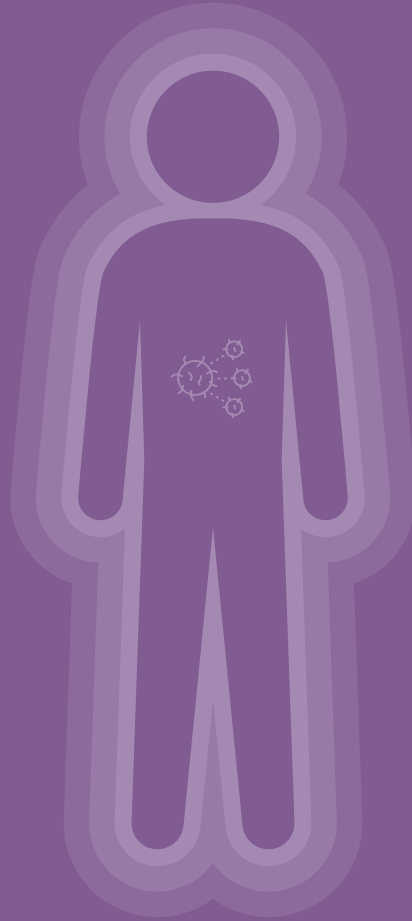




UNIVERSITAT DE
BARCELONA



ENFERMEDADES AUTOINMUNES

REVISTA OFICIAL DE LA CÁTEDRA UB-GSK
DE ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Vol. 2, Núm 4, enero de 2025

DIRECTOR:

Dr. Ricard Cervera

Director de la Càtedra UB-GSK de Enfermedades Autoimmunes de la Universitat de Barcelona
Jefe del Servicio de Enfermedades Autoimmunes, Hospital Clínic de Barcelona

© de la edición 2025



© de los contenidos: los autores

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley.

Código: NX-ES-SGX-JRNA-250001 (v1) 02/2025

Esta revista ha sido distribuida con el apoyo de





Índice

5 Presentación

Ricard Cervera Segura

23 Caso clínico

La vacunación tras un herpes zóster: ¿por qué es necesaria?

Belén Milla Olaya, Olga Araújo, Ricard Cervera

29 Comentarios bibliográficos

Verónica Gómez Caverzaschi

33 Publicaciones recientes

Revisión

Vacunación frente al virus varicela zóster en pacientes con enfermedades autoinmunes: estado actual y recomendaciones

Olga Araújo, Marta Aldea

Caso clínico

La vacunación frente al herpes zóster en personas bajo tratamiento inmunodepresor, ¿cuándo, cómo y por qué?

João Casanova, Olga Araújo, Ricard Cervera

32 Fototeca

34 Próximos eventos

Equipo de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes



Dr. Ricard Cervera Segura
(director)



Dr. Gerard Espinosa
Garriga



Dr. José Hernández
Rodríguez



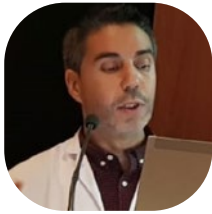
Dr. Manuel Ramos Casals



Dra. Maria Cinta Cid
Xutglà



Dra. Georgina Espígol
Frigolé



Dr. Sergio Prieto González



Dra. Olga Araújo Loperena



Dr. Ignasi Rodríguez-
Pintó



Dra. Verónica Gómez
Caverzaschi

Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.

Comité editorial

Dr. Ricard Cervera Segura (director)

Jefe del Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.
Director de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes, Universidad de Barcelona.

Dra. Olga Araújo Loperena

Coordinadora de la sección de 'Casos clínicos'.
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.

Dra. Verónica Gómez Caverzaschi

Coordinadora de la sección de 'Comentarios bibliográficos'.
Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic de Barcelona.



Presentación

Bienvenidos a este cuarto número de **Enfermedades Autoinmunes**, la **revista oficial de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes**¹.

Esta cátedra temática, promovida por la Universidad de Barcelona (UB) y el laboratorio farmacéutico GlaxoSmithKline (GSK), tiene como objetivo fundamental fomentar la docencia, la investigación y la difusión de los conocimientos en el campo de las enfermedades autoinmunes y, con esta finalidad, promueve e impulsa las actividades universitarias que llevan a cabo los miembros del **Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona**, centro de referencia en enfermedades autoinmunes sistémicas, vasculitis y enfermedades autoinflamatorias en el ámbito catalán (Unitat d'Expertesa Clínica –UEC–), el español (Centro, Servicio y Unidad de Referencia –CSUR–) y el europeo (miembro de las European Reference Networks –ERN– ReCONNET y RITA). La revista **Enfermedades Autoinmunes** pretende ser un medio de difusión de estas actividades, tiene una periodicidad bianual y, mediante un formato híbrido (electrónico y en papel), incluye una actualización sobre una entidad objeto de estudio de nuestros equipos de investigación, además de casos clínicos, comentarios bibliográficos y noticias relacionadas con las actividades de la cátedra.

El **tema central** de este cuarto número está dedicado a la **vacunación frente al virus varicela zóster (VVZ) en pacientes con enfermedades autoinmunes**, tema de candente actualidad tras la reciente introducción de la vacuna recombinante adyuvada Shingrix®. El VVZ es un patógeno muy prevalente que causa varicela como infección primaria y puede reactivarse como herpes zóster (HZ), especialmente en personas inmunocomprometidas. Los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar HZ y sus complicaciones debido a factores inherentes a estas enfermedades y a los tratamientos inmunodepresores que suelen recibir. La incidencia de HZ en estos pacientes es de 2 a 3 veces superior que en la población general y las complicaciones, como la neuralgia posherpética, son más frecuentes y graves. Por lo tanto, la prevención de esta infección mediante la vacunación resulta especialmente importante en estos pacientes.

Para complementar este artículo de revisión, los **casos clínicos** descritos en este número ilustran de forma práctica la forma de administración de la vacuna recombinante adyuvada Shingrix® en dos pacientes controlados en el **Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona**.

Los **comentarios bibliográficos** revisan 4 artículos originales de investigación publicados el año pasado por los miembros de los equipos de investigación de este servicio: la descripción de los fenotipos de enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas en el adulto basada en una cohorte de 134 pacientes seguida en la Unidad Clínica de Enfermedades Autoinflamatorias de nuestro servicio, que conduce a una propuesta clasificatoria y recomendaciones terapéuticas (Gómez-Caverzaschi V, *et al.* *Autoimmun Rev.* 2024), la identificación de los factores asociados con toxicidad retiniana temprana inducida por hidroxicloroquina en pacientes con lupus eritematoso sistémico (Araújo O, *et al.* *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2024), el reconocimiento mediante una revisión sistemática de la literatura y un consenso multidisciplinario de expertos (internistas, neumólogos, alergólogos, reumatólogos) de los signos de alarma ante la sospecha de granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (Solans-Laqué R, *et al.* –Espigol-Frigolé G, Cid MC– *Eur J Intern Med.* 2024) y la caracterización molecular de la baja actividad del lupus y la remisión mediante técnicas transcriptómicas (Parodis I, *et al.* –Cervera R, Espinosa G– *Ann Rheum Dis.* 2024).

La revista se complementa con **imágenes** de las actividades recientes de la cátedra y el anuncio de la **publicación** por parte de los miembros de esta cátedra de dos monografías de alcance internacional sobre las enfermedades autoinmunes. Esperamos que este cuarto número de **Enfermedades Autoinmunes** sea de vuestro agrado.

Ricard Cervera Segura. Director de la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes

¹ <https://www.ub.edu/catedres/es/catedras/catedra-ub-gsk-de-enfermedades-autoinmunes>

Presentació/Presentation

Benvinguts a aquest quart número de **Enfermedades Autoimmunes**, la revista oficial de la **Càtedra UB-GSK de Malalties Autoimmunes**¹.

Aquesta càtedra temàtica, promoguda per la Universitat de Barcelona (UB) i el laboratori farmacèutic GlaxoSmithKline (GSK), té com a objectiu fonamental fomentar la docència, la investigació i la difusió dels coneixements en el camp de les malalties autoimmunes i, amb aquesta finalitat, promou i impulsa les activitats universitàries que duen a terme els membres del **Servei de Malalties Autoimmunes de l'Hospital Clínic de Barcelona**, centre de referència en malalties autoimmunes sistèmiques, vasculitis i malalties autoinflamàtores a l'àmbit català (Unitat d'Expertesa Clínica –UEC–), l'espanyol (Centro, Servicio y Unidad de Referencia –CSUR–) i l'europeu (membre dels European Reference Networks –ERN– ReCONNET i RITA). La revista **Enfermedades Autoimmunes** pretén ser un mitjà de difusió d'aquestes activitats, té una periodicitat bianual i mitjançant un format híbrid (electrònic i en paper) inclou una actualització sobre una entitat objecte d'estudi dels nostres equips de recerca, a més de casos clínics, comentaris bibliogràfics i notícies relacionades amb les activitats de la càtedra.

El **tema central** d'aquest quart número està dedicat a la **vacunació davant del virus varicel·la zòster (VZV) en pacients amb malalties autoimmunes**, tema de candent actualitat després de la recent introducció de la vacuna recombinant adjuvada Shingrix®. El VZV és un patògen molt prevalent que causa varicel·la com a infecció primària i pot reactivar-se com a herpes zòster (HZ), especialment en persones immunocompromeses. Els pacients amb malalties autoimmunes tenen un risc significativament més gran de desenvolupar HZ i les seves complicacions a causa de factors inherents a aquestes malalties i als tractaments immunodepressors que solen rebre. La incidència de HZ en aquests pacients és de dues a tres vegades superior que a la població general, i les complicacions, com la neuràlgia postherpètica, són més freqüents i greus. Per tant, la prevenció d'aquesta infecció mitjançant la vacunació és especialment important en aquests pacients.

Per complementar aquest article de revisió, els **casos clínics** descrits en aquest número il·lustren de forma pràctica la forma d'administració de la vacuna recombinant adjuvada Shingrix® en dos pacients controlats al **Servei de Malalties Autoimmunes de l'Hospital Clínic de Barcelona**.

Els **comentaris bibliogràfics** revisen quatre articles originals de recerca publicats l'any passat pels membres dels equips de recerca d'aquest Servei: La descripció dels fenotips de malalties autoinflamàtores indiferenciades a l'adult basada en una cohort de 134 pacients seguida a la Unitat Clínica de Malalties Autoinflamàtores del nostre Servei, que condueix a una proposta classificatòria i recomanacions terapèutiques (Gómez-Caverzaschi V, *et al.* Autoimmun Rev. 2024), la identificació dels factors associats amb toxicitat retinal primerenca induïda per hidroxicloiquina en pacients amb lupus eritematosós sistèmic (Araújo O, *et al.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2024), el reconeixement mitjançant una revisió sistemàtica de la literatura i un consens multidisciplinari d'experts (internistes, pneumòlegs, al·lèrgics, reumatòlegs) dels signes d'alarma davant la sospita de granulomatosi eosinofílica amb poliangeïtis (Solans-Laqué R, *et al.* –Espigol-Frigolé G, Cid MC– Eur J Intern Med. 2024) i la caracterització molecular de la baixa activitat del lupus i la remissió mitjançant tècniques transcriptòmiques (Parodis I, *et al.* –Cervera R, Espinosa G– Ann Rheum Dis. 2024).

La revista es complementa amb **imatges** de les activitats recents de la càtedra i l'anunci de la **publicació** per part dels membres d'aquesta Càtedra de dues monografies internacionals sobre les malalties autoimmunes. Esperem que aquest quart número de **Enfermedades Autoimmunes** sigui del vostre gust.

Ricard Cervera Segura

Director de la Càtedra UB-GSK de Malalties Autoimmunes

Welcome to this fourth issue of **Enfermedades Autoimmunes**, the official journal of the **UB-GSK Chair of Autoimmune Diseases**¹.

This thematic Chair, promoted by the University of Barcelona (UB) and the pharmaceutical laboratory GlaxoSmithKline (GSK), has as its fundamental objective to promote teaching, research and the dissemination of knowledge in the field of autoimmune diseases and, with this purpose, promotes and drives the university activities carried out by members of the **Department of Autoimmune Diseases of the Hospital Clínic of Barcelona**, a reference center for systemic autoimmune diseases, vasculitis and autoinflammatory diseases in the Catalan area (Unitat d'Expertesa Clínica –UEC–), the Spanish (Centro, Servicio y Unidad de Referencia –CSUR–) and the European (member of the European Reference Networks –ERN– ReCONNET and RITA). The journal **Enfermedades Autoimmunes** aims to be a means of disseminating these activities. It is published biannually and through a hybrid format (electronic and paper) includes an update on an entity under study by our research teams, as well as clinical cases, comments bibliographical and news related to the activities of the chair.

The central topic of this fourth issue is dedicated to **vaccination against the varicella zoster virus (VZV) in patients with autoimmune diseases**, a hot topic after the recent introduction of the adjuvanted recombinant vaccine Shingrix®. VZV is a highly prevalent pathogen that causes chickenpox as a primary infection and can reactivate as herpes zoster (HZ), especially in immunocompromised individuals. Patients with autoimmune diseases have a significantly higher risk of developing HZ and its complications due to factors inherent to these conditions and the immunosuppressive treatments they usually receive. The incidence of HZ in these patients is two to three times higher than in the general population, and complications, such as postherpetic neuralgia, are more frequent and severe. Therefore, prevention of this infection through vaccination is especially important in these patients.

To complement this review article, the **clinical cases** described in this issue practically illustrate the method of administration of the adjuvanted recombinant vaccine Shingrix® in two patients monitored in the **Department of Autoimmune Diseases of the Hospital Clínic of Barcelona**.

The **literature reviews** comment on four original research articles published last year by members of the research groups of this Department: The description of the phenotypes of undifferentiated autoinflammatory diseases in adults based on a cohort of 134 patients followed in the Clinical Unit of Autoinflammatory Diseases of our Department, which leads to a classification proposal and therapeutic recommendations (Gómez-Caverzaschi V, *et al.* Autoimmun Rev. 2024), the identification of factors associated with early retinal toxicity induced by hydroxychloroquine in patients with systemic lupus erythematosus (Araújo O, *et al.* Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2024), the recognition through a systematic review of the literature and a multidisciplinary consensus of experts (internists, pulmonologists, allergists, rheumatologists) of the warning signs in the event of suspicion of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Solans-Laqué R, *et al.* –Espigol-Frigolé G, Cid MC– Eur J Intern Med. 2024) and the molecular characterization of low lupus disease activity and remission using transcriptomic techniques (Parodis I, *et al.* –Cervera R, Espinosa G– Ann Rheum Dis. 2024).

