The background of the page is light green and features several stylized virus icons. These icons are circular with a textured surface and several protruding spikes or tentacles. They are scattered across the page, with some appearing larger and more prominent than others. A large, faint virus icon is centered behind the white text box.

**Guía de vacunación
en pacientes tratados
con anticuerpos monoclonales:**
una revisión actualizada



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. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fragmentos de esta obra.

© 2022 ERGON (Edición digital)
C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)
C/ Berruguete 50. 08035 Barcelona

ISBN: 978-84-18576-92-8





Autores

MARIO RIVERA IZQUIERDO
MARÍA DEL CARMEN VALERO UBIERNA
PELAYO NIETO GÓMEZ
MARÍA DOLORES MARTÍNEZ BELLÓN
NICOLÁS FRANCISCO FERNÁNDEZ MARTÍNEZ
JOSÉ LUIS BARRANCO QUINTANA

*Servicios de Medicina Preventiva y Salud Pública del
Hospital Universitario San Cecilio de la UGC
provincial PPV de Granada
y del Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba).
Servicio de Farmacia Hospitalaria del
Hospital Universitario San Cecilio (Granada).*

Fecha de actualización: 15 de diciembre de 2021.

Guía actualizada basada en el estudio:

*Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MDC, Nieto-Gómez P,
Martínez-Bellón MD, Fernández-Martínez NF,
Barranco-Quintana JL. Vaccination in patients under monoclonal anti-
body treatment: an updated comprehensive review. Expert Rev Vaccines.
2020;19(8):727-744. doi: 10.1080/14760584.2020.*





Sumario

Resumen

Puntos clave de la guía

1. Introducción

2. ACMs terapéuticos actuales

3. Recomendaciones de vacunación en pacientes tratados con ACMs

4. Temas de debate en la actualidad

5. Futuras líneas de investigación

6. Conclusiones

7. Referencias

Anexo 1

Anexo 2

Anexo 3

Anexo 4

Anexo 5



Resumen

Los anticuerpos monoclonales (ACM) se han convertido en una fuente creciente de tratamientos biológicos. Los clínicos deben hacer un esfuerzo para actualizar su conocimiento respecto a los mecanismos de acción, indicaciones y efectos adversos de estas terapias novedosas. En este sentido, muchas de ellas poseen efecto inmunosupresor y, por lo tanto, se recomienda su vacunación. Las decisiones sobre vacunación para estos pacientes, actualmente, están basadas en recomendaciones de expertos y no han sido actualizadas en los últimos años. Las recomendaciones específicas sobre vacunación para cada ACM particular no han sido abordadas en la literatura científica actual. El objetivo de esta revisión fue recoger todos los ACMs terapéuticos aprobados hasta el 1 de diciembre de 2021 y, basándonos en recomendaciones previas y las características farmacológicas de cada uno, proponer una guía actualizada con recomendaciones sobre vacunación. Las únicas recomendaciones consistentes en la literatura fueron las referidas a vacunación frente a gripe, neumococo (secuencial) y hepatitis B en pacientes con serología negativa. La vacuna frente a hepatitis A se recomendó para ACMs con especial hepatotoxicidad. Se procedió a revisar y discutir otras posibles vacunas. Además, se detectaron numerosos ACMs con características no inmunosupresoras y, por tanto, no es necesario vacunar a los pacientes que reciben dichos tratamientos. Esta revisión puede servir como punto de partida para la recopilación de recomendaciones de vacunación, así como de guía para las consultas de Medicina Preventiva de Andalucía.



