy específicas, también pueden alterar la respuesta inmune frente a infecciones, y pueden interferir con el control de infecciones latentes, especialmente las terapias dirigidas contra los linfocitos B<sup>11</sup>. Por otra parte, el control del proceso inmuno- inflamatorio de la enfermedad mediante estas terapias podría, a su vez, reducir el riesgo de infección intrínseco a las ERAS<sup>12</sup>. La prevalencia de infecciones prevenibles mediante vacunas en las ERAS no está bien estudiada, aunque la mayoría de los estudios sugieren mayor incidencia o prevalencia de virus de la gripe, *Streptococcus pneumoniae*, virus del herpes zoster (VHZ) y VPH, respecto a la población general<sup>13</sup>. Algunas de estas infecciones, como el *Streptococcus pneumoniae* y el VPH parecen ser más comunes en las ERAS, especialmente en LES, que en las artropatías inflamatorias crónicas, después de ajustar por el nivel de inmunosupresión<sup>13, 14</sup>. Asimismo, en el caso del VHZ, la prevalencia parece ser mayor en algunas ERAS, como las miopatías inflamatorias (MI) o la arteritis de células gigantes (ACG)<sup>13</sup>. Aunque la información sobre otros virus, como el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC), es escasa, la prevalencia de ambas infecciones crónicas (VHB y VHC) parece ser similar en ERAS respecto a la población general<sup>6</sup>. Algunos estudios, llevados a cabo en población asiática, sugieren que la prevalencia de VHB podría ser incluso menor en pacientes con enfermedades autoinmunes<sup>15</sup>, especialmente en LES<sup>16</sup>.

La mayoría de las infecciones graves en pacientes con ERAS son causadas por microorganismos comunes, en localizaciones habituales, similares a los encontrados en la población general<sup>2, 10</sup>. Sin embargo, existen también infecciones oportunistas, especialmente en pacientes tratados con dosis altas de GC u otras formas de inmunosupresión intensa<sup>17-19</sup>. Entre las infecciones oportunistas potencialmente prevenibles, la más frecuente es la infección por *Pneumocystis jirovecii* (PCj). En el estudio más amplio publicado hasta el momento, realizado en Taiwan en 76.966 personas con ERAS y artritis reumatoide (AR), el riesgo de infecciones oportunistas fue



más alto durante el primer año tras el diagnóstico, y resultó mayor en las MI, seguidas del LES, esclerosis sistémica (ES), AR y SSp<sup>20</sup> (20).

Se ha descrito mayor gravedad y letalidad de algunas infecciones en pacientes inmunocomprometidos, entre ellos, los que presentan ERAS. Así, por ejemplo, la infección neumocócica invasiva tiene una incidencia 4 veces mayor en ERAS que en población general, y una letalidad también mayor<sup>21</sup>. La inmunosupresión es también un factor de riesgo de complicaciones en la infección por virus de la gripe<sup>22</sup>. En una cohorte sueca de vasculitis asociadas a ANCA, la incidencia de gripe con neumonía resultó 3,3 veces superior a la de la población general<sup>23</sup>. Por otra parte, la infección puede desencadenar brotes de actividad de la enfermedad<sup>24</sup>, algo que ha sido especialmente documentado en el LES<sup>25, 26</sup>.

Respecto a la inmunogenicidad de las vacunas en pacientes con ERAS, la información es escasa. Se ha comunicado una respuesta adecuada a la vacuna de la gripe, aunque cuantitativamente menor que en la población general, en pacientes con LES<sup>27</sup>. Además, un pequeño porcentaje de pacientes podrían presentar brotes leves de actividad tras la vacunación<sup>27</sup>. Las vacunas contra el *Streptococcus pneumoniae*, parecen ser menos eficaces en los pacientes con LES, independientemente de que reciban o no IS, en términos de inmunogenicidad<sup>28</sup>, y son menos eficaces en pacientes con vasculitis sistémica activa<sup>29</sup>. Desafortunadamente, existen muy pocos estudios en ERAS para el resto de vacunas<sup>30</sup>.

#### **Justificación de recomendaciones específicas para ERAS**

La prevención de infecciones en enfermedades inmuno-mediadas y con frecuencia graves, con alto riesgo de infección, como las ERAS, es un objetivo ineludible y constituye un desafío para los clínicos implicados en su manejo.

La información disponible sobre la incidencia y la prevención de las infecciones en ERAS, así como sobre la inmunogenicidad y la seguridad de las vacunas, u otras medidas profilácticas, en pacientes con estas enfermedades, es muy limitada<sup>13, 30</sup>. Por este motivo, parece conveniente desarrollar recomendaciones específicas para las ERAS, basadas en la mejor evidencia disponible y en la opinión sistematizada de grupos de expertos multidisciplinares.

Existen recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR), recientemente actualizadas, sobre la vacunación en pacientes con enfermedades reumáticas inmuno-mediadas<sup>31</sup>, pero la amplitud de los objetivos planteados condiciona que la extensión con la que se tratan las peculiaridades propias de las ERAS resulte insuficiente, quedando cuestiones sin responder. Además, al analizar únicamente las enfermedades prevenibles con vacunas, se excluyen aspectos particularmente relevantes en las ERAS, como el caso de la quimioprofilaxis de la infección por PCJ<sup>32, 33</sup>, o la prevención de la reactivación de la hepatitis B<sup>34</sup>.

#### **Objetivos**

Desarrollar recomendaciones específicas para prevención de infección en pacientes adultos con ERAS, apoyadas en revisiones sistemáticas y/o consenso de expertos, en aquellas preguntas consideradas prioritarias por el grupo de panelistas, en función de su repercusión clínica, las peculiaridades de cada infección en las ERAS y la disponibilidad de recursos.

## 2. Metodología

### Diseño

En el desarrollo de estas recomendaciones, se ha utilizado una síntesis cualitativa de la evidencia científica y técnicas de consenso, que recogen el acuerdo de expertos en función de su experiencia clínica y la evidencia disponible.

### Fases del proceso

El proceso seguido en el desarrollo del proyecto ha sido el siguiente:

1. Se constituyó un panel de expertos formado por 6 reumatólogos, elegidos a través de una convocatoria abierta a todos los socios de la SER; además, se invitó a participar a 3 expertos de otras áreas médicas pertinentes: dos especialistas en Enfermedades infecciosas y uno en Medicina preventiva. La coordinación de los aspectos clínicos y metodológicos fue realizada por dos reumatólogos elegidos de entre el grupo de expertos y dos especialistas en Metodología de la Unidad de Investigación de la SER (UI-SER), respectivamente.
2. Se identificaron los contenidos y aspectos clave. Todos los miembros del grupo de trabajo participaron en la tarea de dar estructura al documento. En primer lugar, se plantearon las preguntas clínicas de investigación sobre la prevención de infecciones en ERAS que podrían tener más impacto en la práctica clínica. Las preguntas clínicas se reformularon en formato PICO (paciente, intervención, comparación, *outcome* o desenlace).
3. Se realizó una búsqueda de la evidencia científica publicada hasta abril de 2019. Para ello se utilizaron las bases de datos PubMed (MEDLINE), EMBASE, y Cochrane Library (Wiley Online). El proceso se completó con una búsqueda manual en las referencias de los estudios identificados, llevada a cabo por los revisores y previa consulta a los expertos involucrados en el documento. Las estrategias de búsquedas bibliográficas de las revisiones sistemáticas (RS) pueden consultarse en el material suplementario.
4. Siete reumatólogos expertos en revisión de la evidencia de la SER llevaron a cabo las RS de la evidencia científica y la síntesis de la misma, para cada una de las preguntas de investigación formuladas. Se evaluó el nivel de la evidencia científica utilizando los criterios del SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*)<sup>35</sup>.
5. El grupo de expertos formuló las recomendaciones basándose en la evaluación formal o “juicio razonado”, de la evidencia, para cada una de las preguntas clínicas. Se tuvo en cuenta la calidad, cantidad y consistencia de la evidencia científica, la generalidad de los resultados, su aplicabilidad y su impacto clínico. Para aquellas preguntas en las que la evidencia no era suficiente, se formularon recomendaciones basadas en el consenso del grupo de expertos. Para la formulación de las recomendaciones se utilizaron dos rondas de consenso; primero, con el sistema de consenso de “juicio razonado”, todos los expertos redactaron y discutieron las recomendaciones. Después, en presencia de los metodólogos, mediante la técnica modificada de consenso nominal, se estableció el grado de acuerdo entre los expertos con el contenido y la redacción de cada una de las recomendaciones. La graduación de las recomendaciones se realizó con el sistema de SIGN<sup>35</sup> (anexo 1).

6. El borrador de este documento se sometió a exposición pública, con el propósito de que otros socios de la SER y distintos grupos potencialmente interesados (industria farmacéutica, otras sociedades científicas, asociaciones de pacientes, etc.), pudieran evaluar críticamente el documento y formular las apelaciones o sugerencias que considerasen oportunas.

#### **Estructura**

El documento recoge todas las recomendaciones formuladas por el grupo de expertos, divididas en apartados para cada una de las infecciones en consideración.

Los resultados de las RS, que fundamentan las recomendaciones, se estructuran en tres variables de resultado principales, para cada una de las diferentes ERAS: eficacia/efectividad de la profilaxis, medidas de resultado clínicas y seguridad.

### 3. Consideraciones generales previas

Es conveniente resaltar que las recomendaciones desarrolladas en este documento deben enmarcarse en una estrategia global de gestión de riesgo de infección en las ERAS.

En primer lugar, para afrontar la prevención de infecciones en este complejo grupo de enfermedades, es esencial realizar una estimación del riesgo individual de infección, que incluya el registro de eventos infecciosos graves previos y la presencia de infecciones virales crónicas (virus de la hepatitis, VIH o VPH) o tuberculosis latente. El hacer recomendaciones sobre las estrategias de cribado de infección en ERAS excede los objetivos de este documento, siendo aplicables las recomendaciones generales para pacientes potencialmente inmunocomprometidos o las que se deriven del uso de fármacos específicos como las terapias biológicas o terapias dirigidas. En la estimación del riesgo de infección, deben considerarse varios factores como edad, etnia, tipo de ERAS, consumo de tabaco, comorbilidades, gravedad de enfermedad, tratamientos activos, daño acumulado etc., ya que todos ellos condicionan el nivel de riesgo<sup>17, 19</sup>.

Resulta también imprescindible recoger la historia vacunal de la forma más precisa y fiable posible (vacunas administradas hasta la fecha, valencias, dosis, *booster*, ubicación en el tiempo etc.) o de profilaxis de tuberculosis previamente completada. La determinación de poblaciones y subpoblaciones linfocitarias y/o inmunoglobulinas debe considerarse en caso de sospecha de disminución, bien a consecuencia del tratamiento o de la propia ERAS.

La prevención de la reactivación de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* no ha sido abordada en este documento, por considerarse adecuadamente revisada en recomendaciones recientes, emitidas por otras instituciones.<sup>36, 37</sup>

Deben fomentarse de manera proactiva medidas generales de higiene corporal y bucodental<sup>38</sup>, así como evitar tabaquismo o contactos con pacientes con enfermedades infecciosas activas potencialmente graves. La adecuada cumplimentación de los programas de vacunación en convivientes puede contribuir a reducir riesgos derivados de la exposición a agentes infecciosos en el entorno, de acuerdo con la denominada “estrategia de capullo” (*cocoon vaccination strategy*)<sup>39</sup>. Consejos específicos en caso de viajes a áreas geográficas con riesgos especiales pueden resultar críticos en términos de protección.

El grupo de panelistas sugiere la implementación de programas estructurados de educación por parte de enfermería entrenada, en aquellos lugares donde este tipo de recursos esté disponible, dado la eficacia de estos programas en el fomento de la vacunación<sup>40, 41</sup>, siempre en colaboración con los servicios de Medicina preventiva.

Cabe recordar aquí que la optimización o “ajuste fino” del tratamiento IS, minimizando la dosis de GC, es una medida ampliamente admitida, sobre la que existe acuerdo en práctica clínica. En este sentido, conviene recordar que una dosis diaria de prednisona (o equivalente) igual o superior a 7,5 mg, se ha asociado a un mayor riesgo de infección grave en pacientes con LES<sup>42</sup>. Por otro lado, los antipalúdicos han sido relacionados, de forma consistente, con una reducción del riesgo de infección grave en pacientes con LES<sup>17, 43</sup>, reduciendo también la mortalidad asociada a la misma<sup>44</sup>. Recientemente, incluso se ha sugerido que su uso continuado podría reducir la incidencia de neumonía por PCj<sup>45</sup>.

El panel considera conveniente puntualizar que las sugerencias contenidas en este apartado de consideraciones generales previas, no se han sometido a la revisión de evidencia ni a la metodología estandarizada de consenso de expertos seguida en el desarrollo del documento. Por último, para las situaciones en las que no se ha revisado la evidencia, el panel de expertos se remite a las recomendaciones EULAR de vacunación en enfermedades reumáticas inmuno-mediadas, recientemente actualizadas<sup>31</sup>, al consenso de la Sociedad Española de Reumatología (SER) de gestión de riesgo de tratamiento con terapias biológicas en enfermedades reumáticas<sup>46</sup> y a las recomendaciones desarrolladas por otros grupos para pacientes inmunocomprometidos<sup>47</sup>, sin desoír las establecidas para población general, cuando sean aplicables.

### **Terminología**

El Grupo Elaborador considera conveniente incluir algunas definiciones de términos del ámbito de la vacunología, con los que los potenciales lectores de estas recomendaciones podrían no estar suficientemente familiarizados

- Inmunogenicidad: capacidad de las vacunas de inducir una respuesta inmunológica medible
- Seroconversión: incremento en el título de anticuerpos tras la administración de una vacuna, hasta hacerse detectable en su medición o incrementarse en un nivel predeterminado respecto a los niveles previos.
- Seroprotección: evidencia serológica de inmunidad frente a una enfermedad infecciosa, igualando o superando el umbral de correlación inmunitaria de protección. Esta puede adquirirse de forma activa (tras la vacunación o después de la superación de una infección, con clínica o sin ella) o pasiva (mediante la administración de gammaglobulinas).
- Serorreversión: pérdida de la protección inmunológica proporcionada por una vacuna con el transcurso del tiempo, influida o no por el tratamiento IS.
- Concentraciones medias geométricas (CMG): medida del título promedio de anticuerpos generados por una vacuna en un grupo de individuos.

## 4. Resultados

El total de recomendaciones formuladas es de 18 (Tabla 1).

Tabla 1. Recomendaciones SER sobre prevención de infección en ERAS

Recomendaciones	G R
<b>Trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis de neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i></b>	
<b>Recomendación 1:</b> <i>Se recomienda la profilaxis de la infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i> con trimetoprim-sulfametoxazol en los pacientes con ERAS tratados de forma continuada con glucocorticoides (<math>\geq 20</math>mg/día). No se puede establecer un tiempo mínimo de tratamiento con glucocorticoides a partir del cual esté indicada la profilaxis.</i>	B
<b>Recomendación 2:</b> <i>Independientemente del tratamiento inmunosupresor, en cualquier paciente con recuento sostenido de linfocitos T CD4+ inferior a 200/mm<sup>3</sup>, se recomienda también la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol.</i>	✓
<b>Recomendación 3:</b> <i>Se recomienda utilizar la dosis de trimetoprim-sulfametoxazol de 400mg/80mg/día, ya que es la pauta mejor documentada, en términos de seguridad y eficacia, en la profilaxis de la infección por <i>Pneumocystis jirovecii</i> en pacientes con ERAS.</i>	C
<b>Recomendación 4:</b> <i>En tratamientos con trimetoprim-sulfametoxazol superiores a un mes de duración, se recomienda suplementar con ácido fólico.</i>	✓
<b>Medidas profilácticas primarias y secundarias frente al virus de la hepatitis B</b>	
<b>Recomendación 5:</b> <i>En pacientes con LES o con enfermedad de Behçet, se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis B, con 3 dosis de vacuna recombinante (20 µg de HBsAg purificado) en la fase inactiva o de baja actividad y sin tratamiento inmunosupresor.</i>	D
<b>Recomendación 6:</b> <i>En pacientes con otras ERAS, se sugiere aplicar las recomendaciones expuestas anteriormente. Aunque no hay evidencia directa, se considera que este grupo de pacientes tiene suficientes similitudes con el LES como para extrapolar la recomendación.</i>	✓

<p><b>Recomendación 7:</b> <i>En todos los pacientes con ERAS que estén en situación de inmunosupresión (por tratamiento previo o actual), se sugiere considerar pautas vacunales con 4 dosis y/o con mayor carga antigénica (40 µg de HBsAg purificado)</i></p>	✓
<p><b>Recomendación 8:</b> <i>Se recomienda verificar la respuesta vacunal frente a hepatitis B al completar la pauta indicada, mediante determinación de niveles de anticuerpos frente a antígeno de superficie (anti-HBsAg), 1 mes después de la vacunación.</i></p>	✓
<p><b>Recomendación 9:</b> <i>En todos los pacientes con ERAS con infección crónica por VHB y que vayan a recibir tratamiento inmunosupresor, terapia biológica (especialmente anti-CD20) o glucocorticoides (prednisona o equivalente ≥20mg/día durante 4 semanas), se recomienda el tratamiento concomitante con antivirales, preferentemente entecavir 0,5 mg/día, debido a la elevada tasa de resistencia a lamivudina, para prevenir la reactivación de la infección por VHB.</i></p>	✓
<b>Vacunación frente al virus del papiloma humano</b>	
<p><b>Recomendación 10:</b> <i>En todos los pacientes con ERAS se deben seguir las recomendaciones de vacunación del VPH indicadas en población general, esto es:</i></p>	
<p><i>1. Se recomienda vacunación universal para niñas idealmente a los 12 años de edad.</i></p>	D
<p><i>2. En pacientes mayores de edad con tratamiento excisional de cérvix y/o síndrome de WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y síndrome de mielocatexis), así como en menores de 26 años en situación de prostitución, infección por VIH y hombres que practican sexo con hombres.</i></p>	D
<p><b>Recomendación 11:</b> <i>En pacientes adultos con ERAS, especialmente con LES que no estén incluidos en los grupos anteriores, la decisión de vacunar se debe individualizar, considerando el riesgo previo de exposición al virus del papiloma y el riesgo de contacto futuro con el virus.</i></p>	✓
<p><b>Recomendación 12:</b> <i>Se recomienda administrar la vacuna antes del inicio de la inmunosupresión y en los períodos de remisión o baja actividad de la enfermedad para evitar el efecto potencial de los inmunosupresores en la respuesta vacunal.</i></p>	C
<b>Vacunación frente al Streptococcus pneumoniae</b>	
<p><b>Recomendación 13:</b> <i>Se recomienda vacunar frente al Streptococcus pneumoniae a todos los pacientes con ERAS ya que, aunque confiere una inmunogenicidad</i></p>	B

<p><i>discretamente menor en comparación con individuos sanos (especialmente en pacientes con LES), es suficientemente efectiva y segura.</i></p> <p><b>Recomendación 14:</b> <i>Se recomienda administrar la vacuna antes del inicio de la inmunosupresión, particularmente si esta es con rituximab y en períodos de remisión o baja actividad de la enfermedad, para evitar que el uso de inmunosupresores pueda disminuir la respuesta vacunal.</i></p> <p><b>Recomendación 15:</b> <i>Como esquema de vacunación en pacientes con ERAS se recomienda el utilizado en la población general, consistente en la estrategia secuencial, iniciando con una dosis de vacuna conjugada y continuando con otra de la vacuna polisacárida (o no conjugada), un mínimo de 2 meses después.</i></p>	<p>C</p> <p>✓</p>
<p><b>Vacunación frente al virus de la gripe</b></p>	
<p><b>Recomendación 16:</b> <i>En pacientes con LES, se recomienda la vacunación frente al virus de la gripe, con la vacuna de las cepas AH1N1, AH3N2 y virus de la influenza B, preferiblemente con adyuvante.</i></p> <p><b>Recomendación 17:</b> <i>En pacientes con otras ERAS diferentes al LES, se sugiere aplicar la recomendación expuesta anteriormente. Aunque no hay evidencia directa, se considera que este grupo de pacientes tiene suficientes similitudes con los pacientes con LES, como para poder extender la recomendación.</i></p> <p><b>Recomendación 18:</b> <i>En pacientes con ERAS se sugiere el empleo de una segunda dosis de refuerzo, al cabo de 3-4 semanas de la primera, en las siguientes circunstancias:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Uso de fármacos inmunosupresores</i></li> <li>- <i>Tratamiento con rituximab en los 3 meses previos.</i></li> </ul>	<p>B</p> <p>C</p> <p>C</p>

ERAS: enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas; LES: lupus eritematoso sistémico; GR: grado de recomendación (ver anexo 1).