The journal is complemented with **images** of the recent activities of the Chair and the announcement of the **publication** by the members of this Chair of two books of international scope on autoimmune diseases. We hope that you enjoy reading this fourth issue of **Enfermedades Autoimmunes**.

Ricard Cervera Segura

Director of the UB-GSK Chair of Autoimmune Diseases

¹ <https://www.ub.edu/catedres/ca/catedres/catedra-ub-gsk-de-malalties-autoimmunes>

¹ <https://www.ub.edu/catedres/en/cathedra-chairs/ub-gsk-chair-autoimmune-diseases>





Vacunación frente al virus varicela zóster en pacientes con enfermedades autoinmunes: estado actual y recomendaciones

Olga Araújo¹, Marta Aldea²

¹ Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona;

² Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología. Hospital Clínic. Barcelona

Resumen

El virus varicela zóster (VVZ) es un patógeno muy prevalente que causa varicela como infección primaria y puede reactivarse como herpes zóster (HZ), especialmente en personas inmunocomprometidas. Los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar HZ y sus complicaciones debido a factores inherentes a estas patologías y a los tratamientos inmunodepresores que suelen recibir. La incidencia de HZ en estos pacientes es de 2 a 3 veces mayor que en la población general y las complicaciones, como la neuralgia posherpética, son más frecuentes y graves. Los tratamientos inmunodepresores, particularmente los glucocorticoides, los inhibidores de Janus cinasa (JAK) y los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), aumentan considerablemente el riesgo de reactivación del VVZ. La vacunación se presenta como una estrategia básica para prevenir el HZ y sus complicaciones en esta población vulnerable.

Existen dos tipos principales de vacunas contra el HZ: la vacuna atenuada (Zostavax[®]) y la vacuna recombinante adyuvada (Shingrix[®]). La vacuna atenuada está contraindicada en pacientes bajo tratamiento inmunodepresor o que se prevea que lo vayan a iniciar en el mes posterior a la vacunación y no se encuentra comercializada actualmente en España. La vacuna recombinante adyuvada ha demostrado una respuesta inmune robusta en la mayoría de los pacientes con enfermedades autoinmunes, incluso en aquellos que reciben tratamiento inmunodepresor. Dada la alta incidencia de HZ y sus complicaciones en esta población, la vacunación debe considerarse una prioridad. Sin embargo, la elección de la vacuna y el momento de la administración

deben tener en cuenta el estado inmunológico del paciente y los tratamientos en curso.

La prevención del HZ mediante la vacunación no solo reduce el riesgo de complicaciones graves, sino que también puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con enfermedades autoinmunes.

1. Introducción

El virus varicela zóster (VVZ) es un herpesvirus altamente prevalente que causa dos manifestaciones clínicas distintas: la varicela como infección primaria y el herpes zóster (HZ) como reactivación del virus latente. Tras la infección inicial, el VVZ permanece inactivo en los ganglios sensoriales de los pares craneales y en los ganglios de la raíz dorsal de la columna vertebral, pudiendo reactivarse años después, especialmente cuando el sistema inmunitario se ve comprometido (**Figura 1**)^(1,2). En la población general, la incidencia de HZ aumenta con la edad y la inmunosenescencia, pero en pacientes con enfermedades autoinmunes, el riesgo de reactivación es significativamente mayor⁽¹⁻⁴⁾. Por otro lado, el riesgo de neuralgia posherpética (NPH) y otras complicaciones también aumenta con la edad y con la inmunodepresión⁽⁴⁾.

La reactivación del VVZ como HZ representa un problema de salud significativo, particularmente en pacientes con enfermedades autoinmunes. Estos pacientes tienen un riesgo de 2 a 3 veces mayor de desarrollar HZ en comparación con la población general de la misma edad. Este aumento del riesgo se debe tanto a factores inherentes a las enfermeda-

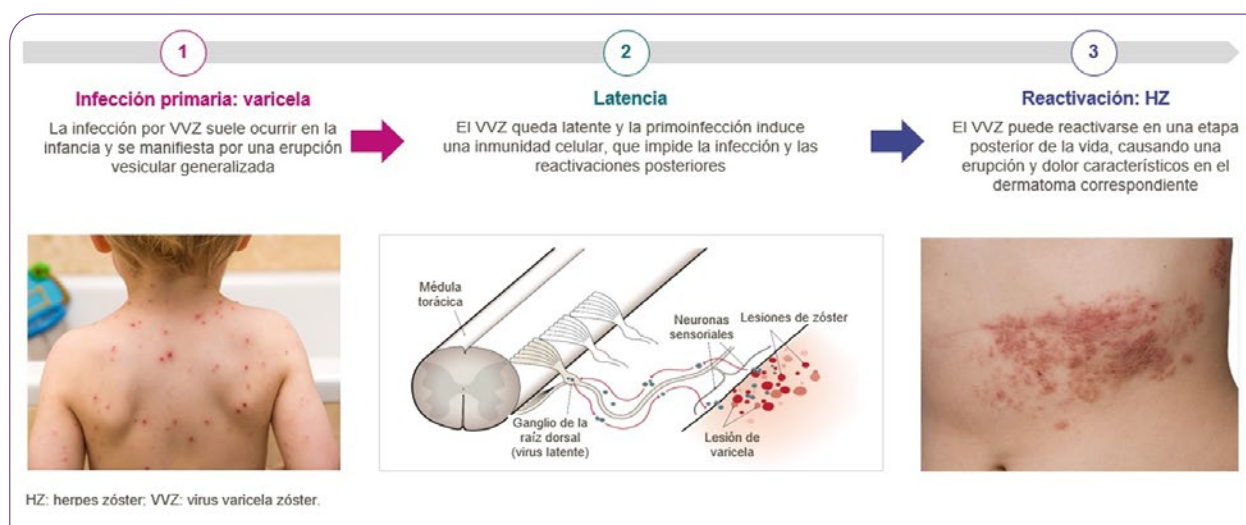


Figura 1. Evolución de la infección por el virus varicela zóster (VZV). HZ: herpes zóster. Fuente: Wareham DW, Breuer J⁽⁹⁾.

des autoinmunes como a los tratamientos inmunodepresores que suelen recibir⁽⁵⁾.

La importancia de abordar el HZ en pacientes con enfermedades autoinmunes radica en varios factores:

1. Mayor frecuencia y gravedad de las complicaciones, como la NPH⁽⁴⁾.
2. Impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes⁽⁶⁾.
3. Posible exacerbación de la enfermedad autoinmune subyacente.
4. Riesgo aumentado de reactivación del VVZ debido a los tratamientos inmunodepresores, especialmente con glucocorticoides, inhibidores de Janus cinasa (JAK) e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁽⁷⁾.

En un estudio prospectivo de cohortes realizado en Australia (n = 267.153; edad media de 62,3 años; 53,9% mujeres) publicado en 2021⁽⁷⁾, se evaluó el incremento del riesgo de HZ en pacientes en tratamiento con fármacos inmunodepresores que habían iniciado el tratamiento antes del seguimiento (n = 5.667) o durante el seguimiento (n = 6.295). Los pacientes tratados con inmunodepresores convencionales mostraron un riesgo elevado de desarrollar HZ. Este riesgo se incrementaba aún más en aquellos tratados con biológicos, tanto en monoterapia como en combinación con inmunodepresores convencionales. Entre los inmunodepresores convencionales, la ciclofosfamida presentó el mayor aumento del riesgo de HZ. La azatioprina también mostró una asociación significativa con un mayor riesgo. El

metotrexato incrementó el riesgo en un 24%, mientras que la hidroxiclороquina lo aumentó en un 43% en monoterapia y un 62% cuando se combinaba con metotrexato.

Dada la carga de la enfermedad y el impacto del VVZ en esta población vulnerable, la prevención del HZ mediante estrategias como la vacunación se ha convertido en una prioridad en el control de los pacientes con enfermedades autoinmunes.

El objetivo de esta revisión es evaluar la eficacia y la seguridad de la vacunación contra el HZ y evaluar las recomendaciones actualizadas en pacientes con enfermedades autoinmunes, con especial atención a las necesidades y riesgos específicos de esta población.

2. Epidemiología del virus varicela zóster y su relación con las enfermedades autoinmunes

En Europa, la incidencia anual de HZ en la población general varía entre 2 y 4,6 casos por cada 1.000 personas y aumenta con la edad (**Tabla 1**). Este riesgo está asociado a factores que afectan la inmunidad celular, como las enfermedades autoinmunes, el cáncer, los tratamientos inmunodepresores y ciertas enfermedades crónicas (como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma). El



Tabla 1. Ratio de incidencia (IR) de herpes zóster (HZ) por 1.000 personas-año agrupados por enfermedades autoinmunes y grupos etarios en intervalos de 10 años. En comparación con las personas mayores sanas de 60 a 69 años (azul), las tasas se clasificaron como significativamente superiores (sombreado en rojo), comparables (sombreado en amarillo) y otras (es decir, no concluyentes o inferiores, sin sombreadar)

Grupo de edad	Cohortes								
	Sano*	Diabetes	SLE	IBD	RA	PsA	PsO	AS	Gota
	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR	IR
21-30	2,7	7,8	24,6	11,6	6,6	N/A	5,9	N/A	2,9
31-40	3,3	5,3	15,2	5,6	8,2	9,8	3,7	8,1	5,2
41-50	3,9	5,3	17,5	10,4	10,0	8,5	6,4	5,1	6,1
51-60	5,8	8,2	20	11,7	14,6	13,2	9,7	8,3	6,9
61-70	8,5 (referente)	11,0	22,7	19,0	17,1	15,9	13,3	14,3	9,5
71-85+	10,6	13,0	20,9	23,8	21,3	19,4	21,2	26,3	13,3

* Individuos sin enfermedad autoinmune ni diabetes
 AS: espondilitis anquilosante; IBD: enfermedad inflamatoria intestinal; PsA: artritis psoriásica; PsO: psoriasis; RA: artritis reumatoide; SLE: lupus eritematoso sistémico
 Fuente: Yun H, et al.⁽⁶⁾

HZ es más frecuente en mujeres y, aunque más del 90% de los adultos ha tenido exposición previa al VVZ, el riesgo de desarrollar HZ a lo largo de la vida es del 30%, aumentando hasta el 50% en personas mayores de 85 años. Aunque la vacunación infantil contra la varicela reduce el riesgo de HZ, la enfermedad sigue siendo una carga significativa para la sociedad, debido a los costes directos de atención sanitaria y los costes indirectos asociados con la pérdida de productividad⁽⁸⁾.

Para pacientes con enfermedades autoinmunes, el riesgo de reactivación del VVZ es significativamente mayor, independientemente de la edad. Diversos estudios han mostrado que las personas con enfermedades autoinmunes, como lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR) y esclerosis múltiple (EM), tienen entre un 50 y un 100% más de probabilidad de desarrollar HZ en comparación con la población general. Este aumento en la incidencia se debe en parte al propio estado inflamatorio crónico característico de las enfermedades autoinmunes, pero también está es-

trechamente ligado al uso de tratamientos inmunodepresores, como glucocorticoides, metotrexato y agentes biológicos (p. ej., inhibidores de TNF- α o inhibidores de la JAK)^(7,9). Los pacientes bajo estos tratamientos, especialmente en esquemas combinados, se enfrentan a un riesgo aún mayor de reactivación viral debido a la supresión inmunológica que compromete la capacidad del organismo para controlar el VVZ latente. Además, la linfopenia se ha identificado como un factor de riesgo independiente para HZ en pacientes con LES y posiblemente en otras enfermedades autoinmunes.

Los pacientes con enfermedades autoinmunes no solo presentan una mayor incidencia de HZ, sino que también tienen un riesgo elevado de desarrollar complicaciones graves. La NPH, una de las complicaciones más comunes y debilitantes del HZ, se presenta con mayor frecuencia y gravedad en esta población. La NPH puede causar dolor crónico y persistente durante meses o incluso años después de la resolución del brote cutáneo, afectando significativamente la calidad de vida⁽¹⁰⁾. Además, se observan

con mayor frecuencia infecciones cutáneas secundarias, afectación ocular en casos de zóster oftálmico y, en raras ocasiones, complicaciones viscerales y neurológicas. El HZ y sus secuelas tienen un impacto significativo en la calidad de vida de estos pacientes, afectando su bienestar y actividades diarias. El dolor y el malestar asociados con el HZ y la NPH pueden ser particularmente incapacitantes⁽¹⁰⁾. Por último, algunos estudios sugieren que la reactivación del VVZ puede exacerbar la actividad de las enfermedades autoinmunes subyacentes, agravando la sintomatología general y complicando el control de estas enfermedades.

3. Opciones de vacunación frente al herpes zóster

Para el desarrollo de las vacunas contra el HZ, las compañías farmacéuticas han seguido dos enfoques diferentes: la vacuna de virus vivos atenuados (Zostavax®) y la vacuna recombinante adyuvada (Shingrix®)^(11,12).

3.1. Vacuna de virus vivos atenuados (Zostavax®)

La primera vacuna desarrollada frente al HZ, aprobada en 2006 por la Comisión Europea, es una vacuna atenuada (*zoster vaccine live –ZVL–*; Zostavax®) que contiene la cepa Oka/Merck del virus de la varicela, también presente en la vacuna contra la varicela, con una concentración de virus 14 veces mayor. Está indicada para prevenir el HZ y la NPH en adultos mayores de 50 años, pero está contraindicada en casos de inmunodeficiencia, tanto primaria como adquirida, debido a su composición de virus vivos atenuados. Los individuos deben recibir una dosis única. Actualmente, esta vacuna no está disponible en el mercado en España^(11,12).

3.1.1. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la vacuna atenuada consiste en estimular un refuerzo de la respuesta inmune celular, principalmente de los linfocitos T, frente al virus atenuado del HZ, reduciendo así la probabilidad de reactivación^(12,13).

3.1.2. Eficacia y seguridad

Su eficacia y seguridad fueron confirmadas a través de dos estudios principales, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo:

- Estudio *SPS (Shingles Prevention Study)*, realizado en adultos de 60 años o más⁽¹⁴⁾. El estudio *SPS* demostró una reducción significativa en la incidencia de la enfermedad y en la NPH.
- Estudio *ZEST (Zoster Efficacy and Safety Trial)*, llevado a cabo en adultos de entre 50 y 59 años⁽¹⁵⁾, que confirmó la eficacia de la vacuna en este grupo etario más joven, ampliando así la evidencia sobre los beneficios de la inmunización en prevenir complicaciones asociadas al HZ.