Puntos clave de la guía

- 1** Se recogen y describen en detalle los ACMS que están actualmente disponibles. Hasta la fecha, se han identificado 72 ACMS, de los cuales 39 son inmunosupresores (ACMI).
- 2** Se analizan las características de los ACMI para realizar recomendaciones sobre vacunación. Todos los ACMI se consideran como fármacos potencialmente capaces de generar inmunosupresión moderada a grave.
- 3** Se facilita un listado de ACM que no tienen características inmunosupresoras. Estas terapias no requieren vacunación, salvo que sean complementadas con terapia coadyuvante inmunosupresora.
- 4** Se presenta de manera práctica una guía de recomendaciones de vacunación para cada fármaco. La vacunación frente a gripe, neumococo y hepatitis B para pacientes con serología negativa son las únicas recomendaciones consistentes.
- 5** La vacunación frente a hepatitis A debería ser incluida para los ACMI que presentan reacciones adversas hepatotóxicas. Otras vacunas no incluidas en esta revisión deberían ser también consideradas para pacientes y situaciones específicas.
- 6** Se discuten las actuales recomendaciones sobre vacunación, así como los estudios disponibles sobre inmunogenicidad relativa a los ACMI. Sigue existiendo controversia en numerosas cuestiones, por lo que se necesitan más estudios en el futuro que aborden dichos retos.

Introducción

En los últimos veinte años se ha producido una revolución terapéutica debido a la creciente introducción de anticuerpos monoclonales (ACM), a menudo denominados biológicos, junto con otras proteínas (traps) con una enorme especificidad de diana⁽¹⁾. Estas terapias han mejorado notablemente los resultados de las enfermedades inflamatorias crónicas y el cáncer, entre otras muchas enfermedades. Por ejemplo, los ACMs terapéuticos han demostrado su eficacia en enfermedades gastrointestinales⁽²⁾, especialmente en la enfermedad inflamatoria intestinal⁽³⁾, en enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide⁽⁴⁾ o la psoriasis⁽⁵⁾, y en una gran variedad de cánceres⁽⁶⁾. Además, cada vez se proponen más enfoques terapéuticos para los ACMs⁽⁷⁾, tal como se ha demostrado para la COVID-19^(8,9).

Los ACMs terapéuticos suelen ser de isotipo γ -inmunoglobulina (o IgG) (Fig.a 1). Cada cadena pesada y cada cadena ligera contienen regiones hipervariables (Fab) que coinciden específicamente con el sitio de unión del antígeno, y un fragmento cristalizante (Fc) responsable de las funciones efectoras⁽¹⁰⁾. Aunque la respuesta inmunitaria a los antígenos suele ser de naturaleza policlonal, Köhler y Milstein (Universidad de Cambridge) fueron los primeros en describir la producción in vitro de ACMs murinos a partir de hibridomas⁽¹¹⁾. Inicialmente, éstos eran inmunógenos en humanos y, por tanto, no eran adecuados para la terapia crónica. Esta limitación se resolvió utilizando la biología molecular y la ingeniería de proteínas para crear ACMs más parecidos a los humanos y con poca inmunogenicidad⁽¹⁾. Algunos ejemplos de estos avances fueron la “quimerización”⁽¹²⁾, la “humanización”⁽¹³⁾ y, más recientemente, los anticuerpos totalmente humanos⁽¹⁴⁾. Con el fin de homogeneizar la nomenclatura de los agentes biológicos, se acordaron normas internacionales para denominar los nuevos fármacos terapéuticos (Tabla I).

En resumen, los nombres de los ACMs comienzan con un prefijo variable que distingue a los distintos fármacos y no se ajusta a ningún criterio específico. Ello se debe a que estos prefijos son únicos y elegidos libremente por los productores. A continuación, se añade una consonante para indicar el tipo de diana terapéutica, a menos que el origen de la especie comience con una consonante, en cuyo caso el tipo de diana terapéutica incluye también una vocal tras la consonante. A continuación, se añade un interfijo para designar la especie fuente. Todos los ACMs terminan con el sufijo -mab (anticuerpo monoclonal, por sus siglas en inglés monoclonal antibody). Otros sufijos posibles de los biológicos son -pab (anticuerpo policlonal), -cept (proteína de fusión), -kinra (antagonista del receptor de interleucina) o -kin (sustancia similar a la interleucina). En la Figura 1 se muestran ejemplos de esta nomenclatura para ACMs de uso frecuente.



