



REVISIÓN

Riesgo de infección asociado a los inhibidores de las quinasas Janus (JAK) y las terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide. Estrategias de prevención



Xavier Calvet^{a,*}, Daniel Carpio^b, Iago Rodríguez-Lago^c, Rosario García-Vicuña^d, Manuel Barreiro-de-Acosta^e, Xavier Juanola^f, Mariam Aguas^g, Concepción Castillo^h y Jordi Gratacósⁱ

^a Servicio del Aparato Digestivo, Hospital Universitario Parc Taulí, Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, CIBERehd, Instituto de Salud Carlos III. Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^b Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IISGS), Pontevedra, España

^c Servicio de Aparato Digestivo, Hospital de Galdakao-Usansolo, Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia, Galdakao, Bizkaia, España

^d Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, IIS-IP, Madrid, España

^e Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, A Coruña, España

^f Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Bellvitge, Universidad de Barcelona, IDIBELL, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^g Departamento de Gastroenterología, Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario y Politécnico, CIBERehd, Valencia, España

^h Sección de Reumatología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España

ⁱ Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Parc Taulí, Departamento de Medicina, Universidad Autónoma de Barcelona, Sabadell, Barcelona, España

Recibido el 27 de julio de 2020; aceptado el 10 de enero de 2021

Disponible en Internet el 25 de febrero de 2021

PALABRAS CLAVE

Anti-TNF;
Artritis reumatoide;
Biológicos;

Resumen Los pacientes con ciertas enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, como la artritis reumatoide (AR) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), presentan una mayor incidencia y gravedad de enfermedades infecciosas que la población general, asociadas especialmente a los tratamientos inmunosupresores que reciben.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xavier.calvet.c@gmail.com (X. Calvet).

Enfermedad inflamatoria intestinal;
Inmunosupresión;
Infecciones;
Inhibidores del JAK;
Tofacitinib;
Vacunas

KEYWORDS

Anti-TNF;
Rheumatoid arthritis;
Biologics;
Inflammatory bowel disease;
Immunosuppression;
Infections;
JAK inhibitors;
Tofacitinib;
Vaccines

Dichos tratamientos actúan sobre el sistema inmunitario a través de diferentes mecanismos, causando diferentes grados de inmunosupresión y un riesgo variable dependiendo de si el patógeno es un virus, una bacteria o un hongo. Este artículo es una revisión de la bibliografía más relevante sobre el tema, seleccionada y debatida por un panel de expertos. El objetivo de este artículo es revisar el riesgo de infecciones en pacientes con EII y AR y las potenciales medidas preventivas.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Risk of infection associated with Janus Kinase (JAK) inhibitors and biological therapies in inflammatory intestinal disease and rheumatoid arthritis. Prevention strategies

Abstract Patients with certain immune-mediated inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis (RA) and inflammatory bowel disease (IBD), have an increased risk of severe infectious diseases than the general population, which are mainly associated with the immunosuppressive treatments that they receive.

These treatments act on the immune system through different mechanisms, causing different degrees of immunosuppression and a variable risk depending on whether the pathogen is a virus, bacteria or fungus. This article reviews the most relevant literature on the subject, which was selected and discussed by a panel of experts. The aim of this article is to review the risk of infections in patients with IBD and RA, and the potential preventive measures.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

La artritis reumatoide (AR) y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se encuentran entre las enfermedades inflamatorias crónicas o autoinmunes más prevalentes. Tanto los pacientes con AR como los pacientes con EII presentan una mayor incidencia y gravedad de enfermedades infecciosas que la población general. El riesgo de infección se asocia a la edad, a la propia enfermedad y su grado de actividad y a los tratamientos inmunosupresores que reciben¹⁻³. Algunas de las infecciones pueden prevenirse mediante el tratamiento de la infección latente (p.ej., tuberculosis) o mediante vacunación⁴⁻⁷.

El cumplimiento de las recomendaciones de vacunación descrito tanto en pacientes con EII como en aquellos con enfermedades reumáticas es muy bajo^{4,8-11}. Entre las razones argumentadas se incluye el miedo a efectos adversos, la preocupación respecto de la eficacia de la vacuna debido al estado de inmunosupresión, la creencia injustificada de que la vacunación puede exacerbar la enfermedad y por la falta de conocimiento de los especialistas respecto a las vacunas recomendadas^{4,8,12}. Es, por tanto, importante que tanto médicos como pacientes conozcan el riesgo de infección asociada a cada terapia y las medidas de prevención de infecciones en este tipo de enfermedades¹³.

Una de las causas más importantes del aumento del riesgo de infecciones son los medicamentos inmunosupresores. Entre los tratamientos inmunosupresores o fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) convencionales (sc) más utilizados se encuentran corticoides, tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina), ciclosporina, metotrexato (MTX), leflunomida y biológicos. Recientemente se han incorporado

a este arsenal terapéutico pequeñas moléculas orales dirigidas a dianas, entre ellas baricitinib y tofacitinib, ambos inhibidores de las quinasas de Janus o JAK (de Janus Kinase, en inglés)⁸. Dichos tratamientos actúan sobre el sistema inmunitario a través de diferentes mecanismos causando diferentes grados de inmunosupresión. Además, el riesgo es variable dependiendo de si el patógeno es un virus, una bacteria o un hongo¹⁴.

El objetivo de este artículo es revisar el riesgo de infecciones en pacientes con enfermedades inmunomediadas, en concreto en EII y AR y las potenciales medidas preventivas.

Riesgo de infección en pacientes con EII que reciben tratamiento inmunosupresor

El incremento de riesgo de infecciones en pacientes con EII parece ser atribuido principalmente a los tratamientos inmunosupresores^{3,15}. Así, el tratamiento con corticoides sistémicos se asocia a un riesgo muy elevado de infección grave. La combinación de terapias inmunosupresoras también aumenta notablemente el riesgo de infección¹⁶⁻¹⁸. Otros factores relacionados son la edad avanzada, la actividad de la enfermedad y la malnutrición^{7,16-18}. En un reciente estudio observacional y retrospectivo utilizando el registro ENEIDA, de Zabana et al.³, incluyó a 6.914 pacientes con EII tratados con inmunosupresores (tiopurina, MTX) y/o terapia biológica (anti-TNF- α) seguidos durante una media de 12 años. El riesgo de infección durante el periodo de tratamiento fue 30 veces superior que antes del inicio del tratamiento y 6 veces mayor que tras su retirada. Dentro de los diferentes

tratamientos analizados, el 5% de los pacientes sufrieron al menos una infección grave³.

Los resultados publicados sobre el riesgo de infecciones y la estrategia terapéutica empleada difieren según se analicen ensayos clínicos¹³ o la experiencia a largo plazo en estudios observacionales en práctica habitual^{15,16}. Wheat et al.¹³, en un metaanálisis que incluyó 38 estudios aleatorizados y 24 estrategias terapéuticas diferentes, no observaron diferencias significativas en el riesgo de infecciones graves entre los tratamientos inmunosupresores¹³.

Por el contrario, los estudios observacionales muestran un riesgo distinto de infecciones graves en relación con el tratamiento empleado y con el tiempo de exposición^{3,15,16}. Así, Singh et al.¹⁶, analizaron el riesgo de infecciones graves asociado a la administración de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α) en una reciente revisión sistemática y metaanálisis que incluyó 15 estudios observacionales. El tratamiento con anti-TNF- α en monoterapia aumentó notablemente el riesgo de infección respecto a la monoterapia con tiopurinas o MTX¹⁶. La terapia combinada con anti-TNF- α y tiopurinas o MTX se asoció a un incremento adicional del riesgo¹⁶.