Su eficacia es moderada, con una reducción del riesgo de desarrollar HZ de aproximadamente el 51% en personas mayores de 60 años. Sin embargo, su efectividad disminuye significativamente con la edad, siendo inferior al 18% en adultos mayores de 80 años (**Tabla 1**)⁽¹⁵⁾. Su capacidad para prevenir la NPH es limitada y la protección tiende a disminuir con el tiempo, requiriendo, posiblemente, dosis de refuerzo.

3.1.3. Protección a largo plazo

La duración de la protección de la vacuna contra el HZ se evaluó en dos estudios de seguimiento. El subestudio de persistencia a corto plazo (*STPS*)⁽¹⁶⁾, realizado a los 6 años, confirmó que la vacuna mantiene una eficacia relevante durante este periodo. Asimismo, el subestudio de persistencia a largo plazo (*LTPS*)⁽¹³⁾, llevado a cabo a los 11 años, evidenció una disminución progresiva de la protección con el tiempo, aunque se observaron beneficios residuales frente a la enfermedad y sus complicaciones, destacando la necesidad de considerar refuerzos en la vacunación (**Tabla 2**).

3.1.4. Recomendación en pacientes con enfermedades autoinmunes

Debido a que se trata de una vacuna atenuada, Zostavax® está contraindicada en personas inmunocomprometidas, incluidos los pacientes con enfermedades autoinmunes que reciben tratamientos inmunodepresores.



Tabla 2. Eficacia de la vacuna ZVL (zoster vaccine live) frente al herpes zóster (HZ) y la neuralgia posherpética (NPH) durante 11 años tras la vacunación

Tiempo	N.º de pacientes en seguimiento por año	% eficacia frente a HZ (IC 95%)	% eficacia frente a NPH (IC 95%)
SPS + STPS			
1.er año	17.584	62,0 (49,6-71,6)	83,4 (56,7-95,0)
2.º año	18.869	48,9 (34,7-60,1)	69,8 (27,3-89,1)
3.er año	15.181	46,8 (31,1-59,2)	38,3 (-44,7-75,0)
4.º año	6.264	44,6 (20,5-61,8)	60,7 (-36,3-91,0)
5.º año	3.180	43,1 (5,1-66,5)	73,8 (-37,8-97,3)
6.º año	4.850	30,6 (-6,0-54,6)	32 (-100,0-87,3)
LTPS			
7.º año	6.865	46,0 (28,4-60,2)	26,3 (-40,0-66,3)
8.º año	6.564	31,1 (11,2-47,6)	27,5 (-37,5-66,9)
9.º año	6.280	6,8 (-16,5-26,4)	60,5 (7,7-87,2)
10.º año	5.005	14,1 (-11,3-34,9)	44,2 (-21,5-79,5)
11.º año	1.470	-1,7 (-57,1-37,9)	11,5 (-100,0-81,7)

LTPS: Long Term Prevention Study; NPH: neuralgia posherpética; SPS: Shingles Prevention Study; STPS: Short Term Prevention Study
Adaptada de la publicación de Morrison *et al.*⁽¹³⁾ y extraída de "Grupo de Trabajo de Vacunación frente a Herpes Zóster" de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones⁽¹²⁾

res o biológicos. En estos pacientes, la vacuna puede desencadenar una infección por el virus vacunal en lugar de prevenirla. En casos necesarios, la vacuna se podría administrar hasta un mes antes del inicio del tratamiento inmunodepresor.

3.2. Vacuna recombinante adyuvada (Shingrix®)

En 2018, se aprobó en la Unión Europea la vacuna recombinante de subunidades adyuvada (HZ/su – recombinant zoster vaccine –RZV–; Shingrix®).

3.2.1. Mecanismo de acción

Shingrix® está diseñada para inducir respuestas inmunes humorales y celulares antígeno-específicas en individuos con inmunidad preexistente frente al VZV al combinar el antígeno específico del VZV (gE) con un sistema adyuvante (AS01B). Los datos preclínicos demuestran que el AS01B induce una activación local y transitoria del sistema inmunitario innato a través de vías moleculares específicas. Esto facilita el reclutamiento y la activación de las células presentadoras de antígeno que portan antígenos derivados de la gE en el ganglio linfático de drenaje, lo que, a su vez, conduce a la formación de anticuerpos y linfocitos T CD4+gE-específicas. El efecto adyuvante del AS01B es el resul-

Tabla 3. Comparación de eficacia entre Zostavax® y Shingrix®

Vacuna	Eficacia (> 60 años)	Protección a largo plazo	Seguridad en inmunocomprometidos
Zostavax®	51%	< 5 años	Contraindicada
Shingrix®	> 90%	≥ 10 años	Recomendada

Adaptada de Morrison *et al.*, 2015⁽¹³⁾ y Lal *et al.*, 2015⁽¹⁸⁾

tado de interacciones entre el MPL y el QS-21 formulados en liposomas⁽¹⁷⁾. Al ser una vacuna de subunidades, no es autorreplicativa ni puede causar la enfermedad, lo que permite su uso seguro en personas con inmunodeficiencias.

Shingrix® está indicada para prevenir el HZ y la NPH en adultos de 50 años o más, así como en adultos a partir de 18 años con un mayor riesgo de HZ⁽¹⁷⁾.

La pauta de primovacunación consiste en dos dosis de 0,5 mL cada una: una dosis inicial seguida de una segunda dosis 2 meses después. Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, se puede administrar la segunda dosis entre 2 y 6 meses después de la primera dosis. En individuos que son o podrían llegar a ser inmunodeficientes o que están o podrían llegar a estar inmunodeprimidos debido a alguna patología o terapia, y que se podrían beneficiar de un esquema de vacunación más corto, se puede administrar la segunda dosis entre 1 y 2 meses después de la dosis inicial.

3.2.2. Eficacia y seguridad

La eficacia y la seguridad de la vacuna se validaron en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo:

- ZOE-50⁽¹⁸⁾: estudio de fase III realizado en adultos de 50 años o más en 18 países (Europa, América del Norte, América del Sur, Asia y Australia), con una muestra de 16.145 participantes y un seguimiento promedio de 4,1 años. La eficacia global de la vacuna frente al HZ en mayores de 50 años fue del 97,2% (IC 95%: 93,7-99,0).
- ZOE-70⁽¹⁹⁾: llevado a cabo simultáneamente con ZOE-50, incluyó solo a personas de 70 años o más, con 14.816 participantes. La eficacia en este grupo fue del 89,79% (IC 95%: 84,29-93,66).

El análisis agrupado de ambos estudios mostró una eficacia del 91,3% (IC 95%: 86,0-94,9) en adultos de 70-79 años y del 91,4% (IC 95%: 80,2-97,0) en mayores de 80 años. La eficacia para prevenir la NPH fue del 88,8% (IC 95%: 68,7-97,1) en mayores de 70 años. La vacuna redujo significativamente las complicaciones en un 93,7% (IC 95%: 59,5-99,9) en mayores de 50 años y en un 91,6% (IC 95%: 43,3-99,8) en mayores de 70 años⁽²⁰⁾. Ambos estudios excluyeron a personas con antecedentes de HZ.

En los estudios fase III ZOE-50⁽¹⁸⁾ y ZOE-70⁽¹⁹⁾, se evaluó la reactogenicidad a la vacuna en un subgrupo de participantes. Los efectos adversos más frecuentes fueron las reacciones en el lugar de la inyección (dolor, enrojecimiento, hinchazón), fatiga, mialgia, cefalea, escalofríos y fiebre, todos resueltos en 2-3 días. Pese a la reactogenicidad observada, la vacuna muestra un perfil de seguridad favorable y bien tolerado, con evidencia en la práctica clínica que concuerda con los estudios preautorización.

3.2.3. Protección a largo plazo

El estudio Zoster-049, de seguimiento a largo plazo de los estudios ZOE-50 y ZOE-70, extiende el análisis de la eficacia hasta los 11 años, revelando una eficacia media del 87,73% (IC 95%: 84,89-90,12)⁽²¹⁾. En un subanálisis, la eficacia por cohortes de edad fue del 86,67% en la de 50-59 años y del 87,14% en la de 60-69 años⁽²¹⁾. En general, la eficacia desde el inicio del seguimiento a largo plazo hasta los 11 años fue del 79,77% en mayores de 50 años y del 73,18% en mayores de 70 años (**Tabla 3**).

Por otro lado, un subestudio de 10 años en 68 vacunados mostró una persistencia de la respuesta humoral y celular específica frente a la glicoproteína E, 6 y 3,5 veces superior a los niveles previos a la vacunación⁽²²⁾. Modelos matemáti-



cos predicen que esta respuesta inmune podría mantenerse durante 20 o más años tras la vacunación⁽²²⁾.

3.2.4. Ventajas en pacientes con enfermedades autoinmunes:

A diferencia de Zostavax®, Shingrix® es una vacuna inactivada, lo que permite su uso en pacientes inmunocomprometidos, incluidos aquellos con enfermedades autoinmunes en tratamiento inmunodepresor, aunque su eficacia puede ser menor que la descrita en pacientes inmunocompetentes. Shingrix® ha demostrado un buen perfil de seguridad en estos pacientes, con efectos secundarios leves a moderados (como dolor en el sitio de inyección y fiebre), y reduce significativamente el riesgo de HZ sin causar una reactivación del virus.

4. Implicaciones de la vacunación en pacientes con enfermedades autoinmunes

4.1. Seguridad en pacientes inmunocomprometidos: análisis de eventos adversos comunicados y su prevalencia

La seguridad de las vacunas contra el HZ, particularmente en personas inmunocomprometidas, ha sido ampliamente evaluada y se ha observado un perfil de seguridad favorable para la vacuna recombinante adyuvada (Shingrix®).

- **Efectos adversos en pacientes con enfermedades autoinmunes:** en general, los eventos adversos asociados con la vacuna recombinante son leves a moderados y similares a los de la población general. Los efectos secundarios más comunes son locales (dolor, enrojecimiento y tumefacción en el sitio de inyección) y sistémicos (fatiga, fiebre, dolor muscular). Estos efectos suelen ser transitorios y desaparecen en unos días sin requerir intervención médica.
- **Efectos adversos graves:** la prevalencia de efectos adversos graves en pacientes con enfermedades autoinmunes vacunados con Shingrix® es baja. Aunque se han reportado casos aislados de exacerbación de síntomas autoinmunes tras la vacunación, estos eventos

son poco frecuentes y no han demostrado una relación causal clara. La mayoría de los estudios indican que el beneficio de la vacunación en términos de prevención de HZ supera ampliamente los riesgos potenciales de efectos adversos graves.

- **Efectos adversos en tratamientos combinados:** en personas con enfermedades autoinmunes en tratamientos combinados con inmunodepresores convencionales y biológicos, el riesgo de efectos adversos puede ser ligeramente mayor, especialmente en términos de tolerancia a la vacuna. Sin embargo, los estudios han mostrado que la mayoría de los efectos secundarios son leves y la vacunación con Shingrix® sigue siendo segura en estos pacientes.

4.2. Evidencia en la vida real de Shingrix® en pacientes con enfermedades autoinmunes

De manera complementaria al desarrollo clínico de Shingrix®, investigadores independientes han realizado estudios en diversas poblaciones. Entre ellos, destacan los estudios enfocados en la vacunación de pacientes con enfermedades autoinmunes que se describen a continuación.

4.2.1. Artritis reumatoide

En un estudio publicado por H. Källmark *et al.* en *Rheumatology (Oxford)* en 2024, se evaluó la inmunogenicidad y seguridad de Shingrix® en 82 pacientes con AR atendidos en el departamento de reumatología del Hospital Universitario Skåne en Lund (Suecia)⁽²³⁾. Los pacientes, con una edad media de 62,3 años y un 77,5% de mujeres, recibían tratamiento con inhibidores de JAK en monoterapia (n = 37), combinados con metotrexato (n = 38) o con otros inmunodepresores convencionales (n = 7). Se incluyó un grupo control de 51 sujetos sin enfermedad reumática conocida ni tratamiento inmunodepresor (edad media: 61,5 años; 70% mujeres).

Todos los participantes recibieron 2 dosis de la vacuna con un intervalo de 2 meses. Se recogieron muestras de sangre antes de la vacunación y 6 semanas después de la segunda dosis, y se midieron los niveles de anticuerpos mediante ELISA. Se observaron respuestas inmunitarias humorales positivas en el 80,5% de los pacientes y en el 98% de los controles.

Los resultados reflejaron una respuesta inmunitaria humoral adecuada y una tolerabilidad aceptable en pacientes con AR tratados con inhibidores de JAK.

4.2.2. Lupus eritematoso sistémico

J. K. Park *et al.* publicaron recientemente en *Lancet Rheumatology* (2024) un estudio sobre la inmunogenicidad, reactogenicidad y seguridad de Shingrix® en pacientes con LES⁽²⁴⁾. Este estudio monocéntrico, aleatorizado y doble ciego incluyó a 60 pacientes de 19 años o más con LES, tratados de forma estable con uno o más inmunodepresores durante al menos 4 semanas. Los participantes se dividieron en dos grupos: 49 recibieron la vacuna y 11 participantes recibieron placebo.

La inmunogenicidad mediada por anticuerpos se evaluó a las 8 semanas tras la primera dosis y 4 semanas después de la segunda. Se observó una respuesta positiva en el 78 y el 98% de los pacientes vacunados, respectivamente, mientras que ningún paciente del grupo placebo mostró respuesta en ningún momento. En cuanto a la respuesta inmunitaria mediada por células, se observó en el 6% de los pacientes vacunados a las 8 semanas tras la primera dosis y en el 67% a las 4 semanas después de la segunda, comparado con el 18% en el grupo placebo tras ambas dosis. Estas respuestas no se vieron influenciadas por el tratamiento de base.

A las 12 semanas, ningún paciente desarrolló HZ. La vacuna fue bien tolerada y no se observó un aumento en el riesgo de brotes en los pacientes vacunados.

4.2.3. Efectividad de Shingrix® en pacientes bajo tratamiento con glucocorticoides

En *Annals of Internal Medicine*, O. Zebro *et al.* publicaron un estudio retrospectivo de cohortes (2018-2022) con 1.996.885 participantes, de los cuales 761.042 recibieron al menos una dosis de Shingrix®⁽²⁵⁾. Utilizando el Vaccine Safety Datalink de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que integra datos de 4 bases de EE. UU., se evaluó la efectividad de Shingrix® según la edad, el uso de glucocorticoides y el tiempo entre dosis.

