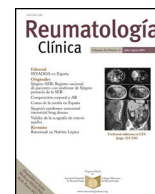




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original breve

Vacunación contra influenza y neumococo en pacientes con artritis reumatoide



Marco Tobar-Marcillo*, Carlos Guerrero-Solís, Guillermo Osmar Pool-Valda, Fedra Irazoque-Palazuelos y Sandra Muñoz-López

Servicio de Reumatología, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México, CDMX, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de junio de 2021

Aceptado el 24 de noviembre de 2021

On-line el 17 de febrero de 2022

Palabras clave:

Vacunación
Artritis reumatoide
Influenza
Neumococo

RESUMEN

Antecedentes: La vacunación contra agentes infecciosos como influenza y neumococo está ampliamente recomendada para pacientes con artritis reumatoide, no se conoce la prevalencia de adherencia a estos programas de vacunación en México.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo trasversal, por medio de aplicación de encuesta a pacientes adultos con diagnóstico de artritis reumatoide atendidos en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México.

Resultados: Se incluyeron 227 pacientes, se encontró una prevalencia de vacunación contra influenza en 31,3% y contra neumococo en 17,6% de los pacientes, los principales motivos para el no cumplimiento del esquema de vacunación estuvieron en relación con el desconocimiento y a la recomendación por parte de los médicos de no hacerlo.

Conclusiones: El cumplimiento de los esquemas de vacunación recomendados en la población estudiada es más bajo que los reportados en otras poblaciones. Las intervenciones más importantes para mejorar la cobertura deben ir encaminadas a la educación tanto de pacientes, como de personal médico.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

Vaccination against influenza and pneumococcus in patients with rheumatoid arthritis

ABSTRACT

Keywords:

Vaccination
Rheumatoid arthritis
Influenza
Pneumococcus

Background: Vaccination against pathogens such as influenza or pneumococcus is widely recommended for patients with rheumatoid arthritis; the prevalence of adherence to these vaccination programmes in Mexico is not known.

Methods: A cross-sectional descriptive study was carried out, through the application of a survey to adult patients with a diagnosis of rheumatoid arthritis treated in a tertiary hospital in Mexico City.

Results: 227 patients were included, vaccination against influenza was found in 31.3% and against pneumococcus in 17.6% of patients, the main reasons for non-compliance with the vaccination schedule were related to ignorance and the recommendation by doctors not to do so.

Conclusions: Compliance with the recommended vaccination schedules in the studied population is lower than those reported in other populations. The most important interventions to improve coverage should be aimed at educating both patients and medical personnel.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marcotobar1@hotmail.com (M. Tobar-Marcillo).

Introducción

Los pacientes que padecen enfermedades inflamatorias autoinmunes (EIA), como artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico, espondiloartropatías entre otras, tienen un riesgo incrementado de presentar infecciones, derivadas tanto del estado de inmunosupresión propio de la enfermedad, así como del tratamiento empleado¹; lo que constituye una de las principales causas de morbilidad en estos sujetos².

La vacunación en pacientes con EIA está ampliamente recomendada por diferentes guías de práctica clínica frente a influenza, herpes zoster, *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae*, hepatitis A, hepatitis B, virus del papiloma humano, tétanos, *Neisseria meningitidis*^{3,4}, sin embargo en países desarrollados como Estados Unidos la tasa de vacunación contra influenza en pacientes con AR alcanza el 45,8%⁵ mientras que para *S. pneumoniae* solo alcanza el 28,5%⁶, a nivel mundial las tasas más altas de vacunación se encuentran en Francia 56,5%, en Latinoamérica existen reportes en Uruguay 46,4%, Argentina 36,7%⁷.