Estos hallazgos han sido reproducidos en estudios de bases de datos poblacionales por otros autores¹⁵. Así, Kirchesner et al.¹⁵ evaluaron el riesgo de infecciones graves en 190.694 pacientes con EI (base de datos francesa del Sistema Nacional de Información sobre Seguros de Salud entre Regiones [SNIIRAM]). La tasa de incidencia (TI) de infecciones graves fue de 0,84 por 100 pacientes-año en pacientes no tratados con anti-TNF- α ni tiopurinas, aumentando a tasas de 1,05, 1,89 y 2,24 por 100 paciente y año en aquellos que recibieron tratamiento en monoterapia con tiopurinas, anti-TNF- α o una combinación de ambos, respectivamente. Comparado con el tratamiento en monoterapia, la terapia combinada con anti-TNF- α y tiopurinas se asoció con un aumento del riesgo de infección grave con un hazard ratio (HR) de 1,23; IC 95%: 1,05-1,45¹⁵. Asimismo, la monoterapia con anti-TNF- α se asoció con un incremento significativo del riesgo de infección grave (HR: 1,72; IC 95%: 1,56-1,88), infecciones por micobacterias (HR: 1,98; IC 95%: 1,15-3,40) e infecciones bacterianas (HR: 2,38; IC 95%: 1,23-4,58) comparado con la monoterapia con tiopurinas¹⁵.

Con respecto a vedolizumab, el análisis de seguridad del estudio aleatorizado realizado en 374 pacientes con colitis ulcerosa que recibieron vedolizumab frente a 521 con placebo no mostró diferencias respecto a la incidencia de enfermedades infecciosas graves entre los dos grupos¹⁹. La tasa de incidencia (TI) de infecciones graves fue de 1,8 por 100 pacientes-año²⁰.

Sands et al.²¹, no observaron diferencias en incidencia de infecciones graves en la semana 44 (mantenimiento) entre los grupos que recibían ustekinumab y placebo en un estudio aleatorizado que evaluó ustekinumab en 961 pacientes²¹. En el estudio de extensión, entre la semana 44 y la 96 la tasa de infección grave de ustekinumab fue 2.33 vs. 2.99 por 100 pacientes-año en el grupo placebo²².

Tofacitinib ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) moderada a grave. Un metaanálisis²³ comparó la eficacia y la seguridad de los biológicos y tofacitinib como tratamientos de primera línea (*naïve* a anti-TNF- α) y de segunda línea (fallo previo a anti-TNF- α) para el tratamiento de CU moderada a grave²³.

En los ensayos de mantenimiento se observó que vedolizumab y ustekinumab fueron las opciones más seguras en términos de riesgo de infecciones²³, siendo en líneas generales las infecciones graves poco frecuentes con biológicos y tofacitinib²³. Dentro del programa OCTAVE con tofacitinib, Sandborn et al.²⁴, observaron una tasa de incidencia de infección grave de 2,0 casos por 100 pacientes-año (IC 95%: 1,4-2,8)²⁴. La incidencia se mantuvo estable en el seguimiento hasta 6,8 años²⁵.

Riesgo de infección en pacientes con AR que reciben tratamiento inmunosupresor

Los pacientes con AR también presentan una mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones. En este caso, se considera que pueden estar relacionados tanto con alteraciones inmunológicas asociadas a la enfermedad como con los efectos inmunosupresores de los tratamientos empleados²⁶. Otros factores que incrementan el riesgo de infecciones en estos pacientes son la actividad de la enfermedad, la presencia de manifestaciones extraarticulares (HR: 2,07; IC 95%: 1,41-3,06), la edad avanzada (HR: 1,30 por cada 10 años, IC 95%: 1,16-1,46) y las comorbilidades como enfermedad crónica pulmonar (HR: 1,84; IC 95%: 1,40-2,41), diabetes mellitus (HR: 1,60; IC 95%: 1,20-2,30) o el alcoholismo (HR: 1,67; IC 95%: 1,16-2,41)²⁶.

Numerosas revisiones sistemáticas y metaanálisis han evaluado el riesgo de infecciones en AR, en función de los tratamientos y la fase de la enfermedad²⁷⁻³¹. Bongartz et al.²⁷ observaron en un metaanálisis que el empleo de anti-TNF- α (infliximab y adalimumab) duplicaba el riesgo de infecciones graves respecto a placebo (OR: 2,0; IC 95%: 1,3-3,1). El riesgo aumentaba con el uso de dosis altas (OR: 2,3; IC 95%: 1,5-3,6)²⁷. En esta línea, Singh et al.³¹ publicaron en 2015 una revisión sistemática incluyendo 106 estudios aleatorizados en pacientes con AR con datos de 9 biológicos. Comparado con los FAMEsc, el empleo de anti-TNF- α (con o sin FAMEsc) se asoció con un incremento del riesgo de infecciones graves tanto a las dosis estándar como a dosis altas³¹. Strand et al.²⁹, evaluaron el riesgo de infección grave asociado a biológicos y al inhibidor de JAK, tofacitinib, en una revisión sistemática y metaanálisis que incluía 66 estudios aleatorizados, 22 estudios de extensión abiertos, 3 estudios fase 3 y los estudios de extensión de tofacitinib. La TI de infección grave por 100 pacientes-año estimada para abatacept, rituximab, tocilizumab y anti-TNF- α fue de 3,04 (IC 95%: 2,49-3,72), 3,72 (IC 95%: 2,99-4,62), 5,45 (IC 95%: 4,26-6,96) y 4,90 (IC 95%: 4,41-5,44), respectivamente²⁹. La TI para tofacitinib 5 mg y 10 mg dos veces al día fue de 3,02 (IC 95%: 2,25-4,05) y 3,00 (IC 95%: 2,24-4,02) por 100 pacientes-año, respectivamente, en los estudios fase 3, y de 2,50 (IC 95%: 2,05-3,04) y 3,19 (IC 95%: 2,74-3,72) para los de extensión²⁹.

Bechman et al.³², en una reciente revisión sistemática y metaanálisis donde se incluyeron 11 estudios sobre tofacitinib y 6 sobre baricitinib, en pacientes con AR, observaron una TI de infecciones graves por 100 pacientes-año de 1,97 (IC 95%: 1,41-2,68) en el caso de tofacitinib y de 3,16 (IC 95%: 2,07-4,63) con baricitinib³².

En relación con el riesgo de infecciones graves a largo plazo en pacientes tratados con tofacitinib, en el análisis

integrado de seguridad a 9,5 años³³ que incluyó 7.061 pacientes se observó una TI por 100 pacientes-año de infecciones graves de 2,5 (2,3-2,7)³³.