La incidencia de HZ por 1.000 personas-año fue de 6,7 en no vacunados, 2,6 en quienes recibieron una dosis y 1,8 en los que completaron la pauta. Tras ajustes, la efectividad de la vacuna fue del 64% (IC 95%: 61-66%) con una dosis y del 76% (IC 95%: 75-78%) con dos dosis.

En el análisis por edad, la efectividad en vacunados con dos dosis fue del 81% en los que iniciaron la vacunación entre 50 y 64 años, y del 74% en los mayores de 65 años. La efectividad en personas que recibieron glucocorticoides antes de la vacunación fue del 65%, comparada con el 77% en quienes no habían tomado glucocorticoides. Respecto al intervalo entre dosis, la efectividad se mantuvo consistente: 76% si se completó en menos de 6 meses, 78% entre 6 meses y 1 año, y 75% si fue el intervalo entre las dosis fue superior a 1 año.

Durante el seguimiento no se registraron reacciones adversas graves y el perfil de seguridad fue el esperado respecto a la evidencia obtenida en la vida real previamente publicada y la obtenida durante el desarrollo clínico de la vacuna.

4.2.4. Seguridad de Shingrix® en pacientes con enfermedades autoinmunes e incidencia de brotes

J. Leung *et al.* realizaron un análisis en EE. UU. con 79.503 sujetos (50-64 años en MarketScan y mayores de 65 años en Medicare) para evaluar la seguridad de Shingrix® en pacientes con enfermedades autoinmunes⁽²⁶⁾. Se incluyeron patologías como AR, espondilitis anquilosante, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) y LES.

Se compararon las tasas de brotes durante los días 1-42 posvacunación (periodo de riesgo) frente a los días 98-140 prevacunación (periodo control). No hubo ningún incremento significativo en los brotes en ninguna enfermedad autoinmune ni por grupo de edad. La incidencia de brotes en el periodo control fue del 10-13%, mientras que en el periodo de riesgo fue del 9-12%.

Estos hallazgos respaldan la seguridad y la tolerabilidad de Shingrix® en pacientes con enfermedades autoinmunes, sin comprometer el control de las enfermedades subyacentes.



4.2.5. Últimos estudios comunicados

En noviembre de 2024 se han comunicado los resultados de varios estudios que evalúan la efectividad y la seguridad de Shingrix® en pacientes con enfermedades autoinmunes:

- *EPI-Zoster-097 - Efectividad de Shingrix® en pacientes con diversas enfermedades autoinmunes (AR, enfermedad inflamatoria intestinal, LES, EM, psoriasis y artritis psoriásica)*⁽²⁷⁾: el estudio *EPI-Zoster-097* (análisis final presentado en el congreso de IDWeek de 2024) es un estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en EE.UU., utilizando la base de datos Optum Clinformatics Data Mart, para medir la efectividad de Shingrix® en pacientes con enfermedades autoinmunes mayores de 50 años. Se incluyeron pacientes con AR, enfermedad inflamatoria intestinal, LES, EM, artritis psoriásica y psoriasis. Cada paciente vacunado (n = 36.645) se emparejó con 3 controles no vacunados, con edad, tratamiento, comorbilidades y tiempo de seguimiento similares (en total, 109.229 controles). La edad media de los pacientes fue de 69 años y el tiempo medio de seguimiento de 1,29 años en la cohorte vacunada y 1,07 en la no vacunada. La efectividad global observada fue del 66,3% (IC 95%: 61,4-70,7). La efectividad estratificada por enfermedad de base fue significativa en todos los casos, oscilando entre el 48,1 y el 77,2%, y no se observaron diferencias significativas entre diferentes enfermedades autoinmunes, edad, sexo, el tiempo entre dosis ni el tiempo transcurrido tras la vacunación. Concretamente en pacientes con AR, la efectividad fue del 62,8% (IC 95%: 55,3-69,1). Los autores concluyen que los resultados están en línea con los observados en los ensayos clínicos, reforzando el perfil beneficio/riesgo de Shingrix® en la prevención del HZ en pacientes con enfermedades autoinmunes.
- *EPI-Zoster-044: Efectividad y seguridad de Shingrix® en pacientes con AR y EII*^(28,29): el estudio *EPI-Zoster-044* es un estudio de cohortes retrospectivo, utilizando la base de datos Kaiser Permanente de California del Sur, EE. UU., que busca evaluar la efectividad frente al HZ y la NPH y la seguridad de Shingrix® en pacientes con AR y enfermedad inflamatoria intestinal mayores de 18 años. En 2024 se presentaron en los congresos de IDWeek y el American College of Radiology (ACR) los datos de un análisis intermedio, correspondiente al subgrupo de pacientes ≥ 50 años, con un seguimiento desde 2018 a 2021. La efectividad se midió comparando la incidencia de HZ y NPH en 1.926 pacientes con AR y 872 pacien-

tes con enfermedad inflamatoria intestinal vacunados, frente a 5.746 y 2.550 controles no vacunados, respectivamente, emparejados por enfermedad de base, edad, sexo, etnia, categoría de tratamiento recibido y fecha de inicio de seguimiento. La edad media fue de 69,4 años en los pacientes con AR y de 68,4 años en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. El tiempo de seguimiento medio para las cohortes vacunada y control, respectivamente, fue de 2,2 y 1,8 años para pacientes con AR, y de 2,4 y 1,8 años para enfermedad inflamatoria intestinal. La efectividad observada en la prevención del HZ en pacientes con AR fue del 60,7% (IC 95%: 41,0-73,0) y no se observaron diferencias significativas en la efectividad en función del momento de administración de la segunda dosis. Por otra parte, la efectividad en la prevención de la NPH en estos pacientes fue del 88,7% (IC 95%: 12,1-98,5). En el caso de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, la efectividad observada en la prevención del HZ fue del 65,1% (IC 95%: 24,8-83,8), aunque en este caso no fue posible medir la efectividad frente a NPH debido al bajo número de casos reportados.

En cuanto a la seguridad de Shingrix®, esta se evaluó analizando el impacto de la vacunación en la incidencia de brotes en pacientes vacunados. Se consideró como periodo de riesgo los 30 días posteriores a cada dosis y se comparó la incidencia de brotes en este periodo con la incidencia en dos periodos de control: de 90 a 61 días antes y de 31 a 60 días después de cada dosis de Shingrix®. En este aspecto, no se observó un impacto significativo de la vacunación en la incidencia de brotes en pacientes con AR (RR: 1,02; IC 95%: 0,75-1,37) ni enfermedad inflamatoria intestinal (RR: 0,80; IC 95%: 0,75-1,37).

- *EPI-Zoster-041: Efectividad y seguridad de Shingrix® en pacientes con LES y EM*⁽³⁰⁾: el estudio *EPI-Zoster-041* es un estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en EE.UU. utilizando las bases de datos de 7 aseguradoras comerciales del Sistema Centinela de la U.S. Food and Drug Administration (FDA) y las partes A, B y D de Medicare, cuyo objetivo es evaluar la efectividad de Shingrix® en pacientes mayores de 18 años con LES y EM, y el impacto de la vacunación en la incidencia de brotes graves en pacientes con LES. En 2024 se presentaron en el congreso del ACR los datos de un análisis intermedio, con un seguimiento desde 2018 a 2021-2023 (dependiendo de la base de datos utilizada). Para calcular la efectividad, se comparó la incidencia de HZ en

3.592 pacientes con LES y 14.730 con EM vacunados, con la incidencia de controles no vacunados (14.024 con LES y 57.092 con EM), emparejados en función del diagnóstico, el tratamiento, la aseguradora a la que estaban afiliados, el sexo, la edad y la fecha de inicio del seguimiento. La edad media de los pacientes fue de entre 60,8 y 62,9 años para las personas incluidas en las aseguradoras comerciales del Sistema Centinela de la FDA, y de entre 68,3 y 70,3 años para las personas incluidas en Medicare. El tiempo de seguimiento medio fue de 1,7 años. La efectividad observada fue de entre el 54,0 (IC 95%: 18,0-74,0) y el 70,0% (IC 95%: 50,0-82,0) para pacientes con LES, y de entre el 64,0 (IC 95%: 51,0-64,0) y el 81,0% (IC 95%: 70,0-88,0) en pacientes con EM, en función de la base de datos utilizada. Por otra parte, el impacto de la vacunación en la incidencia de brotes graves de LES se midió comparando la incidencia de brotes graves 90 días tras la administración de cada dosis en los pacientes vacunados (n = 7.002) con la incidencia en controles no vacunados (n = 28.643). En este aspecto, no se identificó un impacto significativo de la vacunación (independientemente de la dosis recibida) en la incidencia de brotes graves de LES, observándose un HR de entre 0,91 y 0,94, teniendo en cuenta ambas dosis.

5. Recomendaciones de vacunación en enfermedades autoinmunes

5.1. Guías actuales: recomendaciones de sociedades médicas para la vacunación frente a herpes zóster en pacientes con enfermedades autoinmunes

Las guías de diversas sociedades médicas, como la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), el ACR, los CDC, y la Organización Mundial de la Salud (OMS), coinciden en la importancia de la vacunación contra el HZ en pacientes con enfermedades autoinmunes debido al alto riesgo de HZ en esta población. A continuación, se resumen las recomendaciones actuales:

- EULAR recomienda la vacunación contra el HZ, con la vacuna recombinante adyuvada (Shingrix®) en pacientes con enfermedades autoinmunes, independientemente de su tratamiento inmunosupresor, debido a su perfil de seguridad. También sugiere evaluar la inmunidad basal contra el VVZ antes de iniciar ciertos tratamientos inmunosupresores y considerar la vacunación antes de su inicio, cuando sea posible⁽³¹⁾.
- El ACR también apoya la vacunación con Shingrix® en pacientes con enfermedades autoinmunes. En aquellos que ya reciben inmunosupresores, el ACR recomienda la vacunación en momentos de baja actividad de la enfermedad o antes de iniciar terapia inmunosupresora. La vacuna de virus vivos atenuados (Zostavax®) está desaconsejada para estos pacientes, debido al riesgo de infección viral⁽³²⁾.
- Las recomendaciones del CDC respaldan el uso de Shingrix® en personas mayores de 50 años. En el caso de personas que se encuentran o se encontrarán en una situación de inmunocompromiso, el CDC respalda la vacunación a partir de los 19 años. La administración de Shingrix® se recomienda sobre Zostavax® en estos casos por su perfil de seguridad y eficacia⁽³³⁾.
- La OMS recomienda la vacunación contra el HZ en personas mayores y en aquellas con factores de riesgo, como los pacientes con enfermedades autoinmunes, cuando las vacunas inactivadas están disponibles. La OMS enfatiza el beneficio de la vacunación para reducir la morbilidad y mejorar la calidad de vida en estos grupos vulnerables.

5.2. Recomendaciones nacionales de vacunación frente a herpes zóster

En 2018, la Ponencia de Vacunas del Consejo Interterritorial del Ministerio de Sanidad publicó un documento aprobado por la Comisión de Salud Pública con las recomendaciones de vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones, con todas las vacunas recomendadas en situaciones de riesgo, incluyendo la inmunodepresión primaria o secundaria a fármacos⁽³⁴⁾. Estas recomendaciones fueron complementadas con la vacunación frente a HZ en un documento monográfico publicado por primera vez en marzo de 2021 y actualizado en octubre de 2023. De este modo, la vacunación frente al HZ está recomendada y financiada por Salud Pública⁽¹²⁾:



1. En personas con las siguientes condiciones de riesgo a partir de 18 años (siempre que sea posible se realizará la vacunación antes de iniciarse el estado de inmunodepresión o aprovechando las mejores “ventanas inmunológicas”): a) trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH); b) trasplante de órgano sólido (TOS) o personas en espera de este; c) tratamiento con fármacos anti-JAK; d) virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); e) hemopatías malignas; f) tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia; y g) antecedente de dos o más episodios de HZ.
2. A partir de los 50 años, en personas en tratamiento con otros fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores, como terapias dirigidas frente a linfocitos B, anticuerpos monoclonales frente al receptor de IFN- γ , fármacos anti-TNF, moduladores de la coestimulación de linfocitos T, inhibidores del receptor de IL-6, inhibidores de IL-17, inhibidores de IL-12/23, inhibidores de IL-23, corticoides sistémicos a dosis moderadas-altas, otros fármacos como metotrexato > 20 mg/semana (oral o subcutáneo), azatioprina > 3 mg/kg/día, 6-mercaptopurina > 1,5 mg/kg/día, micofenolato > 1 g/día, en los 3 meses previos, así como otras combinaciones terapéuticas de fármacos inmunomoduladores con dosis individuales inferiores a las descritas.
3. La vacunación sistemática en la población general en la cohorte de 65 años. Continuar con la vacunación sistemática frente a HZ con la vacuna HZ/su en la población general en la cohorte de 65 años, que se inició en el año 2022. Pauta de 2 dosis separadas entre sí al menos 2 meses. En función de la disponibilidad de dosis se captará y vacunará al menos una cohorte por año comenzando por la cohorte que cumple 80 años y descendiendo en edad hasta alcanzar a la primera cohorte que se vacunó a los 65 años.

5.3. Consideraciones específicas para grupos de riesgo: pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores convencionales y biológicos

Las guías médicas actuales destacan la vacuna recombinante adyuvada (Shingrix®) como la opción más segura y efectiva para prevenir HZ en pacientes con enfermedades autoinmunes, especialmente en aquellos bajo inmunosu-

presión. Las recomendaciones enfatizan la vacunación precoz, preferiblemente antes de iniciar tratamientos inmunosupresores, para maximizar la respuesta inmune. Aunque la vacuna de virus vivos atenuados (Zostavax®) estuviera disponible, su uso es limitado en esta población debido a los riesgos que conlleva para individuos inmunocomprometidos.