TABLA 1. Nomenclatura de los agentes biológicos

Variable	Diana			Fuente (especie)		Sufijo	
	Prefijo	Antiguo	Nuevo	Significado			
	-anibi-	-		Inhibidor de la angiogénesis	-a-	Rata	-mab
	-ba(c)-	-b(a)-		Bacteria	-e-	Hámster	-pab
	-	-am(i)-		Proteína amiloide	-i-	Primate	-cept
	-ci(r)-	-c(i)-		Sistema cardiovascular	-o-	Ratón	-kinra
	-fung-	-f(u)-		Fúngico (hongos)	-u-	Humano	-kin
	-gr(o)-	-gr(o)-		Factor de crecimiento	-xi-	Quimérico (humano/ otra especie)	
	-ki(n)-	-k(i)-		Interleuquina	-zu-	Humanizado	
	-les-	-		Lesiones inflamatorias	-vet-	Uso veterinario	
	-li(m)-	-l(i)-		Sistema inmunitario	-xizu-	Híbrido quimérico / humanizado	
	-mul-	-		Sistema musculoesquelético	-axo-	Híbrido rata/ratón	
	-ne(u)(r)-	-n(e)-		Sistema nervioso			
	-os-	-s(o)-		Óseo			
	-toxa-	-tox(a)-		Toxina			
	-co(l)-			Tumor de colon			
	-go(t)-			Tumor testicular			
	-go(v)-			Tumor ovárico			
	-ma(r)-	-t(u)-		Tumor de mama			
	-me(l)-			Melanoma			
	-pr(o)-			Tumor de próstata			
	-tu(m)-			Tumor de otro origen			
	-vi(r)-	-v(i)-		Virus			