Smolen et al.³⁴, en un análisis de seguridad de baricitinib a 2 años que incluyó 3.492 pacientes (6.639 pacientes-año) procedentes de 6 estudios, observaron una TI de infecciones graves por 100 pacientes-año en AR tratadas con baricitinib 2 mg y 4 mg al día de 3,8 y 4,2, respectivamente³⁴. Curtis et al.³⁵, en un análisis llevado a cabo en pacientes con AR tratados con dosis de tofacitinib de 5 mg y 10 mg dos veces al día mostraron una TI de infecciones graves por 100 pacientes-año de 2,38 y 2,78, respectivamente, en pacientes < 65 años frente a 3,89 y 8,06, respectivamente, en pacientes > 65 años³⁵. Fleischmann et al.³⁶ evaluaron la seguridad y la eficacia de baricitinib en pacientes ancianos con AR y observaron también un aumento de infecciones graves en mayores de 65 años (2,9% con baricitinib 4 mg vs. 1,8% con placebo)³⁶.

Recientemente, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) emitió una recomendación con respecto a los pacientes mayores de 65 años en tratamiento con tofacitinib, basado en un estudio clínico poscomercialización, abierto y en curso (estudio A3921133; NCT02092467)^{37,38}. En este estudio se observó que la TI aumentó marcadamente entre los pacientes de 60-70 años y los de mayor edad. Se observó la misma tendencia con anti-TNF, aunque el aumento fue menos pronunciado hasta la edad de ≥ 75 años³⁷.

COVID-19 en pacientes con enfermedades inmunomediadas

Los pacientes con tratamiento inmunosupresor podrían tener mayor riesgo de infección por el coronavirus SARS-CoV-2 en comparación con la población general. Sin embargo, también es posible que dicho tratamiento esté asociado a una disminución de resultados adversos por la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) al verse limitada la tormenta de citoquinas, característica propia de la COVID-19 grave³⁹. En pacientes con EII o AR, al igual que en la población general, se ha visto que los factores de riesgo para desarrollar una COVID-19 grave son la obesidad, la edad, la diabetes, la enfermedad cardiovascular, la enfermedad pulmonar obstructiva y la enfermedad crónica renal⁴⁰⁻⁴²; comorbilidades crónicas como la diabetes mellitus, la enfermedad pulmonar obstructiva, la enfermedad coronaria y la hipertensión influyen en la severidad de la COVID⁴². Datos muy iniciales apuntaron a que el riesgo de COVID-19 en pacientes reumáticos tratados con agentes biológicos o FAMEsc no parecía ser diferente al de la población general⁴². Datos de 525 pacientes con EII de 33 países (registro SECURE IBD) para estudiar la historia natural de COVID-19 en pacientes pediátricos y adultos con EII mostraron una tasa global de letalidad del 3%. Los factores de riesgo de sufrir una COVID-19 grave fueron la edad avanzada, el número de comorbilidades, el uso de corticoides sistémicos y el uso de 5-ASA/sulfasalazina. La terapia con anti-TNF- α , no resultó ser un factor de riesgo independiente de COVID-19 grave⁴³.

Un reciente estudio llevado a cabo con 1.439 pacientes con EII (112 [7,8%] desarrollaron COVID-19 grave) procedentes del registro SECURE-IBD³⁹ investigó el impacto de los diferentes tratamientos relacionado con el riesgo de

presentar COVID-19 grave. Se observó que comparado con monoterapia de anti-TNF- α , el tratamiento con tiopurinas en monoterapia (OR ajustado [ORa]: 4,08) o en combinación con anti-TNF- α (ORa: 4,01) se asociaba con un aumento de riesgo de COVID-19 grave³⁹. El empleo de mesalazina/sulfasalazina se asoció a aumento del riesgo respecto a la ausencia de uso (ORa: 1,70). Este riesgo estimado se incrementaba cuando se empleaba anti-TNF- α en monoterapia como grupo de referencia (ORa: 3,52)³⁹. No disponemos de datos que sugieran que los inhibidores del JAK aumenten el riesgo de infección por COVID-19 y sus complicaciones, aunque se necesitan más estudios para comprender mejor este riesgo^{25,44}.

Medidas de prevención y vacunas específicas en enfermedades inmunomediadas

En el momento del diagnóstico de una EII o AR y antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor es necesario valorar una serie de aspectos clave^{6,7} (tabla 1). El estado de vacunación y el cribado de infecciones latentes (tabla 1) en el momento del diagnóstico determinarán las medidas de prevención necesarias^{6,45}.

La vacunación debe planificarse desde el momento del diagnóstico y, si esto no es posible, antes de iniciarse el tratamiento inmunosupresor, aunque no está justificado retrasar el tratamiento para vacunar si este es urgente⁴⁶. Se recomienda seguir un esquema de vacunación apropiado a la edad y siguiendo las guías locales⁴⁶. Es conveniente revisar el estado de vacunación según edad, asegurando la inmunidad contra sarampión, rubeola, parotiditis y varicela previamente al inicio del tratamiento⁴⁶. El tétanos, la difteria, la tosferina, la poliomielitis y, más recientemente, el virus del papiloma humano en niñas, son vacunas obligatorias de rutina en el calendario vacunal desde la infancia⁴⁶.

En caso de que el paciente esté ya recibiendo tratamiento, hay que tener en cuenta que el nivel de inmunosupresión puede reducir la respuesta a la vacuna; además, es importante tener en cuenta el tipo de vacuna, si es inactiva o atenuada^{4,5,46} (tabla 2). La inmunosupresión puede ser clasificada de alto nivel o de bajo nivel^{5,46} (tabla 3).

Las vacunas atenuadas (tabla 4) están contraindicadas en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor y deberán ser administradas al menos 4 semanas antes del inicio del tratamiento o respetar un periodo de tiempo una vez finalizado el tratamiento (tabla 2). En el caso de tofacitinib, se podrían administrar 2 semanas antes, aunque es preferible aumentar este periodo a 4 semanas³⁸.

Las vacunas inactivadas son seguras y no están contraindicadas en los pacientes en tratamiento inmunosupresor (tabla 4)⁴⁶. Entre estas se incluyen las vacunas trivalente de la gripe, neumocócica (PCV13, PPSV23), hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* B, virus del papiloma y tétanos⁴. La vacuna antigripal inactivada y la neumocócica son las únicas recomendadas de forma general en personas con inmunodeficiencia⁴⁶. En general, para aumentar su eficacia se recomienda inmunizar al menos 2 semanas antes del tratamiento o 3 meses tras su finalización, salvo para rituximab, donde se recomienda 4 semanas antes del tratamiento y 6 meses tras la finalización⁴⁶. Es recomendable que

Tabla 1 Cribado de seguridad y vacunación antes de iniciar tratamiento inmunosupresor**Entrevista**

Historia previa de infecciones por bacterias (en especial las respiratorias y del tracto urinario)
 Historia previa de infecciones por hongos
 Riesgo de infección latente o activa de tuberculosis: fecha de la última vacunación, contactos recientes con pacientes con tuberculosis, país de origen, estancias prolongadas en zonas endémicas, historia de tratamiento por tuberculosis latente o activa
 Historia previa de infección por el virus herpes simple
 Estado de inmunización de hepatitis B
 Revisar antecedentes de enfermedad y vacunación contra sarampión, rubeola, parotiditis y varicela
 Historia de viajes y futuros planes de viajes a zonas con enfermedades infecciosas endémicas

Examen físico

Signos de infección sistémico o local de infección activa (gingivitis, candidiasis oral o vaginal, intertrigo por infección fúngica)
 Frotis vaginal

Pruebas de laboratorio

Proteína C reactiva, neutrófilos y linfocitos
 Análisis de orina en pacientes con historia de infección urinaria previa o síntomas activos
 Serología de varicela-zoster en pacientes sin historia previa de inmunización
 Serología virus hepatitis B y C
 Serología virus de Epstein-Barr
 Serología virus VIH
 Eosinófilos, examen de heces, serología estrogiloidiasis (viajeros)
 Serología hepatitis A
 Serología sarampión, rubeola y parotiditis

Cribado de tuberculosis

Radiografía de tórax^a
 Test de tuberculina y/o test de liberación de interferón- γ (IGRA)

^a La radiografía de tórax se realizará únicamente en el caso de una prueba de cribado positivo, sea esta test de liberación de interferón gamma o prueba de la tuberculina (Riestra et al.⁸¹).