## 5. Agentes profilácticos

### 5.1. Trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

*En pacientes con ERAS tratados con glucocorticoides u otros medicamentos con efecto inmunosupresor, ¿cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad del trimetoprim-sulfametoxazol como profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*?*



**Recomendación 1:** *Se recomienda la profilaxis de la infección por *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim-sulfametoxazol en los pacientes con ERAS tratados de forma continuada con glucocorticoides ( $\geq 20$ mg/día). No se puede establecer un tiempo mínimo de tratamiento con glucocorticoides a partir del cual esté indicada la profilaxis. (Recomendación de grado B).*

**Recomendación 2:** *Independientemente del tratamiento inmunosupresor, en cualquier paciente con recuento sostenido de linfocitos T CD4+ inferior a 200/mm<sup>3</sup>, se recomienda también la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol. (Recomendación de grado V).*

**Recomendación 3:** *Se recomienda utilizar la dosis de trimetoprim-sulfametoxazol de 400mg/80mg/día, ya que es la pauta mejor documentada, en términos de seguridad y eficacia, en la profilaxis de la infección por *Pneumocystis jirovecii* en pacientes con ERAS. (Recomendación de grado C).*

**Recomendación 4:** *En tratamientos con trimetoprim-sulfametoxazol superiores a un mes de duración, se recomienda suplementar con ácido fólico. (Recomendación grado V).*

La neumonía por PCj es una infección oportunista frecuente en los pacientes inmunodeprimidos<sup>48</sup>. Puede causar insuficiencia respiratoria y, en casos graves, la muerte, tanto en pacientes VIH como no VIH. Sin embargo, en el primer grupo, el tratamiento anti-retroviral y el uso frecuente de profilaxis frente a PCj, ha disminuido considerablemente la tasa de infección y la mortalidad por este microorganismo a lo largo de los años<sup>49, 50</sup>. No obstante, múltiples estudios han demostrado que la evolución de la infección es peor en pacientes inmunodeprimidos no VIH, como pueden ser los pacientes con ERAS, y que el uso de tratamiento IS, contribuye de manera significativa al riesgo de infección<sup>50-52</sup>.

A pesar de que se acepta que la profilaxis contra PCj es eficaz, no existen en la actualidad recomendaciones precisas sobre cuándo y durante cuánto tiempo utilizar esta profilaxis en pacientes con ERAS<sup>53, 54</sup>. De acuerdo con los resultados de un estudio, llevado a cabo en EE.UU., el porcentaje de reumatólogos que prescriben profilaxis para PCj en situaciones de riesgo, es subóptimo, en el que un 30% de los encuestados reconocen no realizarla nunca. Esta circunstancia refuerza la necesidad de disponer de directrices específicas para pacientes con ERAS<sup>54</sup>.

Otro aspecto de interés en la prevención de la infección por PCj es la identificación de factores de riesgo en pacientes con ERAS. Algunos estudios han sugerido que los pacientes con vasculitis asociada a ANCA tienen más riesgo que otros pacientes con ERAS para desarrollar infección por PCj, si bien se trata de pacientes que reciben altas dosis de GC asociada a otros IS, lo que podría justificar este aumento del riesgo<sup>55, 56</sup>. Asimismo, se ha sugerido que los pacientes con LES podrían tener mayor frecuencia de reacciones adversas a medicamentos que contengan sulfamidas o grupos "sulfa" en la molécula, lo que hace necesaria una revisión específica de la seguridad del trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) en pacientes con ERAS<sup>57</sup>.

Se identificaron 13 estudios que evaluaron la eficacia y seguridad de TMT-SMX en pacientes con diversas ERAS, de los cuales dos fueron ensayos clínicos y el resto estudios observacionales retrospectivos. Varios de estos estudios evaluaron diferentes dosificaciones en la profilaxis frente al PCj.

#### 4.1.1. Eficacia del TMT-SMX

En los estudios identificados, es importante resaltar que la incidencia de infección por PCj en pacientes con ERAS es por lo general, muy baja. No se identificó ningún ensayo clínico aleatorizado (ECA) que comparase profilaxis activa con TMT/SMX versus placebo. Dos ECA evaluaron la eficacia del fármaco comparando diferentes dosis<sup>58,59</sup>. Ambos estudios demuestran que dosis bajas de TMP-SMX, esto es, 200mg/40 mg tres veces o 400mg/80 mg dos veces por semana, fueron pautas óptimas de profilaxis. Todos los pacientes incluidos en estos dos ensayos tomaban dosis altas de GC (prednisona 0,5-1 mg/kg/día), con o sin otros IS, y por lo tanto eran pacientes de riesgo. En uno de esos ECA, que hizo seguimiento hasta la semana 24, no se encontró ningún caso de infección por PCj. La tasa de abandonos fue < 10%<sup>58</sup> (**Nivel de evidencia 1+**). El otro ensayo realizó seguimiento hasta la semana 52 y tampoco observó ningún caso de infección por PCj, aunque en esta ocasión hubo un alto porcentaje de abandonos, además de escasos datos descriptivos de los grupos de intervención<sup>59</sup> (**Nivel de evidencia 1-**).

Varios estudios retrospectivos evaluaron también la dosis a partir de la cual el TMP-SMX es efectivo. Takenaka y col., concluyen que la pauta con “escalada de dosis” (iniciar tratamiento con un 10% de la dosis 400mg/80mg de TMP-SMX e ir incrementándola en días sucesivos hasta alcanzar el 100%) es igual de efectiva en términos de prevención de infecciones que la pauta de rutina, y produce menor tasa de abandonos<sup>60</sup>. No obstante, el número de pacientes incluido en este estudio fue pequeño (**Nivel de evidencia 3**).

Park y col. realizaron un estudio de casos y controles, analizando 1522 episodios de profilaxis en 1092 pacientes con enfermedades reumáticas, tratados con dosis diarias  $\geq 30$ mg de prednisona o equivalente. La profilaxis en todos los casos se realizó con la pauta de TMP-SMX de 400 mg/80 mg 3 veces por semana. Tras ajuste por *propensity score*, encontraron que en el grupo de control hubo 29 casos de infección por PCj, frente a un solo caso en el grupo que recibió profilaxis. La mortalidad resultó significativamente menor en el grupo tratado, con respecto al grupo de control (HR 0,08 (IC95% 0,0006 a 0,71)). Además, los autores analizaron el número necesario a tratar (NNT) para prevenir un caso de PCj siendo este menor que el número necesario para hacer daño (NNH)<sup>61</sup> (**Nivel evidencia 2+**). No obstante, el estudio de Schmajuk y col., publicado recientemente<sup>62</sup>, mostró resultados diferentes a los presentados por Park. En este estudio, realizado en EE. UU., no hubo ningún caso de infección por PCj durante 23 meses de seguimiento, tanto en los pacientes sometidos a quimioprofilaxis como en los no tratados, y se encontraron 3 eventos adversos (EA) por 100 pacientes-año en los pacientes que recibieron profilaxis con TMP-SMX. Sin embargo, este estudio no está exento de limitaciones, dado que no solo se evaluó el TMP-SMX sino también la pentamidina, la dapsona y la atovaquona, los criterios de profilaxis no estaban bien definidos, al obtenerse de una base de datos preestablecida, y no se puede descartar un sesgo de confusión por indicación<sup>62</sup> (**Nivel de evidencia 3**).

Un estudio encontró que los pacientes con ERAS que tomaban dosis diarias  $\geq 30$  mg de prednisolona y/o presentaban linfopenia ( $< 500/\text{ml}$ ) y/o asociaban IS en las dos primeras semanas de tratamiento con prednisolona, tenían un mayor riesgo de desarrollar infección por PCj. La profilaxis con TMP/SMX 400mg/80mg fue eficaz en el grupo de pacientes con mayor riesgo (2/21 casos en pacientes con profilaxis frente a 6/14 casos en pacientes sin ella;  $p=0,039$ )<sup>63</sup> (**Nivel de evidencia 3**).

#### 4.1.2. Seguridad

En lo que respecta a la seguridad, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la tasa de EA totales ni de EA graves entre las diferentes dosis de TMP-SMX. No obstante, en los ensayos clínicos disponibles se objetivó que dosis bajas de TMP-SMX, esto es, 200/40 mg tres veces por semana y/o 400mg/80 mg dos veces por semana, se asociaban a menor tasa de EA leve-moderados que dosis mayores, además de menor tasa de abandono<sup>58, 59</sup> (**Nivel de evidencia 1+, 1-**). Además, Yamamoto y col. apuntan que, los EA son más frecuentes a partir de los dos meses de tratamiento<sup>9</sup> (**Nivel de evidencia 1-**). Otros autores encuentran que el padecer determinada ERAS aumenta el riesgo de desarrollar EA con el TMP-SMX<sup>61, 63-65</sup>. Por ejemplo, en un estudio japonés los autores describen una mayor tasa de EA en pacientes con LES (OR 3,98; IC 95% 1,25-12,99) y enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (OR 17,36; IC 95% 3,24-92,38), especialmente en aquellos pacientes que tienen anticuerpos anti-RNP (OR 7,78)<sup>64</sup> (**Nivel de evidencia 3**). En el estudio de Park y col., el número de pacientes que es necesario tratar (*Number Needed to Treat*, NNT) para prevenir un solo caso de infección por PCj en toda la población fue de 52 y el número de pacientes que es necesario tratar para tener un EA (*Number Needed to Harm*, NNH) fue de 131. No obstante, cuando se estratificó por dosis de prednisona, los pacientes con dosis diarias  $\geq 60$  mg tuvieron un NNT de 32 mientras que los que tomaban dosis bajas, presentaron un NNT de 215, que fue mayor que el NNH para EA graves. Estos resultados sugieren que, a mayor dosis de GC, mayor probabilidad de beneficiarse de la profilaxis frente a PCj<sup>61</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En el estudio de Schmajuk G y col., la incidencia de EA de la profilaxis con TMT/SMX fue de 3 por 100 personas-año (8 eventos en 275 personas)<sup>62</sup> (**Nivel de evidencia 3**).

En los diferentes estudios que evaluaron la seguridad de TMP-SMX, los EA más frecuentes fueron la elevación de transaminasas<sup>58, 59, 61, 62, 65</sup> (**Nivel de evidencia 1+,1-,2+,3**), erupción cutánea<sup>58, 60-62</sup> (**Nivel de evidencia 1+,2+,3**), trombocitopenia<sup>59-61</sup> (**Nivel de evidencia 1-,2+,3**), fiebre<sup>60, 64</sup> (**Nivel de evidencia 3**), taquicardia<sup>59</sup> (**Nivel de evidencia 1-**), y alteraciones eletrolíticas<sup>61, 64</sup> (**Nivel de evidencia 2+,3**). Los EA más graves fueron la insuficiencia renal aguda<sup>58-60</sup> (**Nivel de evidencia 1+,1-,3**) trombocitopenia<sup>60-62</sup> (**Nivel de evidencia 2+,3**), y síndrome de Stevens Johnson<sup>61</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

Se puede concluir que la intervención reduce el riesgo de neumonía por PCj, en general, de forma segura. No obstante, como limitación a esta propuesta, no se han encontrado ensayos controlados aleatorizados con placebo, y la población de inclusión en la mayoría de los estudios fue asiática.

El grupo elaborador considera que los resultados de los estudios identificados podrían ser de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que la profilaxis frente al PCj es de uso común en nuestro entorno.

Se ha descrito mayor predisposición a infección por PCj en pacientes con determinadas ERAS; no obstante, los estudios son limitados, al ser retrospectivos y tener factores de confusión, como puede ser la inmunosupresión asociada y el tiempo de tratamiento. Por otra parte, no se dispone de datos suficientes para establecer con fiabilidad, qué paciente tiene más riesgo de desarrollar infección, aunque sí está bien establecido que los GC a dosis moderada-altas constituyen un claro factor de riesgo, independiente de otros factores<sup>63, 65, 66</sup>. Otro factor importante que permite decidir si el paciente necesita profilaxis o no, es la incidencia y prevalencia de la enfermedad que, en el caso de PCj, es baja. Sin embargo, la mortalidad es elevada, y esto plantea dudas sobre hasta qué punto el beneficio supera al riesgo, incluso teniendo en cuenta el riesgo de EA graves que, aunque son poco frecuentes, están presentes. Si bien es cierto que el estudio de Utsonomiya y col. informa que una dosis menor de TMP-SMX (200/40 mg/diario) no es menos eficaz y sí más seguras que la dosis estándar (400/80 mg diario)<sup>58</sup>, la dosis menor de TMP-SMX no está comercializada en España y no se utiliza en práctica clínica habitual en población adulta. Otros estudios indican que pautas profilácticas de dos o tres veces a la semana pueden ser también efectivas y provocar menos suspensiones y EA<sup>59, 63</sup>, aunque el alto riesgo de sesgo de estos estudios hace que se deba ser prudente a la hora de establecer una recomendación sustentada en ellos. Para responder a esta cuestión son necesarios nuevos ensayos, que comparen la pauta diaria con pautas de menor frecuencia semanal a igual dosis. Por todo lo expuesto, el grupo elaborador recomienda la dosis de 400/80 mg diaria, que ha demostrado ser eficaz y segura<sup>59, 61</sup>.

No hay datos que permitan concluir cuándo es el momento idóneo para iniciar profilaxis. Si se extrapolan los datos y recomendaciones de expertos de otros grupos de pacientes inmunodeprimidos, se sugiere iniciar profilaxis cuando el recuento de CD4 sea  $< 200/\text{mm}^3$ <sup>67, 68</sup>. El panel considera que, aunque no hay evidencia en pacientes con ERAS, el recuento de linfocitos T CD4 puede ser de gran ayuda para decidir si iniciar o no profilaxis, independientemente del tratamiento IS que el paciente reciba. Otro aspecto a tener en cuenta es la duración de la profilaxis. Idealmente se debería mantener la profilaxis mientras el paciente se considere de riesgo, esto es, mantenga dosis elevadas de prednisona asociada o no otros IS, pero no hay estudios que evalúen este factor. Algunos autores sugieren mantener profilaxis hasta que el recuento de linfocitos CD4 sea  $>200/\text{mm}^3$ , pero otra vez, en pacientes con ERAS, no hay evidencia directa.

Por otro último, en pacientes con intolerancia y/o posible alergia al TMP-SMX el grupo elaborador sugiere considerar otros esquemas de tratamiento extrapolando recomendaciones expuestas en guías de consenso para otros grupos de pacientes inmunodeprimidos<sup>32, 69, 70</sup>.

