A.M.S.E.

2ª Jornada de Sanidad Exterior y Vacunación internacional en España

# VACUNACIÓN EN VIAJEROS TRATADOS CON INMUNOMODULADORES

#### INMUNOMODULADORES/inmunodeficiencias

CONGÉNITAS	
ADQUIRIDAS	VIH
	Transplante de progenitores hematopoyéticos
	Tratamientos inmunosupresores

#### INMUNOMODULADORES

 Sustancias que actúan regulando el sistema inmune modificando su capacidad de respuesta.

Pueden estimular o deprimir el sistema inmunitario.

#### INMUNOMODULADORES/historia

- 1942 mostaza nitrogenada linfosarcoma
- 1949 cortisona AR
- 1960 azatioprina transplante renal
- 1970 ciclofosfamida enf. Autoinmunes y transplante
- 1983 ciclosporina transplantes
- 1982 ACM murino linfoma

#### INMUNOMODULADORES

Inmunomoduladores inespecíficos: Son agentes que logran una estimulación o supresión de la respuesta inmune sin que la actividad de las células estimuladas vaya dirigida hacia un antígeno determinado. Corticoides

Inmunomoduladores específicos: logran su acción sobre células del sistema inmune, dirigidas a un antígeno o inmunógeno dado, por lo que hay especificidad selectiva en la acción de estas células para producir una respuesta inmune. ACM, citocinas, vacunas

#### INMUNOMODULADORES/Clasificación ATC

- A Sistema digestivo y metabolismo
- B Sangre y órganos hematopoyéticos
- C Sistema cardiovascular
- D Medicamentos dermatológicos
- G Aparato genitourinario y hormonas sexuales
- H Preparados hormonales sistémicos excl. h. sexuales
- J Antiinfecciosos en general para uso sistémico
- L Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores
- M Sistema musculoesquelético
- N Sistema nervioso
- P Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes
- R Sistema respiratorio
- S Órganos de los sentidos
- V Varios

#### INMUNOMODULADORES/clasificación ATC

- Subgrupo A07 Antidiarreicos...
- Subgrupo H02 Corticoides
- Subgrupo L01 Antineoplásicos
- Subgrupo L02 Terapia endocrina
- Subgrupo L03 Inmunoestimulantes
- Subgrupo L04 Inmunosupresores

# INMUNOMODULADORES/clasificación ATC

Subgrupo ATC	Codigo ATC	Fármacos
Subgrupo A07: Antidiarreicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales	A07EC Ácido aminosalicílico y similares	Sulfasalazina, Mesalazina
Subgrupo H02: Corticoides sistémicos	H02AB Glucocorticoides	Dexametasona, Metilprednisona, Prednisona, Prednisolona

#### INMUNOMODULADORES/Clasificación ATC

#### L Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores

- L1 Antineoplásicos
- L2 Terapia endocrina
- L3 Inmunoestimulantes
  - Interleucinas
  - Interferones
  - Estimulantes de colonias
- L4 Inmunosupresores

# INMUNOMODULADORES/clasificación ATC

Subgrupo LO1: Agentes antineoplásicos	LO1AA Análogos de las mostazas nitrogenadas	Ciclofosfamida, Clorambucil, Melfalan, Ifosfamida,
	L01AB Alquilsulfonatos	Busulfano
	LO1AX Otros agentes alquilantes	Dacarbazina, Temozolomida
	LO1BA Análogos del ácido fólico	Metotrexato, Raltitrexed
	LO1BB Análogos de la purina	Cladribina, Clofarabina, Fludarabina (fosfato), Mercaptopurina
	LO1BC Análogos de la pirimidina	Citarabina, Fluorouracilo, Gemcitabina
	LO1CA Alcaloides de la vinca y análogos	Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina
	LO1CB Derivados de podofilotoxina	Etopósido
	L01CD Taxanos	Docetaxel, Paclitaxel
	LO1CX Otros alcaloides de plantas y productos naturales	Trabectedina
	LO1DB Antraciclinas y productos relacionados	Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitoxantrona, Pixantrona
	LO1DC Otros antibióticos citotóxicos	Bleomicina, Mitomicina
	LO1XA Derivados de platino	Carboplatino, Cisplatino, Oxaliplatino
	L01XB Metilhidrazinas	Procarbazina
	L01XC Anticuerpos monoclonales	Ofatumumab, Panitumumab, Rituximab, Trastuzumab, Trastuzumab emtansina, Ipilimumab, Brentuximab vedotina, Obinutuzumab, Ramucirumab, Nivolumab, Pembrolizumab
	L01XE Inhibidores directos de la protein-quinasa	Dasatinib, Erlotinib, Everolimus, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Vandetanib, Vemurafenib, Axitinib, Ruxolitinib, Crizotinib, Bosutinib, Ponatinib, Dabrafenib, Afatinib, Regorafenib, Ibrutinib, Cabozantinib, Nintedanib, Ceritinib, Lapatinib, Lenvatinib, Trametinib
	LO1XX Otros agentes antineoplásicos	Alitretinoina, Anagrelida, Celecoxib, Pentostatina, Topotecan, Tretinoína