- **Pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores:** los tratamientos inmunosupresores, como glucocorticoides, metotrexato y ciertos agentes citotóxicos, aumentan el riesgo de HZ y sus complicaciones. En estos pacientes, la vacuna recombinante adyuvada (Shingrix®) es la opción preferida debido a su seguridad en personas inmunocomprometidas. Se recomienda evaluar la posibilidad de vacunar antes del inicio del tratamiento inmunosupresor o en momentos de menor dosis para maximizar la respuesta inmunitaria.
- **Pacientes en terapia biológica:** los pacientes en tratamiento con agentes biológicos, como inhibidores de TNF- α (p. ej., infliximab, adalimumab), bloqueadores de IL-6 (p. ej., tocilizumab) o inhibidores de la JAK (p. ej., baricitinib, tofacitinib), presentan un riesgo elevado de reactivación del VVZ. Shingrix® se considera segura y eficaz en esta población, ya que no contiene virus vivos. En cambio, Zostavax® está contraindicado debido al riesgo de infección activa en estos pacientes inmunodeprimidos.
- **Pacientes con terapia combinada:** en aquellos que reciben combinaciones de inmunosupresores y biológicos, el riesgo de HZ es aún mayor. La vacunación con Shingrix® es una recomendación prioritaria para reducir este riesgo, aunque la respuesta inmune puede ser algo menor en estos pacientes. Las guías sugieren que, si es posible, se administre la vacuna antes de comenzar con la terapia combinada para optimizar la respuesta inmunológica.
- **Pacientes con enfermedad autoinmune estable y sin inmunosupresión activa:** en pacientes con enfermedad autoinmune que no reciben inmunosupresores o con enfermedad estable, Shingrix® es la vacuna preferida para la prevención de HZ. En estos casos, el momento de la vacunación es menos crítico, pero la protección sigue siendo importante debido a la mayor susceptibilidad de los pacientes con enfermedades autoinmunes en general.

6. Conclusiones

La vacunación contra el HZ es muy importante para pacientes con enfermedades autoinmunes, ya que presentan un mayor riesgo de reactivación del virus y de complicaciones graves como la NPH. A lo largo de esta revisión, se han destacado los siguientes puntos clave:

1. Riesgo aumentado: los pacientes con enfermedades autoinmunes, especialmente aquellos en tratamiento inmunodepresor, tienen una mayor vulnerabilidad a la reactivación del VVZ, lo que justifica la importancia de la vacunación.
2. Eficacia de la vacuna recombinante adyuvada (Shingrix®): la vacuna recombinante adyuvada Shingrix® ha demostrado una alta eficacia en la prevención del HZ y tiene buen perfil de seguridad y eficacia en poblaciones inmunocomprometidas.
3. Seguridad en pacientes inmunocomprometidos: Shingrix® es segura para la mayoría de los pacientes con enfermedades autoinmunes, mostrando una respuesta inmunitaria adecuada, incluso en aquellos en tratamiento con inmunodepresores.

7. Recomendaciones finales para la práctica clínica

Para guiar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones sobre la vacunación frente al HZ en pacientes con enfermedades autoinmunes, se proponen las siguientes recomendaciones basadas en la evidencia:

1. Evaluación del riesgo: identificar a los pacientes con enfermedades autoinmunes que están en mayor riesgo de HZ y discutir la importancia de la vacunación como parte de su control integral.
2. Preferencia por Shingrix®: recomendar la vacuna recombinante adyuvada Shingrix® para todos los pacientes con enfermedades autoinmunes, especialmente aquellos en tratamiento inmunodepresor, dado su perfil de seguridad y eficacia.
3. Planificación de la vacunación: administrar la vacuna en momentos de baja actividad de la enfermedad, si es posible, y considerar ajustar temporalmente el tratamiento inmunodepresor para maximizar la respuesta inmunitaria.
4. Educación y concienciación: informar a los pacientes sobre los riesgos del HZ y los beneficios de la vacunación, utilizando materiales educativos accesibles y comprensibles.

5. Colaboración multidisciplinaria: trabajar en conjunto con otros profesionales de la salud, incluidos personal farmacéutico y de enfermería, para garantizar un enfoque integral en la vacunación y el seguimiento de los pacientes.

8. Preguntas frecuentes sobre vacunación y práctica clínica

¿Se puede vacunar frente a HZ una persona que esté fuera de las recomendaciones del programa de vacunación?

Sí. Primero, es importante revisar las instrucciones de sus comunidades autónomas (CC.AA.), ya que algunas incluyen grupos financiados adicionales a los recomendados por el ministerio. Si el perfil de la persona no está contemplado en las directrices de su región, podrá recibir la vacuna siempre que esté indicada según la ficha técnica. Un profesional sanitario podrá prescribir la vacuna, aunque no estará financiada y deberá adquirirse en una farmacia^(12,17).

¿Se debe administrar una segunda dosis si la primera causó efectos adversos?

La administración de la segunda dosis de la vacuna no incrementa la frecuencia de las reacciones locales. Dado que esta vacuna es reactogénica, es esencial proporcionar un adecuado asesoramiento médico, explicando la posibilidad de experimentar efectos adversos que, generalmente, son autolimitados. Asimismo, es importante enfatizar la relevancia de completar la pauta de vacunación, ya que la protección conferida tras la segunda dosis es superior y se asocia con una mayor efectividad a largo plazo^(12,17).

¿Puede recibir la vacuna una persona que ha tenido un episodio de HZ?

Sí, la vacuna Shingrix® puede administrarse de forma segura en cualquier momento después de la resolución de las vesículas de un episodio de HZ. En personas inmunocomprometidas o con antecedentes de 2 o más episodios, se recomienda vacunar tan pronto como sea posible tras la recuperación. En personas sin compromiso inmunológico, aunque es seguro en cualquier momento, se sugiere esperar entre 6 meses y un año tras el episodio⁽¹²⁾.



¿Puede vacunarse a alguien que haya recibido previamente otra vacuna contra el HZ?

Sí, las personas que recibieron la vacuna Zostavax® y pertenecen a la población objetivo para la vacunación con Shingrix® pueden ser vacunadas. El momento de administración depende del estado inmunológico:

- **Personas inmunocomprometidas:** la vacunación puede realizarse sin importar el tiempo transcurrido desde la última dosis de Zostavax®.
- **Personas no inmunocomprometidas:** se recomienda iniciar la vacunación con Shingrix® 5 años después de la dosis de Zostavax®, aunque este intervalo puede acortarse si la última dosis se administró a los 70 años o más⁽¹²⁾.

¿Debe realizarse serología previa a la vacunación si no se recuerda haber tenido varicela?

No es necesario hacer pruebas serológicas rutinarias antes de la vacunación con Shingrix®, ya que se estima que más del 90% de los adultos ha pasado la varicela. En el caso de personas en las que se conoce que no presentan inmunidad frente a varicela y tienen indicación de la vacuna frente al HZ, las recomendaciones nacionales no detallan cómo proceder. Algunas CC.AA., como Murcia⁽³⁵⁾, especifican que:

- En **personas inmunocompetentes**, se administrarán 2 dosis de la vacuna contra la varicela con un intervalo mínimo de 4 semanas entre ellas, seguidas de Shingrix®, esperando al menos 8 semanas tras la última dosis de varicela.
- En **personas inmunocomprometidas**, en quienes la vacuna contra la varicela está contraindicada, se administrará Shingrix® si no hay contraindicaciones.

Andalucía sigue criterios similares y añade⁽³⁶⁾:

- **Pacientes sin inmunodepresión:** se recomienda la vacunación contra la varicela y, luego, Shingrix®.
- **Pacientes que desarrollarán inmunodepresión:** se evaluará la vacunación contra la varicela, garantizando un intervalo mínimo de 4 semanas antes del estado inmunodeprimido.
- **Pacientes inmunodeprimidos:** se considerará la vacunación con Shingrix®.

¿Es seguro vacunar a personas inmunodeprimidas o en tratamiento inmunodepresor?

Sí. Shingrix® es una vacuna inactivada, por lo que no puede causar la enfermedad, incluso en pacientes con distintos niveles de inmunodepresión. La vacunación está recomendada y financiada para estas personas debido a su mayor riesgo de HZ⁽¹⁷⁾. Idealmente, se debe vacunar antes de la inmunodepresión o aprovechar ventanas inmunológicas cuando la supresión sea menor⁽¹²⁾.

¿Debe tomarse precaución en pacientes con LES por la posibilidad de que se produzca un brote de la enfermedad de base al administrar la vacunación?

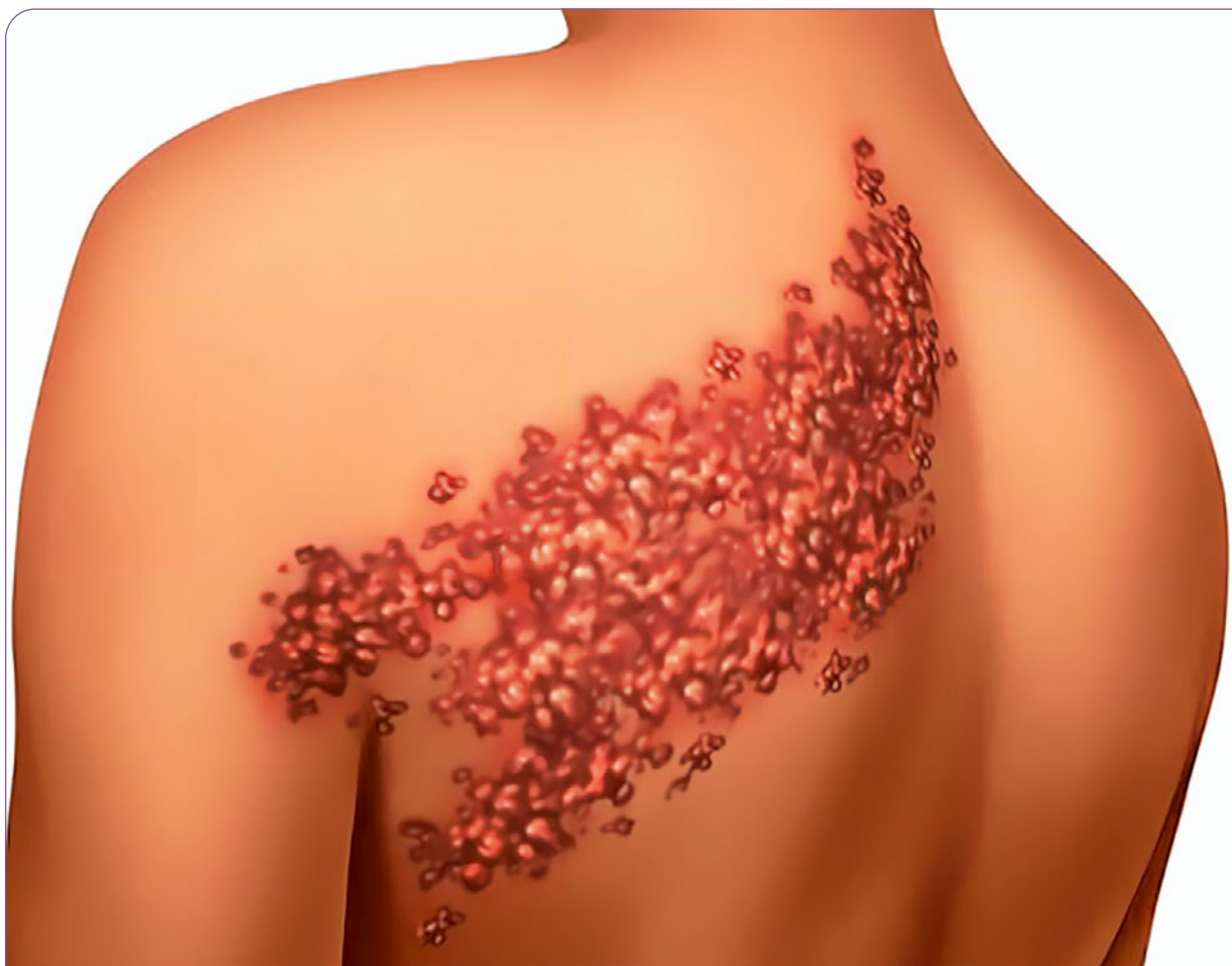
Los ensayos clínicos de Shingrix® no han mostrado un aumento en la incidencia de enfermedades inmunomediadas tras la vacunación, ni en el grupo vacunado ni en el grupo placebo. Además, el seguimiento poscomercialización en EE.UU. no evidenció un mayor riesgo de brotes en personas vacunadas y que tenían alguna enfermedad autoinmune de base. Un análisis *post hoc* de los estudios ZOE-50 y ZOE-70, que incluyó a pacientes con enfermedades como psoriasis, AR y colitis ulcerosa, mostró una eficacia del 90,5% y una incidencia similar de eventos adversos graves entre los grupos^(12,17,37-39)