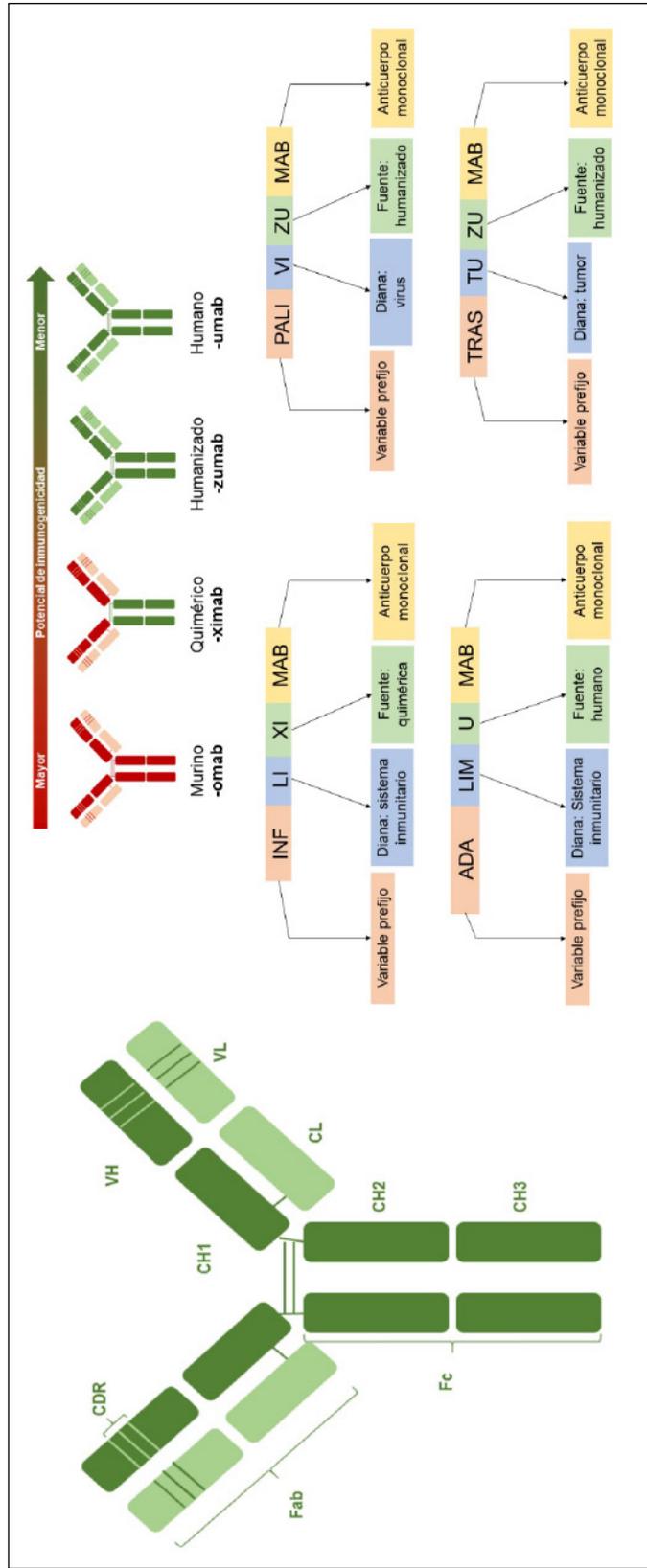


FIGURA 1. Estructura general de un anticuerpo (inmunoglobulina). Ejemplos de nomenclatura de los ACMs.

Los anticuerpos están compuestos por pares de cadenas pesadas (H) y ligeras (L) conectadas por enlaces disulfuro. En las cadenas pesadas están presentes tres dominios constantes (CH1, CH2 y CH3) y un dominio variable (VH). En las cadenas ligeras, sólo están presentes un dominio constante (CL) y uno variable (VL). En las moléculas IgG (la mayoría de los ACMs), el anticuerpo también puede dividirse en una región de unión al antígeno (Fab) y una región cristalizante (Fc). En los dominios variables se encuentran las regiones hipervariables, también denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), la parte de los ACMs que se une directamente al antígeno. Se presentan varios ejemplos de nomenclatura de ACMs de uso frecuente.

ACMs terapéuticos actuales

La creciente aceptación de los anticuerpos monoclonales terapéuticos hace necesario que los clínicos dispongan de una lista regularmente actualizada de los ACMs, su mecanismo de acción, sus indicaciones y sus principales características. Estos datos se muestran en el Anexo 1 para todos los ACMs aprobados hasta el 1 de enero de 2020, según la Agencia Europea del Medicamento⁽¹⁵⁾ y la Plataforma Industrial de Tecnología Celular Animal⁽¹⁶⁾. Se identificaron un total de 72 fármacos terapéuticos (69 ACMs y 3 traps de uso muy frecuente).

De acuerdo con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁽¹⁷⁾, los ACMs también se clasificaron por grupos químicos terapéuticos anatómicos (ATC).

2.1. Efecto inmunosupresor de los ACMs

Los ACMs pueden tener un efecto inmunosupresor. Como se ha documentado sistemáticamente en los últimos veinte años, los tratamientos biológicos como el infliximab aumentan el riesgo de infecciones respiratorias y urinarias⁽¹⁸⁾. En 2007, Curtis JR et al. diseñaron un estudio de cohortes retrospectivo que demostró que los ACMs anti-TNF α aumentaban el riesgo de hospitalización por infección bacteriana grave⁽¹⁹⁾. Los resultados de seguridad de los ensayos clínicos y los planes de minimización del riesgo de procesos infecciosos pueden consultarse en los Informes Públicos Europeos de Evaluación (EPAR) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)⁽¹⁵⁾. Estos potenciales efectos adversos obligan a los pacientes que inician un tratamiento con ACM inmunosupresor (ACMI) a acudir a una consulta de vacunación para prevenir posibles infecciones.

Sin embargo, en muchos casos, los clínicos asumen que todos los ACMs tienen propiedades inmunosupresoras y, por tanto, se produce un sobreuso irracional de las vacunas. Como se presenta en el Anexo 1, no todos los ACMs tienen estos efectos y, por tanto, no es necesario vacunar a estos pacientes como parte de un grupo de riesgo. No obstante, es importante tener en cuenta la enfermedad de dichos pacientes y otros tratamientos que puedan tener efectos inmunosupresores antes de considerar la vacunación óptima para cada individuo. Los EPARs son documentos públicos emitidos por la EMA una vez autorizada la comercialización de un medicamento. Se realizó una búsqueda de los ACMs actualmente autorizados por la EMA, y se detectaron 39 fármacos inmunosupresores (36



ACMIs y 3 traps de uso frecuente), que representan el 52,2% de todos los ACMs identificados.