## 5.2. Medidas profilácticas primarias y secundarias frente al virus de la hepatitis B

*En pacientes con ERAS, ¿cuál es la eficacia o efectividad y seguridad de las medidas profilácticas primarias y secundarias frente al virus de la hepatitis B?*

**Recomendación 5:** *En pacientes con LES o con enfermedad de Behçet, se recomienda la vacunación frente al virus de la hepatitis B, con 3 dosis de vacuna recombinante (20 µg de HBsAg purificado) en la fase inactiva o de baja actividad y sin tratamiento inmunosupresor. (Recomendación de grado D).*

**Recomendación 6:** *En pacientes con otras ERAS, se sugiere aplicar las recomendaciones expuestas anteriormente. Aunque no hay evidencia directa, se considera que este grupo de pacientes tiene suficientes similitudes con el LES como para extrapolar la recomendación. (Recomendación de grado v).*

**Recomendación 7:** *En todos los pacientes con ERAS que estén en situación de inmunosupresión (por tratamiento previo o actual), se sugiere considerar pautas vacunales con 4 dosis y/o con mayor carga antigénica (40 µg de HBsAg purificado) (Recomendación de grado v).*

**Recomendación 8:** *Se recomienda verificar la respuesta vacunal frente a hepatitis B al completar la pauta indicada, mediante determinación de niveles de anticuerpos frente a antígeno de superficie (anti-HBsAg), 1 mes después de la vacunación. (Recomendación de grado v).*

**Recomendación 9:** *En todos los pacientes con ERAS con infección crónica por virus de la hepatitis B y que vayan a recibir tratamiento inmunosupresor, terapia biológica (especialmente anti-CD20) o glucocorticoides (prednisona o equivalente  $\geq 20$ mg/día durante 4 semanas), se recomienda el tratamiento concomitante con antivirales, preferentemente entecavir 0,5 mg/día, debido a la elevada tasa de resistencia a lamivudina, para prevenir la reactivación de la infección por VHB. (Grado de recomendación: v).*

La hepatitis por virus B es una de las infecciones más prevalentes a nivel mundial, por lo que la Organización Mundial de la Salud recomienda desde hace años la vacunación universal<sup>71</sup>. No hay evidencia de que la infección por virus de la hepatitis B (VHB) sea más frecuente en pacientes con ERAS, sin embargo, estos pacientes presentan un estado de inmunosupresión, intrínseco de la enfermedad y/o secundario a los tratamientos empleados, que podría interferir con la eficacia de la vacuna frente al VHB o facilitar la reactivación de la infección latente. Por otro lado, se han reportado varios casos de ERAS asociados al empleo de la vacuna frente al VHB<sup>72</sup>. Además, el empleo de rituximab (RTX) se ha asociado a un alto riesgo de reactivación del VHB, con varios casos con desenlace fatal comunicados hasta la fecha<sup>73</sup>. Por tanto, es importante determinar la seguridad y eficacia de estas medidas en pacientes con ERAS, tanto para establecer las pautas más adecuadas que optimicen la protección frente a la infección por VHB, como para prevenir su reactivación.

#### 4.2.1. Profilaxis primaria: vacunación frente al VHB

La evidencia científica identificada es escasa, solamente dos estudios evaluaron la vacunación frente al VHB en pacientes con LES y enfermedad de Behçet (EB) respectivamente.

##### Inmunogenicidad

En un estudio realizado en 28 mujeres con LES inactivo en tratamiento con hidroxicloroquina, tras la vacunación frente al VHB con 3 dosis de vacuna recombinante (20 µg de HBsAg), el 93% desarrolló anticuerpos protectores.<sup>74</sup> (**Nivel de evidencia 3**).

En otro estudio prospectivo realizado en 13 pacientes con EB con baja actividad clínica, sin tratamiento IS, la respuesta a la vacuna recombinante frente al VHB (20 µg en tres dosis), medida como tasa de seroconversión, fue comparable a la de pacientes sanos (12/13: 92,3% vs 14/15: 93,3%)<sup>75</sup> (**Nivel de evidencia 2-**).

##### Seguridad de la vacunación

En los estudios evaluados, la vacunación del VHB no se relacionó con la reactivación de la enfermedad. En el estudio en pacientes con LES, ya mencionado, no se observó cambio en el SLEDAI (*Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*) tras cada una de las dosis de la vacuna, ni tampoco diferencias en el porcentaje de brotes (11%), o las dosis de prednisona u otros IS, en comparación con el año previo a la vacunación<sup>74</sup> (**Nivel de evidencia 3**). En la misma línea, el estudio de pacientes con EB no encontró reactivaciones de la enfermedad en los 13 pacientes vacunados. Sin embargo, se observaron EA leves como reacciones locales en el punto de inyección<sup>75</sup> (**Nivel de evidencia 2-**).

#### 4.2.2. Profilaxis secundaria: uso de antivirales

Diversos estudios han mostrado riesgo de reactivación de la hepatitis por VHB en pacientes con ERAS que recibían tratamiento IS.

##### Reactivación de la infección

Un estudio realizado en Taiwán que evaluó el riesgo de reactivación de hepatitis B en una cohorte retrospectiva de pacientes con LES, observó que el uso de prednisona a dosis >5 mg/día, presentaba un OR de 15,47 (IC95% 1,43-166,45; p=0,024) de brote de hepatitis B<sup>34</sup> (**Nivel de evidencia 2-**). En otro estudio, realizado en pacientes con LES y poliarteritis microscópica, con hepatitis B pasada, HBsAg negativo y anti-HBcAg positivo, que recibían tratamiento IS con tacrolimus y ciclofosfamida (CFM), se observó asimismo que existía riesgo de reactivación<sup>76</sup> (**Nivel de evidencia 3**).

Se identificaron seis estudios de baja calidad que informaron de un posible efecto protector de la lamivudina frente a la reactivación de la infección por VHB<sup>77-82</sup>. En un estudio retrospectivo donde se revisaron 228 pacientes con nefritis lúpica, que recibieron tratamiento IS, ocho pacientes presentaban HBsAg positivo, de los cuales, 5 recibieron tratamiento con lamivudina. Todos ellos respondieron al fármaco y se produjo reactivación del virus en uno de los tres pacientes que suspendieron el tratamiento<sup>77</sup> (**Nivel de evidencia 3**). Así mismo, varios estudios que describen casos clínicos informaron de un posible efecto de la lamivudina a dosis de 100 mg/día en el tratamiento y/o prevención de la reactivación de la infección por VHB en algunas

ERAS, como LES, SSp, panarteritis nodosa (PAN) o ES, en tratamiento IS<sup>78-82</sup> (**Nivel de evidencia 3**).

Nivel de carga viral

En una serie de 17 casos con vasculitis crioglobulinémica asociada a VHB, donde todos los pacientes tenían HBsAg positivo y un 80% anti-HBeAg positivo, 8 pacientes fueron tratados con GC, un paciente con interferón y 7 pacientes con antivirales análogos de nucleótidos. En los pacientes que fueron tratados con antivirales (entecavir 0,5 mg/día, adefovir 10 mg/2 veces al día o lamivudina 100 mg/2 veces al día) no hubo progresión de la enfermedad y el ADN viral fue indetectable<sup>83</sup> (**Nivel de evidencia 3**).

Además, cuatro estudios de casos clínicos analizan el efecto de la terapia antiviral sobre la carga viral en pacientes con ERAS. En una serie de casos de pacientes con artritis e infección por VHC o VHB, se describe un paciente con ruphus (AR y LES) que tenía anticuerpos frente al VHB positivos con ADN viral indetectable, y que recibió tratamiento con RTX asociado a lamivudina y posteriormente entecavir, con lo que mantuvo niveles indetectables de ADN viral al final del seguimiento<sup>84</sup>. En la misma línea, un estudio describe el caso de un paciente con EB infectado por VHB, que presentaba carga viral positiva y que fue tratado, conjuntamente, con infliximab a 5 mg/kg y tenofovir 245 mg/día, manteniendo un control clínico adecuado de la infección por VHB y de la enfermedad, en los 54 meses de seguimiento<sup>85</sup>. En contraposición, se identificó el caso de un paciente con crioglobulinemia que presentaba basalmente HBsAg negativo, antiHBeC positivo y antiHBs positivo y que recibió tratamiento con RTX y CFM sin profilaxis antiviral. A los cinco meses tratamiento se detectó seroconversión a HBsAg positivo y elevación de la carga viral, con desenlace fatal, a pesar de tratamiento con entecavir y suspensión de IS<sup>86</sup>. Por su parte, el tratamiento con GC también se ha relacionado con reactivación del VHB en pacientes con infección crónica, en la descripción de 2 pacientes con dermatomiositis (DM) e infección por VHB que no recibieron profilaxis antiviral, en los cuales se observó una reactivación del VHB<sup>87</sup> (**Nivel de evidencia 3**).

Los resultados de los distintos estudios identificados resultan consistentes en cuanto a la eficacia de la profilaxis primaria. La vacuna frente al VHB con vacuna recombinante en pacientes con LES y EB inactiva, que se encuentran sin tratamiento IS, resulta efectiva<sup>74, 75</sup>. Sin embargo, los estudios al respecto son escasos y los resultados no se pueden generalizar de forma directa al resto de ERAS.

En cuanto a la profilaxis secundaria también es consistente la evidencia acerca de que los tratamientos con IS y los GC a dosis >5 mg/día parecen favorecer la reactivación de la infección por VHB en las distintas ERAS<sup>34, 76, 86, 87</sup>, y de que el tratamiento concomitante con antivirales, como lamivudina, adefovir y entecavir, podría ser seguro y eficaz para reducir este riesgo<sup>77-85</sup>.

Los resultados de los estudios identificados podrían ser de aplicación directa a nuestro sistema sanitario ya que los agentes terapéuticos evaluados son de uso común en nuestro entorno y se trata de una situación clínica frecuente.

Por todo lo anterior, el grupo elaborador considera que es importante aplicar las medidas de profilaxis primaria, particularmente en pacientes con LES o EB inactiva o con baja actividad antes de comenzar tratamiento IS. En pacientes con ERAS e inmunodepresión, los expertos sugieren

considerar pautas vacunales con 4 dosis y/o con mayor carga antigénica, debido a que se presume que la respuesta inmunológica se encuentra alterada en estos pacientes. En este sentido cabe señalar que, en otros pacientes inmunocomprometidos, como los pacientes trasplantados renales, el uso de vacunas con mayor carga antigénica ha mostrado un incremento en las tasas de seroconversión<sup>31,88</sup>. Es recomendable verificar el nivel de anticuerpos protectores alcanzado para poder confirmar la protección efectiva, una vez completada la pauta de vacunación (4 semanas después de la última dosis)<sup>31, 88-90</sup>.

Debe considerarse iniciar la profilaxis secundaria con antivirales en todos los pacientes con ERAS en regímenes de IS con riesgo alto y moderado, y monitorizar aquellos con bajo riesgo<sup>91-93</sup>. Los pacientes con ERAS en tratamiento IS deben considerarse en riesgo de reactivación del VHB cuando exista infección crónica (anti-HBc positivos, con o sin HBsAg positivo). Además de los factores del huésped y del virus, debemos tener en cuenta el tipo y grado de inmunosupresión como factor de riesgo clave para la reactivación de la infección. Así, las terapias anti-CD20 y dosis altas de GC ( $\geq 20$  mg/día durante más de 4 semanas) son considerados IS con alto riesgo de reactivación del virus (>10%); las dosis moderadas de GC (10-20 mg/día) y otras terapias biológicas como anti TNF son consideradas de moderado riesgo (1-10%), mientras que IS como metotrexato (MTX) y azatioprina (AZA) son considerados como de bajo riesgo (<1%)<sup>91, 94</sup> (ver tabla 2). Se desconoce el nivel de riesgo de otros IS, como el micofenolato mofetilo (MMF), el tacrolimus o la ciclosporina.

Tabla 2. Riesgo de reactivación del VHB según tratamiento inmunosupresor

Riesgo alto (>10%)	Riesgo medio (1-10%)	Riesgo bajo (<1%)
Terapias anti-CD20	Otras terapias biológicas (anti TNF...)	Metotrexato
Dosis altas de GC ( $\geq 20$ mg/día durante más de 4 semanas)	Dosis moderadas de GC (10-20 mg/día)	Azatioprina

TNF: Tumoral Necrosis Factor; GC: glucocorticoides.

### 5.3. Vacunación frente al virus del papiloma humano

*En pacientes con ERAS, ¿cuál es la eficacia o efectividad y seguridad de la vacunación frente al virus del papiloma humano?*

**Recomendación 10:** *En todos los pacientes con ERAS se deben seguir las recomendaciones de vacunación del VPH indicadas en población general, esto es:*

1. *Se recomienda vacunación universal para niñas, idealmente a los 12 años de edad. (Recomendación de grado D).*
2. *En pacientes mayores de edad con tratamiento excisional de cérvix y/o síndrome de WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y síndrome de mielocatexis), así como en*



menores de 26 años en situación de prostitución, infección por VIH, y hombres que practican sexo con hombres. (**Recomendación de grado D**).

**Recomendación 11:** En pacientes adultos con ERAS, especialmente con LES, que no estén incluidos en los grupos anteriores, la decisión de vacunar se debe individualizar, considerando el riesgo previo de exposición al virus del papiloma, y el riesgo de contacto futuro con el virus. (**Recomendación de grado V**).

**Recomendación 12:** Se recomienda administrar la vacuna antes del inicio de la inmunosupresión y en los periodos de remisión o baja actividad de la enfermedad para evitar el efecto potencial de los inmunosupresores en la respuesta vacunal. (**Recomendación de grado C**).

El riesgo de infección por VPH está aumentado en pacientes con ERAS, especialmente en pacientes con LES<sup>9, 95, 96</sup>. En consonancia, la prevalencia de lesiones cervicales pre-invasivas y cáncer de cérvix está aumentada consistentemente en pacientes con LES<sup>97-102</sup>, y se ha constatado, en algunos estudios, una mayor prevalencia de infección por genotipos oncogénicos del VPH<sup>103, 104</sup>. Aunque lo mismo podría estar sucediendo en el SSp<sup>105</sup>, no se dispone de datos suficientes ni en esta ni otras enfermedades del grupo, que permitan aseverarlo<sup>106</sup>. Por tanto, es fundamental establecer pautas de vacunación adecuadas para estos pacientes, buscando un equilibrio favorable entre coste-efectividad y los potenciales EA.

Los estudios identificados evaluaron la vacuna tetravalente frente a VPH (que incluye las cepas 6, 11, 16 y 18 del VPH) en una población de estudio que incluye únicamente pacientes con LES.

#### 4.3.1. Inmunogenicidad tras la vacunación

En lo que respecta a la inmunogenicidad, la tasa de seroconversión osciló entre un 75 y un 100%, según los estudios y el serotipo vacunal evaluado:

Tabla 3. Seroconversión tras vacunación frente al VPH

Genotipo VPH	<b>Mok 2013<sup>107</sup>; 2018<sup>108</sup></b> (NE 2+) N=100; población 100% china; Edad media: 25,8 años % SCV ( % de persistencia a 5 años)	<b>Dahr 2017<sup>109</sup></b> (NE 2+) N=34; 79% población afroamericana; Edad media: 38 años	<b>Soybilgic 2013<sup>110</sup></b> (NE 2-) N=20 Edad media: 20,5 años
<b>6</b>	82% (89%)	100%	≥94%
<b>11</b>	89% (84%)	100%	≥94%
<b>16</b>	95% (94%)	100%	≥94%
<b>18</b>	75% (96%)	100%	≥94%

VPH: virus del papiloma humano; NE: nivel de evidencia; SCV: seroconversión

Mok y col. evaluaron además la persistencia de anticuerpos protectores a los 5 años desde la administración de la vacuna, que osciló entre el 84% y 96%, siendo esta significativamente menor para los serotipos 6 y 16 en pacientes con LES, con respecto al grupo de controles sanos. También se objetivó una asociación significativa entre la serorreversión para todos los serotipos

y las dosis acumuladas de prednisona y MMF, así como una asociación entre pacientes que serorrevierten para el serotipo 18 y dosis acumulada de tacrolimus<sup>107, 108</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). En un ensayo clínico fase I realizado en pacientes mayoritariamente afroamericanas (79%) con LES inactivo y de muy alto riesgo de infección por VPH, con un 52,9% de historia de citología alterada, se observó una tasa de seroconversión (de los seronegativos basalmente), al mes de completar la vacunación, del 100%. Sin embargo, en este ensayo se incluyeron únicamente pacientes tratados con hidroxiclороquina y dosis de prednisona o equivalentes < 15 mg/día, sin IS, por lo que existe la posibilidad de una mayor inmunogenicidad de la vacuna por ausencia o bajo grado de inmunosupresión<sup>109</sup> (**Nivel de evidencia 1+**). Un análisis secundario de estos resultados, sobre la respuesta inmune a la vacunación en pacientes con LES y exposición previa a la infección natural por el VPH indicó que, a diferencia de lo observado en individuos sanos, en estas pacientes no se observó una respuesta anamnésica de la vacuna, como se ha observado en sujetos normales, aunque sí una repuesta protectora. Posiblemente, la propia disfunción del sistema inmune intrínseca a esta enfermedad tenga que ver en este hecho. Los autores concluyen, por tanto, que no es útil solicitar anticuerpos para VPH antes de administrar la vacuna a pacientes con LES<sup>111</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

#### 4.3.2. Seguridad de la vacunación

En lo que respecta a la seguridad de la vacuna, la evidencia identificada indica que los EA son leves en la mayoría de los casos, siendo relativamente frecuente las reacciones en el sitio de inyección (5-62%)<sup>108, 109</sup> (**Nivel de evidencia 2+,1+**). En un estudio prospectivo, caso-control, la incidencia de EA en LES fue similar a la de la población general<sup>107</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Respecto al posible incremento de riesgo de trombosis venosa profunda, sugerido en base a algunos casos aislados comunicados después de la comercialización de la vacuna, éste no parece sostenerse en la evidencia publicada hasta el momento<sup>109</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En lo que concierne a la *actividad de la enfermedad*, el SLEDAI resultó similar antes y después de la vacunación en todos los estudios evaluados, sin que se apreciaran diferencias estadísticamente significativas en el número de brotes respecto a los controles no vacunados<sup>111</sup>. Tampoco se objetivó un aumento significativo del título de anti-ADNdc y/o cambios en el complemento, anti-C1q, anticuerpos antifosfolípidos ni trombosis<sup>107-109</sup>, pre y post-vacunación, aunque estos estudios se realizaron mayoritariamente en pacientes con actividad leve o en remisión. Interesantemente, Mok y col., en su estudio a 5 años objetivaron una mayor incidencia de brotes leves-moderados en pacientes que experimentaron serorreversión de anticuerpos anti-VPH. Asimismo, identificaron mayor número de brotes renales en los pacientes con mayor dosis acumulada de fármacos IS y con mayores tasas de serorreversión, con respecto a controles<sup>108</sup>. En el análisis multivariante, la metilprednisolona fue el IS que de manera más robusta se asoció a la serorreversión (**Nivel de evidencia 2+**). Dos estudios informaron de sendos casos de brote grave de enfermedad, uno de ellos con resultado de muerte<sup>112, 113</sup> (**Nivel de evidencia 3**).