Existe escasa información en México respecto de la adherencia que tienen los pacientes con AR y otras EIA a los esquemas recomendados. Un estudio evaluó la adherencia por parte de reumatólogos en recomendar a sus pacientes la vacunación, encontrando entre los 122 profesionales consultados que solo el 50% recomiendan inmunización contra influenza y 36,07% contra neumococo⁸, un estudio en Francia que evaluó la cobertura de vacunación contra influenza y neumococo en pacientes con enfermedades inflamatorias articulares bajo terapia biológica y los factores asociados con la no adherencia, encontró que los reumatólogos recomiendan la vacunación contra influenza en una 79% y contra neumococo en un 78%, porcentajes mucho más altos que los recomendados por médicos de atención primaria⁹, estos resultados presentan un desafío puesto que el porcentaje de pacientes que se adhieren a las recomendaciones es aún más bajo. Se desconoce en México y gran parte de Latinoamérica cuál es la prevalencia de pacientes con AR que cumplen con el esquema de vacunación recomendado por las guías de práctica clínica^{3,4}.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo de corte trasversal, que incluyó pacientes con diagnóstico con AR mayores de 18 años de edad, que acudieron a la consulta externa en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en la Ciudad de México entre junio y octubre del año 2020, el protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional con número de registro 446.2020.

Se calculó el tamaño de la muestra mediante la fórmula de estimación de una proporción poblacional; tomando como población 800 pacientes diagnosticados con AR atendidos en la institución, en el caso de influenza la frecuencia de vacunación reportada es de 45,8%⁵, con un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 5%, resultando en una muestra total 259 pacientes, en el caso de neumococo la frecuencia de vacunación reportada es de 28,5%⁶ con un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 5%, resultando en una muestra total 226 pacientes, se tomó el valor de 226 como mínimo. La asignación de pacientes se realizó de forma probabilística por conveniencia, de acuerdo con su asistencia al centro hospitalario, con aplicación de encuesta dirigida por los investigadores a fin de evitar el diligenciamiento incompleto de los formularios, todos los pacientes fueron consultados de su participación voluntaria y firmaron consentimiento informado, se

Tabla 1
Características de la población encuestada

Variable	Valor n = 227 (%)
Sexo	
Femenino	207 (91,2%)
Masculino	20 (8,8%)
Edad (años)	58,59 (± 11,59)
Años de diagnóstico de AR	17,16 (± 9,88)
Escolaridad	
Ninguna	1 (0,4%)
Primaria	9 (4%)
Secundaria	65 (28,6%)
Técnica/licenciatura	120 (52,9%)
Posgrado	32 (14,1%)
Tratamiento	
FARME sintético convencional	
Ninguno	47 (20,7%)
Metotrexato	97 (42,7%)
Sulfasalazina	17 (7,5%)
Leflunomida	40 (17,6%)
Dos o más	26 (11,5%)
FARME biológico	
Ninguno	26 (11,5%)
Infliximab	3 (1,3%)
Adalimumab	12 (5,3%)
Etanercept	1 (0,4%)
Golimumab	8 (3,5%)
Certolizumab	14 (6,2%)
Tocilizumab	53 (23,3%)
Rituximab	87 (38,3%)
Abatacept	23 (10,1%)
Uso actual de glucocorticoides	
No	188 (82,8%)
Prednisona	31 (13,7%)
Deflazacort	8 (3,5%)

AR: artritis reumatoide; FARME: fármaco modificador de la enfermedad.

aplicaron todas las medidas de protección y distanciamiento social recomendadas para evitar la propagación de COVID-19.

Procesamiento y análisis estadístico

Los datos obtenidos a través del instrumento de recolección de la información fueron consignados en la base de datos elaborada en el programa informático SPSS en su versión 24, el mismo que se utilizó para el análisis estadístico. Para satisfacer el objetivo general de la investigación se calculó la prevalencia de vacunación sobre los pacientes encuestados como variable dependiente; los datos continuos se describieron como media ± desviación estándar (DE) y los datos categóricos como n (%). Se aplicó la prueba de Chi cuadrado para comparar porcentajes. Se realizó análisis bivariado para identificar los factores asociados con la vacunación contra influenza y neumococo.

Resultados

En el estudio finalmente se incluyeron 227 pacientes, en la [tabla 1](#) se resumen las características de la población, incluyendo datos demográficos y antecedentes de tratamiento.