9. Bibliografía

1. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-5):1-30; quiz CE2-4. [PMID: 18528318](#).
2. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med*. 2007;356(13):1338-43. [PMID: 17392303](#).
3. Wareham DW, Breuer J. Herpes zoster. *BMJ*. 2007;334(7605):1211-5. [PMID: 17556477](#).
4. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 1:S1-26. [PMID: 17143845](#).
5. Yun H, Yang S, Chen L, Xie F, Winthrop K, Baddley JW, et al. Risk of Herpes Zoster in Autoimmune and Inflammatory Diseases: Implications for Vaccination. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(9):2328-37. [PMID: 26990731](#).
6. Ishihara R, Watanabe R, Shiomi M, Katsushima M, Fukumoto K, Yamada S, et al. Exploring the Link between Varicella-Zoster Virus, Autoimmune Diseases, and the Role of Recombinant Zoster Vaccine. *Biomolecules*. 2024;14(7):739. [PMID: 39062454](#).
7. Qian J, Lassere MN, Heywood AE, Liu B. Use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and the subsequent risk of herpes zoster in older adults. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(11):5042-51. [PMID: 34508560](#).
8. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus infection: clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin*. 2008;26(3):675-97, viii. [PMID: 18657721](#).
9. Alves C, Penedones A, Mendes D, Marques FB. The Risk of Infections Associated With JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Clin Rheumatol*. 2022;28(2):e407-e414. [PMID: 33902098](#).
10. Volpi A. Severe complications of herpes zoster. *Herpes*. 2007;14 Suppl 2:35-9. [PMID: 17939894](#).
11. European Agency of Medicines (EMA). European public assessment report (EPAR) for Zostavax. 2015;EMA/741298/2015-2.
12. Comisión de Salud Pública. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. 2021.
13. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al.; Shingles Prevention Study Group. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis*. 2015;60(6):900-9. [PMID: 25416754](#).
14. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al.; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2271-84. [PMID: 15930418](#).
15. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):922-8. [PMID: 22291101](#).
16. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, Johnson G, Zhang JH, Betts R, et al.; Shingles Prevention Study Group. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1320-8. [PMID: 22828595](#).
17. Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Shingrix® polvo y suspensión para suspensión inyectable. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181272001/FT_1181272001.htm.
18. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Díez-Domingo J, Hwang SJ, et al.; ZOE-50 Study Group. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2087-96. [PMID: 25916341](#).
19. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J, et al.; ZOE-70 Study Group. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-32. [PMID: 27626517](#).
20. Willer DO, Oostvogels L, Cunningham AL, Gervais P, Gorfinkel I, Hyung Kim J, et al.; ZOE 50/70 study groups. Efficacy of the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) by sex, geographic region, and geographic ancestry/ethnicity: A post-hoc analysis of the ZOE-50 and ZOE-70 randomized trials. *Vaccine*. 2019;37(43):6262-7. [PMID: 31537443](#).
21. Díez-Domingo J, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) is the first vaccine to provide durable protection against herpes zoster (HZ) in all age ranges ≥ 50 years: final analysis of efficacy and safety after 11 years (Y) of follow-up. Barcelona, Spain: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); 27-30 April 2024.
22. Hastie A, Catteau G, Enemu A, Mrkvan T, Salaun B, Volpe S, et al. Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years After Primary Vaccination. *J Infect Dis*. 2021;224(12):2025-34. [PMID: 32502272](#).
23. Källmark H, Bergström T, Nagel J, Gullstrand B, Einarsson JT, Bengtsson AA, Kapetanovic MC. Serologic immunogenicity and safety of herpes zoster subunit vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. 2024;63(7):2024-33. [PMID: 37851412](#).
24. Park JK, Kim M, Jung JI, Kim JY, Jeong H, Park JW, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of two-dose adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in patients with systemic lupus erythematosus in South Korea: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol*. 2024;6(6):e352-e360. [PMID: 38710192](#).
25. Zerbo O, Bartlett J, Fireman B, Lewis N, Goddard K, Dooling K, et al. Effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine Against Herpes Zoster in a Real-World Setting. *Ann Intern Med*. 2024;177(2):189-95. [PMID: 38190712](#).
26. Leung J, Anderson TC, Dooling K, Xie F, Curtis JR. Recombinant Zoster Vaccine Uptake and Risk of Flares Among Older Adults With Immune-Mediated Inflammatory Diseases in the US. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(11):1833-41. [PMID: 35666070](#).
27. Constenla D, Lonnet G, Aris E, et al. Pos1476-hpr the adjuvanted recombinant zoster vaccine is effective in patients ≥ 50 years of age with rheumatoid arthritis at increased risk of herpes zoster: results from a real-world database analysis in the united states from 2018 to 2021. Abstract 2950. Vienna, Austria: EULAR; 2024.
28. Rayens E, Sy L, Qian L, et al. Vaccine Effectiveness and Safety of Recombinant Zoster Vaccine (RZV) in Rheumatoid Arthritis (RA) Patient Populations Aged 50 Years and Older. Abstract 0977. Washington, DC, Estados Unidos: ACR; 2024.



29. Rayens E, Sy L, Qian L, et al. Vaccine Effectiveness and Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Inflammatory Bowel Disease Patient Populations Aged 50 Years and Older. Abstract 1812961. Los Angeles, CA, US: ID Week.
30. Kluber S, Mayer S, Spence O, et al. Effectiveness and Safety of the Recombinant Zoster Vaccine in Patients ≥ 18 Years of Age with Systemic Lupus Erythematosus or Multiple Sclerosis. Abstract 0844. Washington, DC, US: ACR; 2024.
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. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(1):39-52. [PMID: 31413005](#).
32. Bass AR, Chakravarty E, Akl EA, Bingham CO, Calabrese L, Cappelli LC, et al. 2022 American College of Rheumatology Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023;75(3):449-64. [PMID: 36597813](#).
33. Anderson TC. Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7103a2.htm>.
34. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; julio de 2018. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.
35. Murcia Salud. Herpes zóster en personas con condiciones de riesgo, así como de 65 y 80 años de edad. Vacunación. Murcia Salud. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/web/vacunacion/-/vacunacion-herpes-zoster>.
36. Plan de Vacunaciones de Andalucía (Andavac). Herpes zóster. Disponible en: <https://www.andavac.es/vacunacion-en-grupos-de-riesgo/herpes-zoster/>.
37. Nelson JC, Ulloa-Pérez E, Yu O, Cook AJ, Jackson ML, Belongia EA, et al. Active Postlicensure Safety Surveillance for Recombinant Zoster Vaccine Using Electronic Health Record Data. *Am J Epidemiol.* 2023;192(2):205-16. [PMID: 36193854](#).
38. Dagnev AF, Vink P, Drame M, Willer DO, Salaun B, Schuind AE. Immune responses to the adjuvanted recombinant zoster vaccine in immunocompromised adults: a comprehensive overview. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(11):4132-43. [PMID: 34190658](#).
39. Dagnev AF, Rausch D, Hervé C, Zahaf T, Levin MJ, Schuind A; ZOE-50/70 study group. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1226-33. [PMID: 32910152](#).



Herpes zóster costal.



Caso clínico 1

La vacunación tras un herpes zóster: ¿por qué es necesaria?

Belén Milla Olaya^{1,2}, Olga Araújo¹, Ricard Cervera¹

¹ Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona

² Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario San Juan. Alicante

Se presenta el caso de una paciente de 65 años en seguimiento desde febrero de 2018 en el Servicio de Enfermedades Autoinmunes del Hospital Clínic de Barcelona por síndrome de Sjögren con mononeuritis múltiple. Recibió inicialmente tratamiento con prednisona oral combinada con micofenolato de mofetilo, pero ante la progresión de la afectación neurológica se añadieron inmunoglobulinas intravenosas mensuales y rituximab. Ante la falta de respuesta, en 2020 fue sometida a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, con lo que se logró la estabilización de la afectación neurológica.

En mayo de 2021, presentó dolor costal asociado a vesículas dolorosas. Las lesiones fueron compatibles con herpes zóster (HZ) y se inició tratamiento con valaciclovir, resolviéndose los síntomas en 7 días. Posteriormente, recibió dos dosis de la vacuna recombinante frente al HZ (Shingrix®, HZ/su) en agosto y octubre de 2022. En mayo de 2023 tuvo un segundo episodio de HZ, tratado nuevamente con valaciclovir, que fue más leve que el anterior episodio y sin complicaciones posherpéticas. No ha presentado más episodios herpéticos con posterioridad.

Discusión

El HZ es una enfermedad frecuente cuya incidencia aumenta en pacientes de edad avanzada y en inmunodeprimidos, incluidos aquellos con enfermedades autoinmunes. Estos pacientes tienen un riesgo incrementado de padecer HZ y sus complicaciones, debido tanto a la enfermedad de base como

a los tratamientos inmunodepresores⁽¹⁻⁵⁾. Adicionalmente, los pacientes sometidos a trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) son uno de los grupos más vulnerables a sufrir infecciones debido a que su sistema inmunológico es inmaduro tras el trasplante y a los regímenes de acondicionamiento intensivo administrados antes de este⁽⁶⁾.

Aunque el HZ tiene baja mortalidad, sus complicaciones, como la neuralgia posherpética, pueden impactar significativamente en la calidad de vida. La neuralgia posherpética, definida como dolor persistente durante 3 o más meses tras la resolución de las lesiones cutáneas, es la complicación más frecuente en inmunodeprimidos⁽⁷⁾. En estos pacientes también existe mayor riesgo de diseminación vírica con afectación multiorgánica, lo que puede ser potencialmente mortal^(4,8).

En los últimos años se ha autorizado en España la vacunación con la vacuna contra HZ (Shingrix®), que se encuentra recomendada y financiada por el Ministerio de Sanidad debido a que ha demostrado reducir la incidencia de HZ, de neuralgia posherpética y de otras complicaciones. Algunos de los grupos en los que está financiada la vacunación son los receptores de TPH a partir de los 18 años y los pacientes mayores de 50 años que se encuentran en tratamiento inmunodepresor^(6,9-13).

Aunque su eficacia es menor en inmunodeprimidos en comparación con inmunocompetentes, la vacuna logra disminuir la incidencia de HZ. Concretamente, un ensayo clínico evaluó la eficacia de Shingrix® en pacientes receptores de TPH autólogo a partir de los 18 años de edad y demostró una

La vacunación tras un herpes zóster: ¿por qué es necesaria?

eficacia del 68,2% en la prevención del HZ y del 89,3% en la prevención de la neuralgia posherpética. Adicionalmente, en este estudio se observó un impacto de la vacuna en la gravedad de los casos de herpes zóster que no se pudieron evitar con la vacunación, observándose una reducción en la duración del dolor asociado al HZ, en el uso de medicación para tratar este dolor y en la duración de este^(6,14).

Por otro lado, uno de los mayores temores en pacientes con enfermedades inmunomediadas es que la vacunación pueda inducir un rebrote de la enfermedad. Sin embargo, diversos estudios no han observado incremento en los rebrotos tras la vacunación en comparación con el grupo placebo⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

La evidencia sobre la vacunación en pacientes con antecedentes de HZ es limitada, pero no se cuestiona su seguridad ni su inmunogenicidad. Dada la evolución natural de la infección, se recomienda vacunar tras la resolución del episodio agudo, especialmente en inmunodeprimidos, quienes tienen mayor riesgo de recurrencia y complicaciones^(4,7,8).

Conclusiones

1. Los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen mayor riesgo de HZ y complicaciones asociadas.
2. La vacunación con Shingrix® es eficaz y segura, recomendándose su uso en pacientes con enfermedades autoinmunes.
3. En pacientes con antecedentes de HZ, se aconseja la vacunación para reducir el riesgo de recurrencias y complicaciones.
4. En aquellos casos en los que el HZ se desarrolla pese a la vacunación, se ha observado que estos casos son más leves.

Bibliografía

1. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Mansfield K, et al. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study. *Neurology*. 2016;87(1):94-102. PMID: 27287218.
2. Mareque M, Oyagüez I, Morano R, Casado MA. Systematic review of the evidence on the epidemiology of herpes zoster: incidence in the general population and specific subpopulations in Spain. *Public Health*. 2019;167:136-46. PMID: 30660981.
3. Kawai K, Yawn BP. Risk Factors for Herpes Zoster: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(12):1806-1821. PMID: 29202939.
4. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Díez-Domingo J, Orrico-Sánchez A. Herpes zoster risk and burden of disease in immunocompromised populations:

a population-based study using health system integrated databases, 2009-2014. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):905. PMID: 33256624.

5. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis*. 2021;224(12 Suppl 2):S429-S442. PMID: 34590136.
6. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al.; ZOE-HSCT Study Group Collaborators. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(2):123-33. Erratum in: *JAMA*. 2019;322(8):785. PMID: 31287523.
7. Molero JM, Ortega J, Montoro I, McCormick N. Estado actual del herpes zóster y las nuevas perspectivas para su prevención. *Vacunas*. 2024;25(2):254-63. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2023.12.005>.
8. Gabutti G, Bolognesi N, Sandri F, Florescu C, Stefanati A. Varicella zoster virus vaccines: an update. *Immunotargets Ther*. 2019;8:15-28. PMID: 31497569.
9. Gómez Marco JJ, Martín Martín S, Aldaz Herce P, Javierre Miranda AP, Sánchez Hernández C. Vacunación frente al virus del herpes zóster. *Aten Primaria*. 2023;55(10):102710. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656723001439?via%3Dihub>.
10. Marra F, Yip M, Cragg JJ, Vadlamudi NK. Systematic review and meta-analysis of recombinant herpes zoster vaccine in immunocompromised populations. *PLoS One*. 2024;19(11):e0313889. PMID: 39585863.
11. Xia Y, Zhang X, Zhang L, Fu C. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: A systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol*. 2022;13:978203. PMID: 36248796.
12. Dagnew AF, Rausch D, Hervé C, Zahaf T, Levin MJ, Schuind A; ZOE-50/70 study group. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(3):1226-33. PMID: 32910152.
13. Grupo de Trabajo de Vacunación frente a Herpes Zóster. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad; marzo de 2021 (actualizado en octubre de 2023).
14. Kim JH, Johnson R, Kovac M, Cunningham AL, Amakrane M, Sullivan KM, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine decreases herpes zoster-associated pain and the use of pain medication across 3 randomized, placebo-controlled trials. *Pain*. 2023;164(4):741-8. PMID: 36066965.
15. Leung J, Anderson TC, Dooling K, Xie F, Curtis JR. Recombinant Zoster Vaccine Uptake and Risk of Flares Among Older Adults With Immune-Mediated Inflammatory Diseases in the US. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74(11):1833-41. PMID: 35666070.
16. Rayens E, Sy L, Qian L, Wu J, Ackerson B, Luo Y, et al. Vaccine Effectiveness and Safety of Recombinant Zoster Vaccine (RZV) in Rheumatoid Arthritis (RA) Patient Populations Aged 50 Years and Older. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(suppl 9). Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/vaccine-effectiveness-and-safety-of-recombinant-zoster-vaccine-rzv-in-rheumatoid-arthritis-ra-patient-populations-aged-50-years-and-older/>.
17. Kluberg S, E. Mayer S, Spence O, Oraichi D, Seifert H, Ali O, et al. Effectiveness and Safety of the Recombinant Zoster Vaccine in Patients ≥18 Years of Age with Systemic Lupus Erythematosus or Multiple Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2024;76(suppl 9). Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/effectiveness-and-safety-of-the-recombinant-zoster-vaccine-in-patients-%E2%89%A518-years-of-age-with-systemic-lupus-erythematosus-or-multiple-sclerosis/>.



Caso clínico 2

La vacunación frente al herpes zóster en personas bajo tratamiento inmunodepresor, ¿cuándo, cómo y por qué?

João Casanova Pinto^{1,2}, Olga Araújo¹, Ricard Cervera¹

¹ Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona;

² Hospital Dr. José de Almeida. Cascais, Portugal

Presentamos el caso de una mujer de 68 años con el diagnóstico de dermatomiositis positiva para NXP2, establecido dos años antes. La enfermedad se inició con una grave afectación cutánea y muscular. Recibió tratamiento de inducción con pulsos de metilprednisolona (250 mg/día durante 3 días) e inmunoglobulinas intravenosas (Ig i.v.) (30 g/día durante 5 días). La terapia de mantenimiento incluyó prednisona en pauta descendente desde 30 mg/día, hidroxicloroquina (200 mg/día), azatioprina (50 mg/día) e Ig i.v. mensuales (150 g), logrando estabilidad de la enfermedad durante 9 meses.

Posteriormente, experimentó un brote cutáneo con eritema en heliotropo, pápulas de Gottron, signo de Holster y eritema periungueal, resuelto con prednicarbate tópico y un incremento temporal de la prednisona oral. Se suspendió la azatioprina por trombocitopenia leve y aparición de hematomas en las mamas, los brazos y las piernas.