Finalmente, dos estudios que evaluaron la relación entre vacunación de VPH y EA autoinmunes graves (EAAG) se comentan fuera del cuerpo de la evidencia, dado que no permiten establecer una relación causal entre la vacuna y el desarrollo de la enfermedad autoinmune de “novo”,

pero pueden ofrecer información complementaria relevante<sup>114, 115</sup>. En el primero se revisaron 22.011 informes de EA de mujeres vacunadas no solo con la vacuna de VPH, sino con otras. De todos los EAAG examinados, los más graves se encontraron en un mayor porcentaje en pacientes con LES (12,5%) y vasculitis (33%) expuestos a la vacuna de VPH. En un segundo estudio, en el que el objetivo fue confirmar la hipótesis anterior en 48.852 informes de EA, se encontró también una mayor frecuencia de pacientes con LES (OR 7,626) y vasculitis (OR 3,42) expuestos a la vacuna de VPH; sin embargo, no se pudo confirmar con certeza una relación causal entre vacunación y EAAG. Estos estudios presentan numerosas limitaciones como son las posibles deficiencias del sistema de información VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*), el infra-diagnóstico y/o el diagnóstico erróneo de EA, entre otros.

Los resultados de los diferentes estudios identificados sobre la eficacia y seguridad de la vacuna tetravalente de VPH en mujeres afectadas por LES son consistentes. Todos ellos han demostrado seroconversión de la mayoría de las pacientes que no presentaban inmunosupresión marcada, al igual que su buen perfil de seguridad, tanto en la baja frecuencia de EA graves como en el número y gravedad de los brotes de la enfermedad, similares a los que presentan las pacientes no inmunizadas o a los que presentaban las propias pacientes antes de ser vacunadas. Asimismo, los resultados de los estudios identificados podrían ser de aplicación directa a nuestro sistema sanitario, ya que la vacuna de VPH es de uso común en nuestro entorno. No obstante, como limitación a esta propuesta, encontramos que la población de inclusión en los estudios identificados es mayoritariamente asiática o afro-americana y está formada por mujeres con LES, por lo que no se pueden sacar conclusiones directas sobre eficacia y seguridad en otras ERAS ni en varones, donde ha sido menos estudiada<sup>116-119</sup>. Asimismo, conviene señalar que la mayoría de las pacientes en las que se probó la vacuna, tenían baja actividad o remisión del LES. En la actualidad, esta vacuna está incluida en el calendario vacunal español para población general femenina<sup>120</sup>, además de contemplarse para personas de ambos sexos con ciertas patologías de riesgo o algunas prácticas sexuales de riesgo<sup>120, 121</sup>.

El grupo elaborador ha tenido en cuenta también que la vacuna nonavalente (que incluye además las cepas 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH), comercializada recientemente, amplía la protección frente a un 90% de las cepas de VPH causantes de cáncer de cérvix con respecto al 70-80% de la vacuna tetravalente<sup>122, 123</sup>. Sin embargo, no hay evidencias disponibles sobre eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente frente al VPH en ERAS ni datos que permitan emitir recomendaciones específicas sobre su empleo en pacientes ya vacunados con la vacuna tetravalente.

Finalmente, el grupo elaborador quiere destacar que existen publicaciones recientes de recomendaciones de expertos sobre pautas de vacunación de VPH para pacientes con enfermedades reumáticas en general, pero no específicas para pacientes con ERAS<sup>31, 124</sup>.

## 5.4. Vacunación frente al *Streptococcus pneumoniae*

*En pacientes con ERAS, ¿cuál es la eficacia de la vacunación frente al *Streptococcus pneumoniae*?*

**Recomendación 13:** *Se recomienda vacunar frente al *Streptococcus pneumoniae* a todos los pacientes con ERAS, ya que, aunque confiere una inmunogenicidad discretamente menor en comparación con individuos sanos (especialmente en pacientes con LES), es suficientemente efectiva y segura (Recomendación de grado B).*

**Recomendación 14:** *Se recomienda administrar la vacuna antes del inicio de la inmunosupresión, particularmente si esta es con rituximab y en períodos de remisión o baja actividad de la enfermedad, para evitar que el uso de inmunosupresores pueda disminuir la respuesta vacunal. (Recomendación de grado C).*

**Recomendación 15:** *Como esquema de vacunación en pacientes con ERAS se recomienda el utilizado en la población general, consistente en la estrategia secuencial, iniciando con una dosis de vacuna conjugada y continuando con otra de la vacuna polisacárida (o no conjugada), un mínimo de 2 meses después (Recomendación de grado V).*

Las tasas de neumonía y enfermedad neumocócica son mayores en pacientes con ERAS. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con LES tienen una incidencia mayor de neumonía neumocócica que los sujetos sanos<sup>8,125</sup>. Un estudio británico informó que los pacientes con ERAS ingresados tenían un mayor riesgo de enfermedad neumocócica invasiva comparados con pacientes ingresados sin patología inmuno-mediada, siendo el *Incidence Rate Ratio* (IRR) 5,0 (IC95% [4,6 a 5,4]) para el LES, 5,0 (IC95% [4,0-6,0]) para la panarteritis nodosa (PAN) 4,2 (IC95% [3,8-4,7]) para la ES y 3,2 (IC95% [2,9-3,5]) para el SSp<sup>126</sup>.

Los pacientes con ERAS, tanto por enfermedad como por el tratamiento IS, pueden tener una inmunogenicidad atenuada tras la vacunación. Adicionalmente, existe cierta prevención al uso de diferentes vacunas en pacientes con ERAS en la comunidad médica, por un posible incremento en la actividad de la enfermedad. Por todo lo anterior, es relevante revisar la evidencia sobre la eficacia y la seguridad de la vacunación frente al *Streptococcus pneumoniae* en estos pacientes.

Se identificaron 14 estudios, de los cuales dos son RS, 4 ensayos clínicos, 7 estudios observacionales y un informe de caso. Los estudios abordan tanto la inmunogenicidad como la seguridad de la vacunación. Cabe mencionar que la mayoría de los estudios evaluaron bien solo la vacuna conjugada o bien solo la polisacárida, mientras que solo tres estudios evaluaron estrategias de vacunación combinada secuencial.

### 4.4.1. Pacientes con LES

#### Eficacia de la vacuna

Una RS y metaanálisis que evaluó estudios de cohortes y estudios de casos y controles, incluyó 3 estudios sobre vacunación anti-neumocócica en pacientes con LES. En el metaanálisis de los dos estudios controlados, no se observó una diferencia significativa entre pacientes con LES y

controles sanos en la respuesta inmunogénica frente al serotipo 23F (tasa de seroconversión) un mes después de la vacunación (n= 56; RR 0,97; IC95% (0,63-1,50); p=0,89, I<sup>2</sup>=35%)<sup>127</sup> (**Nivel de evidencia 2++**). En otra RS para este grupo de pacientes, que incluyó 18 estudios longitudinales (16 de ellos en adultos) y un total de 601 pacientes (551 adultos) con LES, se evaluó la vacuna no conjugada (polisacárida) 23-valente (PPV23) en 15 estudios, la 14-valente en 5, la conjugada 13-valente (PCV13) en 3 y la conjugada 7-valente (PCV7) en uno de los estudios. Dos estudios utilizaron la vacunación secuencial (conjugada seguida de no conjugada). La respuesta inmunogénica a la vacuna se situó entre el 36% y el 97,6% de los participantes, dependiendo de la técnica utilizada y del momento en que se realizara la evaluación. En los estudios que incluyeron controles sanos, se alcanzaron niveles protectores de anticuerpos en 73,7% de los pacientes con LES y en 82,4% de los controles, en los que los títulos de anticuerpos fueron, por lo general, más elevados. Los estudios que realizaron un seguimiento más prolongado mostraron que la protección conseguida tras la vacuna anti-neumocócica (diferentes tipos en los diversos estudios) en los pacientes con LES puede no ser persistente en el tiempo. Dos estudios que evaluaron la vacunación secuencial dentro de esta RS, uno la PCV13 seguida de la PPV23 tras 8 semanas, y otro (un ECA) la PPV23 sola versus PCV7 seguida de la PPV23 (secuencialmente), concluyen que la pauta secuencial no sería superior a la vacuna única, en términos de inmunogenicidad, ni de persistencia a largo plazo. A pesar de la heterogeneidad de los estudios incluidos, sus resultados indican que la vacuna anti-neumocócica es generalmente inmunogénica, aunque una proporción de los pacientes pueden serorrevertir a largo plazo, quedando desprotegidos frente a *Streptococcus pneumoniae*<sup>128</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

#### Predictores de la respuesta a la vacuna

En la RS de Adawi y col., diferentes estudios informaron de una menor respuesta inmunogénica en pacientes menores de 18 años con VSG y SLEDAI elevados, en pacientes > 60 años y en los pacientes en tratamiento IS. Los resultados de los estudios incluidos indican que es recomendable vacunar a los pacientes con LES preferentemente antes de iniciar el tratamiento con IS, especialmente cuando se utiliza RTX, prednisona en dosis altas o MMF<sup>128</sup> (**Nivel de evidencia 2-**).

Un ECA abierto y multicéntrico, que comparó la respuesta de la vacuna 23-valente administrada antes del inicio o durante el tratamiento con belimumab, concluye que el tratamiento con este fármaco no parece afectar la respuesta a la vacunación anti-neumocócica<sup>129</sup> (**Nivel de evidencia 1+**).

#### Seguridad de la vacuna

En cuanto a la seguridad, en la RS de Adawi y col. se registraron EA que oscilaban entre 8 y 88% de los pacientes, que por lo general fueron leves y autolimitados. No se informaron EA graves. En los estudios que lo investigaron, no se encontraron diferencias en brotes de actividad, en la variación de títulos de anti-DNA, niveles de complemento o inmunoglobulinas, recuento de poblaciones linfocitarias ni actividad fagocítica, con respecto a los controles. Esta RS concluye que la vacuna anti-neumocócica es segura en pacientes con LES<sup>128</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

Un estudio de casos y controles, que se comenta fuera del cuerpo de la evidencia por ser presentado solo como comunicación a congreso, con insuficiente información, por tanto, para

valorar la validez de sus resultados, evaluó la mortalidad en pacientes con LES<sup>130</sup>. Dado que se trata del único estudio identificado que evaluó esta variable final, se comenta de forma complementaria. El estudio analizó 193.293 pacientes adultos hospitalizados con código diagnóstico de LES, de los cuales 1.755 (0,91%) recibieron la vacuna anti-neumocócica durante la hospitalización. De los 3.390 (1,75%) fallecimientos registrados 3.380 (99,7%) no habían sido vacunados. La mortalidad fue del 1,76% (3.380/191.538) entre los no vacunados y del 0,56% (10/1.755) en los vacunados ( $p < 0,001$ ). No falleció ninguno de los 203 (1,2%) vacunados con nefritis lúpica, mientras que falleció el 1,25% (208/16.621) de los pacientes no vacunados con nefritis lúpica. Sin embargo, no se proporciona información sobre posibles sesgos, relacionados con la indicación de la vacunación.

#### 4.4.2. Síndrome de Sjögren primario

Con respecto a la eficacia de la vacuna en términos de inmunogenicidad, se identificó un ECA que incluyó 32 pacientes con SSp, que valoró las tasas de inmunogenicidad de la vacuna PPV23 frente a placebo. Los autores concluyen que los pacientes tuvieron una buena respuesta inmunogénica contra la mayoría de los serotipos evaluados, sin problemas importantes de seguridad, lo que indicaría que estos pacientes pueden beneficiarse de la inmunización<sup>131</sup> (**Nivel de evidencia 1+**). Un estudio longitudinal posterior, que incluyó 60 pacientes con AR, 15 pacientes con SSp y 45 controles sanos, observó que la utilización de la PCV13 produjo una respuesta de anticuerpos comparable en pacientes (AR o SSp) sin FAME y en sanos, mientras que los pacientes con MTX tuvieron una peor respuesta<sup>132</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En cuanto a la seguridad, tanto en el ECA de Karsh y col. como estudio de Nived y col., no se informó de un aumento de la actividad de la enfermedad después de la vacunación<sup>131, 132</sup> (**Nivel de evidencia 1+, 2+**).

#### 4.4.3. Esclerosis sistémica

Se identificaron dos estudios longitudinales que evaluaron la eficacia de la vacunación anti-neumocócica (inmunogenicidad) en pacientes con ES. El primero fue realizado en Méjico, en 18 pacientes diagnosticados de ES a los que se les administró una dosis de la PPV23 y se midieron las concentraciones basales, a las 4 semanas y al año, de anticuerpos contra los serotipos 4, 6B, 12F y 14. Los autores concluyen que la respuesta inmunogénica fue buena e independiente del tratamiento con IS, si bien sólo dos pacientes recibían CFM<sup>133</sup> (**Nivel de evidencia 2-**). Otro estudio reciente compara la respuesta a la vacunación (PPV23 o PCV13) en 44 pacientes con ES (12 de ellos con FAME) y 49 controles sanos<sup>134</sup>. Los niveles medios de anticuerpos basales frente a los serotipos 6B y 23F fueron similares en los tres grupos: ES con FAME, ES sin FAME y sanos. Tras la vacunación, aumentaron significativamente en pacientes sin FAME y controles sanos para ambos serotipos ( $p < 0,01$ ), pero en ES con FAME solo aumentaron los niveles de anticuerpos frente al 6B ( $p < 0,05$ ). Con respecto al efecto del tratamiento en la eficacia de la vacuna, los pacientes con FAME tuvieron niveles de anticuerpos, aumento medio de la concentración de anticuerpos y porcentaje de pacientes con niveles protectores, significativamente inferiores que los pacientes sin FAME y los controles sanos, con independencia de la vacuna utilizada (PCV13 o PPV23). Los autores concluyen que la vacuna anti-neumocócica es inmunogénica en pacientes con ES, que los FAME pueden disminuir la respuesta y que la estrategia de vacunación

recomendada actualmente (una dosis de PCV13 seguida de una dosis de PPV23) podría mejorar la inmunogenicidad de la vacuna en pacientes inmunodeprimidos<sup>134</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Sobre la seguridad de la vacuna, en ambos estudios no se registraron exacerbaciones de la enfermedad y sólo dos pacientes refirieron dolor en el punto de inyección<sup>133, 134</sup>.

#### 4.4.4. Vasculitis sistémicas

##### Eficacia de la vacuna

Un ECA en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA en remisión clínica y con serología positiva a citomegalovirus (CMV) valoró la respuesta a la vacuna PCV13 en pacientes que fueron aleatorizados a recibir o no valaciclovir oral durante 6 meses antes de ser vacunados. Los resultados sugieren que la infección por CMV reduce la respuesta inmune, a través de la reactivación subclínica del virus y la consiguiente expansión de células T CD4+CD28<sup>null</sup>. La terapia antiviral suprime la reactivación de CMV y limita la expansión de células T CD4+CD28<sup>null</sup>, lo que se asocia a una mejor respuesta a una vacuna neumocócica dependiente de células T<sup>135</sup> (**Nivel de evidencia 1+**).

Además, dos estudios investigaron la respuesta inmunogénica a la vacunación anti-neumocócica en pacientes con vasculitis sistémica. Groh y colaboradores describieron la inmunidad anti-neumocócica residual en 19 pacientes con vasculitis asociadas a ANCA que habían sido vacunados en los 36 meses previos. Los pacientes fueron clasificados según la fase de tratamiento, grupo A: aquellos vacunados durante la fase de inducción y, grupo B: pacientes vacunados tras conseguir la remisión (con o sin tratamiento IS). De los pacientes del grupo A, presentaron inmunidad residual en 1/9 pacientes, y del grupo B en 7/10 ( $p=0,02$ ). De los 3 pacientes del grupo B que no presentaron inmunidad, 2 habían recibido PPV23 antes de PCV13 (posible hipo-respuesta paradójica), y el tercero era el único que recibía RTX de mantenimiento. Los autores concluyen que estos datos preliminares sugieren que la vacunación anti-neumocócica (incluso combinando PCV13 y PPV23) no es efectiva cuando se realiza durante la terapia de inducción<sup>136</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Un estudio adicional evaluó el efecto del tratamiento estándar en pacientes con vasculitis sistémica primaria sobre la respuesta a la vacuna PCV13, en comparación con controles sanos. Las CMG de anticuerpos frente a 6B y 23F aumentaron tras la vacunación en pacientes y en controles ( $p<0,01$ ). Las CMG post-vacunación para 6B y 23F fueron significativamente menores en los pacientes que en los controles ( $p<0,001$ )<sup>137</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

##### Tasa de infecciones y mortalidad

Con respecto a las variables clínicas, en un estudio retrospectivo con un seguimiento medio de 4,6 años, se registraron 268 infecciones en 70 pacientes (0,7 infecciones/paciente/año), 56 de ellas graves, en 35 pacientes (0,2 infecciones graves paciente/año). Una mala respuesta a la vacuna se asoció con mayor riesgo de mortalidad por todas las causas. El análisis de supervivencia mostró que los pacientes con respuesta a la vacuna >50% tuvieron mejor supervivencia que aquellos con respuesta <50% durante el seguimiento ( $p=0,025$ ; según la gráfica 90% vs 70%). Este estudio encontró que la edad, el deterioro renal y la pobre respuesta a la vacuna se asociaron a mayor mortalidad<sup>29</sup> (**Nivel de evidencia: 2+**).