Para dar las recomendaciones correctas de vacunación, es fundamental conocer si estos fármacos tienen efectos de hepatotoxicidad y la vida media de cada uno de ellos. Esta información y otras recomendaciones incluidas en sus fichas técnicas se presentan en el Anexo 2.

Recomendaciones de vacunación en pacientes tratados con ACMs

3.1. Evidencia actual disponible

En 2018, el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Gobierno de España publicó un documento sobre vacunación para grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones⁽²⁰⁾. Desde entonces, los procedimientos de vacunación para pacientes de riesgo en los servicios de Medicina Preventiva y Salud Pública en España se basan en este documento para decidir las vacunas y los periodos de tiempo indicados para los pacientes en tratamiento con ACMs. Sin embargo, desde la publicación de este documento, el número de ACMs disponibles ha aumentado de forma espectacular y, por tanto, no existen recomendaciones sobre varios fármacos.

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC)^(21,22), se dispone de información actualizada sobre la vacunación del paciente inmunocomprometido, pero todavía no hay ningún informe que aborde la vacunación de los pacientes en tratamiento con ACMs. Esto plantea la necesidad de una actualización.

Además, es evidente la falta de trabajos que analicen de forma rigurosa la eficacia de la vacunación en diferentes periodos según cada ACM y la gran mayoría de las recomendaciones actuales se basan en la opinión de expertos. De hecho, la opinión de los expertos representa la principal fuente de los documentos oficiales sobre los ACMs y vacunación⁽²⁰⁻²⁴⁾. Hasta donde sabemos, la única revisión sistemática recientemente publicada sobre la vacunación de pacientes adultos bajo tratamiento inmunosuprimido⁽²⁵⁾ sólo incluía guías clínicas para la vacunación. Los autores concluyeron que, en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes y psoriasis, se recomendaba la vacunación contra la gripe y la neumocócica secuencial (N-13 antes de N-23). El resto de las vacunas inactivadas sólo se aconsejaban en situaciones específicas de alto riesgo, y las vacunas vivas atenuadas estaban generalmente contraindicadas.

Las recomendaciones basadas en ensayos clínicos sobre la inmunogenicidad de las vacunas en pacientes bajo tratamiento inmunosupresor son muy escasas. En general, estos estudios analizan sólo una enfermedad autoinmune (a menudo enfermedades reumatológicas) y el uso de una vacuna concreta (generalmente la vacuna neumocócica conjugada 13-valente) en una población de bajo tamaño muestral y muy específica. Estos estudios muestran datos variables en cuanto a la



inmunogenicidad en los primeros meses tras el tratamiento con ACMI anti-TNF α y una franca disminución de la respuesta vacunal bajo tratamiento con rituximab⁽²⁶⁻³⁰⁾. Nuestra revisión pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios de este tipo, no sólo para las vacunas neumocócicas o los ACMI anti-TNF α , sino para todos los fármacos y vacunas actuales disponibles. Aunque en este tipo de estudios no se evalúa la inmunidad cruzada, ya que se centran exclusivamente en la protección directa, los estudios que analizan rigurosamente la inmunogenicidad producida en el intervalo de tiempo de vacunación más adecuado para cada fármaco y patología deberían guiar las futuras recomendaciones actualmente avaladas por la opinión de los expertos.

3.2. Recomendaciones sobre cada tipo de vacuna

Las recomendaciones sobre la vacunación dependen tanto del grado de inmunosupresión del tratamiento como del tipo de vacuna. El Anexo 2 muestra diferentes grados de inmunosupresión, pero en la práctica se considera que todos los ACMI producen, al menos, un nivel de inmunosupresión entre moderado y alto, independientemente de su mecanismo de acción. En el Anexo 2 también se presentan las recomendaciones de uso de cada ACMI, basadas en las correspondientes fichas técnicas recogidas por la Agencia Europea del Medicamento⁽¹⁵⁾, así como en los estudios de inmunogenicidad publicados y en la respuesta a la vacunación de cada fármaco⁽³¹⁻⁴¹⁾. En cuanto al tipo de vacuna, se ofrecen recomendaciones diferentes para las vacunas vivas atenuadas y las inactivadas.