Fuente: Rahier et al.⁷.

las personas que conviven con los enfermos de EII inmunodeprimidos estén también vacunadas de la gripe, paperas, sarampión, rubeola y varicela¹¹.

Virus Influenza

La gripe es una enfermedad respiratoria estacional que ocasiona un incremento de la morbilidad en pacientes inmunodeprimidos⁴⁷. Los pacientes con EII o AR infectados con el virus de la gripe tienen más probabilidades de sufrir complicaciones como hospitalización o neumonía^{4,45}.

La vacuna de la gripe es una vacuna trivalente inactivada que contiene partículas de las tres cepas del virus influenza: dos cepas A (H1N1 y H3N2) y una cepa B¹. Recientemente se ha comercializado una formulación cuadrivalente que protege contra una cepa B adicional⁴⁵. Los datos publicados indican que la respuesta inmune a la vacuna de la gripe no se altera por el uso de anti-TNF α ⁴⁸, tocilizumab⁴⁹ o tofacitinib⁵⁰, mientras que no se han publicado datos concluyentes respecto a MTX⁴⁸ o abatacept⁵¹. Sin embargo, la respuesta parece estar claramente disminuida en pacientes tratados con rituximab, o con terapia combinada con tiopurinas y anti-TNF- α ⁴.

A pesar de que la vacuna de la gripe es segura^{1,45} y genera una respuesta humoral adecuada, la tasa de vacunación entre pacientes con EII o enfermedades inmunomediadas está por debajo de lo esperado^{4,8,9}. Por esto es

necesario insistir en la vacunación anual en los pacientes con EII o enfermedades reumatológicas. Se debe utilizar la vacuna inactivada trivalente y siguiendo el esquema de inmunización habitual^{1,4,45}, y está contraindicada la vacuna viva atenuada inhalada en los pacientes en tratamiento inmunosupresor^{4,45}.

Streptococcus pneumoniae

El *Streptococcus pneumoniae* es la principal causa de neumonía y meningitis en países occidentales⁴⁵. En los pacientes con AR^{45,52} o EII el riesgo de infección neumocócica se encuentra significativamente incrementado^{4,53}. Al igual que con la gripe, la tasa de vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* es subóptima, con datos del estudio COMORA en los que solo el 17% de los pacientes con AR habían sido inmunizados⁹.

Actualmente existen dos variantes disponibles: la vacuna neumocócica polisacárida (PPSV23) y la vacuna neumocócica conjugada (PCV13)⁴⁵. La respuesta humoral a PPSV23 no se ve reducida significativamente por certolizumab, ustekinumab, tocilizumab, anti-TNF- α ^{45,48}, o vedolizumab⁵⁴, mientras que con tofacitinib la respuesta puede estar disminuida, especialmente en el grupo tratado con tofacitinib y MTX, desconociéndose el impacto clínico de estos hallazgos³⁷. En los pacientes tratados con MTX y rituximab la respuesta está marcadamente reducida^{45,48}.

Tabla 2 Intervalos para administrar vacunas según tratamiento inmunosupresor*

Tratamiento		Vacunas Atenuadas		Vacunas Inactivas	
		Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al inicio del tratamiento	Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento
Glucocorticoides	Dosis ≥ 20 mg/día de prednisona o equivalente ≥ 2 semanas	4 semanas	4 semanas		
FAMEsc	Bolo	3 meses	4 semanas		
	Metotrexato, azatioprina, 6-mercaptopurina	0 a 3 meses ^a	4 semanas	No es necesaria interrupción del tratamiento pero puede ser disminuir su eficacia	No hay intervalo mínimo, pero puede disminuir su eficacia
	Hidroxicloroquina, sulfasalazina y mesalazina (vía oral)	4 semanas	2 semanas		
	Otros (tacrolimus, micofenolato, ciclofosfamida y ciclosporina A)	3 meses	4 semanas		
Antagonistas TNF- α ^b	Leflunomida	2 años	4 semanas		
	Etanercept	4-12 semanas	4 semanas		
	Adalimumab	12 semanas	4 semanas		
	Golimumab	12 semanas	4 semanas		
	Certolizumab	12 semanas	4 semanas		
	Infliximab	12 semanas	4 semanas		
Inhibe unión CD28 a CD80/CD86 ^b	Abatacept	12 semanas	4 semanas		
Bloquea receptores IL-6 ^b	Tocilizumab	12 semanas	4 semanas		
Anti-IL-12/23 ^b	Ustekinumab	15 semanas	4 semanas		
Anti-IL-1 ^b	Anakinra	12 semanas	4 semanas		
	Canakinumab	12 semanas	4 semanas		
Anti-CD-20 ^b	Rituximab ^c	12 meses	4 semanas	6 meses	4 semanas
Anti-BLyS ^b	Belimumab	12 semanas	4 semanas	4 semanas	4 semanas
Anti-CD52 ^b	Alemtuzumab	12 meses	6 semanas	6 meses	4 semanas

^a No es necesario aplicar estos intervalos en pacientes con inmunosupresión baja: terapia con metotrexato $\leq 0,4$ mg/kg/semana, Terapia con azatioprina ≤ 3 mg/kg/día, terapia con 6-mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/día o con corticoides a dosis no inmunosupresoras.

^b No hay evidencia suficiente sobre intervalos entre cese del tratamiento inmunosupresor y vacunación. Las recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en las propiedades farmacológicas de los diferentes inmunosupresores, tiempo de semivida de eliminación y efecto residual sobre el sistema inmune.

^c La vacunación se puede realizar dentro de los 6 meses posteriores a rituximab, pero en esta situación es alto el riesgo de una respuesta insuficiente a la vacuna. Fuente: * <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/Immunodeficiencias.pdf>

Tofacitinib: la vacunación con vacunas de microorganismos vivos debe realizarse al menos 2 semanas, aunque es preferible 4 semanas, antes del inicio del tratamiento con tofacitinib, o de acuerdo con las guías actuales de vacunación en relación a medicamentos inmunomoduladores**.

Vedolizumab: las vacunas de microorganismos vivos, en particular las vacunas orales de microorganismos vivos, deben utilizarse con precaución cuando sean administradas simultáneamente con vedolizumab***.

** Ficha técnica de tofacitinib.

*** Ficha técnica de vedolizumab.

El empleo conjunto de tiopurinas y anti-TNF- α también parece reducir la respuesta a la vacuna⁴.

En el caso de pacientes adultos que reciben terapia inmunosupresora y que no hayan sido inmunizados previamente

con PPSV23 o PCV13, se recomienda administrar las dos vacunas antineumocócicas disponibles de forma secuencial y empezando por la conjugada con el fin de maximizar la cobertura de serotipos (tabla 4)^{4,7,55}.