#### Predictores de la respuesta a la vacuna

En el estudio de Nived y col., la tasa del nivel protector de anticuerpos para la combinación de los dos serotipos (6B y 23F) fue menor en el grupo con vasculitis sistémicas con IS que en el grupo que recibió GC sin IS y en los controles. En el grupo de pacientes con vasculitis sistémicas que recibió IS, dos de los tres pacientes con RTX no alcanzaron el nivel protector de anticuerpos. La conclusión de los autores es que la vacuna PCV13 es segura e inmunogénica en pacientes con vasculitis sistémica, aunque los IS (AZA, CFM, MTX y, especialmente, RTX) pueden disminuir la respuesta<sup>137</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Otro estudio retrospectivo observacional, exploró si la respuesta humoral a la vacunación se asocia con el tratamiento, en una cohorte de 92 pacientes con vasculitis de pequeño y mediano vaso. Todos los pacientes habían recibido tratamiento inductor con CFM + GC y llevaban al menos 6 meses en remisión, sin tratamiento o con un sólo IS (diferente de CFM o RTX) y/o un máximo de 10 mg de prednisona diarios, cuando recibieron la vacuna PCV7 (junto con las vacunas frente a *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*). Los pacientes que no recibían IS tuvieron mejores puntuaciones de respuesta a la vacuna (75% [IQR 25–88%] que los que todavía recibían IS (50% [IQR 17–60%]), (p=0,042). La respuesta no se correlacionó con la edad ni la dosis acumulada de CFM o GC. El porcentaje de pacientes con niveles protectores de anticuerpos contra los 7 serotipos no había decaído a los dos años, analizando los 64 pacientes de los que se disponía de muestra<sup>29</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Con respecto a la seguridad de la vacuna, se identificaron dos estudios realizados en pacientes con vasculitis sistémica que evaluaron la seguridad y tolerabilidad de la vacuna anti-neumocócica. En el estudio de Nivel y col. de 2017, la vacuna fue segura y bien tolerada en todos los grupos: 13 pacientes y 16 controles tuvieron síntomas leves, generalmente locales, y autolimitados<sup>137</sup>. En el estudio de Morgan y col. no se encontraron EA ni aumento en la tasa de recidiva de vasculitis relacionados con la vacuna<sup>29</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

#### 4.4.5. Enfermedad de Behçet

No se identificaron estudios que evalúen la *eficacia* de la vacunación anti-neumocócica en la EB. En cuanto a la *seguridad* de la vacuna, en 2012, Hügler y col. describieron cuatro pacientes con EB que presentaron EA con la vacuna PPV23, consistente en reacción inflamatoria local en todos, y reacción sistémica (fiebre, malestar y elevación de proteína C reactiva (PCR)) en 3 de los 4 pacientes. En todos los casos, la reacción comenzó 4-8 horas después de la vacuna y se autolimitó en días. Los autores concluyen que la vacuna anti-neumocócica puede desencadenar una reacción inflamatoria en pacientes con una enfermedad de naturaleza autoinflamatoria como es el caso de la EB, posiblemente por activación de inflamasoma<sup>138</sup> (**Nivel de evidencia 3**). Otro grupo comunicó un caso con reacción inflamatoria local intensa (celulitis) y sistémica (fiebre, malestar y elevación de la PCR) que comenzó en las primeras 24 horas tras la administración de PPV-23 y también se autolimitó en días<sup>139</sup> (**Nivel de evidencia 3**).

Los resultados de los distintos estudios identificados son consistentes en cuanto a que la vacunación anti-neumocócica es efectiva en pacientes con ERAS, aunque la respuesta puede ser menor en pacientes que reciben IS, especialmente en pacientes con LES y en pacientes con vasculitis asociadas a ANCA en fase de inducción, o en tratamiento con RTX. Su perfil de



seguridad es satisfactorio, ya que la actividad de la enfermedad no parece verse modificada tras la vacunación.

El grupo elaborador estima que los resultados de los estudios identificados son de aplicación directa a nuestro sistema sanitario. Los resultados obtenidos nos permiten afirmar que debe recomendarse la vacunación frente al *Streptococcus pneumoniae* a todos los pacientes con ERAS. No obstante, se recomienda su uso de ser posible antes del inicio del tratamiento con IS, particularmente RTX.

Si bien no existen estudios en todas las ERAS, los datos obtenidos en patologías en tratamiento con GC e IS, tales como LES, SSp y vasculitis sistémicas, permiten extender, razonablemente, esta recomendación a otras ERAS.

## 5.5. Vacunación frente al virus de la gripe

*En pacientes con ERAS, ¿cuál es la eficacia o efectividad y la seguridad de la vacunación frente al virus de la gripe?*

**Recomendación 16:** *En pacientes con LES, se recomienda la vacunación frente al virus de la gripe, con la vacuna de las cepas AH1N1, AH3N2 y virus de la influenza B, preferiblemente con adyuvante. (Recomendación de grado B).*

**Recomendación 17:** *En pacientes con otras ERAS diferentes al LES, se sugiere aplicar la recomendación expuesta anteriormente. Aunque no hay evidencia directa, se considera que este grupo de pacientes tiene suficientes similitudes con los pacientes con LES, como para poder extender la recomendación. (Recomendación de grado C).*

**Recomendación 18:** *En pacientes con ERAS se sugiere el empleo de una segunda dosis de refuerzo, al cabo de 3-4 semanas de la primera, en las siguientes circunstancias (Recomendación de grado C):*

- *Uso de fármacos inmunosupresores*
- *Tratamiento con rituximab en los 3 meses previos.*

Los pacientes con ERAS, especialmente cuando reciben terapia IS, tienen un mayor riesgo de presentar infecciones víricas que, en ocasiones, pueden complicarse y llegar a resultar mortales. La vacunación es la principal medida de prevención de infecciones como la gripe. Sin embargo, la vacunación contra la gripe de pacientes con ERAS podría resultar en una menor producción de anticuerpos protectores contra el virus o en una reactivación de las ERAS<sup>140-142</sup>. Teniendo en cuenta que la vacunación antigripal está indicada en los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (con o sin tratamiento IS) y que la gripe puede ser más grave en estos pacientes, es esencial conocer la eficacia/efectividad y la seguridad de la vacuna contra el virus de la gripe en los pacientes con ERAS.

#### 4.5.1. Eficacia/efectividad de la vacunación frente al virus de la gripe

En pacientes con LES, se identificaron tres RS con metaanálisis, que evaluaron la inmunogenicidad de la vacuna frente a la gripe en pacientes con LES<sup>27, 127, 143</sup>. Un hallazgo común de estos estudios es que la inmunogenicidad de la vacuna depende de la cepa del virus, con una menor respuesta para la cepa AH1N1. La RS y metaanálisis de Puges y col. es la única que no incluye población juvenil<sup>127</sup>, que supone en torno a un 18% de la muestra en los otros dos metaanálisis identificados<sup>27, 143</sup>. El estudio de Puges y col. que incluyó 17 estudios sobre la vacuna antigripal, informó de una tasa menor de seroconversión (n= 2174; OR 0,38; IC95% [0,27-0,54]; p<0,00001, I<sup>2</sup>=39%) y de seroprotección (n= 2070; OR 0,36; IC95% [0,28-0,47]; p<0,00001; I<sup>2</sup>=25%) frente a la cepa AH1N1 en los pacientes con LES en comparación con controles sanos, así como una ausencia de diferencias significativas para las cepas AH3N2 y B (con la excepción de la seroprotección de la cepa AH3N2, que sí fue significativamente menor en los pacientes LES<sup>127</sup> (**Nivel de evidencia 2++**). Adicionalmente, cuatro estudios evaluaron la inmunogenicidad de la vacuna antigripal sin utilizar población sana como comparador<sup>144-147</sup>. Un estudio abierto, prospectivo sobre 199 pacientes con distintas ERAS (incluyendo LES)<sup>144</sup> y un estudio cuasiexperimental prospectivo sobre 111 pacientes que recibieron una vacuna monovalente (AH1N1), inactivada y sin adyuvante, con una segunda dosis 3 semanas más tarde<sup>145</sup>, observaron que la vacuna de la gripe es efectiva en pacientes con LES según los criterios de inmunogenicidad del comité CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) de la EMA (*European Medicines Agency*); en el segundo estudio, se observó además un efecto *booster* tras la segunda inoculación (seroprotección día 21: 66,7% (IC95% 57,9-75,4%) y día 42: 80,0% (IC95% 72,5-87,5%) p=0,0002; seroconversión día 21: 60,4% (IC95% 51,3-69,5%) y día 42: 71,8% (IC95% 63,4-80,2%) p=0,003) (**Nivel de evidencia 1+, 2+**). Otro estudio que comparó pacientes LES vacunados con controles históricos no vacunados, mostró una diferencia significativa en la razón de títulos de anticuerpos a favor de los vacunados (n= 19, CMG: 141,05 vs n=11, CMG: 8,89; p=0,018)<sup>146</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Por último, el estudio antes-después realizado por Launay y col. informó de un aumento significativo de los títulos de anticuerpos para las tres cepas, tras la vacunación<sup>147</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En cuanto a las medidas de resultado clínicas, se identificaron dos estudios que las evaluaron en pacientes con LES. En un estudio que compara 19 pacientes vacunados (trivalente) frente a 11 pacientes no vacunados, los autores observaron que los pacientes del primer grupo presentaron menor tasa de gripe en los 6 meses postvacunación (5% vs 55%, respectivamente; p<0,01), e igualmente presentan menor tasa de infecciones víricas (26% vs 91%, respectivamente; p<0,01)<sup>146</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Chang y col., utilizando una base de datos administrativa en Taiwan, comparan 1.765 pacientes con LES que recibieron vacuna antigripal frente a 8.360 pacientes con LES que no la recibieron. Recibir la vacuna de la gripe se asoció con una menor probabilidad de hospitalización (HR 0,82; IC95% [0,73-0,92]), admisión en UMI (HR 0,55; IC95% [0,39-0,79]), viremia, bacteriemia o septicemia (HR 0,48; IC95% [0,32-0,73]), admisión en una unidad de diálisis (HR 0,40; IC95% [0,20-0,81]) y muerte (HR 0,39; IC95% [0,26-0,59])<sup>148</sup> (**Nivel de evidencia 2++**).

En pacientes con ES, tres estudios evaluaron la inmunogenicidad de la vacuna. Sampaio-Barros y col. no encontraron diferencias significativas entre 92 pacientes con ES y 92 controles sanos en la tasa de seroconversión ante la vacuna de la gripe AH1N1 (76,1% vs 72,8% respectivamente;  $p=0,61$ ) ni en la tasa de seroprotección (93,7% vs 76,1%, respectivamente;  $p=0,20$ ); sorprendentemente, los pacientes alcanzaron una CMG superior a los controles sanos (166,1 vs 104, respectivamente;  $p=0,03$ )<sup>149</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Otro estudio informó también que los pacientes con ES ( $n=26$ ) alcanzaron una CMG incluso superior a los controles sanos ( $n=16$ ) y una tasa de seroconversión superior para las cepas AH1N1 de 73% (ES) vs 37,8% (sanos)  $p=0,0225$ ; no hubo diferencias significativas en la tasa de seroconversión para las cepas AH3N2 (42,3% vs 37,8%, respectivamente) y B (50% vs 37,5%, respectivamente); sólo un 26,9% de los pacientes con ES de este estudio recibían tratamiento IS en el momento de la vacunación<sup>150</sup> (**Nivel de evidencia 2-**). Sin embargo, en otro estudio cuasiexperimental, los pacientes con ES ( $n=50$ ) lograron una tasa de seroprotección frente a la vacuna trivalente de la gripe entre el 70-80%, comparado con el 100% de los controles sanos ( $n=20$ ). En este mismo estudio, los controles sanos alcanzaron un incremento de CMG considerablemente mayor al de los pacientes con ES (13,93 vs 3,0, respectivamente)<sup>151</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En pacientes con SSp, dos estudios cuasiexperimentales (no aleatorizados) no encontraron diferencias en la inmunogenicidad de la vacunación respecto a controles sanos. Pasoto y col. no observaron diferencias en las tasas de seroconversión, seroprotección y factor de incremento en las CMG (77,8% vs 69,4%; 83,3% vs 72,2% y 10,7 vs 11,1; respectivamente)<sup>152</sup>, mientras que el estudio de Brauner y col. observó incluso una inmunogenicidad mayor frente a la vacuna de la gripe AH1N1 en 14 pacientes con SSp sin tratamiento IS en comparación con 18 controles sanos ( $p<0,01$ )<sup>153</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En pacientes con MI, 2 estudios compararon la eficacia de la vacuna frente a la gripe AH1N1, versus controles sanos. El estudio de Shinjo SK y col. comparó 37 pacientes con DM y 21 con polimiositis frente a 116 controles sanos, mientras que Guissa y col. comparan 30 pacientes con DM juvenil frente a 81 controles sanos. Ambos estudios muestran que no hay diferencias significativas en la tasa de seroconversión frente a controles<sup>154, 155</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En pacientes con vasculitis, un ECA abierto informó que los pacientes con vasculitis asociadas a ANCA que se encontraban en remisión ( $n=31$ ), presentaban, ante la vacunación trivalente, unas tasas de seroprotección, seroconversión y CMG que cumplían los criterios de las guías CHMP para respuesta efectiva<sup>156</sup> (**Nivel de evidencia 1+**). En otros dos estudios, un ECA y un estudio no aleatorizado, se comprobó que los pacientes con granulomatosis con poliangeítis no presentan diferencias significativas, comparado con controles sanos, en las tasas de seroprotección, seroconversión y CMG, habiéndose mostrado un incremento similar de las células secretoras de interferón para AH1N1 y AH3N2<sup>157, 158</sup> (**Nivel de evidencia 1+, 2+**).

En pacientes con EMTC, en un estudio no aleatorizado, los investigadores informaron que, con respecto a la *inmunogenicidad*, no se observaron diferencias significativas en 69 pacientes con respecto a controles sanos en la tasa de seroprotección (75,4% vs 71%), *seroconversión* (68,1% vs 65,2%) y *CMG* (10,0 vs 8,0)<sup>159</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

De forma similar, en los estudios en pacientes con una miscelánea de ERAS que evaluaron la eficacia/efectividad de la vacuna de la gripe, la evidencia indica que los pacientes presentaron una seroprotección, seroconversión y CMG suficiente para alcanzar los criterios CHMP, aunque sus valores fueran inferiores a los controles sanos<sup>144, 160-162</sup>. Un estudio abierto, monocéntrico y prospectivo que comparó la inmunogenicidad de la vacuna antigripal A/09/H1N1 en 173 pacientes con ERAS frente a 138 controles sanos, observó una tasa de seroconversión y de seroprotección significativamente menores en el grupo de pacientes que en el grupo control (70,1% vs 81,7% y 74,6% vs 87%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Sin embargo, tras una segunda inoculación de la vacuna, las tasas de seroprotección se igualaron<sup>141</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

#### 4.5.2. Factores predictivos de no respuesta a la vacunación frente al virus de la gripe

En pacientes con LES, con respecto al efecto del tratamiento IS en la eficacia de la vacuna de la gripe, un metaanálisis demostró que, en estos pacientes, la medicación IS (GC y AZA) se asocia a una menor tasa de seroprotección (RR 0,80; IC95% [0,75–0,84]) y seroconversión (RR 0,72; IC95% [0,63–0,83]) para las tres cepas de la gripe<sup>143</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Otros estudios informaron además de que el tratamiento IS con MMF, AZA, MTX y CFM se asocia con fallo de seroconversión tras la vacuna de la gripe<sup>145, 146</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). En el mismo metaanálisis anterior, los pacientes con LES que recibieron tratamiento con GC presentaron menor tasa de seroconversión para las tres cepas de la vacuna (AH1N1: RR 0,66; IC95% [0,53–0,82]; AH3N2: RR 0,49; IC95% [0,26–0,91]; B: RR 0,51; IC95% [0,24–1,09]) y de seroprotección (AH1N1: RR 0,84; IC95% [0,74–0,95]; AH3N2: RR 0,87; IC95% [0,71–1,07]; B: RR 0,72; IC95% [(0,53–0,98)]) en comparación con los pacientes que no lo recibieron<sup>143</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). En la misma dirección, varios estudios más indican que los pacientes con LES que reciben tratamiento GC a dosis de prednisona  $\geq 10$ mg/día o  $\geq 0,15$ mg/kg/día presentan menor tasa de seroconversión<sup>145, 146, 161</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). En relación con el *tratamiento antipalúdico*, el mismo metaanálisis indica que los pacientes con LES en tratamiento con hidroxiclороquina, en comparación con controles sanos, no presentaron diferencias significativas en cuanto a la tasa de seroprotección (AH1N1: RR 0,94 (0,66–1,34); AH3N2: RR 0,94 (0,80–1,11); B: RR 1,00 (0,65–1,54), IC 95%) y de seroconversión, a excepción de la menor seroconversión para la cepa AH3N2 (AH1N1: RR 0,74 (0,26–2,07); AH3N2: RR 0,53 (0,31–0,91); B: RR 0,67 (0,37–1,20 IC 95%)<sup>143</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Uno de los estudios incluidos en el metaanálisis sugirió, incluso, que la inmunogenicidad de la vacuna contra la gripe A H1N1/2009 en pacientes con dosis de prednisona  $> 20$ mg con o sin IS, podría ser restablecida por los antimaláricos<sup>163</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Respecto al tratamiento con belimumab, un estudio cuasiexperimental concluyó que tanto en dosis de 1mg/kg como en dosis de 10mg/kg, no se afectaba la respuesta inmunológica de la vacuna de la gripe comparado con placebo, sin objetivarse diferencias significativas en CMG e incidencia de gripe a las 76 semanas<sup>164</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En relación con la actividad del LES y otras variables similares como moduladores de la inmunogenicidad de la vacuna, se identificaron varios estudios cuyos resultados indicaron que la presencia de títulos de anticuerpos antinucleares (ANA) elevados, la disminución de complemento, una mayor actividad del LES medida tanto con SLEDAI como con BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) y un mayor número de criterios ACR (*American College of*

*Rheumatology*) de clasificación del LES, se asocian con fallo de seroconversión frente a la vacuna de la gripe<sup>145, 146, 161</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Además, dos estudios adicionales encontraron que diferentes manifestaciones hematológicas se asociaban con fallo de seroconversión a la vacuna; así, Mathian y col. demostraron que la linfopenia  $\leq 1.000/\text{mm}^3$  se asociaba con fallo en la seroconversión (57% de los pacientes con linfopenia no seroconvirtieron, vs 27% de los pacientes sin linfopenia,  $p < 0,01$ )<sup>145</sup> (**Nivel de evidencia 2+**), mientras que el estudio antes-después de Crowe y col. mostró que los pacientes con menor respuesta a la vacuna trivalente presentaban mayor probabilidad de tener criterios hematológicos de LES que aquellos con respuesta alta ( $p < 0,009$ )<sup>161</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

Finalmente, un metaanálisis indica que la presencia o no de adyuvante es otro factor que puede influir en la respuesta a la vacuna de la gripe de los pacientes con LES. Se ha observado que la vacuna frente a AH1N1 sin adyuvante presenta menor tasa de seroconversión y seroprotección que la que se administra con adyuvante (RR 0,74; IC95% [0,69-0,81] y RR 0,78; IC95% [0,72-0,83], respectivamente)<sup>143</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En pacientes con ES, un estudio que comparaba 92 pacientes con 92 controles sanos, informó que el tratamiento IS (53 pacientes con IS versus 39 sin IS) no resultó un factor predictivo de la respuesta a la vacuna en este estudio (seroprotección: 79,2% vs. 89,7%,  $p = 0,26$ ; seroconversión: 69,8% vs. 84,6%;  $p = 0,10$ ; CMG: 166,4 vs. 165,8,  $p = 0,82$ )<sup>149</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). En un estudio cuasiexperimental con alto riesgo de sesgo, el tratamiento con iloprost aumentó la respuesta humoral ( $p < 0,0001$ ), así como el tratamiento con antagonistas de calcio ( $p = 0,0007$ )<sup>150</sup> (**Nivel de evidencia 2-**). En cuanto a las características clínicas de la enfermedad, no se han visto diferencias en la respuesta inmunológica entre pacientes con forma difusa frente a forma limitada ni entre pacientes con afectación cutánea grave vs leve<sup>149</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Así mismo, el estudio de Litinsky y col. informó que los pacientes con ES que presentan enfermedad pulmonar intersticial difusa muestran una menor respuesta frente a la vacuna, en comparación con aquellos sin ella (AH1N1: 44,4% vs 88,2%,  $p = 0,02$ ; AH3N2: 11,1% vs 58,8%,  $p = 0,03$ ; B: 44,4% vs 52,9%,  $p = 1,0$ )<sup>150</sup> (**Nivel de evidencia 2-**).