3.2.1. Vacunas vivas atenuadas

Las vacunas vivas atenuadas están generalmente contraindicadas durante el tratamiento con ACMI. No obstante, si el inicio del tratamiento no es urgente, es aconsejable asegurar la inmunidad contra el sarampión, la rubéola, la parotiditis y la varicela antes del tratamiento, asegurando una vacunación previa adecuada o marcadores serológicos cuando sea necesario. Las vacunas vivas atenuadas no deben administrarse durante las 4 semanas previas al inicio del tratamiento con ACMI. El tiempo de espera para la vacunación tras el final del tratamiento dependerá del tipo de ACMI (Anexo 3). Según las guías clínicas de distintos ámbitos⁽⁴²⁻⁴⁵⁾, es necesario esperar 3-6 meses antes de la vacunación tras el tratamiento con anti-TNF α (adalimumab, infliximab, etc.) o anti-interleuquina (ustekinumab, guselkumab, etc.), y 12 meses tras ACMI dirigidos a receptores de linfocitos B (rituximab, ocrelizumab, etc.).



3.2.2. Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas no están contraindicadas, aunque su eficacia puede ser mínima si no se siguen los tiempos de vacunación recomendados. En términos generales, para obtener una respuesta óptima, se recomienda la vacunación 2 semanas antes del inicio del tratamiento con ACMI⁽⁴⁶⁾. Si esto no es posible, y la vacunación debe realizarse durante el tratamiento con ACMI, es necesario tener en cuenta la dosis del fármaco e intentar vacunar unos días antes de la siguiente dosis de ACMI. En estos casos, debe valorarse la revacunación tras el final del tratamiento. En cuanto a la vacunación tras el tratamiento con ACMI, se recomienda un intervalo de 3 meses.

Las recomendaciones prácticas óptimas se resumen en el Anexo 3, según el mecanismo de acción de cada ACMI, el tiempo necesario para eliminar el fármaco (al menos 5 tiempos de vida media) y las recomendaciones previas basadas en la opinión de expertos.

3.2.3. Tiempos óptimos de vacunación

Como se ha descrito anteriormente, sólo los anticuerpos inmunosupresores (ACMI) requieren vacunación específica. La dificultad radica en elegir correctamente el momento y la vacuna para cada paciente, en función de su enfermedad y de los ACMI. Hasta la fecha, no hay estudios que indiquen con precisión la eficacia de las diferentes pautas temporales y los datos recientes muestran una gran heterogeneidad en los resultados⁽²⁵⁾. La vacunación debe administrarse, si es posible, antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, como se recomienda sistemáticamente⁽²⁰⁾. Sin embargo, la vacunación no debe retrasar el tratamiento si éste es esencial⁽⁴⁶⁾.

En resumen, las recomendaciones sobre los periodos óptimos de vacunación dependen del inicio del tratamiento con el ACMI. Por lo tanto, si la vacunación puede administrarse antes del tratamiento, los tiempos recomendados son de al menos 2-4 semanas desde la administración de las vacunas inactivadas (dependiendo del ACMI) o de 4 semanas desde la administración de las vacunas vivas atenuadas (6 semanas para el alemtuzumab). Cuando la vacunación se administra durante el tratamiento, hay que tener en cuenta la posología de los ACMI y procurar vacunar unos días antes de la siguiente administración. No obstante, si la vacunación se realiza tras el final del tratamiento, los tiempos recomendados son de 5 tiempos de semivida o de 4 semanas a 6 meses (según el ACMI) en el caso de las vacunas inactivadas, y de 5 tiempos de semivida o de 12 semanas a 12 meses (según el ACMI) en el caso de las vacunas vivas atenuadas (Anexo 3). Estos tiempos son más largos para los ACMI de alto grado de inmunosupresión, como los anti-CD20



(rituximab, ocrelizumab). En estos casos, serán necesarios 12 meses entre el final del tratamiento y la vacunación.