Tabla 3 Tratamientos e inmunosupresión*Inmunosupresión alta*

Terapia con agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato) y combinaciones de fármacos inmunosupresores para enfermedades reumatológicas

Terapia diaria de corticoides a dosis de ≥ 20 mg (≥ 2 mg/kg/día en pacientes > 10 kg de peso) de prednisona o equivalente durante ≥ 14 días

Terapia con determinados inmunomoduladores biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (adalimumab, certolizumab, infliximab, etanercept, y golimumab), anticuerpos monoclonales anti-linfocitos B (rituximab), anticuerpos monoclonales anti-linfocitos T (alemtuzumab)

Inmunosupresión baja

Terapia durante menos de 14 días con una dosis diaria de corticoides sistémicos inferior que la que ocasiona inmunosupresión alta, o quienes reciben terapia de corticoides a días alternos

Terapia con metotrexato $\leq 0,4$ mg/kg/semana,

Terapia con azatioprina ≤ 3 mg/kg/día, o

Terapia con mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/día

Fuente: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/Inmunodeficiencias.pdf>

Tabla 4 Vacunas inactivadas y atenuadas*Vacunas inactivadas*

Gripe. Una dosis anual

Streptococcus pneumoniae. Se administrará la PCV13 seguida de la PPSV23 (primera dosis después de 8 semanas si se está inmunocomprometido o ≥ 1 año después si es inmunocompetente; segunda dosis de PPSV23 después de 5 años; tercera dosis después de cumplir 65 años de edad). Si ha sido vacunado previamente con PPSV23, entonces la PCV13 debe administrarse al menos un año después de la PPSV23 en adultos tanto inmunocompetentes como inmunocomprometidos

Hepatitis A. Se administrarán dos dosis (mes 0 y mes 6-12)

Hepatitis B. Se administrarán tres dosis (mes 0, mes 1 y mes 6). Se evaluará inmunidad tras 1-2 meses de la última dosis; si no hay adecuada respuesta inmune se dará una dosis doble de la vacuna de hepatitis B o una dosis combinada de hepatitis B-A

Virus del papiloma humano. Se deberán vacunar todas las personas de edades de 11 a 26 años

Meningococo. Antimeningocócica B (2 dosis separadas por un mínimo de 4 semanas en adultos y niños mayores de 10 años).

Antimeningocócica tetravalente (2 dosis separadas por un mínimo de 8 semanas en adultos y niños mayores de 2 años)

Tétanos difteria. Tres dosis administradas en el momento 0, a las 4-8 semanas y a los 6-12 meses con refuerzos cada 10 años

Herpes zoster. Shingrix indicada en mayores de 50 años, 2 inyecciones administradas con 2 meses de diferencia. En caso necesario, se administrará una segunda dosis en los 6 meses siguientes a la primera dosis

Vacunas atenuadas

Sarampión, paperas, rubeola. Todos los adultos deben de estar vacunados; en caso de seronegatividad vacunar se administrarán una o dos dosis. Si se requiere la segunda (de refuerzo), se administrará al menos 4 semanas después de la primera

Varicela zoster. Se administran 2 dosis de por vía subcutánea con un intervalo de 4-8 semanas

Herpes zoster. Zostavax® una sola dosis, solo está indicada en mayores de 50 años

PPSV23. Vacuna neumocócica polisacárida; *PCV13*: la vacuna neumocócica conjugada

Herpes zoster

La aparición de herpes zoster (HZ) es el resultado de la reactivación del virus varicela-zoster que se encuentra latente en los ganglios de las raíces dorsales⁴⁷. Los pacientes con EI y AR presentan un mayor riesgo de infección de HZ que la población general^{4,56}.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis⁵⁷ mostró, comparado con los controles, un riesgo mayor de esta infección con el tratamiento con tofacitinib (OR: 2,16; IC 95%: 0,84-5,58), biológicos no-anti-TNF- α (OR: 2,19; IC 95%: 1,20-4,02) y terapia combinada de tiopurinas y anti-TNF- α (OR: 3,29; IC 95%: 2,33-4,65). En pacientes con AR, un estudio basado en datos de la práctica clínica habitual

mostró que la incidencia de HZ era superior en pacientes tratados con tofacitinib que en los que recibieron biológicos⁵⁶.

El aumento de riesgo de HZ en pacientes tratados con tofacitinib es dosis-dependiente^{57,58}. En pacientes con AR que recibían tofacitinib, los factores de riesgo relacionados con HZ fueron el uso de glucocorticoides, el origen asiático (incidencia más del doble de la observada en Europa) y ser no fumador o exfumador⁵⁹. El riesgo fue similar con baricitinib⁵⁸. Sin embargo, en el programa de desarrollo clínico en CU solo se observaron la edad (aumento por cada 10 años HR: 1,28; IC 95%: 1,34-1,87; $p < 0,0001$) y el fallo previo a anti-TNF- α ($p < 0,05$) como factores de riesgo independientes para la infección por HZ⁶⁰.

En pacientes con CU tratados con tofacitinib, datos del análisis integrado de seguridad hasta 6,8 años²⁵ muestran una TI de HZ de 3,48 casos por 100 pacientes-año. La mayoría de los casos se consideraron como leves o moderados (92,1%), y solo hubo 7 casos de HZ diseminado y 4 casos de neuralgia postherpética²⁵. El 92,4% de los casos se resolvieron, y en la mayoría de las ocasiones sin que fuera necesario retirar tofacitinib (70,1% de los pacientes), aunque se decidió interrumpir temporalmente la dosis de tofacitinib en 18 pacientes (20,7%)²⁵.

Winthrop et al.⁵⁹ analizaron el riesgo de HZ en 6.192 pacientes con AR (16.839 pacientes-año) incluidos en 19 estudios con tofacitinib. Un total de 636 (10%) pacientes desarrollaron HZ. La mayoría de los casos (93%) fueron leves, y en el 94% (597) se afectó un solo dermatoma⁵⁹. En el análisis integrado de seguridad a 9,5 años en pacientes tratados con tofacitinib, la TI por 100 pacientes-año de HZ derivada fue de 3,6 (IC 95%: 3,4-3,9)³³. Respecto a baricitinib, en un análisis de seguridad a 2 años³⁴ se observó una mayor tasa de HZ en pacientes con AR tratados con baricitinib 4 mg frente a placebo (1,8% vs 0,4% de los pacientes)³⁴. En la revisión sistemática y metaanálisis de Bechman et al.³² la incidencia por 100 pacientes-año de HZ fue de 2,51 (IC 95%: 1,87-3,30) en el caso de tofacitinib y de 3,16 (IC 95%: 2,07-4,63) para baricitinib³².