En pacientes con SSp, se ha identificado otro estudio no aleatorizado que comparó 36 pacientes con 36 controles sanos. La duración de la enfermedad, y los tratamientos IS (AZA, MTX y MMF), prednisona o los antipalúdicos, no fueron factores condicionantes de respuesta a la vacuna<sup>152</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En pacientes con MI, dos estudios no aleatorizados muestran que, ni el tratamiento IS ni el tratamiento GC, fueron factores predictivos de respuesta a la vacuna de la gripe, en comparación con controles sanos<sup>154, 155</sup>. En cuanto a las características de la enfermedad, los pacientes con MI de curso crónico, aquellos con niveles más elevados de aldolasa, podrían estar asociados con mayor frecuencia a un fallo de la seroconversión ( $p = 0,012$  y  $p = 0,026$ , respectivamente)<sup>155</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En pacientes con vasculitis, se identificaron 3 estudios comparativos (dos ECA y un estudio cuasiexperimental) sobre el efecto del tratamiento IS en la eficacia de la vacuna, en los que el tratamiento IS no parece ser un factor predictivo de respuesta a la vacuna de la gripe<sup>156-158</sup> (**Nivel de evidencia 1+, 2+**).

En pacientes con EMTC, la evidencia proveniente de un estudio no aleatorizado indicó que el tratamiento IS no fue un factor predictor de respuesta a la vacuna antigripal AH1N1, en términos de seroconversión, seroprotección o de CMG (22). Tampoco lo fueron las características clínicas de la enfermedad.<sup>159</sup> **(Nivel de evidencia 2+)**.

En pacientes con diferentes enfermedades reumáticas inflamatorias, incluyendo ERAS, una serie de estudios analizan conjuntamente el efecto del tratamiento IS. Gabay y col. observaron que la respuesta inmunológica estaba reducida significativamente por el tratamiento con MTX ( $p < 0,01$ ), con leflunomida ( $p < 0,004$ ) u otros IS (AZA, MMF y CFM) ( $p < 0,03$ )<sup>141</sup> **(Nivel de evidencia 2+)**. En un ensayo clínico, Kostianosky y col. observaron que la terapia biológica (RTX, etanercept, adalimumab e infliximab) se asociaba con un marcado descenso en la tasa de seroconversión, seroprotección y CMG<sup>144</sup> **(Nivel de evidencia 1+)**. Por su parte, Adler y col. mostraron que los pacientes con una menor respuesta inmunológica a la vacuna de la gripe, en comparación con controles sanos, son aquellos que reciben MTX ( $p < 0,001$ ), RTX ( $p = 0,0031$ ) o abatacept ( $p = 0,045$ )<sup>160</sup> **(Nivel de evidencia 2+)**.

#### 4.5.3. Seguridad de la vacunación frente al virus de la gripe

En pacientes con LES no se encontró más incidencia de EA locales ni sistémicos en comparación con los controles sanos, en un metaanálisis que incluye 8 estudios<sup>143</sup> **(Nivel de evidencia 2+)**. Varios estudios adicionales, arrojaron resultados que van en la misma dirección<sup>27,146, 164</sup> **(Nivel de evidencia 2+)**. En relación con un posible aumento de la actividad del LES, en el RS y metaanálisis de Pugès y col., la vacuna no modificó el SLEDAI<sup>127</sup> **(Nivel de evidencia 2++)**. Otro estudio con diseño antes y después, informó asimismo de diferencias no significativas en los títulos de anticuerpos anti-DNAc, anti-La, anti-RNP, anti-Jo1, antinucleares, anti-Sm ni anti-Scl70, tras la vacunación frente a la gripe AH1N1<sup>165</sup>. Por último, un estudio cuasiexperimental en 101 pacientes LES comparados con 101 controles sanos mostró que la vacuna de la gripe puede inducir anticuerpos anticardiolipina, aunque sin aparente desarrollo de enfermedad clínica. La población de origen afro-americano podría tener un incremento de riesgo comparado con la población de origen europeo-americano ( $p = 0,094$ ). En los pacientes que ya presentaban anticuerpos anticardiolipina se observó un aumento significativo de sus títulos ( $p = 0,02$ ), también sin traducción clínica<sup>166</sup> **(Nivel de evidencia 2+)**.

En pacientes con ES, en un estudio no aleatorizado realizado en Brasil en 92 pacientes y 92 controles sanos, no se observaron diferencias significativas en la aparición de EA locales o sistémicos entre los grupos<sup>149</sup> **(Nivel de evidencia 2+)**. Otros dos estudios, llevados a cabo en el mismo país, informaron de EA muy poco frecuentes (4,7%), y de carácter leve<sup>150, 151</sup> **(Nivel de evidencia 2-, 2+)**. Tampoco se apreció empeoramiento significativo ni clínico ni analítico de la enfermedad, en los 12 meses de observación<sup>151</sup> **(Nivel de evidencia 2+)**.

En pacientes con SSp, no se observaron diferencias significativas en la aparición de EA en dos estudios no aleatorizados. Se produjo, eso sí, un aumento de ciertas citocinas proinflamatorias (interferón  $\gamma$ , IL4 o IL17) y de ciertos autoanticuerpos (anti-Ro y anti-La) sin que ninguno de ellos se relacionara con un empeoramiento clínico<sup>152, 153</sup> **(Nivel de evidencia 2+)**.

Tampoco en pacientes con vasculitis se observaron diferencias significativas, en comparación con controles sanos, en la aparición de EA locales o sistémicos<sup>156-158</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). No se observaron tampoco variaciones de la actividad de la enfermedad valorada por PCR, niveles de ANCA, índice de actividad BVAS (*Birmingham Vasculitis Activity Score*) o niveles de creatinina<sup>156, 158, 167</sup> (**Nivel de evidencia 1+, 2+**). Una observación interesante, en una cohorte de 230 pacientes con vasculitis ANCA positiva, mostró que la ratio de recaída de la enfermedad por cada 100 pacientes fue menor en pacientes vacunados de la gripe que en pacientes no vacunados (3,4% vs 6,3%)<sup>167</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En pacientes con MI, dos estudios informaron que, en comparación con controles sanos, no se aprecian diferencias significativas en la aparición de EA locales o sistémicos<sup>154, 155</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

En pacientes con EMTC, en un estudio donde se evaluó 69 pacientes vs 69 controles sanos, no se observó ningún EA grave en relación con la vacuna de la gripe, y en cuanto a EA leves, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos<sup>159</sup> (**Nivel de evidencia 2+**).

Por último, en los estudios que evaluaron conjuntamente pacientes con diversas enfermedades reumatológicas inflamatorias, incluyendo ERAS, no aparecieron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de EA en relación con la vacuna de la gripe, en comparación con controles sanos, siendo los más frecuentes dolor, eritema o inflamación local y en cuanto a los sistémicos fiebre, malestar general y cefalea<sup>141, 145, 160</sup> (**Nivel de evidencia 2+**). Tampoco describen variaciones relevantes en los marcadores clínicos y de laboratorio de actividad de la enfermedad<sup>141, 144, 146</sup> (**Nivel de evidencia 1+, 2+**).

El grupo elaborador considera que los resultados de los distintos estudios identificados resultan mayoritariamente consistentes, respecto a la eficacia/efectividad de la vacuna antigripal en pacientes con ERAS. Cabe señalar que, aunque el grado de inmunogenicidad alcanzado en algunos casos, como en los pacientes con LES para ciertas cepas, es con frecuencia menor que el de los individuos sanos, este continúa siendo adecuado

Sin embargo, en ciertos perfiles de pacientes, no infrecuentes (por ej.: LES activo, con tratamiento IS o con dosis diarias de prednisona >10mg, u otras ERAS en tratamiento IS), la eficacia parece menor. Con la excepción de los pacientes con LES, cabe destacar la escasez de evidencia sobre el impacto en variables clínicas como mortalidad, tasa de infección u hospitalización.

Con respecto a la seguridad, los estudios son también consistentes en señalar una baja tasa de EA, que cuando se producen son de carácter leve y, en general, se aprecia una falta de asociación de la vacuna antigripal con el aumento de la actividad de las diferentes ERAS.

Por tanto, la revisión de la literatura muestra que el balance beneficio/riesgo de la vacunación antigripal en pacientes con ERAS es favorable, y fundamenta que el empleo de esta vacuna en pacientes con ERAS deba ser considerada una de las medidas clave dentro de la estrategia de prevención de infecciones en estos pacientes.

## 6. Discusión

Las ERAS constituyen un grupo de enfermedades reumáticas complejas que comparten anomalías del sistema inmune y suponen un compromiso de la respuesta a los agentes infecciosos, que resultan en un incremento de riesgo de padecer infecciones graves. Al riesgo de infección inherente a la enfermedad se añade el empleo frecuente de GC e IS<sup>17</sup>. Muchas de estas infecciones, que complican el curso de las ERAS y ensombrecen su pronóstico, son potencialmente prevenibles con medidas como la vacunación o la quimioprofilaxis.

En este documento se han desarrollado recomendaciones de prevención de infecciones en ERAS, basadas en RS de la evidencia disponible, de mayor alcance que la llevada a cabo por los expertos de EULAR en su actualización de recomendaciones vacunales<sup>31</sup>, para el subgrupo concreto de las ERAS. En los casos en los que no se ha dispuesto de evidencia suficiente, las RS se han complementado con la opinión consensuada del panel de expertos. Constituyen, que sepamos, las primeras recomendaciones de prevención de infección específicamente desarrolladas para ERAS. Además, incluyen menciones a vacunas y quimioprofilaxis no contempladas en las preguntas PICO y medidas generales de prevención de infección, que debe formar parte del estándar de gestión de riesgo de infección en todo paciente inmunocomprometido.

De manera general se puede concluir que las vacunas analizadas son razonablemente seguras y efectivas en pacientes con ERAS, si bien su inmunogenicidad no siempre alcanza un nivel similar al de la población general. En algunas de las vacunas evaluadas en las ERAS, se ha observado una influencia negativa del tratamiento IS, particularmente documentada en pacientes con LES que reciben vacuna antigripal<sup>143</sup>. Conviene puntualizar que la gran mayoría de los estudios que no han demostrado un efecto negativo de los IS en la inmunogenicidad de las vacunas, carecen de suficiente potencia estadística.

Le estrategia de refuerzo vacunal, empleando una segunda dosis de la vacuna antigripal o mayor número de dosis frente al VHB, para potenciar la respuesta, es una recomendación novedosa en el terreno de las ERAS, que trata de sortear una posible respuesta subóptima, como consecuencia del tratamiento IS o de la alta actividad en el momento de recibir la vacuna. Esta estrategia se emplea con éxito en otras situaciones de compromiso de inmunidad, como en el trasplante de órgano sólido<sup>168</sup>.

Respecto a la quimioprofilaxis, solo se ha contemplado la prevención de neumonía por PCj. Si bien el panel reconoce que la incidencia de esta infección es baja en pacientes con ERAS<sup>55, 69</sup>, dada su elevada mortalidad<sup>169-171</sup>, superior incluso a la observada en pacientes con VIH<sup>52</sup> y la efectividad y relativa seguridad del cotrimoxazol (TMT/SMX) encontrada en la RS, se recomienda su empleo en subgrupos de riesgo. Apoyando su uso, existe un análisis coste-efectividad, con resultado favorable, en pacientes con vasculitis<sup>172</sup>.

Además de las contenidas en el cuerpo de evidencia, desarrollado a partir de las preguntas PICO, resulta pertinente resaltar otras ventajas potenciales de la quimioprofilaxis con cotrimoxazol, como la prevención de otras infecciones respiratorias graves, distintas de la neumonía por PCj, en pacientes con vasculitis sistémicas tratadas con RTX<sup>173</sup>.

Otro potencial efecto beneficioso de la vacunación, ligado a la reducción de eventos infecciosos, es la contribución al control de la actividad en las ERAS, ya que las infecciones son



desencadenantes conocidos de brotes de enfermedad en estos pacientes. Este efecto ha sido poco estudiado, y se ha descrito únicamente con la vacuna de la gripe en el LES o las vasculitis asociadas a ANCA<sup>167</sup>.

Entre las limitaciones de estas recomendaciones es preciso señalar, en primer lugar, su limitado espectro, al no incluir todas las infecciones para las que se dispone de medidas preventivas. En este sentido, el criterio del grupo de expertos ha sido no incluir recomendaciones para infecciones en las que se prevén cambios a corto plazo, como es el caso del VVZ.

En segundo lugar, para algunas mejoras introducidas en las vacunas, como por ejemplo la vacuna nonavalente del VPH (VPH-9), que amplía el espectro antigénico sobre la tetravalente previa (VPH-4), sería deseable disponer de datos de seguridad específicos para las ERAS. No hay evidencia sobre si es o no recomendable revacunar con VPH-9, para ampliar la protección, a pacientes ya vacunados con VPH-4. Quizás sería razonable hacerlo solo si persisten los factores de riesgo para desarrollo de neoplasia cervical, o si a pesar de estar ya vacunado, el paciente se infecta por VPH. Son necesarios, estudios para evaluar si esta práctica es segura y coste-efectiva en pacientes con ERAS.

En tercer lugar, la información de seguridad y eficacia de las vacunas contempladas en las recomendaciones hace referencia a pacientes en remisión o baja actividad y, por tanto, con dosis bajas de GC o inmunosupresión de mantenimiento o ausente como escenario más común. Dada la estimulación de la inmunidad, intrínseca al proceso de vacunación, existe la hipotética posibilidad de que las vacunas desencadenen brotes de actividad en las ERAS. Sin embargo, la RS de la evidencia sugiere que, al menos en situación de remisión o baja actividad, las vacunas revisadas no incrementan de forma relevante la actividad de las ERAS. Los datos en este sentido son particularmente sólidos para el LES, pero menos robustos en el resto de las ERAS, en las que, a pesar de que son consistentes con lo descrito en LES, resultan insuficientes.

En cuarto lugar, existe una limitación respecto a la población diana de determinadas vacunas, como la dirigida contra el VPH, es que ha sido estudiada fundamentalmente en mujeres. Como es posible la existencia de diferencias sexuales en lo que a inmunogenicidad se refiere<sup>116-118</sup>, estos resultados no son directamente aplicables a hombres.

Por último, en las RS que sustentan estas recomendaciones, se encontró información limitada en cuanto a los desenlaces clínicos más relevantes, como eventos infecciosos, hospitalización o mortalidad. Sin embargo, existen datos de estudios aislados que sugieren mayor supervivencia de enfermos con ERAS vacunados frente al virus de la gripe o el neumococo<sup>174</sup>.

## 7. Conclusiones

Se presenta el primer documento oficial de la SER de recomendaciones para la prevención de infecciones en pacientes con ERAS. Estas recomendaciones se han alcanzado mediante una metodología estricta y validada, de RS de la literatura científica y técnicas de consenso entre el panel de expertos. Las recomendaciones pueden aplicarse directamente al sistema sanitario español, ya que todas las vacunas y agentes quimioprolácticos incluidos están disponibles en España.

La RS de la evidencia indica que tanto las vacunas, como las quimioprofilaxis contempladas en estas recomendaciones son razonablemente seguras y eficaces en las ERAS. Se ha observado que algunas vacunas no alcanzan el mismo nivel de inmunogenicidad que la población general, algo que parece estar en relación, principalmente, aunque no exclusivamente, con el tratamiento IS. Para evitar el riesgo que supone retirar el tratamiento en pacientes con ERAS, en algunas vacunas como la de la gripe, se ha recomendado la estrategia de refuerzo vacunal, con una segunda dosis, dados sus buenos resultados en otras poblaciones de pacientes inmunosuprimidos.

## 8. Agenda de investigación

Después de la RS sobre la evidencia científica realizada para la elaboración de estas recomendaciones, el panel de expertos identifica los siguientes aspectos como más relevantes para investigación futura:

- Es necesario diseñar estudios que permitan determinar el momento óptimo para empezar la profilaxis frente a PCj y en qué momento suspenderla.
- Se necesitan nuevos estudios que evalúen resultados vacunales en las ERAS en variables finales robustas: prevención de eventos y reducción de mortalidad por infección, así como los beneficios de las vacunas sobre las ERAS en términos de reducción de brotes y de daño acumulado en los pacientes con ERAS.
- Se debe estudiar con más extensión cuál es el momento óptimo de vacunación
- Es necesario llevar a cabo estudios específicos sobre la seguridad y eficacia de las vacunas en situación de ERAS activa.
- Hay que desarrollar estrategias de monitorización de la respuesta vacunal en la clínica diaria, en términos de determinación de anticuerpos etc.
- La investigación futura deberá determinar estrategias vacunales seguras de potenciación de inmunogenicidad en las ERAS: dosis, revacunación, etc.
- Se deben llevar a cabo estudios con diseño controlado sobre la prevención de la reactivación de VHB con antivirales en ERAS.
- Nuevos estudios deben determinar el impacto de los inmunosupresores y de las nuevas terapias biológicas u otras terapias dirigidas en la eficacia de las vacunaciones (anifrolumab etc.).
- Son necesarios estudios que analicen la eficacia de la vacunación con VPH en varones con ERAS.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiador

Fundación Española de Reumatología.

## AGRADECIMIENTOS

El grupo de expertos del presente trabajo quiere manifestar su agradecimiento a Mercedes Guerra Rodríguez, documentalista de la SER, por su colaboración en las estrategias de búsqueda de la evidencia. También a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

El grupo de expertos quiere agradecer expresamente además a los siguientes expertos revisores del documento, por su revisión crítica y aportaciones al mismo:

María Luisa Vargas Pérez. Jefe de Sección de Inmunología, Hospital Universitario de Badajoz. Badajoz.