En cualquier caso, la evaluación de los tiempos de vacunación debe ser individualizada, y deben considerarse los riesgos y beneficios. Las indicaciones de vacunación dependen tanto de los efectos inmunosupresores de los ACMs, que implican un riesgo de infecciones futuras, como de las enfermedades subyacentes que requieren tratamiento con ACMs. Varias circunstancias pueden implicar una disminución de los tiempos recomendados, como los viajes de riesgo o el tratamiento inmunosupresor crónico.

3.4. Recomendaciones específicas de vacunación

3.4.1. Vacunación antigripal

Las vacunas antigripales (sin contar con la vacuna antigripal viva atenuada) son seguras en pacientes sometidos a tratamiento con ACMs⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, la insuficiencia de datos de poblaciones vulnerables (como los pacientes clínicamente inestables con enfermedades inflamatorias sometidos a tratamientos biológicos a largo plazo) puede seguir suscitando algunas dudas sobre la calidad de las pruebas disponibles. Un calendario preciso con intervalos de tiempo adecuados entre el tratamiento con ACMs y la vacuna antigripal puede ser la clave para una mejor respuesta, cambiando la inmunogenicidad del 25% al 80% en el caso del rituximab⁽⁴⁹⁾.

Aunque la inmunogenicidad de la vacuna antigripal es menor que la de otras vacunas, se ha demostrado que es eficaz para reducir la enfermedad grave en pacientes inmunodeprimidos. Este efecto protector varía mucho en función de la población de riesgo y de la vacuna administrada. En los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas, la eficacia alcanza el 50% en el mejor de los casos⁽⁵⁰⁾, con resultados prometedores para la vacuna adyuvada MF59⁽⁵¹⁾. Se han descrito resultados similares tanto para la vacuna estándar como para la adyuvada en receptores de trasplantes de órganos sólidos, siendo el trasplante de pulmón el que presenta una menor eficacia⁽⁵²⁾. En este grupo, la estrategia de doble dosis se asoció a una mejor respuesta inmunitaria⁽⁵³⁾. En cuanto a las enfermedades inflamatorias, lamentablemente las tasas de seroprotección son menores para ciertas cepas de la gripe en pacientes sometidos a tratamientos biológicos para la artritis reumatoide⁽⁵⁴⁾, la enfermedad inflamatoria intestinal y el lupus eritematoso sistémico.

Debido a su eficacia subóptima, los familiares y los profesionales sanitarios implicados en el cuidado de estas poblaciones también deberían vacunarse durante



las temporadas de gripe. Una revisión sistemática de la vacunación antigripal en personas inmunodeprimidas mostró que la vacuna era segura y parecía disminuir las probabilidades de padecer una enfermedad similar a la gripe⁽⁵⁵⁾. Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación contra la gripe (vacuna inactivada) anual de todos los pacientes en tratamiento con ACMI.

3.4.2. Vacunación antineumocócica

La vacunación antineumocócica también se recomienda sistemáticamente para todos los pacientes inmunodeprimidos^(20,21). La estrategia de vacunación neumocócica secuencial en adultos ha demostrado que genera anticuerpos durante al menos un año, según un ensayo clínico reciente⁽⁵⁶⁾.

Las vacunas antineumocócicas son seguras⁽⁵⁷⁾ y eficaces en pacientes tratados con ACMI, pero su efecto puede verse comprometido si se administran en pacientes con un alto nivel de inmunosupresión. Esto se ha demostrado principalmente en el contexto de la artritis reumatoide cuando se trata con rituximab (reduciendo la respuesta inmunológica del 90% al 25%), pero no con fármacos anti-TNF- α , CTLA-4 o anti-IL-6^(27,58,59). Asimismo, los anti-TNF- α para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal se han asociado a una tasa de respuesta reducida (60%)⁽⁶⁰⁾. Todavía son escasas las pruebas sólidas sobre el deterioro de la inmunogenicidad en pacientes sometidos a otros tratamientos biológicos, aunque se ha informado de que nuevos ACMI como el belimumab producen una respuesta serológica adecuada en pacientes con enfermedades autoinmunes⁽⁶¹⁾. En cada caso, las vacunas antineumocócica y antigripal deben complementarse según el perfil de inmunosupresión del ACMI, como se presenta en el Anexo 4. Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación antineumocócica de todos los pacientes en tratamiento con ACMI.