La infección por HZ podría ser prevenible mediante una vacunación adecuada. Actualmente hay disponibles dos tipos de vacuna. La primera de ellas es la vacuna viva-atenuada, que está disponible desde hace más de una década y está aprobada para su uso en adultos mayores de 50 años. Se administra una única dosis y requiere una dosis de recuerdo a los 5 años. Se recomienda su administración previa al inicio del tratamiento o en pacientes con un bajo nivel de inmunosupresión^{45,61}. Como alternativa, se dispone de una vacuna recombinante inactivada, constituida por la glicoproteína E, que ha demostrado reducir el riesgo de HZ y neuralgia postherpética en adultos con una eficacia superior a la de la vacuna viva-atenuada, alcanzando unas tasas de prevención del 97% en mayores de 50 años^{62,63}. Los resultados preliminares de los estudios de fase 3 indican que la vacuna recombinante para HZ puede ser inmunogénica en adultos inmunocomprometidos, incluidos los pacientes con neoplasias malignas hematológicas, aquellos con tumores sólidos que reciben quimioterapia inmunosupresora, los receptores de trasplantes renales en terapia inmunosupresora crónica y los receptores de trasplantes de células hematopoyéticas autólogas. Estos resultados están respaldados por los de los estudios de fase 1/2 en pacientes con infección por VIH⁶⁴.

La vacuna recombinante no está contraindicada en individuos inmunocomprometidos, y se prefiere a una vacuna viva-atenuada de HZ en individuos inmunocompetentes, según las directrices de Estados Unidos y Canadá⁶⁴.

Esta vacuna, recomendada por el *Advisory Committee of Immunization Practices*⁶⁵, podría ser la mejor estrategia en pacientes sometidos a terapia inmunosupresora, en especial en personas sometidas a tratamientos inhibidores JAK^{18,46}. La vacuna recombinante de HZ no está actualmente comercializada en nuestro medio.

Hepatitis B y hepatitis A

Se considera recomendable valorar el riesgo individual y solicitar determinaciones serológicas antes de proceder a la vacunación. Diferentes estudios han demostrado el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) y sus graves consecuencias en pacientes con EII y AR tras el tratamiento con fármacos inmunosupresores^{4,66}. El riesgo y la cinética de reactivación difieren según el tratamiento inmunosupresor empleado y el estatus de la infección, por lo que es imprescindible estratificar el riesgo individual para así poder adecuar las medidas preventivas⁶⁷.

Está establecido que el mayor riesgo se produce durante el tratamiento con anti-TNF- α y rituximab⁴⁵. Recientemente se ha publicado que existe también riesgo de reactivación en pacientes con antígeno de superficie (HBsAg) positivo tratados con abatacept, tocilizumab, tofacitinib y ustekinumab^{45,68,69}, pero no así en pacientes con hepatitis B resuelta⁷⁰.

Se recomienda realizar un cribado del estado de infección de todos los pacientes mediante los marcadores serológicos (HBsAg, anticuerpo anti-core total [HBcAc] y anticuerpo anti-antígeno de superficie [HBsAc]) antes de iniciar tratamiento inmunosupresor y vacunar a aquellos sin evidencia de infección pero con riesgo^{4,7,45,67}. Además, en los pacientes con HBsAg positivo se debe determinar la carga viral⁷. Está indicada terapia antiviral (entecavir o tenofovir) en pacientes con EII seropositivos con infección crónica (HBsAg+) que han de iniciar biológicos o inhibidores del JAK, siendo necesario introducirla al menos 2 semanas antes, extendiéndose durante 12 meses tras su retirada⁷. En el caso de pacientes seropositivos con evidencia de infección pasada (HBsAg-, anti-HBcAc+ con o sin anti-HBsAc), la reactivación de VHB en EII ocurre muy raramente, por lo no se recomienda profilaxis de rutina^{7,67}. Sí se recomienda en el caso de los pacientes con enfermedades inmunomediadas tratados con rituximab⁷¹. Se debe realizar una monitorización de transaminasas (ALT) y ADN-VHB para aquellos con HBsAg positivo e infección oculta por VHB. Entre los pacientes con infección por VHB resuelta con HBsAc positivo seguirá siendo necesaria la monitorización periódica de los niveles de ALT, especialmente en áreas endémicas de VHB⁶⁷.

En individuos sanos, la vacuna contra VHB presenta una eficacia del 95%⁴; sin embargo, en individuos con EII el rango de protección se reduce hasta el 33-76%⁷², por lo que se consideran necesarias estrategias de vacunación más intensivas^{4,47}. La administración de una dosis doble de la vacuna en tres dosis (0, 1 y 2 meses) seguida, en caso de una respuesta serológica insuficiente, de la revacunación de nuevo a dosis doble con la misma pauta parece ser más eficaz que el esquema de vacunación recomendado para la población general⁷.

Los datos sobre el impacto de los tratamientos sobre la vacuna de VHB son escasos, pero parecen indicar que los anti-TNF- α y el rituximab podrían reducir la respuesta humoral⁴⁵, mientras que vedolizumab no afecta su eficacia⁷³.

Tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una infección causada por *Mycobacterium tuberculosis*, que tras la primoinfección puede persistir en estado latente inactivo (LTBI por sus siglas en inglés). En este estado, la infección es asintomática, pero existe riesgo de reactivación en función del estado inmunológico del paciente⁷⁴. En España, más del 10% de los pacientes candidatos a recibir tratamiento con biológicos presentan LTBI^{75,76}. La terapia con anti-TNF- α se asocia con un incremento entre dos y cuatro veces del riesgo de reactivación de una TB latente, siendo este riesgo menor con etanercept⁷⁷. Zhang et al.⁷⁸, en un análisis agrupado de ensayos clínicos y estudios de registro, observaron una TI de tuberculosis por 100 personas-año de 0,08 para tocilizumab, 0,09 para abatacept, 0,2 para tofacitinib y 0,0-0,47 para anti-TNF. Baricitinib presentó una TI de 0,15³⁴. La TI con vedolizumab en los ensayos clínicos fue también baja, de 0,1⁷⁹. La experiencia con ustekinumab es más corta, pero hasta ahora se han descrito pocos casos de TB con este tratamiento⁸⁰.

Las recomendaciones de cribado de LTBI y su tratamiento antes de administrar la terapia inmunosupresora han reducido el riesgo de tuberculosis activa en un 78-90%⁷⁶. En España⁷⁴ se recomienda la realización de dos técnicas: la liberación de interferón- γ (IGRA) y la prueba de la tuberculina (PT) para el diagnóstico de la LTBI. Se considera indicativo de LTBI un resultado positivo en cualquiera de ellas⁷⁴. Además, deben evaluarse los antecedentes de TB^{7,81}. La radiografía de tórax se realizará únicamente en el caso de una prueba de cribado positivo, sea esta test de liberación de interferón gamma o prueba de la tuberculina⁸¹. Un estudio reciente en España puso de manifiesto un bajo grado de adherencia a dichas recomendaciones (56%), donde solo el 36% de los encuestados solicitaba las pruebas diagnósticas recomendadas⁷⁶. Es esperable que un seguimiento más exhaustivo de las recomendaciones podría contribuir a reducir aún más la incidencia de tuberculosis en los pacientes candidatos a recibir terapias biológicas e inhibidores JAK⁷⁶.

En el caso de LTBI, se recomienda retrasar el tratamiento biológico durante al menos 3 semanas después de iniciar el tratamiento antituberculoso, excepto en los casos de urgencia clínica y bajo asesoramiento del especialista⁷. El tratamiento adecuado de la TB activa se define como ≥ 6 meses de terapia con fármacos de primera línea, e incluye ≥ 2 meses con la asociación rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol⁷⁴. El tratamiento adecuado de la infección latente se puede realizar con 9 meses de isoniazida (esquema más frecuente), 3 meses de isoniazida + rifampicina o 4 meses de rifampicina sola⁷⁴. Cabe indicar que la rifampicina es un inductor del CYP450 3A4 y podría disminuir la exposición a diferentes fármacos, incluido tofacitinib, y disminuir su eficacia⁷⁸.