#### INMUNOMODULADORES/clasificación ATC

Subgrupo L04: Inmunosupresores	LO4AA Inmunosupresores selectivos	Abatacept, Eculizumab, Inmunoglobulina Anti Timocítica (Conejo), Natalizumab, Sirolimus, Belatacept, Belimumab, Teriflunomida, Vedolizumab, Apremilast, Alemtuzumab, Micofenólato, Leflunomida, Baracitinib, Tofacitinib
	LO4AB Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa	Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab
	LO4AC Inhibidores de la Interleucina	Anakinra, Basiliximab, Canakinumab, Tocilizumab, Ustekinumab
	LO4AD Inhibidores de la Calcineurina	Ciclosporina, Tacrólimus
	LO4AX Otros inmunosupresores	Azatioprina, Lenalidomida, Pirfenidona, Pomalidomida

\*ATC: acrónimo de Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system

Fuente: Elaborado a partir del listado de principios activos por grupos ATC (OMS) publicada en la AEMPS<sup>131</sup>

## INMUNOMODULADORES/inmunosupresión

#### **BAJO NIVEL**

Corticoides <20 mg prednisona <2 semanas

Corticosterioides inhalados o tópicos

Metotrexato dosis < 0,4 mg/kg/sem

Azatioprina dosis < 3 mg/kg/día

Mercaptopurina dosis < 1,5 mg/kg/día

Tamoxifeno

## INMUNOMODULADORES/inmunosupresión

#### **ALTO NIVEL**

Corticoides >20 mg/día prednisona o equivalente

Quimioterapia oncológica

Quimioterápicos y combinaciones de fármacos inmunosupresores en reumatología