En las preguntas específicas de vacunación contra influenza, inicialmente se indagó sobre cuántos pacientes contaban con inmunización vigente, es decir que se hubiera aplicado dentro del último año, respondiendo afirmativamente 71 pacientes (31,3%); en esta variable se analizó además su distribución con respecto a otras variables independientes, como el sexo, la escolaridad y el tipo de tratamiento empleado, sin que existan diferencias significativas entre los grupos. Por último se estudió el cumplimiento a largo plazo de la aplicación de vacuna contra influenza de forma continua

Tabla 2
Cumplimiento con el esquema de vacunación recomendado por el colegio Mexicano de Reumatología para los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide

Vacuna	Recomendación	Cumplimiento n = 227 (%)	
		Sí	No
Influenza (anual en temporada especificada)	Se recomienda su aplicación antes de la estación. Se prefiere la aplicación tetravalente sobre la trivalente.	71 (31,3)	156 (68,7%)
Neumococo	Aplicar dosis única PCV13 preferentemente antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, seguido por PPV23 una dosis 8 semanas después de la dosis inicial de PCV13, y una dosis más de PPV23 5 años después de la primera dosis de PPV23	40 (17,6%)	187 (82,4%)
Herpes zóster	Aplicar antes de la terapia con FARME sintético. Se sugiere aplicar 2 semanas antes del inicio de la terapia biológica y 4 semanas antes de los inhibidores de JAK	9 (4%)	218 (96%)
Virus de papiloma humano	Se sugiere su administración en mujeres menores de 26 años y hombres menores de 21 años.	2 (0,9%)	225 (99,1%)
Hepatitis B	Se sugiere su aplicación en pacientes con AR con antígeno de superficie negativo y en aquellos con factores de riesgo para adquirirlo.	23 (10,1%)	204 (89,9%)
Tétanos, difteria, tosferina	Dosis única a mayores de 19 años que no la hayan recibido	19 (8,4%)	208 (91,6%)

PCV13: vacuna antineumocócica conjugada 13 valente; PCV23: vacuna antineumocócica conjugada 23 valente.

Fuente: Huang et al.¹⁰.

en los últimos 5 años, 27 pacientes (11,9%) refirieron haber recibido la vacuna.

Respecto a la vacunación contra *S. pneumoniae*, solo 40 pacientes (17,6%) recibieron inmunización contra este microorganismo en los últimos 5 años, esta variable también se analizó por sexo, escolaridad y tipo de tratamiento, sin que existan diferencias significativas entre los grupos. También se indagó sobre la protección combinada de neumococo (en los últimos 5 años) e influenza (en el último año) en un mismo individuo, cumpliendo con esta condición 29 pacientes (12,8%). El estudio también cuestionó sobre la aplicación de otras vacunas recomendadas por el Colegio Mexicano de Reumatología para los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide⁸, estos datos se resumen en la tabla 2¹⁰.

Por último se preguntó a los pacientes que no cumplían con el esquema de vacunación recomendado sobre cuál era el motivo o los motivos del incumplimiento, esta pregunta tenía cinco opciones de respuesta y los pacientes podían escoger una o varias opciones. El principal motivo para el no cumplimiento fue el desconocimiento sobre la indicación de ser vacunados en 116 pacientes (51,1%), seguido de 98 pacientes (43,2%), donde su médico reumatólogo en algún punto les desaconsejó vacunarse, 38 pacientes (16,7%) donde otros médicos diferentes al área de reumatología también lo desaconsejaron, finalmente 29 pacientes (12,8%) manifestaron que por motivos propios no desearon hacerlo; y 23 pacientes (10,1%) porque la institución no contaba con las vacunas recomendadas por su médico.

Discusión

Los pacientes con AR y general con EIA tienen un riesgo aumentado de contraer influenza comparado con la población general⁵, su inmunización está ampliamente recomendada, demostrando ser eficaz tanto en la prevención como en la reducción de la morbimortalidad; en México la mayoría de la población recibe vacuna trivalente con una inmunogenicidad que ha demostrado ser óptima en pacientes tratados con cualquier fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional (FARMEsc) o biológico (FARMEb); exceptuando rituximab, sobre el cual existe información heterogénea, pues algunos autores concluyen que tiene una menor respuesta en la generación de anticuerpos^{11,12}; mientras que otros

muestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a inmunogenicidad en grupos de tratamiento con FARMEb, FARMEsc y terapia combinada con FARMEb Y FARMEsc, comparados con población sana, sin embargo llama la atención una menor tasa de inmunogenicidad frente al antígeno b de la influenza en el grupo de terapia combinada, este estudio está limitado por el reducido número de participantes y la falta de homogeneidad respecto a la edad¹³, además aunque no está recomendado por guías clínicas, la suspensión de metotrexate dos semanas antes a dos semanas después de la aplicación de la vacuna mejora la respuesta^{12,14}.