Conclusiones

Los pacientes con EI o AR presentan un aumento del riesgo de desarrollar infecciones. El riesgo de infecciones graves y oportunistas se incrementa especialmente durante la terapia inmunosupresora. Algunas estrategias, como la tasa de vacunación y el cribado de la tuberculosis latente en estos

pacientes en nuestro medio, son susceptibles de mejora. Se recomienda, por tanto, valorar el estado de vacunación en el momento del diagnóstico administrando las vacunas necesarias y realizar el cribado de infecciones y tratamiento de la tuberculosis latente antes del inicio de la terapia inmunosupresora.

Conflicto de intereses

Rosario García-Vicuña ha recibido formación y becas de investigación de Abbvie, BMS, Janssen Lilly, Novartis, MSD, Roche y Sanofi; honorarios por participación en comités de expertos de Abbvie, Biogen, BMS, Celltrion, Mylan, Pfizer, Roche, Sandoz y Sanofi; ha realizado presentaciones patrocinadas por BMS, Lilly, Pfizer, Sandoz y Sanofi; ha recibido ayudas no financieras de Abbvie, BMS, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer y Sanofi.

Xavier Calvet ha recibido becas de investigación de Abbott, MSD, Vifor; honorarios por participación en comités de expertos de Abbott, MSD, Takeda, Pfizer, Janssen y Vifor, y ha impartido conferencias para Abbott, MSD, Janssen, Pfizer, Takeda y Allergan.

Jordi Gratacós ha recibido becas de investigación para Pfizer, honorarios por participación en comités de expertos o ponencias para Pfizer, Novartis, Janssen, Amgen, MSD, Abbvie y Lilly.

Daniel Carpio ha recibido honorarios por charlas, ponencias, elaboración de material formativo de Abbvie, Amgen, Ferring, Janssen, Kern, MSD, Pfizer y Takeda; por participar en comité de expertos para Abbvie, Amgen, Celltrion, Dr Falk, Janssen, MSD, Pfizer, Takeda y Tillots; becas de investigación de Janssen, y por apoyo al Servicio/Hospital/Institución de Abbvie, MSD. Los demás autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiación

Este manuscrito ha sido financiado por Pfizer España.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer al Dr. Guillermo Bastida Paz del hospital Universitario la Fe, a la Dra. Elisa Trujillo Martín del hospital Universitario de Canarias, a la Dra. Marta Carriello Palau del hospital Universitario de Canarias, a la Dra. Eva Pérez Pampin del hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, a la Dra. M. Luz García Vivar del hospital de Basurto, al Dr. Luis Alberto Menchen Viso del hospital Gregorio Marañón y a la Dra. Dolores Martín Arranz del hospital La Paz su participación en el panel de expertos; a Mónica Valderrama, M. del Pilar Fortes, Ana Cábez y Susana Gómez de Pfizer la búsqueda bibliográfica y la revisión del manuscrito, y a Esther Tapia la asistencia en su redacción.

Bibliografía

1. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or

- biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine*. 2016;83:135–41.
2. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: A population-based study. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2287–93.
3. Zabana Y, Rodríguez L, Lobaton T, Gordillo J, Montserrat A, Mena R, et al. Relevant infections in inflammatory bowel disease, their relationship with immunosuppressive therapy and their effects on disease mortality. *J Crohns Colitis*. 2019;25:828–37.
4. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG clinical guideline: Preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:241–58.
5. Farraye FA. Vaccination of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017;13:431–4.
6. 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.
7. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014;8:443–68.
8. Harrison N, Poepl W, Miksch M, Machold K, Kiener H, Ale-taha D, et al. Predictors for influenza vaccine acceptance among patients with inflammatory rheumatic diseases. *Vaccine*. 2018;36:4875–9.
9. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: Data from the international COMORA cohort. *Vaccine*. 2015;33:1446–52.
10. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-Lopez M, Garcia-Manrique M, Ordonez-Canizares C, Perez L, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: The Spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin*. 2019;15:102–8.
11. Manser CN, Maillard MH, Rogler G, Schreiner P, Rieder F, Buhler S. Vaccination in patients with inflammatory bowel diseases. *Digestion*. 2020;1–11.
12. Wasan SK, Coukos JA, Farraye FA. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient: Deficiencies in gastroenterologists knowledge. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:2536–40.
13. Wheat CL, Ko CW, Clark-Snustad K, Grembowski D, Thornton TA, Devine B. Inflammatory Bowel Disease (IBD) pharmacotherapy and the risk of serious infection: A systematic review and network meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2017;17:52.
14. Marra F, Lo E, Kalashnikov V, Richardson K. Risk of herpes zoster in individuals on biologics, disease-modifying antirheumatic drugs, and/or corticosteroids for autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3:ofw205.
15. Kirchesner J, Lemaitre M, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Risk of serious and opportunistic infections associated with treatment of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2018;155:337–46.
16. Singh S, Facciorusso A, Dulai PS, Jairath V, Sandborn WJ. Comparative risk of serious infections with biologic and/or immunosuppressive therapy in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:69–81.
17. Beaugerie L, Kirchesner J. Balancing benefit vs risk of immunosuppressive therapy for individual patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:370–9.
18. Tran V, Limketkai BN, Sauk JS. IBD in the elderly: Management challenges and therapeutic considerations. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21:60.
19. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013;369:699–710.
20. Vermeire S, Colombel J-F, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, Danese S, et al. OP26 Long-term safety of vedolizumab in ulcerative colitis and Crohn's disease: Final results from the GEMINI LTS study. *J Crohns Colitis*. 2019;13. S018-S020.
21. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanns J, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019;381:1201–14.
22. Panaccione R, Danese S, Sandborn WJ, O'Brien CD, Zhou Y, Zhang H, et al. Ustekinumab is effective and safe for ulcerative colitis through 2 years of maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52:1658–75.
23. Singh S, Murad MH, Fumery M, Dulai PS, Sandborn WJ. First- and second-line pharmacotherapies for patients with moderate to severely active ulcerative colitis: An updated network meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;13:30044–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2020.01.008>.
24. Sandborn WJ, Panes J, d'Haens GR, Sands BE, Su C, Mosciariello M, et al. Safety of tofacitinib for treatment of ulcerative colitis, based on 4.4 years of data from global clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1541–50.
25. Winthrop KL, Loftus EV Jr, Baumgart DC, Reinisch W, Nduaka CI, Lawendy N, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: analysis of infection rates from the ulcerative colitis clinical programme. *J Crohns Colitis*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa233>.
26. Doran MF, Crowson CS, Pond GR, O'Fallon WM, Gabriel SE. Predictors of infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2002;46:2294–300.
27. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: Systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. 2006;295:2275–85.
28. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, Gonzalez-Lorenzo M, Bastiampillai AJ, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15:11–34.
29. Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:362.
30. Michaud TL, Rho YH, Shamlan T, Kuntz KM, Choi HK. The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: A meta-analysis update of 44 trials. *Am J Med*. 2014;127:1208–32.
31. Singh JA, Cameron C, Noorbaloochi S, Cullis T, Tucker M, Christensen R, et al. Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;386:258–65.
32. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:1755–66.
33. Cohen S, Tanaka Y, Mariette X, Curtis vJ.R., Lee EB, Nash P, et al. Long-term safety of tofacitinib up to 9.5 years: A comprehensive integrated analysis of the RA clinical development program [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70 Suppl 10 [consultado 11 Sep 2019]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/long-termsafety-of-tofacitinib-up-to-9-5-years-a-comprehensive-integrated-analysis-of-the-ra-clinical-development-program/>.