Antagonistas del Factor de Necrosis Tumoral alfa - TNF-α

ACM anti linfocitos B / T

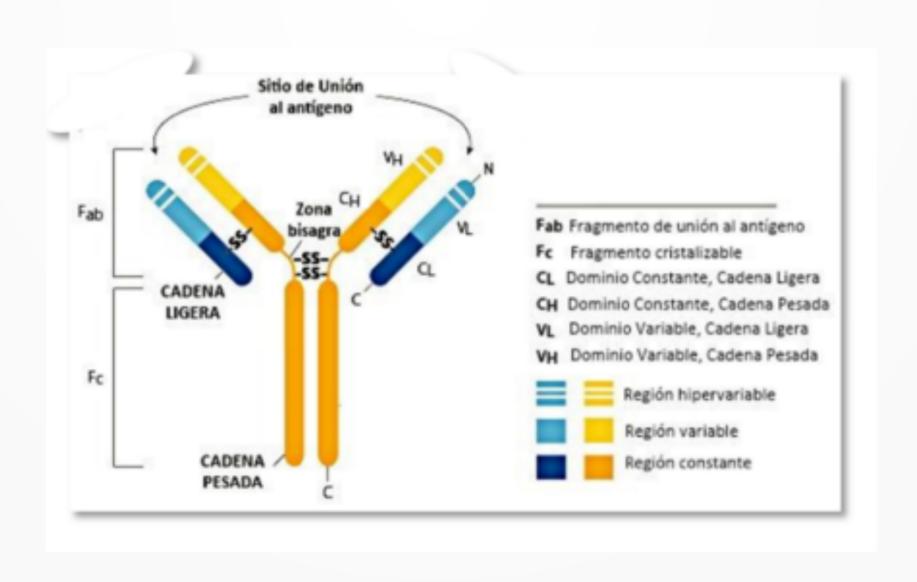
# INMUNOMODULADORES/Corticoides

	Dosis Equiv. mg	Potencia Gluco.	Pot. Mineral	vida Media (hr)	Dosis supr. Eje HH (mg)
Cortisona	25	0.8	0.8	8-12	20-32
Hidrocortisona	20	1.0	1.0	8-12	20-32
Prednisona Prednisolona	5	4	0.8	18-36	7.5
Metilprednisolona	4	5	0.5	18-36	6
Triancinolona	4	5	0	18-36	6
Fludrocortisona	2	10	125	18-36	2.5
Deflazacort	7.5	4	0.5	18-36	9
Dexametasona	0.75	25	0	36-54	1
Betametasona	0.6	30	0	36-54	1

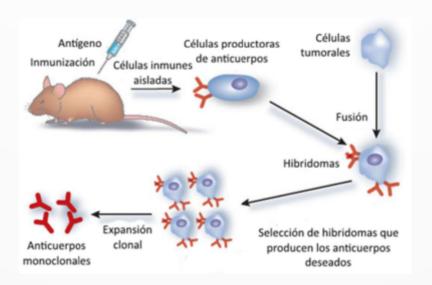
## INMUNOMODULADORES

	Equivalencias esteroides			
Dosis	mg. de	selecciona	~	
Eq	uivalencia en	selecciona	~	
	Calcular	Borrar		
<b>Equivalencia</b> = mg.				
		· ·		

Equivalencias esteroides				
Dosis 20 n	ng. de Pre	ednisona 🗸		
Equivalencia	en Be	tametasona 🗸		
Calc	ular E	Borrar		
Equivalencia=2.4 mg.				



- Son inmunoglobulinas modificadas, diseñadas para actuar frente a dianas específicas.
- 1975 tecnología del hibridoma (Khöler y Milstein)

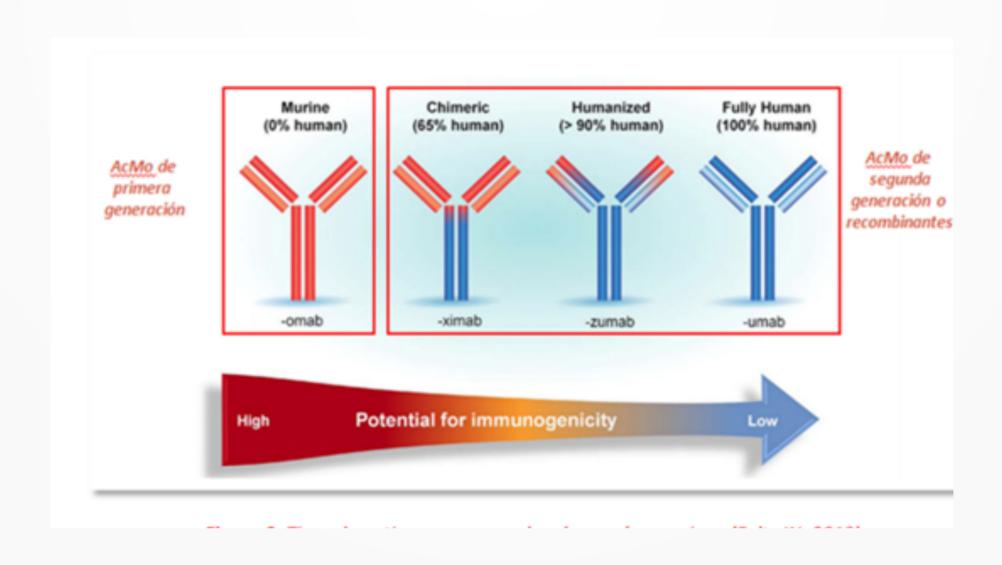


**Murino**: estos están hechos de proteínas de ratón y los nombres de los tratamientos terminan en *-omab* 

**Quimérico**: estas proteínas son una combinación de parte ratón y parte humano y los nombres de los tratamientos terminan en *-ximab* 