La presente investigación encontró que el 31,3% de pacientes encuestados cuenta con aplicación de la vacuna dentro del último año, tasa que está por debajo de las reportadas en Estados Unidos⁵ y a nivel Latinoamérica comparada con Uruguay y Argentina⁷.

En el análisis bivariado de nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas relacionadas con su cumplimiento en relación con el sexo, la escolaridad o el tipo de tratamiento, siendo de destacar que los pacientes con estudios de posgrado presentan adherencias más altas.

Al igual que en influenza los pacientes con AR tienen un riesgo aumentado de infección por *S. pneumoniae*, siendo además una enfermedad más severa que en el resto de población¹⁵, en México se dispone de las dos vacunas: 23 valente y 13 valente⁴. En cuanto a su inmunogenicidad se ha evaluado con diferentes modalidades de tratamiento, en cuanto a FARMEsc, en especial metotrexato¹⁶ con niveles de anticuerpos que persisten hasta por 10 años. Para el caso de pacientes tratados con FARMEb estudios han mostrado que no afecta significativamente la inmunogenicidad¹⁷, sin que existan tampoco diferencias significativas entre anti-TNF, tocilizumab o rituximab¹⁸.

En este estudio se encontró un cumplimiento del 17,6% de vacunación contra neumococo, inferior a la reportada en otras series y al igual que en influenza, con diferencias no significativas en relación con el sexo, la escolaridad y la estrategia de tratamiento empleada. Es importante anotar el bajo porcentaje de vacunación combinada, ya que solo el 12,8% la presenta, este tópico no ha sido abordado en otros estudios.

Esta investigación intenta destacar como objetivo secundario las causas para el no cumplimiento del esquema de vacunación

por parte de los pacientes, destacando que la mayoría 51,1% desconocían que pertenecían a una población con indicaciones de vacunación específica, y que otro gran porcentaje en algún punto de la evolución de la enfermedad preguntaron a su médico reumatólogo y este les recomendó no vacunarse. Las recomendaciones de inmunización se han fortalecido con evidencia científica en las últimas dos décadas, puesto que no existían investigaciones respecto de la inmunogenicidad y la seguridad de administrarlas en estos pacientes.

Un estudio francés con diseño muy similar al presente encontró como principales motivos de no vacunación, el olvido y la preocupación por efectos adversos, esto quizá en relación con que existían mayores tasas de adherencia por parte de los médicos en recomendarlas como de los pacientes en su aplicación⁹. Una reciente publicación desarrollada en el norte de México que interroga a los pacientes acerca del conocimiento que tienen sobre la vacuna de influenza, demostró que el 26,7% de los que no se habían vacunado y el 13,5% de los vacunados la consideran no segura ni efectiva, el 7,6% manifiestan que no es necesaria y 11,7% consideran que la vacuna de influenza podría empeorar los síntomas de la enfermedad reumática de base¹⁹. En base a esto, podemos concluir que existe información muy heterogénea sobre todo en la forma en que las investigaciones abordan el conocimiento de los pacientes y los motivos del no cumplimiento con los esquemas de vacunación, el desconocimiento de los pacientes es un factor importante en México. Nuestro estudio aborda un aspecto no tenido en cuenta en otros cuestionarios sobre el papel que los médicos desempeñan en desaconsejar la vacunación, requiriendo campañas extensas a lo largo del país en educación al personal médico en la correcta implementación de esta práctica.

Este estudio presenta limitaciones por el número de pacientes incluidos, el sesgo de selección, puesto que el estudio se desarrolló en época de pandemia de COVID-19, lo que llevó a que en su mayoría los pacientes encuestados fueron quienes recibían terapia biológica intravenosa, los pacientes con otras modalidades de tratamiento acudían solo a reformulación de medicamentos y esto dificultaba que fueran incluidos, además el hospital donde se desarrolló la investigación es un centro de referencia nacional al que acuden personas con AR severa, de larga data y con falla a varias líneas de tratamiento.