La paciente permaneció en remisión con prednisona 2,5 mg/día e Ig i.v. mensuales hasta hace 7 meses, cuando sufrió una exacerbación cutánea progresiva con lesiones planas eritematosas y dolorosas en los muslos, la región lumbar y los brazos, asociadas con linfopenia. El aumento de prednisona a 15 mg/día no resultó eficaz, por lo que se decidió iniciar tofacitinib tras realizar una prueba ELIS-POT-TB y la vacunación contra el herpes zóster (HZ).

El inicio de tofacitinib se pospuso 4 semanas para administrar la primera dosis de la vacuna recombinante adyuvada

contra el HZ (Shingrix®). La primera dosis de la vacuna se administró 10 días antes del tratamiento, prolongando temporalmente el uso de glucocorticoides a dosis altas (> 20 mg/día). Una vez iniciado el tofacitinib, la paciente mostró buena tolerancia y rápida resolución de los síntomas cutáneos. No obstante, la reducción de los corticosteroides fue lenta debido a la persistencia de síntomas constitucionales inespecíficos. Posteriormente, se completó la pauta de vacunación frente al HZ administrando la segunda dosis de la vacuna durante el tratamiento activo del paciente con tofacitinib.

Discusión

La vacunación contra el HZ está recomendada y financiada por el Ministerio de Sanidad para pacientes mayores de 18 años que van a iniciar tratamiento con inhibidores de JAK (iJAK), así como para pacientes mayores de 50 años en tratamiento con otros fármacos inmunomoduladores o inmunodepresores, debido al mayor riesgo de infección observado tanto en ensayos clínicos como en estudios observacionales⁽¹⁾. Sin embargo, completar la pauta de vacunación antes de iniciar el tratamiento puede plantear desafíos logísticos, como se evidencia en el caso presentado.

Un estudio retrospectivo confirmó que la vacuna recombinante contra el HZ es segura e inmunogénica en pacientes tratados con iJAK, aunque el momento de su administra-

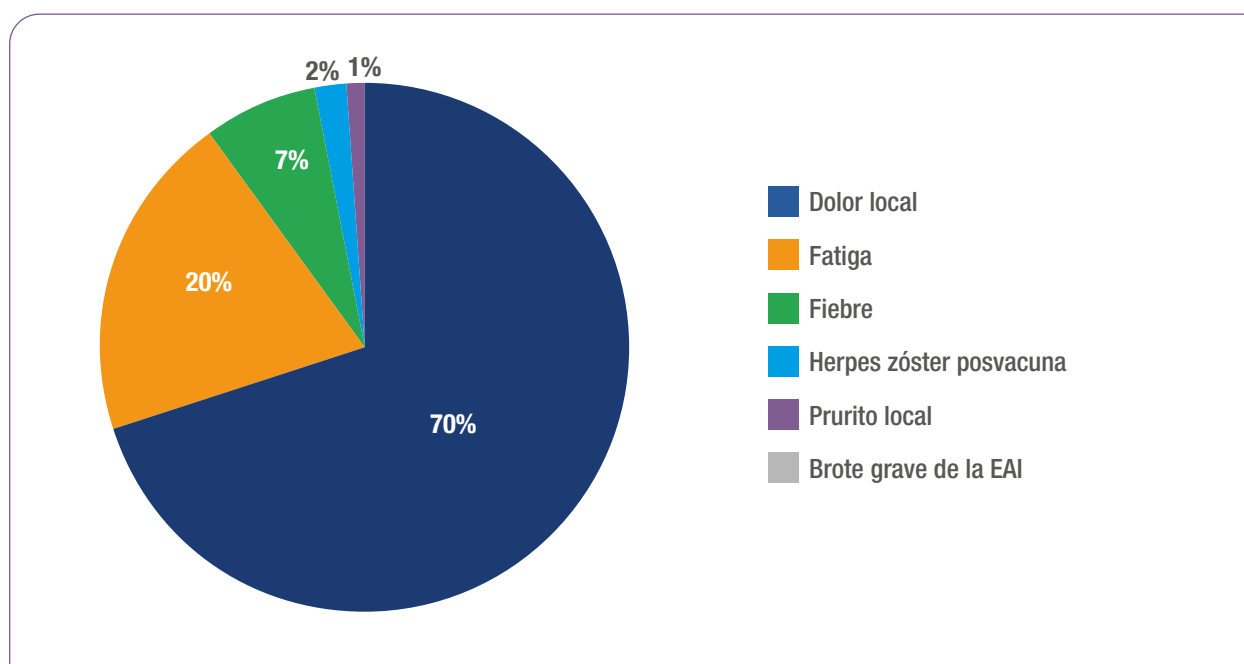


Figura 1. Principales eventos adversos tras la vacunación en los pacientes tratados con inhibidores de JAK⁽²⁾. EAI: enfermedad autoinmune.

ción varía según la práctica clínica⁽²⁾. Los datos en la vida real muestran que hasta un 72% de los pacientes recibieron la vacuna tras iniciar el tratamiento con iJAK. Los casos de HZ en pacientes vacunados fueron raros (menos del 1%) y generalmente leves⁽²⁾ (**Figura 1**). La inmunogenicidad de la vacuna fue elevada (> 86%) (**Tabla 1**), aunque algo menor en pacientes mayores de 65 años o en aquellos con uso prolongado de glucocorticoides (**Tabla 2**)^(2,3). No se identificaron efectos adversos significativos relacionados con el uso concomitante de glucocorticoides (40%) o inmunodepresores como metotrexato^(2,4).

Los ensayos clínicos con tofacitinib han evidenciado un riesgo incrementado de HZ, especialmente en pacientes de origen asiático, en aquellos tratados con glucocorticoides o metotrexato, y en adultos mayores con artritis reumatoide⁽¹⁾. Estos hallazgos se respaldan por estudios en la vida real, que también destacan la variabilidad en las estrategias del control clínico⁽⁵⁾.

Si bien se recomienda priorizar la vacunación antes de iniciar el tratamiento con iJAK, retrasar el inicio del tratamiento para completar la pauta puede no ser viable en algunos casos, especialmente en pacientes con alta actividad de la enfermedad. Esta demora puede requerir el uso prolongado de glucocorticoides en dosis altas, lo que conlleva riesgos

adicionales. La adherencia a las recomendaciones de vacunación es variable en la práctica clínica y está influenciada por factores como la actividad de la enfermedad y las características específicas de cada paciente⁽⁶⁾.

Los datos retrospectivos observaron que los brotes de HZ se presentaron con mayor frecuencia en pacientes con alta actividad de la enfermedad o en aquellos tratados con glucocorticoides en dosis altas⁽²⁾. A pesar de ello, la vacuna fue eficaz en todos los subgrupos. Por ello, se recomienda un seguimiento cercano de los pacientes vacunados que reciben terapias inmunodepresoras para identificar y tratar posibles complicaciones de manera temprana⁽⁷⁾.

En resumen, este caso resalta el desafío clínico de equilibrar la necesidad de priorizar la vacunación contra el HZ frente a la urgencia de iniciar el tratamiento con iJAK. Aunque retrasar la terapia para completar la vacunación puede reducir el riesgo de HZ, también puede prolongar el uso de glucocorticoides, aumentando la probabilidad de efectos adversos como osteoporosis, infecciones y diabetes.

La evidencia actual de estudios en la vida real indica que aplazar la finalización de la pauta de vacunación hasta después del inicio del tratamiento, especialmente con la vacuna recombinante adyuvada (Shingrix[®]), podría no incremen-



Tabla 1. Principales hallazgos sobre la vacuna recombinante adyuvada Shingrix® en pacientes inmunocomprometidos

Aspecto	Detalles	Ref
Número total de pacientes	Variable según el estudio: entre 38 y 138 pacientes tratados con iJAK u otros inmunosupresores	2,3
Edad media	57-64 años	2,3
Género	Predominio femenino (~ 79-84%)	2,3
Enfermedades de base	<ul style="list-style-type: none"> • Artritis reumatoide (21%) • Lupus eritematoso sistémico (8%) • Artritis psoriásica (16%) • Espondilitis anquilosante (16%) • Dermatomiositis (5%) 	2,3
Terapias concomitantes	Tabla 2	2,3
Estado inmunológico	Pacientes inmunocomprometidos debido al uso de iJAK y/u otros inmunosupresores; algunos con uso previo de azatioprina o Ig i.v.	2,3
Inmunogenicidad vacunal	Respuesta humoral adecuada en > 86% de los pacientes	2
Eventos adversos comunes	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor local (74%) • Fatiga (21%) • Fiebre (8%) • Prurito en el sitio de inyección (< 2%) • Brote grave de su enfermedad autoinmune (0%) 	2
Incidencia de HZ post-vacunación	< 1% (casos leves, usualmente en pacientes con uso concomitante de glucocorticoides en dosis altas o inmunosupresores)	2

HZ: herpes zóster; Ig i.v.: inmunoglobulinas intravenosas; iJAK: inhibidores de la Janus cinasa

tar significativamente el riesgo de HZ. Por ello, administrar al menos la primera dosis antes de comenzar el tratamiento con iJAK y completar la serie posteriormente, si es necesario, representa una estrategia viable y efectiva.

En escenarios urgentes, como en brotes graves de dermatomiositis, iniciar iJAK mientras se programa la vacunación puede ser una opción segura, siempre que se adopten medidas de monitorización rigurosas. Para optimizar el control de esta enfermedad, es fundamental personalizar el plan terapéutico según la actividad de esta, los riesgos asociados a los glucocorticoides y el estado de vacunación del paciente.

Conclusiones

1. Retrasar el tratamiento con iJAK para completar la vacunación contra el HZ puede reducir el riesgo de infección, pero prolonga el uso de glucocorticoides, aumentando los riesgos asociados.
2. La evidencia sugiere que aplazar la finalización de la pauta de vacunación hasta después del inicio del tratamiento, especialmente con Shingrix®, no incrementa significativamente el riesgo de HZ.
3. En situaciones urgentes, como brotes graves de enfermedad autoinmune, iniciar iJAK y programar la vacunación es una opción viable si se monitoriza adecuadamente al paciente.

Tabla 2. Uso de medicamentos concomitantes en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de la vacuna de herpes zóster

Medicamento	Frecuencia (%)	Dosis media	Impacto en la inmunogenicidad	Referencias
Glucocorticoides	40	5,2 mg/día	Ligera reducción en la respuesta humoral en pacientes con dosis > 20 mg/día	
Metotrexato	63	17,5 mg/semana		
Leflunomida	22	20 mg/día		
Hidroxicloroquina	9	200 mg/día		2-4
Sulfasalazina	2	2 g/día	Sin reducción significativa en la respuesta humoral	
Inmunoglobulina intravenosa	Pacientes seleccionados con enfermedades autoinmunes graves (p. ej., dermatomiositis)	30 g/mes		

Bibliografía

- Xu Q, He L, Yin Y. Risk of herpes zoster associated with JAK inhibitors in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1241954. PMID: 37614317.
- Pons-Bas A, Rosas J, Pons-Canet L, Senabre-Gallego JM, Soler GS, Bernal JA, et al. AB1774-HPR safety of the recombinant herpes zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with JAKi drugs. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(Suppl 1):2121. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2023-EULAR.1013>.
- Santos CS, Robles AL, Castro CÁ, Antolín SC, Moriano C, Álvarez ED, Morales JM. AB0014 Immune responses to vaccination against herpes zoster (HZ) in patients with rheumatic diseases under treatment with JAK-inhibitors: our preliminary results. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(Suppl 1):1186. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2023-EULAR.998>.
- Källmark H, Bergström T, Nagel J, Gullstrand B, Einarsson JT, Bengtsson AA, Kapetanovic MC. Serologic immunogenicity and safety of herpes zoster subunit vaccine in patients with rheumatoid arthritis receiving Janus kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford).* 2024;63(7):2024-33. PMID: 37851412.
- Ida T, Furuta S, Takayama A, Tamura J, Hayashi Y, Abe K, et al. Efficacy and safety of dose escalation of tofacitinib in refractory anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. *RMD Open.* 2023;9(1):e002795. PMID: 36593080.
- Venerito V, Stefanizzi P, Cantarini L, Lavista M, Galeone MG, Di Lorenzo A, et al. Immunogenicity and Safety of Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Rheumatoid Arthritis Patients on Anti-Cellular Biologic Agents or JAK Inhibitors: A Prospective Observational Study. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):6967. PMID: 37108130.
- Pier M, Wolbink G, Boekel L. Time to talk to adults with rheumatic diseases about herpes zoster vaccination. *Lancet Rheumatol.* 2024;6(4):e247-e251. PMID: 38373432.



Comentarios bibliográficos

Verónica Gómez Caverzaschi

Servicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona

01 Fenotipos de enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas en el adulto: Propuesta clasificatoria y recomendaciones terapéuticas

Gómez-Caverzaschi V, Yagüe J, Espinosa G, Mayordomo-Bofill I, Bedón-Galarza R, Araújo O, Pelegrín L, Arbelo E, Morales X, Balagué O, Figueras-Nart I, Mascaró JM, Fuertes I, Giavedoni P, Muxí A, Alobid I, Vilaseca I, Cervera R, Aróstegui JI, Mensa-Vilaró A, Hernández-Rodríguez J. Disease phenotypes in adult patients with suspected undifferentiated autoinflammatory diseases and PFAPA syndrome: Clinical and therapeutic implications. *Autoimmun Rev.* 2024;23(7-8):103520. [PMID: 38561135](#).

Las enfermedades autoinflamatorias son un grupo de enfermedades raras caracterizadas por episodios de fiebre recurrente o persistente, que puede estar asociada a otras manifestaciones inflamatorias sistémicas. Dentro de estas enfermedades, existe un subgrupo emergente en los últimos años, las enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas, en las que el estudio genético de enfermedades monogénicas es negativo o no concluyente.

El objetivo principal del presente estudio consistió en definir y caracterizar fenotipos clínicos de enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas en adultos, así como analizar la eficacia de los fármacos empleados de forma convencional en el tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias. Se incluyó una cohorte de 134 pacientes con enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas, que constituyó el 40% de los pacientes en seguimiento por sospecha de enfermedad autoinflamatoria. El 62,7% de los pacientes

iniciaron los síntomas durante la edad adulta (28,7 años de mediana), con un importante retraso diagnóstico (10 años de mediana).