**Humanizado**: estos están hechos de pequeñas partes de proteínas de ratón unidas a proteínas humanas y los nombres de los tratamientos terminan en *-zumab* 

**Humano**: estos están hechos de proteínas totalmente humanas y los nombres de los tratamientos terminan en *-umab* 



ATCs MONOCLONALES NO INMUNOSUPRESORES

ATCs MONOCLONALES INMUNOSUPRESORES (ACMI)

# INMUNOMODULADORES ACMnol

Abciximab	Cetuximab	Galcanezumab	Reslizumab
Alirocumab	Denosumab	Idarucizumab	Pembrolizumab
Atezolizumab	Dupilumab	Ipilimumab	Pertuzumab
Avelumab	Durvalumab	Mepolizumab	Panitumumab
Benralizumab	Emicizumab	Nivolumab	Ramucirumab
Bevacizumab	Erenumab	Omalizumab	Ranibizumab
Bezlotoxumab	Evolocumab	Palivizumab	Trastuzumab

Fuente: SAMPSP Guía de vacunación en pacientes tratados con AMC

# INMUNOMODULADORES ACMnol

ALIROCUMAB	Praluent®	Dislipemia mixta
ATEZOLIZUMAB	Tecentriq®	Ca urotelial
AVELUMAB	Bavencio®	Ca células renales
BENRALIZUMAB	Fasenra®	Asma eosinofílico grave
DENOSUMAB	Prolia®	Prevención fracturas en metas
DUPILUMAB	Dupixent®	Dermatitis atópica
EMICIZUMAB	Hemlibra®	Hemofilia A
ERENUMAB	Aimovig®	Migraña
MEPOLIZUMAB	Nucala®	Asma severo
RANIBIZUMAB	Lucentis®	Degeneración macular
RESLIZUMAB	Cinquaero®	Asma eosinofílico
TRASTUZUMAB	Herceptin®	Neo mama

# INMUNOMODULADORES/vacunas

Vacuna	Clasificación microbiológica	Principio activo	Recomendación*
Varicela	Microorganismo vivo atenuado	Virus varicela atenuados, cepa Oka	Contraindicada
Parotiditis, rubéola, sarampión	Microorganismo vivo atenuado	Virus parotiditis atenuados, virus rubéola atenuados, virus sarampión atenuados	Contraindicada
Fiebre amarilla	Microorganismo vivo atenuado	Virus fiebre amarilla, cepa 17D-2004	Contraindicada
Fiebre tifoidea	Microorganismo vivo atenuado	Salmonella typhi atenuados, cepa Ty21a	Contraindicada
	Polisacáridos simples	Salmonella typhi, PSC Vi	Posible
Poliomelitis	Microorganismos inactivados	Poliovirus inactivados 1,2,3	Posible
Gripe	Microorganismos fraccionados	Virus (V) gripe fraccionados	Recomendada
	Subunidades	Ags superficie H y N del v gripal	

# INMUNOMODULADORES/vacunas

Gripe A (H1N1)	Subunidades	Virus gripe Ags superficie	Posible
Haemofilus Influenza B	Conjugada	PRP-TT	Posible
Hepatitis A	Microorganismos inactivados	Virus hepatitis A inactivados	Posible
	Virosomas	Virus hepatitis A inactivados	
Hepatitis B	Recombinante	HBsAg recombinante	Recomendada
Papilomavirus humano (VPH)	Recombinante	Proteínas L1 del VPH	Posible
Meningococo C	Conjugada	PSC de-O-acetilado MC	Posible
Neumococo	Polisacáridos simples	PSC neumococo 23-V	Recomendada
	Conjugada	Sacáridos neumococo-CRM197	
	Coningada	Proteina D PSC neumococos	
Difteria	Toxoide	Toxoide diftérico tipo adulto	Posible
Tétanos	Toxoide	Toxoide tetánico	Posible
Tos ferina	Toxoide	Toxoide pertúsico	Posible