Jaime Calvo Alén. Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Araba. Vitoria-Gasteiz, Álava. También quiere agradecer al Dr. Federico Díaz González, director de la Unidad de Investigación de la SER, por su participación en la revisión del manuscrito final y por contribuir a preservar la independencia de este documento.

## Declaración de intereses

Íñigo Rúa-Figueroa Fernández de Larrinoa declara no tener ningún interés en relación con este documento de recomendaciones.

Patricia E. Carreira Delgado ha recibido financiación de Pfizer, Roche, MSD, Nordic Pharma y Janssen para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Actelion, Roche y GSK en concepto de ponencia; ha recibido financiación de Actelion, MSD y Roche por participar en una investigación y a título de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Noé Brito García y Petra Díaz del Campo Fontecha declaran no tener ningún interés en relación con este documento de recomendaciones.

José María Pego Reigosa ha recibido financiación de Pfizer y Novartis para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de MSD en concepto de ponencia; y ayuda económica para la financiación de una investigación y a título de consultoría por parte de Pfizer.

José Alfredo Gómez Puerta ha recibido financiación de Pfizer, Roche y Abbvie para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Pfizer para la realización de programas educativos o cursos y de MSD, BMS, Pfizer y Janssen como ponente; ha recibido ayuda

económica de Inova/werfen en concepto de consultoría para compañías farmacéuticas u otras tecnologías.

Rafaela Ortega Castro ha recibido financiación de Pfizer, MSD, Abbvie, Janssen, Cellgener y Lilly para la asistencia a reuniones, congresos y cursos; honorarios de Pfizer, MSD, Abbvie, Janssen y Lilly en concepto de ponencia.

Beatriz Tejera Segura declara no tener ningún interés en relación con este documento de recomendaciones.

José L. Valencia Martín ha recibido financiación de Pfizer y Glaxo-Smithkline para la asistencia a reuniones, congresos y cursos;

José María Aguado García declara no tener ningún interés en relación con este documento de recomendaciones.

Julián de la Torre Cisneros declara no tener ningún interés en relación con este documento de recomendaciones.

## Anexos

### Anexo 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación

#### Niveles de evidencia y grados de recomendación de SIGN

Niveles de evidencia	
1++	Metanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran concordancia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran concordancia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+.

*Los estudios clasificados como 1- y 2- no deberían usarse para la elaboración de recomendaciones por su alta posibilidad de sesgo.*

#### Buena práctica clínica\*

√ Práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

*\*En ocasiones el grupo elaborador se percata de algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia que lo soporte. En general, estos casos tienen que ver con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia, sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.*

## Anexo 2. Abreviaturas

- ACG: arteritis de células gigantes
- ACR: American College of Rheumatology
- AR: artritis reumatoide
- AZA: azatioprina
- BILAG: *British Isles Lupus Assessment Group*
- BVAS: *Birmingham Vasculitis Activity Score*
- CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*
- CFM: ciclofosfamida
- CMG: Concentraciones medias geométricas
- CMV: citomegalovirus
- DM: dermatomiositis
- EA: evento adverso
- EAAG: evento adverso autoinmune grave
- EB: enfermedad de Behçet
- ECA: ensayo clínico aleatorizado
- EMA: *European Medicines Agency*
- EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo
- ERAS: enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas
- ES: esclerosis sistémica
- EULAR: *European League Against Rheumatism*
- GC: glucocorticoides
- HR: *hazard ratio*
- IC: intervalo de confianza
- IRR: *Incidence Rate Ratio*
- IS: inmunosupresor
- LES: lupus eritematoso sistémico

MMF: micofenolato mofetilo

MTX: metotrexato

MI: miopatías inflamatorias

NNH: número necesario para hacer daño (*number needed to harm*)

NNT: número necesario a tratar (*number needed to treat*)

OR: *odds ratio*

PAN: panarteritis nodosa

PCj: *Pneumocystis jirovecii*

PCR: proteína C reactiva

PCV7: vacuna conjugada 7-valente

PCV13: vacuna conjugada 13-valente

PPV23: vacuna no conjugada polisacárida 23-valente

RR: riesgo relativo

RS: revisión sistemática

RTX: rituximab

SER: Sociedad Española de Reumatología

SIGN: *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*

SSp: síndrome de Sjögren primario

TMP-SMX: trimetoprim-sulfametoxazol

TNF: *Tumoral Necrosis Factor*

VAERS: *Vaccine Adverse Event Reporting System*

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VHZ: virus del herpes zoster

VPH: virus del papiloma humano



## Bibliografía

1. Falagas ME, Manta KG, Betsi GI, Pappas G. Infection-related morbidity and mortality in patients with connective tissue diseases: a systematic review. *Clinical rheumatology*. 2007;26(5):663-70.
2. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Overall and cause-specific mortality in systemic lupus erythematosus: an updated meta-analysis. *Lupus*. 2016;25(7):727-34.
3. Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Infectious disease clinics of North America*. 2006;20(4):849-75.
4. Garen T, Lerang K, Hoffmann-Vold AM, Andersson H, Midtvedt Ø, Brunborg C, et al. Mortality and causes of death across the systemic connective tissue diseases and the primary systemic vasculitides. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2019;58(2):313-20.
5. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, Aviña-Zubieta JA. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. *Arthritis care & research*. 2014;66(4):608-16.
6. Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Current opinion in rheumatology*. 2003;15(5):528-34.
7. Ross SC, Densen P. Complement deficiency states and infection: epidemiology, pathogenesis and consequences of neisserial and other infections in an immune deficiency. *Medicine*. 1984;63(5):243-73.
8. Rúa-Figueroa I, Nóvoa J, García-Laorden MI, Erausquin C, García-Bello M, Rodríguez de Castro F, et al. Clinical and immunogenetic factors associated with pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus: a case-control study. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(9):1801-7.
9. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Rojas-Villarraga A, Molano-González N, Vallejo-Ruiz V, Munguía-Realpozo P, et al. Prevalence of cervical HPV infection in women with systemic lupus erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2019;18(2):184-91.
10. Rúa-Figueroa I, Fernández Castro M, Andreu JL, Sanchez-Piedra C, Martínez-Taboada V, Olivé A, et al. Comorbidities in Patients With Primary Sjögren's Syndrome and Systemic Lupus Erythematosus: A Comparative Registries-Based Study. *Arthritis care & research*. 2017;69(1):38-45.
11. Leandro MJ. Infections Related to Biologics: Agents Targeting B Cells. *Infectious disease clinics of North America*. 2020;34(2):161-78.
12. Her M, Kavanaugh A. Alterations in immune function with biologic therapies for autoimmune disease. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2016;137(1):19-27.
13. 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.

14. Bouza E, Moya JG, Muñoz P. Infections in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Infectious disease clinics of North America*. 2001;15(2):335-61, vii.
15. Sui M, Wu R, Hu X, Zhang H, Jiang J, Yang Y, et al. Low prevalence of hepatitis B virus infection in patients with autoimmune diseases in a Chinese patient population. *Journal of viral hepatitis*. 2014;21(12):925-9.
16. Zhao J, Qiu M, Li M, Lu C, Gu J. Low prevalence of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus in southern China. *Rheumatology international*. 2010;30(12):1565-70.
17. Rúa-Figueroa Í, López-Longo J, Galindo-Izquierdo M, Calvo-Alén J, Del Campo V, Olivé-Marqués A, et al. Incidence, associated factors and clinical impact of severe infections in a large, multicentric cohort of patients with systemic lupus erythematosus. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;47(1):38-45.
18. Juárez M, Misischia R, Alarcón GS. Infections in systemic connective tissue diseases: systemic lupus erythematosus, scleroderma, and polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2003;29(1):163-84.
19. Cuchacovich R, Gedalia A. Pathophysiology and clinical spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2009;35(1):75-93.
20. 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 research & therapy*. 2019;21(1):211.
21. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Chen DK, Demczuk W, Gold WL, et al. Invasive Pneumococcal Disease Among Immunocompromised Persons: Implications for Vaccination Programs. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62(2):139-47.
22. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, Finelli L, Euler GL, Singleton JA, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2010;59(Rr-8):1-62.
23. Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, Englund M, Nilsson J, Westman K, et al. Severe Infection in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *The Journal of rheumatology*. 2017;44(10):1468-75.
24. Torres-Aguilar H, Sosa-Luis SA, Aguilar-Ruiz SR. Infections as triggers of flares in systemic autoimmune diseases: novel innate immunity mechanisms. *Current opinion in rheumatology*. 2019;31(5):525-31.
25. Torres-Ruiz J, Barrera-Vargas A, Ortiz-Hernández R, Alcocer-Varela J, Ponce-de-León A, Gómez-Martín D. Microbiological and immunological profile of patients with severe lupus flares related to bloodstream infections: a retrospective cohort study. *Lupus*. 2018;27(2):312-8.
26. Doria A, Canova M, Tonon M, Zen M, Rampudda E, Bassi N, et al. Infections as triggers and complications of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews*. 2008;8(1):24-8.
27. Liao Z, Tang H, Xu X, Liang Y, Xiong Y, Ni J. Immunogenicity and Safety of Influenza Vaccination in Systemic Lupus Erythematosus Patients Compared with Healthy Controls: A Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(2):e0147856.

28. Rezende RP, Ribeiro FM, Albuquerque EM, Gayer CR, Andrade LE, Klumb EM. Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccine in adult systemic lupus erythematosus patients undergoing immunosuppressive treatment. *Lupus*. 2016;25(11):1254-9.
29. David Morgan M, 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 & research*. 2016;68(6):853-60.
30. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD open*. 2019;5(2):e001035.
31. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2020;79(1):39-52.
32. Braga BP, Prieto-González S, Hernández-Rodríguez J. Pneumocystis jirovecii pneumonia prophylaxis in immunocompromised patients with systemic autoimmune diseases. *Medicina clinica*. 2019;152(12):502-7.
33. Tadros S, Teichtahl AJ, Ciciriello S, Wicks IP. Pneumocystis jirovecii pneumonia in systemic autoimmune rheumatic disease: A case-control study. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2017;46(6):804-9.
34. Lin WT, Chen YM, Chen DY, Lan JL, Chang CS, Yeh HZ, et al. Increased risk of hepatitis B virus reactivation in systemic lupus erythematosus patients receiving immunosuppressants: a retrospective cohort study. *Lupus*. 2018;27(1):66-75.
35. Sign S. 50: A guideline developers' handbook. SIGN. 2011.
36. Mir Viladrich I, Daudén Tello E, Solano-López G, López Longo FJ, Taxonera Samso C, Sánchez Martínez P, et al. Consensus Document on Prevention and Treatment of Tuberculosis in Patients for Biological Treatment. *Archivos de bronconeumologia*. 2016;52(1):36-45.
37. Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, Reves R, Ahmed A, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2020;69(1):1-11.
38. Pascual-Ramos V, Hernández-Hernández C, Soto-Rojas AE, Celis-Aguilar E, Sánchez-Guerrero J. Association between dental caries and pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(10):1996-2002.
39. Waszczuk K, Waszczuk E, Mulak A, Szenborn L, Paradowski L. A 'cocoon immunization strategy' among patients with inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(3):249-53.
40. Naranjo A, Bilbao A, Erasquin C, Ojeda S, Francisco FM, Rúa-Figueroa I, et al. Results of a specific smoking cessation program for patients with arthritis in a rheumatology clinic. *Rheumatology international*. 2014;34(1):93-9.
41. Serre J, François C, der Haegen MCV, Papo T, Goulenok T, Sacre K. Nurse-led vaccination program dramatically improves pneumococcal vaccination coverage among patients with autoimmune inflammatory disorders. *European journal of internal medicine*. 2017;43:e43-e5.

42. Ruiz-Irastorza G, Olivares N, Ruiz-Arruza I, Martínez-Berriotxo A, Egurbide MV, Aguirre C. Predictors of major infections in systemic lupus erythematosus. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(4):R109.
43. Pimentel-Quiroz VR, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Factors predictive of serious infections over time in systemic lupus erythematosus patients: data from a multi-ethnic, multi-national, Latin American lupus cohort. *Lupus*. 2019;28(9):1101-10.
44. Teh CL, Wan SA, Ling GR. Severe infections in systemic lupus erythematosus: disease pattern and predictors of infection-related mortality. *Clinical rheumatology*. 2018;37(8):2081-6.
45. Yeo KJ, Chen HH, Chen YM, Lin CH, Chen DY, Lai CM, et al. Hydroxychloroquine may reduce risk of *Pneumocystis pneumonia* in lupus patients: a Nationwide, population-based case-control study. *BMC infectious diseases*. 2020;20(1):112.
46. Gómez Reino J, Loza E, Andreu JL, Balsa A, Batlle E, Cañete JD, et al. [Consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on risk management of biologic therapy in rheumatic patients]. *Reumatología clínica*. 2011;7(5):284-98.
47. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014;58(3):309-18.
48. Thomas CF, Jr., Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *The New England journal of medicine*. 2004;350(24):2487-98.
49. Morris A, Lundgren JD, Masur H, Walzer PD, Hanson DL, Frederick T, et al. Current epidemiology of *Pneumocystis pneumonia*. *Emerging infectious diseases*. 2004;10(10):1713-20.
50. Mansharamani NG, Garland R, Delaney D, Koziel H. Management and outcome patterns for adult *Pneumocystis carinii pneumonia*, 1985 to 1995: comparison of HIV-associated cases to other immunocompromised states. *Chest*. 2000;118(3):704-11.
51. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii pneumonia* in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clinic proceedings*. 1996;71(1):5-13.
52. Sepkowitz KA. Opportunistic infections in patients with and patients without Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(8):1098-107.
53. Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, Guillevin L, Magadur G, De Bandt M, et al. *Pneumocystis carinii pneumonia* in the course of connective tissue disease: report of 34 cases. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(2):246-51.
54. Cettomai D, Gelber AC, Christopher-Stine L. A survey of rheumatologists' practice for prescribing *pneumocystis* prophylaxis. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(4):792-9.
55. Ognibene FP, Shelhamer JH, Hoffman GS, Kerr GS, Reda D, Fauci AS, et al. *Pneumocystis carinii pneumonia*: a major complication of immunosuppressive therapy in patients with Wegener's granulomatosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(3 Pt 1):795-9.
56. Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tokunaga M, Tsujimura S, Nakatsuka K, et al. Detection of *Pneumocystis carinii* by DNA amplification in patients with connective

- tissue diseases: re-evaluation of clinical features of *P. carinii* pneumonia in rheumatic diseases. *Rheumatology* (Oxford, England). 2004;43(4):479-85.
57. Pope J, Jerome D, Fenlon D, Krizova A, Ouimet J. Frequency of adverse drug reactions in patients with systemic lupus erythematosus. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(3):480-4.
  58. Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, et al. Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial. *Arthritis research & therapy*. 2017;19(1):7.
  59. Yamamoto T, Hasunuma T, Takagi K, Akimoto K, Shikano K, Kaburaki M, et al. A Feasibility Study Assessing Tolerability of Daily versus Twice Weekly Trimethoprim-Sulfamethoxazole Regimen for Prophylaxis against *Pneumocystis Pneumonia* in Patients with Systemic Autoimmune Diseases on Glucocorticoid Therapy. *Rinsho yakuri/Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014;45:89-92.
  60. Takenaka K, Komiya Y, Ota M, Yamazaki H, Nagasaka K. A dose-escalation regimen of trimethoprim-sulfamethoxazole is tolerable for prophylaxis against *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in rheumatic diseases. *Modern rheumatology*. 2013;23(4):752-8.
  61. Park JW, Curtis JR, Moon J, Song YW, Kim S, Lee EB. Prophylactic effect of trimethoprim-sulfamethoxazole for *pneumocystis pneumonia* in patients with rheumatic diseases exposed to prolonged high-dose glucocorticoids. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(5):644-9.
  62. Schmajuk G, Jafri K, Evans M, Shiboski S, Gianfrancesco M, Izadi Z, et al. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (PJP) prophylaxis patterns among patients with rheumatic diseases receiving high-risk immunosuppressant drugs. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019;48(6):1087-92.
  63. Ogawa J, Harigai M, Nagasaka K, Nakamura T, Miyasaka N. Prediction of and prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroid therapy. *Modern rheumatology*. 2005;15(2):91-6.
  64. Maezawa R, Kurasawa K, Arai S, Okada H, Owada T, Fukuda T. Positivity for anti-RNP antibody is a risk factor for adverse effects caused by trimethoprim-sulfamethoxazole, a prophylactic agent for *P. jirovecii pneumonia*, in patients with connective tissue diseases. *Modern rheumatology*. 2013;23(1):62-70.
  65. Vananuvat P, Suwannalai P, Sungkanuparph S, Limsuwan T, Ngamjanyaporn P, Janwityanujit S. Primary prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in patients with connective tissue diseases. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011;41(3):497-502.
  66. Chew LC, Maceda-Galang LM, Tan YK, Chakraborty B, Thumboo J. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* in patients with autoimmune disease on high-dose glucocorticoid. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2015;21(2):72-5.
  67. Stern A, Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;2014(10):Cd005590.