34. Smolen JS, Genovese MC, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety profile of baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis with over 2 years median time in treatment. *J Rheumatol*. 2019;46:7–18.
35. Curtis JR, Schulze-Koops H, Takiya L, Mebus CA, Terry KK, Biswas P, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in older and younger patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:390–400.
36. Fleischmann R, Alam J, Arora V, Bradley J, Schlichting DE, Muram D, et al. Safety and efficacy of baricitinib in elderly patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2017;3:e000546.
37. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-h-20-1485-c-4214-0017-assessment-report-article-20-en.pdf>. 2020.
38. <https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT-1171178003.html>. 2020.
39. Ungaro RC, Brenner EJ, Geary RB, Kaplan GG, Kissous-Hunt M, Lewis JD, et al. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: Results from an international registry. *Gut*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322539>.
40. COVID-19 y enfermedad inflamatoria intestinal: preguntas surgidas de la atención y seguimiento de los pacientes durante la fase inicial de la pandemia (febrero-abril 2020). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570520301382>.
41. Neurath MF. COVID-19 and immunomodulation in IBD. *Gut*. 2020;69:1335–42.
42. Quartuccio L, Valent F, Pasut E, Tascini C, de Vita S. Prevalence of COVID-19 among patients with chronic inflammatory rheumatic diseases treated with biologic agents or small molecules: A population-based study in the first two months of COVID-19 outbreak in Italy. *Joint Bone Spine*. 2020;87:439–43.
43. Brenner EJ, Ungaro RC, Geary RB, Kaplan GG, Kissous-Hunt M, Lewis JD, et al. Corticosteroids, but not TNF antagonists, are associated with adverse COVID-19 outcomes in patients with inflammatory bowel diseases: Results from an international registry. *Gastroenterology*. 2020;159:481–91.
44. Agrawal M, Brenner EJ, Zhang X, Modesto I, Woolcott J, Ungaro RC, et al. Characteristics and outcomes of IBD patients with COVID-19 on tofacitinib therapy in the SECURE-IBD Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/ibd/izaa303>.
45. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:317–28.
46. <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/home.htm>.
47. Marin AC, Gisbert JP, Chaparro M. Immunogenicity and mechanisms impairing the response to vaccines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11273–81.
48. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66:1016–26.
49. Friedman MA, Winthrop KL. Vaccines and disease-modifying antirheumatic drugs: Practical implications for the rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43:1–13.
50. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, Neal J, Lee EB, Hrycaj P, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:687–95.
51. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65:476–80.
52. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis*. 2014;1:ofu024.
53. Kantso B, Simonsen J, Hoffmann S, Valentiner-Branth P, Petersen AM, Jess T. Inflammatory bowel disease patients are at increased risk of invasive pneumococcal disease: A nationwide Danish cohort study 1977–2013. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1582–7.
54. Pittet LF, Veroleto CM, Michetti P, Girardin M, Juillerat P, Mottet C, et al. High immunogenicity of the pneumococcal conjugated vaccine in immunocompromised adults with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2019;114:1130–41.
55. 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. *Clin Infect Dis*. 2014;58:309–18.
56. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1843–7.
57. Colombel JF. Herpes zoster in patients receiving JAK inhibitors for ulcerative colitis: Mechanism, epidemiology, management, and prevention. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2173–82.
58. Chen Y, Chen Y, Smolen JS, Takeuchi T, Muller R, Walker D, et al. FR10164 Incidence rate and characterization of herpes zoster in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: An update from baricitinib clinical studies. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:755.
59. Winthrop KL, Curtis JR, Lindsey S, Tanaka Y, Yamaoka K, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib: Clinical outcomes and the risk of concomitant therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69:1960–8.
60. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, et al. Herpes zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2258–65.
61. Yun H, Xie F, Baddley JW, Winthrop K, Saag KG, Curtis JR. long-term effectiveness of herpes zoster vaccine among patients with autoimmune and inflammatory diseases. *J Rheumatol*. 2017;44:1083–7.
62. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372:2087–96.
63. Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki AA, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2018;363:k4029.
64. Syed YY. Recombinant zoster vaccine (Shingrix®): A review in herpes zoster. *Drugs Aging*. 2018;35:1031–40.
65. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:103–8.
66. Loras C, Gisbert JP, Minguez M, Merino O, Bujanda L, Saro C, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut*. 2010;59:1340–6.
67. Chen YM, Yang SS, Chen DY. Risk-stratified management strategies for HBV reactivation in RA patients receiving biological and targeted therapy: A narrative review. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019;52:1–8.
68. Chen YM, Huang WN, Wu YD, Lin CT, Chen YH, Chen DY, et al. Reactivation of hepatitis B virus infection in patients with rheumatoid arthritis receiving tofacitinib: A real-world study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:780–2.
69. Ting SW, Chen YC, Huang YH. Risk of hepatitis B reactivation in patients with psoriasis on ustekinumab. *Clin Drug Investig*. 2018;38:873–80.

70. Serling-Boyd N, Mohareb A, Kim A, Hyle E, Wallace Z. The use of tocilizumab and tofacitinib in patients with resolved hepatitis B infection: A case series [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72 Suppl 10, <https://acrabstracts.org/abstract/the-use-of-tocilizumab-and-tofacitinib-inpatients-with-resolved-hepatitis-b-infection-a-case-series/>.
71. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology*. 2018;67:1560–99.
72. Gisbert JP, Chaparro M. Vaccination strategies in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:277–85.
73. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf>. 2020.
74. Mir VI, Dauden TE, Solano-Lopez G, Lopez Longo FJ, Taxonera SC, Sanchez MP, et al. Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment. *Arch Bronconeumol*. 2016;52:36–45.
75. Zabana Y, Domenech E, San Roman AL, Beltran B, Cabriada JL, Saro C, et al. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14:1387–91.
76. Quiros S, de la Rosa D, Uranga A, Madero R, Amaro R, Bruguera N, et al. Screening for latent tuberculosis infection in patients who are candidate for biological therapies in Spain? A multidisciplinary survey. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:510–7.
77. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gomez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al., ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: An infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor-alpha agents). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S10–20.
78. Zhang Z, Deng W, Wu Q, Sun L. Tuberculosis, hepatitis B and herpes zoster in tofacitinib-treated patients with rheumatoid arthritis. *Immunotherapy*. 2019;11:321–33.
79. Ng SC, Hilmi IN, Blake A, Bhayat F, Adsul S, Khan QR, et al. Low frequency of opportunistic infections in patients receiving vedolizumab in clinical trials and post-marketing setting. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2431–41.
80. Zabotti A, Goletti D, Lubrano E, Cantini F. The impact of the interleukin 12/23 inhibitor ustekinumab on the risk of infections in patients with psoriatic arthritis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19:69–82.
81. Riestra S, Taxonera C, Zabana Y, Carpio D, Beltran B, Manosa M, et al., Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on screening and treatment of tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2020.04.006>.