#### INMUNOMODULADORES/intervalos vacunación

Inmunosupresor	Tipo de vacuna	Antes del tratamiento	Durante el tratamiento	Finalizado el tratamiento
Corticoides	Atenuada	4 semanas	Contraindicada	4 semanas
	Inactivada	2 semanas		
Otros inmunosupresores	Atenuada	4 semanas	Contraindicada	3 – 6 meses
	Inactivada	2 semanas		

## Vacunas atenuadas

VACUNA	TIPO DE VACUNA	RECOMENDACIÓN	CONSIDERACIONES
BCG	Atenuada		
Triple vírica	Atenuada	Según T-CD4	Recomendada en VIH asintomáticos seronegativos con T-CD4 >200
Varicela	Atenuada	Según T-CD4	Recomendada en VIH asintomáticos seronegativos con T-CD4 >200
Polio oral	Atenuada		
Herpes Zoster	Atenuada		
Gripe intranasal	Atenuada		
Tifoidea oral	Atenuada		
Fiebre Amarilla	Atenuada	Valorar riesgo	

#### INMUNOMODULADORES/vacunas SE

- Fiebre amarilla
- Fiebre tifoidea/fiebre tifoidea
- Cólera
- Hepatitis A
- Meningitis
- Rabia
- Encefalitis centroeuropea
- Polio
- Encefalitis japonesa

# INMUNOMODULADORES/vacunación

VACUNAS INACTIVADAS

• Es posible la vacunación durante el tratamiento, pero la vacunación podría no ser efectiva. Valorar revacunación tras finalizar el tratamiento

Vacunar <u>4 semanas antes</u> de comenzar el tratamiento

Vacunar entre 4 y 18 semanas tras suspensión del tratamiento

# INMUNOMODULADORES/vacunación

- VACUNAS ATENUADAS
- Al menos 4 semanas antes del comienzo del tto
- En general contraindicadas durante el tratamiento
- Entre 3 6 meses tras el tratamiento
  - · Corticoides 1 mes
  - Atcs anti cells B > 6 meses
- Valorar riesgo/beneficio

#### INMUNOMODULADORES

- Evitar vacunas de microorganismos vivos
- Las vacunas inactivadas son seguras, pero...
- Valorar grado de inmunosupresión
- Respetar periodos PRE y POST tratamiento
- En caso de duda, pedir información al especialista

Agente	Código ATC <sup>1</sup>	Nombre comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	DE <sup>2</sup>	IS3
Abciximab	B01AC13	Reopro*	Glicoproteína Gplb/Illa	Inhibe la agregación plaquetaria	Cardiopatía isquémica, angi- na inestable	No	No
Abatacept	LO4AA24	Orencia*	CD80 y CD86	Modula selectivamente una señal estimuladora necesa- ria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28	AR, AP, AIJ poliarticular	Sí	Sí
Adalimumab	LO4ABO4	Amgevita* Humira* Hyrimoz* Imraldi* Hulio* Idacio*	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio del TNF-alfa	AR, AIJ, EA axial, AP, psoria- sis, psoriasis pediátrica, hi- dradenitis supurativa, EC, EC pediátrica, CU, uveítis.	Sí	Sí
Alemtuzu- mab	LO4AA34	Lemtrada*	CD52	CCDA y la lisis mediada por el complemento tras la unión de la superficie celular a los linfocitos T y B	EMRR con manifestaciones de enfermedad activa	Sí	Sí
Alirocumab	C10AX14	Praluent*	PCSK9	Inhibe la unión de la PCSK9 al receptor LDL hepático aumentando el número de receptores LDL disponibles, reduciendo así los niveles de LDL-C	Hipercolesterolemia pri- maria, dislipidemia mixta, enfermedad cardiovascular aterosclerótica.	Sí	No
Anakinra	L04AC03	Kineret*	Receptor tipo 1 de la IL-1 (IL- 1RI)	Neutraliza la actividad biológica de la IL-1α y la IL-1β al inhibir de forma competitiva su unión al receptor de tipo I de la IL-1 (IL-1RI)	AR, síndromes periódicos asociados a la criopirina, enfermedad de Still	Sí	Sí
Atezolizu- mab	L01XC32	Tecentriq*	PD-L1	Reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral sin inducir la CCDA	Carcinoma urotelial local- mente avanzado o metas- tásico, CPNM o cáncer de mama triple negative	Sí	No <sup>4</sup>
Avelumab	LOIXC31	Bavencio*	PD-L1	Reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral mediada por linfocitos T CD8 + citotóxicos. Lisis direc- ta de células tumorales por CCDA mediada por linfoci- tos Natural Kille" (NK).	Carcinoma de células de Merkel metastásico y carci- noma de células renales	Sí	No
Basiliximab	L04AC02	Simulect*	Receptor de IL-2 (CD25).	Inhibe la proliferación de los linfocitos T	Profilaxis del rechazo agudo en el trasplante renal alogé- nico de novo	Sí	Sí
Belimumab	L04AA26	Benlysta*	BLyS	Inhibe el BLyS	Lupus eritematoso sistémico activo	Sí	Sí