El 32,8% de los pacientes cumplieron los criterios clasificatorios de Eurofever/PRINTO o criterios diagnósticos de Cantarini de síndrome PFAPA (*periodic fever with aphthous stomatitis, pharyngitis and cervical adenitis*) del adulto. Este síndrome se caracteriza por la presencia de brotes de fiebre, odinofagia, amigdalitis, aftas orales y/o adenopatías laterocervicales. El resto de los pacientes fueron clasificados en 4 fenotipos según las manifestaciones clínicas predominantes: fiebre predominante (13,4%), dolor abdominal/pleurítico predominante (6,8%), pericarditis predominante (13,4%) y síndrome complejo (33,6%).

Se ha observado que los fármacos convencionales empleados en el tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias (colchicina, glucocorticoides, bloqueo de IL-1...) son útiles en el tratamiento de las enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas. En este estudio, los fármacos más utilizados fueron prednisona (principalmente a demanda), colchicina y anakinra. Por fenotipos, la prednisona a demanda fue la opción terapéutica con mejores resultados en el síndrome PFAPA y la colchicina en pacientes con fenotipo de dolor abdominal/pleurítico. Los pacientes con síndrome complejo requirieron con mayor frecuencia el empleo de otros fármacos inmunodepresores adicionales.

Las principales limitaciones del estudio incluyen la naturaleza retrospectiva de su diseño, así como el reducido número de pacientes en ciertos grupos fenotípicos. No obstante, constituye el análisis de la mayor cohorte de adultos con enfermedades autoinflamatorias indiferenciadas en seguimiento en un único centro de referencia, así como la primera vez que se realiza una clasificación por fenotipos clínicos con recomendaciones de opciones terapéuticas para cada uno de ellos.

02 Toxicidad retiniana temprana inducida por hidroxycloroquina en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Araújo O, Hernández-Negrín H, Casaroli-Marano RP, Hernández-Rodríguez J, Adán A, Espinosa G, Pelegrín L, Cervera R. Factors associated with early hydroxychloroquine-induced retinal toxicity in patients with systemic lupus erythematosus. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2024;262(9):2823832.

[PMID: 38578332.](#)

El tratamiento del lupus eritematoso sistémico (LES) incluye el empleo de agentes antimaláricos, tales como hidroxycloroquina, cloroquina y mepacrina, si bien la hidroxycloroquina constituye la opción preferida debido a su buen perfil de seguridad y aumento de la supervivencia. No obstante, este fármaco puede causar toxicidad retiniana irreversible. Los avances en las técnicas oftalmológicas de cribado permiten detectar de manera precoz signos de toxicidad retiniana. Entre ellas, destacan la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (*spectral-domain optical coherence tomography* –SD-OCT–), la electroretinografía multifocal y la autofluorescencia del fondo de ojo.

El objetivo de este estudio fue identificar factores asociados con toxicidad retiniana temprana inducida por hidroxycloroquina en pacientes con LES, definida como el desarrollo de toxicidad macular durante los primeros 5 años de tratamiento con el fármaco. Se incluyeron 337 pacientes diagnosticados de LES a lo largo de un periodo de 20 años que habían recibido tratamiento con hidroxycloroquina. Se observó que el 11,3% de ellos presentó toxicidad retiniana y en el 3% de los casos fue precoz.

Las principales herramientas empleadas en el diagnóstico de la toxicidad retiniana precoz fueron el campo visual y la fundoscopia (en todos los pacientes), si bien en dos casos se utilizó adicionalmente la SD-OCT.

La duración del tratamiento con hidroxycloroquina, así como la dosis acumulada del fármaco, son factores de riesgo conocidos de toxicidad retiniana. No obstante, en este estudio se objetivó además que la positividad de anticoagulante lúpico y la hipercolesterolemia aumentaban el riesgo de

toxicidad precoz retiniana inducida por hidroxycloroquina, independientemente de la duración del tratamiento. Por tanto, se sugiere que los pacientes con estas condiciones deberían ser monitorizados más estrechamente para detectar toxicidad retiniana, independientemente de la dosis y la duración del tratamiento con el antimalárico.

03 Signos de alarma ante la sospecha de granulomatosis eosinofílica con poliangeítis

Solans-Laqué R, Rúa-Figueroa I, Blanco Aparicio M, García Moguel I, Blanco R, Pérez Grimaldi F, Noblejas Mozo A, Labrador Horrillo M, Álvaro-Gracia JM, Domingo Ribas C, Espigol-Frigolé G, Sánchez-Toril López F, Ortiz Sanjuán FM, Arismendi E, Cid MC. Red flags for clinical suspicion of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). *Eur J Intern Med.* 2024;128:45-52.

[PMID: 38880725.](#)

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (GEPA) es un tipo de vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) poco frecuente. El diagnóstico de esta entidad suele ser desafiante, debido a su escasa prevalencia, heterogeneidad de presentación clínica con afectación multiorgánica y solapamiento con otros procesos vasculíticos y eosinofílicos. No existen criterios diagnósticos de la enfermedad, solamente se han creado diferentes criterios clasificatorios y el diagnóstico definitivo se basa en la confirmación histológica mediante biopsia de un órgano o tejido afectado, que no siempre resulta posible. Todo ello conlleva un retraso diagnóstico considerable (3-9 años de media).

La tasa de supervivencia de individuos diagnosticados de GEPA es superior al 96% a 5 años. No obstante, estos pacientes presentan brotes frecuentes y acumulan daño orgánico, lo cual conlleva mayor uso de recursos sanitarios, visitas hospitalarias y empeoramiento de la calidad de vida.

El objetivo de este artículo fue identificar mediante una revisión sistemática de la literatura y un consenso multidisciplinario de expertos (internistas, neumólogos, alergólogos, reumatólogos) una serie de signos de alarma (*red flags*) que generen sospecha de GEPA, lo cual debería impulsar a los profesionales sanitarios a iniciar un proceso diagnóstico



para confirmar la enfermedad. De esta manera, se presentó una herramienta validada basada en la evidencia para el uso en la práctica clínica habitual.

Los expertos que participaron identificaron 40 signos de alarma clínicamente significativas para generar sospecha de GEPA. Acordaron que se debería considerar el diagnóstico de GEPA en un paciente de edad ≥ 6 años no tratado con un recuento eosinofílico en sangre periférica $> 1.000/\mu\text{L}$ o bien en un paciente previamente tratado con cualquier fármaco que pudiera haber alterado el recuento eosinofílico con un recuento $> 500/\mu\text{L}$. La presencia de asma y/o poliposis nasal refuerza la sospecha de GEPA.

Los signos de alarma se dividieron en 13 categorías: respiratorios (asma, infiltrados pulmonares, entre otros), cardíacos (pericarditis, miocardiopatía, entre otros), vasculares (isquemia digital), otorrinolaringológicos (poliposis nasal), dermatológicos (púrpura palpable), neurológicos (mononeuritis múltiple/polineuropatía, parestesias), renales (glomerulonefritis), gastrointestinales (isquemia/perforación intestinal), musculoesqueléticos (poliartritis, miositis), oftalmológicos (vasculitis retiniana/epiescleritis), generales (fiebre, síndrome constitucional), histopatológicos (biopsia con infiltrado inflamatorio eosinofílico y vasculitis) y analíticos (positividad de ANCA, principalmente antimieloperoxidasa).

04 Caracterización molecular de la baja actividad del lupus (LLDAS) y la remisión DORIS mediante técnicas transcriptómicas

Parodis I, Lindblom J, Barturen G, Ortega-Castro R, Cervera R, Pers JO, Genre F, Hiepe F, Gerosa M, Kovács L, De Langhe E, Piantoni S, Stummvoll G, Vasconcelos C, Vigone B, Witte T; PRECISESADS Clinical Consortium; Alarcón-Riquelme ME, Beretta L. Molecular characterisation of lupus low disease activity state (LLDAS) and DORIS remission by whole-blood transcriptome-based pathways in a pan-European systemic lupus erythematosus cohort. *Ann Rheum Dis.* 2024;83(7):889-900. [PMID: 38373843](#).

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por una gran heterogeneidad de alteraciones inmunológicas y manifestaciones

clínicas. El objetivo del tratamiento consiste en conseguir la remisión o, en su defecto, un estado de baja actividad de la enfermedad, tal y como se indica en las últimas recomendaciones de la European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) de 2023 para el control del LES. Se han propuesto varias definiciones de remisión, si bien la más utilizada en los estudios es DORIS (*definition of remission in systemic lupus erythematosus*). Asimismo, existen diversos criterios para definir baja actividad de la enfermedad, pero el LLDAS (*low lupus disease activity state*) es el más utilizado. Se ha demostrado que los estados de remisión DORIS y baja actividad LLDAS previenen la aparición de daño orgánico en los pacientes con LES y mejoran su calidad de vida.

El principal objetivo de este estudio fue conocer las diferencias en las vías patogénicas subyacentes entre los pacientes diagnosticados de LES en estado de baja actividad LLDAS y remisión DORIS frente a aquellos con enfermedad activa. Un total de 321 pacientes formaron parte del estudio, de los cuales el 28,3% se encontraban en baja actividad LLDAS y el 17,4% en remisión DORIS.

En este estudio, se objetivaron mediante técnicas transcriptómicas 604 vías patogénicas que diferían de manera significativa entre los pacientes con baja actividad LLDAS frente a los que no la presentaban. También se diferenciaron significativamente 288 vías moleculares entre los pacientes en remisión DORIS frente a los que no lo estaban. Los estados de baja actividad LLDAS y remisión DORIS se asociaron con la reversión de los procesos biológicos relacionados con la patogénesis del LES y manifestaciones clínicas específicas. La agrupación de vías expresadas diferencialmente de remisión DORIS agrupó mejor a los pacientes en comparación con las vías de baja actividad LLDAS, lo que corrobora la remisión como el objetivo final del tratamiento en el LES; sin embargo, la falta de una diferenciación sustancial de las vías entre los dos estados justifica que la baja actividad LLDAS sea un objetivo aceptable desde una perspectiva biológica.

Además, se revelaron vías importantes subyacentes en el LES activo, tales como los *Toll-like-receptors* (TLR), la actividad de la tirosina cinasa de Bruton (BTK), la señal de inhibición de CTLA-4 y la vía del inflammasoma NLRP3, cuya modulación podría ayudar a lograr la baja actividad y la remisión.

En resumen, lo más destacable de este estudio es la demostración por primera vez de vías de señalización que distinguen los estados de baja actividad LLDAS y remisión DORIS del LES activo.

Fototeca



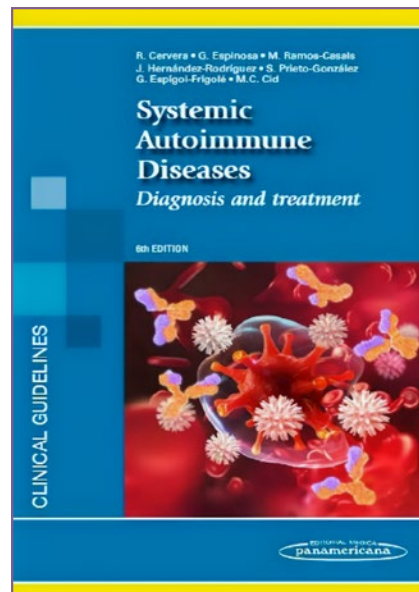
Profesorado y alumnado del **Máster en Enfermedades Autoinmunes de la Universidad de Barcelona** (curso 2023-2024) (28 de junio de 2024).



Asistentes al **26 Ten Topics in Autoimmune Diseases & Rheumatology** (Barcelona, 2-3 de febrero de 2024).



Publicaciones recientes

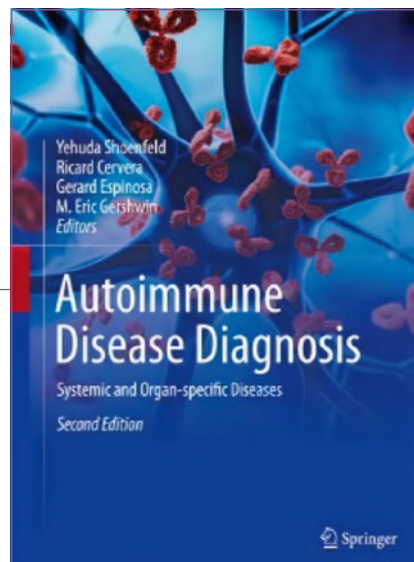


Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Cid MC. Systemic Autoimmune Diseases – Diagnosis and Treatment (6th edition/English version). Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2024.

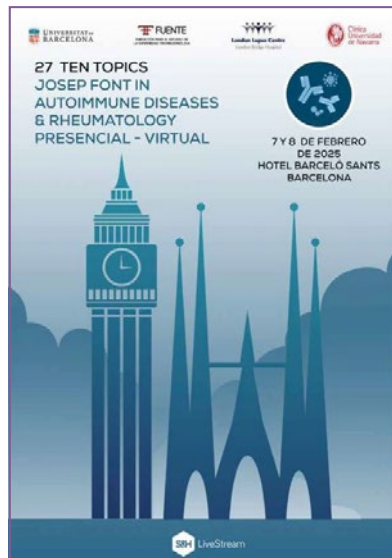
[\[Enlace\]](#)

Shoenfeld Y, Cervera R, Espinosa G, Gershwin ME (editors). Autoimmune Disease Diagnosis-Systemic and organ-specific diseases. Cham, Switzerland: Springer; 2024.

[\[Enlace\]](#)



Próximos eventos



Reunión presencial
(Hotel Barceló Sants, Barcelona)
y virtual

Reunión presencial
(Hotel Barceló Sants, Barcelona)
y virtual



GRAHAM HUGHES AUTOIMMUNITY ORATION – 2025

Conferencia anual auspiciada por
la Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes

Sábado, 8 de febrero de 2025, 17.45-18.15 h

Prof. Frédéric Houssiau
Catedrático Emérito
Servicio de Reumatología
Cliniques Universitaires Saint-Luc
Université Catholique de Louvain
Bruselas (Bélgica)

DIRECCIÓN Y PRESENTACIÓN:
Cátedra UB-GSK de Enfermedades Autoinmunes:
[Ricard Cervera](mailto:rcervera@clinic.cat)

SEDE ACTO PRESENCIAL:
Hotel Barceló-Sants
Barcelona

 **LINK ACCESO CANAL "BARCELONA CLÍNICA AUTOIMMUNITY-ALUMNI":**
https://www.youtube.com/watch?v=3P_eiK5pXPU

INFORMACIÓN Y CONTACTO:
rcervera@clinic.cat