68. Suryaprasad A, Stone JH. When is it safe to stop *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis? Insights from three cases complicating autoimmune diseases. *Arthritis and rheumatism*. 2008;59(7):1034-9.
69. Wolfe RM, Peacock JE, Jr. *Pneumocystis Pneumonia and the Rheumatologist: Which Patients Are At Risk and How Can PCP Be Prevented?* *Current rheumatology reports*. 2017;19(6):35.
70. Cooley L, Dendle C, Wolf J, Teh BW, Chen SC, Boutlis C, et al. Consensus guidelines for diagnosis, prophylaxis and management of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological and solid malignancies, 2014. *Internal medicine journal*. 2014;44(12b):1350-63.
71. Hepatitis B vaccines. *Releve epidemiologique hebdomadaire*. 2004;79(28):255-63.
72. Maillefert JF, Sibilia J, Toussirot E, Vignon E, Eschard JP, Lorcerie B, et al. Rheumatic disorders developed after hepatitis B vaccination. *Rheumatology (Oxford, England)*. 1999;38(10):978-83.
73. Ogawa E, Wei MT, Nguyen MH. Hepatitis B Virus Reactivation Potentiated by Biologics. *Infectious disease clinics of North America*. 2020;34(2):341-58.
74. Kuruma KA, Borba EF, Lopes MH, de Carvalho JF, Bonfá E. Safety and efficacy of hepatitis B vaccine in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2007;16(5):350-4.
75. Erkek E, Ayaslioglu E, Erkek AB, Kurtipek GS, Bagci Y. Response to vaccination against hepatitis B in patients with Behcet's disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2005;20(10):1508-11.
76. Kato M, Atsumi T, Kurita T, Odani T, Fujieda Y, Otomo K, et al. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: risk analysis in Hepatitis B surface antigen-negative cases. *The Journal of rheumatology*. 2011;38(10):2209-14.
77. Tse KC, Yung S, Tang C, Yip TP, Chan TM. Management of hepatitis B reactivation in patients with lupus nephritis. *Rheumatology international*. 2009;29(11):1273-7.
78. Ghorbani GA, Alishiri GH, Pour HK. High hepatitis B virus load in a patient with severe polyarthritis nodosa. *Hepatitis monthly*. 2010;10(4):306-9.
79. Zingarelli S, Airò P, Frassi M, Bazzani C, Scarsi M, Puoti M. Prophylaxis and therapy of HBV infection in 20 patients treated with disease modifying antirheumatic drugs or with biological agents for rheumatic diseases. *Reumatismo*. 2008;60(1):22-7.
80. Lau CF, Hui PK, Chan WM, Fung TT, Tung YM, Loo CK, et al. Hepatitis B associated fulminant polyarteritis nodosa: successful treatment with pulse cyclophosphamide, prednisolone and lamivudine following emergency surgery. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2002;14(5):563-6.
81. Marinchev L, Antonov K, Peytcheva V, Kolarov Z. Outcome in a patient with systemic lupus erythematosus and concurrent chronic hepatitis B infection. *BMJ case reports*. 2010;2010.
82. Shibolet O, Ilan Y, Gillis S, Hubert A, Shouval D, Safadi R. Lamivudine therapy for prevention of immunosuppressive-induced hepatitis B virus reactivation in hepatitis B surface antigen carriers. *Blood*. 2002;100(2):391-6.
83. Mazzaro C, Dal Maso L, Urraro T, Mauro E, Castelnovo L, Casarin P, et al. Hepatitis B virus related cryoglobulinemic vasculitis: A multicentre open label study from the Gruppo Italiano di Studio delle Crioglobulinemie - GISC. *Digestive and liver*

- disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2016;48(7):780-4.
84. Abdulaziz S, Halabi H, Omair MA, Attar S, Alghamdi A, Shabrawishi M, et al. Biological therapy in arthritis patients with hepatitis B or C infection: a multicenter retrospective case series. *European journal of rheumatology*. 2017;4(3):194-9.
  85. Jalili A, Kinaciyan T, Barisani T, Peck-Radosavljevic M, Stingl G, Geusau A, et al. Successful treatment of refractory Behçet's disease with the TNF-alpha blocker infliximab. *Iranian journal of immunology : IJI*. 2009;6(1):55-8.
  86. Papalopoulos I, Fanouriakis A, Kougkas N, Flouri I, Sourvinos G, Bertsias G, et al. Liver safety of non-tumour necrosis factor inhibitors in rheumatic patients with past hepatitis B virus infection: an observational, controlled, long-term study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36(1):102-9.
  87. Xuan D, Yu Y, Shao L, Wang J, Zhang W, Zou H. Hepatitis reactivation in patients with rheumatic diseases after immunosuppressive therapy--a report of long-term follow-up of serial cases and literature review. *Clinical rheumatology*. 2014;33(4):577-86.
  88. Ong KY, Wong HY, Khee GY. What is the hepatitis B vaccination regimen in chronic kidney disease? *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2018;85(1):32-4.
  89. Prevention CfDca. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13th ed: Washington D.C. Public Health Foundation; 2015.
  90. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports*. 2018;67(1):1-31.
  91. Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clinical and molecular hepatology*. 2016;22(2):219-37.
  92. Gonzalez SA, Perrillo RP. Hepatitis B Virus Reactivation in the Setting of Cancer Chemotherapy and Other Immunosuppressive Drug Therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;62 Suppl 4(Suppl 4):S306-13.
  93. Koffas A, Dolman GE, Kennedy PT. Hepatitis B virus reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: a practical guide for clinicians. *Clinical medicine (London, England)*. 2018;18(3):212-8.
  94. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015;148(1):215-9; quiz e16-7.
  95. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet (London, England)*. 2007;370(9581):59-67.
  96. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995;87(11):796-802.
  97. 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. *Clinical rheumatology*. 2011;30(5):665-72.

98. Ladouceur A, Clarke AE, Ramsey-Goldman R, Bernatsky S. Malignancies in systemic lupus erythematosus: an update. *Current opinion in rheumatology*. 2019;31(6):678-81.
99. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis research & therapy*. 2018;20(1):270.
100. Liu H, Ding Q, Yang K, Zhang T, Li G, Wu G. Meta-analysis of systemic lupus erythematosus and the risk of cervical neoplasia. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2011;50(2):343-8.
101. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2014;13(7):730-5.
102. Kim SC, Glynn RJ, Giovannucci E, Hernández-Díaz S, Liu J, Feldman S, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(7):1360-7.
103. Nath R, Mant C, Luxton J, Hughes G, Raju KS, Shepherd P, et al. High risk of human papillomavirus type 16 infections and of development of cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Arthritis and rheumatism*. 2007;57(4):619-25.
104. Lee YH, Choe JY, Park SH, Park YW, Lee SS, Kang YM, et al. Prevalence of human papilloma virus infections and cervical cytological abnormalities among Korean women with systemic lupus erythematosus. *Journal of Korean medical science*. 2010;25(10):1431-7.
105. Cirpan T, Guliyeva A, Onder G, Terek MC, Ozsaran A, Kabasakal Y, et al. Comparison of human papillomavirus testing and cervical cytology with colposcopic examination and biopsy in cervical cancer screening in a cohort of patients with Sjogren's syndrome. *European journal of gynaecological oncology*. 2007;28(4):302-6.
106. Raposo A, Tani C, Costa J, Mosca M. Human papillomavirus infection and cervical lesions in rheumatic diseases: a systematic review. *Acta reumatologica portuguesa*. 2016;41(3):184-90.
107. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(5):659-64.
108. Mok CC, Ho LY, To CH. Long-term immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in systemic lupus erythematosus. *Vaccine*. 2018;36(23):3301-7.
109. 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.
110. 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. *Pediatric rheumatology online journal*. 2013;11:29.
111. Dhar JP, Essenmacher L, Dhar R, Magee A, Ager J, Sokol RJ. The effect of history of abnormal pap smear or preceding HPV infection on the humoral immune response to Quadrivalent Human Papilloma virus (qHPV) vaccine in women with



- systemic lupus erythematosus. Human vaccines & immunotherapeutics. 2018;14(9):2318-22.
112. Soldevilla HF, Briones SF, Navarra SV. Systemic lupus erythematosus following HPV immunization or infection? *Lupus*. 2012;21(2):158-61.
113. Anaya JM, Reyes B, Perdomo-Arciniegas AM, Camacho-Rodríguez B, Rojas-Villarraga A. Autoimmune/auto-inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) after quadrivalent human papillomavirus vaccination in Colombians: a call for personalised medicine. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(4):545-8.
114. Geier DA, Geier MR. A case-control study of quadrivalent human papillomavirus vaccine-associated autoimmune adverse events. *Clinical rheumatology*. 2015;34(7):1225-31.
115. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunologic research*. 2017;65(1):46-54.
116. Fischinger S, Boudreau CM, Butler AL, Streeck H, Alter G. Sex differences in vaccine-induced humoral immunity. *Seminars in immunopathology*. 2019;41(2):239-49.
117. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Jr., Vardas E, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2012;19(2):261-7.
118. Giuliano AR, Isaacs-Soriano K, Torres BN, Abrahamsen M, Ingles DJ, Sirak BA, et al. Immunogenicity and safety of Gardasil among mid-adult aged men (27-45 years)--The MAM Study. *Vaccine*. 2015;33(42):5640-6.
119. Parker KH, Kemp TJ, Isaacs-Soriano K, Abrahamsen M, Pan Y, Lazcano-Ponce E, et al. HPV-specific antibodies at the oral cavity up to 30 months after the start of vaccination with the quadrivalent HPV vaccine among mid-adult aged men. *Vaccine*. 2019;37(21):2864-9.
120. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Álvarez Aldeán J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, et al. [Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2019 recommendations]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*. 2019;90(1):56.e1-.e9.
121. Vacunaciones GdtvepaygdrdlPdPyRd. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2020;94.
122. Stankiewicz Karita HC, Hauge K, Magaret A, Mao C, Schouten J, Grieco V, et al. Effect of Human Papillomavirus Vaccine to Interrupt Recurrence of Vulvar and Anal Neoplasia (VIVA): A Trial Protocol. *JAMA network open*. 2019;2(4):e190819.
123. Mahumud RA, Alam K, Dunn J, Gow J. The cost-effectiveness of controlling cervical cancer using a new 9-valent human papillomavirus vaccine among school-aged girls in Australia. *PloS one*. 2019;14(10):e0223658.
124. Moscicki AB, Flowers L, Huchko MJ, Long ME, MacLaughlin KL, Murphy J, et al. Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection. *Journal of lower genital tract disease*. 2019;23(2):87-101.
125. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open forum infectious diseases*. 2014;1(1):ofu024.

126. Wotton CJ, Goldacre MJ. 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):1177-81.
127. Pugès M, Biscay P, Barnetche T, Truchetet M, Richez C, Seneschal J, et al. Immunogenicity and impact on disease activity of influenza and pneumococcal vaccines in systemic lupus erythematosus: a systematic literature review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(9):1664-72.
128. Adawi M, Bragazzi NL, McGonagle D, Watad S, Mahroum N, Damiani G, et al. Immunogenicity, safety and tolerability of anti-pneumococcal vaccination in systemic lupus erythematosus patients: An evidence-informed and PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity reviews*. 2019;18(1):73-92.
129. Chatham W, Chadha A, Fettiplace J, Kleoudis C, Bass D, Roth D, et al. A randomized, open-label 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.
130. Mehta BQ, Mujib M, Gazivoda V, Tassiulas I. Association of Pneumococcal Vaccination with In-Hospital Mortality in Systemic Lupus Erythematosus patients: a Nationwide Study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:177.
131. Karsh J, Pavlidis N, Schiffman G, Moutsopoulos HM. Immunization of patients with Sjögren's syndrome with pneumococcal polysaccharide vaccine: a randomized trial. *Arthritis and rheumatism*. 1980;23(11):1294-8.
132. Nived P, Saxne T, Geborek P, Mandl T, Skattum L, Kapetanovic MC. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjögren's syndrome without disease modifying treatment. *BMC rheumatology*. 2018;2:12.
133. Mercado U, Acosta H, Diaz-Molina R. Antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(7):1549-50.
134. 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, England)*. 2018;57(4):625-30.
135. Chanouzas D, Sagmeister M, Faustini S, Nightingale P, Richter A, Ferro CJ, et al. Subclinical Reactivation of Cytomegalovirus Drives CD4+CD28null T-Cell Expansion and Impaired Immune Response to Pneumococcal Vaccination in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *The Journal of infectious diseases*. 2019;219(2):234-44.
136. Groh M, Puéchal X, Terrier B, Le Jeune C, Batteux F, Launay O. Failure of pneumococcal immunization during remission induction treatment of ANCA-associated vasculitis: The Pneumovas Pilot 1 study. *Joint bone spine*. 2017;84(5):643-4.
137. Nived P, Nagel J, Saxne T, Geborek P, Jönsson 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.
138. Hügler T, Bircher A, Walker UA. Streptococcal hypersensitivity reloaded: severe inflammatory syndrome in Behcet's disease following 23-valent polysaccharide *Streptococcus pneumoniae* vaccine. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(4):761-2.

139. Saeidinejad M, Kardash S, Connell L. Behcet's disease and severe inflammatory reaction to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: a case report and review of literature. *Scottish medical journal*. 2018;63(4):119-21.
140. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;34(2):147-53.
141. Gabay C, Bel M, Combescure C, Ribi 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 and rheumatism*. 2011;63(6):1486-96.
142. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):1068-73.
143. Huang Y, Wang H, Wan L, Lu X, Tam WW. Is Systemic Lupus Erythematosus Associated With a Declined Immunogenicity and Poor Safety of Influenza Vaccination?: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95(19):e3637.
144. Kostianovsky A, Charles P, Alves JF, Goulet M, Pagnoux C, Le Guern V, et al. Immunogenicity and safety of seasonal and 2009 pandemic A/H1N1 influenza vaccines for patients with autoimmune diseases: a prospective, monocentre trial on 199 patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012;30(1 Suppl 70):S83-9.
145. Mathian A, Devilliers H, Krivine A, Costedoat-Chalumeau N, Haroche J, Huong DB, et al. Factors influencing the efficacy of two injections of a pandemic 2009 influenza A (H1N1) nonadjuvanted vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(11):3502-11.
146. Milanovic M, Stojanovich L, Djokovic A, Kontic M, Gvozdenovic E. Influenza vaccination in autoimmune rheumatic disease patients. *The Tohoku journal of experimental medicine*. 2013;229(1):29-34.
147. Launay O, Paul S, Servettaz A, Roguet G, Rozenberg F, Lucht F, et al. Control of humoral immunity and auto-immunity by the CXCR4/CXCL12 axis in lupus patients following influenza vaccine. *Vaccine*. 2013;31(35):3492-501.
148. 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. *Scientific reports*. 2016;6:37817.
149. 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, England)*. 2018;57(10):1721-5.
150. Litinsky I, Balbir A, Zisman D, Mandelboim M, Mendelson E, Feld J, et al. Vaccination against influenza in patients with systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012;30(2 Suppl 71):S7-11.
151. Setti M, Fenoglio D, Ansaldi F, Filaci G, Bacilieri S, Sticchi L, et al. Flu vaccination with a virosomal vaccine does not affect clinical course and immunological parameters in scleroderma patients. *Vaccine*. 2009;27(25-26):3367-72.
152. Pasoto SG, Ribeiro AC, Viana VS, 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.

153. Brauner S, Folkersen L, Kvarnström M, Meisgen S, Petersen S, Franzén-Malmros M, et al. H1N1 vaccination in Sjögren's syndrome triggers polyclonal B cell activation and promotes autoantibody production. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(10):1755-63.
154. 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.
155. Guissa VR, Pereira RM, Sallum AM, Aikawa NE, Campos LM, Silva CA, et al. Influenza A H1N1/2009 vaccine in juvenile dermatomyositis: reduced immunogenicity in patients under immunosuppressive therapy. *Clinical and experimental rheumatology*. 2012;30(4):583-8.
156. 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, Vic)*. 2015;20(5):343-51.
157. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(6):873-8.
158. Holvast A, de Haan A, van Assen S, Stegeman CA, Huitema MG, Huckriede A, et al. Cell-mediated immune responses to influenza vaccination in Wegener's granulomatosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(5):924-7.
159. Miozzi R, Fuller R, Moraes JC, Ribeiro AC, Saad CG, Aikawa NE, et al. Immunogenicity of influenza H1N1 vaccination in mixed connective tissue disease: effect of disease and therapy. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2013;68(2):129-34.
160. Adler S, Krivine A, Weix J, Rozenberg F, Launay O, Huesler J, et al. Protective effect of A/H1N1 vaccination in immune-mediated disease--a prospectively controlled vaccination study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2012;51(4):695-700.
161. Crowe SR, Merrill JT, Vista ES, Dedeker AB, Thompson DM, Stewart S, et al. Influenza vaccination responses in human systemic lupus erythematosus: impact of clinical and demographic features. *Arthritis and rheumatism*. 2011;63(8):2396-406.
162. Muller RB, Maier R, Hoschler K, Zambon M, Ludewig B, Herrmann M, et al. Efficient boosting of the antiviral T cell response in B cell-depleted patients with autoimmune rheumatic diseases following influenza vaccination. *Clinical and experimental rheumatology*. 2013;31(5):723-30.
163. 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, England)*. 2012;51(6):1061-9.
164. Chatham WW, Wallace DJ, Stohl W, Latinis KM, Manzi S, McCune WJ, et al. Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines in patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial. *The Journal of rheumatology*. 2012;39(8):1632-40.
165. Urowitz MB, Anton A, Ibanez D, Gladman DD. Autoantibody response to adjuvant and nonadjuvant H1N1 vaccination in systemic lupus erythematosus. *Arthritis care & research*. 2011;63(11):1517-20.
166. Vista ES, Crowe SR, Thompson LF, Air GM, Robertson JM, Guthridge JM, et al. Influenza vaccination can induce new-onset anticardiolipins but not  $\beta$ 2-glycoprotein-

- I antibodies among patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21(2):168-74.
167. Stassen PM, Sanders JS, Kallenberg CG, Stegeman CA. Influenza vaccination does not result in an increase in relapses in patients with ANCA-associated vasculitis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2008;23(2):654-8.
168. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, Aydillo T, Gavaldà J, Moreno A, et al. Two Doses of Inactivated Influenza Vaccine Improve Immune Response in Solid Organ Transplant Recipients: Results of TRANSGRIPE 1-2, a Randomized Controlled Clinical Trial. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2017;64(7):829-38.
169. Li J, Huang XM, Fang WG, Zeng XJ. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2006;12(3):114-7.
170. Weng CT, Liu MF, Weng MY, Lee NY, Wang MC, Lin WC, et al. Pneumocystis jirovecii pneumonia in systemic lupus erythematosus from southern Taiwan. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2013;19(5):252-8.
171. Mecoli CA, Saylor D, Gelber AC, Christopher-Stine L. Pneumocystis jirovecii pneumonia in rheumatic disease: a 20-year single-centre experience. *Clinical and experimental rheumatology*. 2017;35(4):671-3.
172. Chung JB, Armstrong K, Schwartz JS, Albert D. Cost-effectiveness of prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegner's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(8):1841-8.
173. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gopaluni S, Tieu J, Alberici F, Jones RB, et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis prevents severe/life-threatening infections following rituximab in antineutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2018;77(10):1440-7.
174. 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 managed-care organizations. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2002;35(4):370-7.