Agente	IS <sup>1</sup>	Tiempo de vida media (t <sub>1/2</sub> )²	Hepatotoxicidad	Recomendaciones sobre vacunación en ficha técnica <sup>3</sup>
Natalizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =16 días	Lesiones hepáticas (frecuencia desco- nocida)	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas (no hay pruebas de seguridad). Un pequeño estudio de 60 pacientes no mostró dife- rencias en la respuesta humoral al toxoide diftérico en comparación con los pacientes no tratados <sup>(33)</sup>
Obinutuzumab	Grave	t <sub>1/2</sub> =26-36 días	Reactivación del VHB (frecuencia des- conocida)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento o hasta que los linfocitos B se hayan recuperado para las vacunas vivas
Ocrelizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =26 días	Reactivación del VHB (frecuencia des- conocida)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento o hasta que los linfocitos B se hayan recuperado para las vacunas vivas. Hay pruebas de una buena respuesta a la inmunización contra la gripe, el neumococo-23 [34] y el toxoide diftérico <sup>(5)</sup> . Se recomienda la vacuna contra la gripe durante el tratamiento con ocrelizumab. Se recomien- da la vacunación al menos 6 semanas antes de iniciar el tratamiento
Polatuzumab- vedotin	Grave	t <sub>1/2</sub> =12 días	EEH (frecuente). Daño hepatocelular (frecuencia desconocida).	Las vacunas vivas no deben administrarse
Risankizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =28-29 días	•	Se recomienda la vacunación antes del tratamiento. No se recomien- dan las vacunas vivas durante el tratamiento, y si es necesario, 4 semanas antes o 21 semanas después del tratamiento
Rituximab	Grave	t <sub>1/2</sub> =22-32 días (VIV), 30 días (VSC)	Reactivación del VHB (común)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento o hasta que los linfocitos B se hayan recuperado para las vacunas vivas. La inmu- nización con vacunas inactivadas puede ser menor según <sup>(35-37)</sup> . La vacunación con virus inactivados durante el tratamiento debe com- pletarse al menos 4 semanas antes del siguiente ciclo
Sarilumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =21 días	EEH (frecuente)	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. Se recomienda la vacunación antes del inicio del tratamiento
Secukinumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =27 días	•	La vacunación es posible durante el tratamiento. No se recomiendan las vacunas de por vida. No se suprime la respuesta de inmunidad humoral a las vacunas antimeningocócica y antigripal
Siltuximab	Grave	t <sub>1/2</sub> =16 días	Reactivación del VHB (frecuencia des- conocida)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento de las vacu- nas vivas
Tildrakizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =23 días	•	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento para las va- cunas vivas y, si es necesario, 4 semanas antes o 17 semanas después del tratamiento
Tocilizumab	Moderada	t <sub>1/2</sub> =8-14 días (VIV), 13 días (VSC)	EEH y bilirrubina (frecuente). Daño hepático, ictericia, hepatitis (poco fre- cuente). Insuficiencia hepática (muy rara).	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. Se recomienda la vacunación antes de iniciar el tratamiento. En un ensayo clínico <sup>(38)</sup> , se demostró una respuesta adecuada a la vacuna contra el neumo- coco-23 y el toxoide tetánico. También se ha informado de una res- puesta adecuada a la vacuna contra la gripe <sup>(39)</sup> .

# Guía de vacunación en pacientes tratados con anticuerpos monoclonales:

una revisión actualizada