En conclusión, esta investigación deja ver cifras de cobertura preocupantes, con oportunidad para mejorar y reforzar la adherencia de los pacientes con AR a la vacunación, enfatizando la educación como pilar fundamental y abriendo espacios para realizar nuevos estudios como el citado por Figueroa et al.¹⁹, en los cuales se indaga el conocimiento, miedos y temores, no solo en pacientes, sino también en médicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Mehta B, Pedro S, Ozen G, Kalil A, Wolfe F, Mikuls T, et al. Serious infection risk in rheumatoid arthritis compared with non-inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases: A US national cohort study. *RMD Open*. 2019;5, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2019-000935>.
- Ogdie A, Maliha S, Shin D, Love TJ, Baker J, Jiang Y, et al. Cause-specific mortality in patients with psoriatic arthritis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56:907–11, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kew502>.
- Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:39–52, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>.
- Cardiel MH, Carrillo S, Pérez M, Andrade L, Pacheco Tena C, Silveira LH, et al. Update of the Mexican College of Rheumatology Guidelines for the Pharmacological Treatment of Rheumatoid Arthritis, 2018. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17:215–28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2019.04.002>.
- Blumentals WA, Arreglado A, Napalkov P, Toovey S. Rheumatoid arthritis and the incidence of influenza and influenza-related complications: A retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012;13, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2474-13-158>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012 Oct 12;61(40):816–9. [consultada el 23 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6140a4.htm>.
- Solís Aramayo M, Churín L, Dubinsky D, Quadrelli Fundación Sanatorio Güemes -CABA S Vacunación en pacientes con enfermedades reumatológicas. *Rev Amer Med Respiratoria*. 2018;18.
- Cepeda-Perez AS, Tello Winniczuk N, Diaz-Borjon A. Adherence to Current Vaccination Recommendations for Patients With Rheumatoid Arthritis in Mexico. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2021;17:155–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2019.04.004>.
- Brocq O, Acquacalda E, Berthier F, Albert C, Bolla G, Millasseau E, et al. Influenza and pneumococcal vaccine coverage in 584 patients taking biological therapy for chronic inflammatory joint: A retrospective study. *Joint Bone Spine*. 2016;83:155–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2015.11.005>.
- Huang Y, Wang H, Tam WWS. Is rheumatoid arthritis associated with reduced immunogenicity of the influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:1901–8, <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2017.1329140>.
- Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I, et al. Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: The effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67:937–41, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.077461>.
- Calabrese C. Vaccinations in Patients with Rheumatic Disease: Consider Disease and Therapy. *Med Clin North Am*. 2021;105:213–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2020.09.008>.
- Richi P, Martín MD, Andreu-Vázquez C, Jiménez-Díaz A, Steiner M, Muñoz-Fernández S. Serological response to influenza vaccine in patients with autoimmune inflammatory diseases: Results of RIER study. *Med Clin (Barc)*. 2021;156:118–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2020.04.025>.
- Park JK, Lee MA, Lee EY, Song YW, Choi Y, Winthrop KL, et al. Effect of methotrexate discontinuation on efficacy of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1559–65, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211128>.
- Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Stratton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofu024>.
- Coulson E, Saravanan V, Hamilton J, Long KS, Morgan L, Heycock C, et al. Pneumococcal antibody levels after pneumovax in patients with rheumatoid arthritis on methotrexate. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:1289–91, <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2010.144451>.
- Bingham CO, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: Results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74:818–22, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204427>.
- Richi P, Yuste J, Navío T, González-Hombrado L, Salido M, Thuissard-Vasallo I, et al. Impact of Biological Therapies on the Immune Response after Pneumococcal Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Diseases. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:203, <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines>.
- Figueroa-Parra G, Esquivel-Valerio JA, Santoyo-Fexas L, Moreno-Salinas A, Gamboa-Alonso CM, de Leon-Ibarra AL, et al. Knowledge and attitudes about influenza vaccination in rheumatic diseases patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:1420–5, <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2020.1816108>.