3.4.3. Vacunación meningocócica

Para los pacientes con asplenia funcional o anatómica⁽²¹⁾, y déficit en las vías del complemento (es decir, pacientes bajo tratamiento con eculizumab), será necesario incluir la vacuna meningocócica ACWY (serie de 2 dosis, con un intervalo mínimo de 4 semanas entre ambas) y la vacuna meningocócica B (serie de 2 dosis, con un intervalo mínimo de 4 semanas). Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación meningocócica de los pacientes bajo tratamiento con eculizumab.



3.4.4. Vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo B

Al igual que con las vacunas meningocócicas, para los pacientes con asplenia funcional o anatómica⁽²¹⁾, y con déficit en las vías del complemento (es decir, los pacientes bajo tratamiento con eculizumab), será necesario incluir también la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo B (dosis única).

La vacuna contra el *Haemophilus influenzae* tipo B también se recomienda para los pacientes sometidos a quimioterapia por neoplasias malignas⁽²¹⁾, y también puede recomendarse para los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento inmunosupresor, según el STIKO (Comité Permanente del Estado de Sajonia)⁽²³⁾.

Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo B de los pacientes bajo tratamiento con eculizumab.

3.4.5. Vacunación frente a hepatitis B

Las vacunas contra la hepatitis B se encuentran entre las más seguras en la población general⁽⁶²⁻⁶⁴⁾, incluso en pacientes tratados con terapia biológica⁽⁶⁵⁾. Se ha demostrado su eficacia en determinados grupos de riesgo, como los pacientes sometidos a terapia antineoplásica⁽⁶⁶⁾. Sin embargo, es notablemente inferior en aquellos con enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad hepática crónica, artritis reumatoide y, especialmente, en los receptores de trasplantes, en los que la eficacia dista mucho del 50%^(65,67). En cuanto a la pauta de vacunación, se han sugerido varios enfoques, con disparidades tanto en la dosis administrada (20 mcg frente a 40 mcg) como en los intervalos de tiempo entre las dosis (convencional consistente en 3-4 dosis a lo largo de 6 meses frente a acelerada consistente en 3-4 dosis a lo largo de 4 meses). Debido a la respuesta inmunitaria subóptima encontrada en los pacientes sometidos a tratamientos biológicos, algunos autores han propuesto regímenes de vacunación basados en las vacunas de 40 mcg para los receptores de trasplantes de órganos hepáticos^(68,69). No obstante, podrían preferirse las vacunas con adyuvante, ya que, cuando se administran, la vacunación de refuerzo ha demostrado que restablece la inmunidad si los anticuerpos disminuyen⁽⁷⁰⁾.

Esto supondría una valiosa ventaja: evitar el dilema de cómo tratar a los que no responden. La revacunación se considera el mejor curso de acción, pero completar una segunda serie de vacunas de 3 dosis podría ser insuficiente^(71, 72). Entre las nuevas estrategias se encuentran las vías de administración alternativas (por ejemplo, la intradérmica), la inmunoestimulación con agentes receptores tipo Toll y el uso de nuevos adyuvantes, superiores al alumbre en términos de inmunogenicidad.



La inmunosupresión producida por los ACMI predispone a un peor pronóstico de la infección, por lo que se recomienda la vacunación en exposiciones de alto riesgo (conductas sexuales de riesgo, uso de drogas parenterales, contacto de riesgo con portadores de AgHBs, infección por VIH, personal sanitario con riesgo laboral o trasplante)⁽⁷³⁻⁷⁶⁾, y especialmente en pacientes bajo tratamiento con ACMI hepatotóxicos.

También se recomienda para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo terapia inmunosupresora⁽²⁵⁾, para pacientes con esclerosis múltiple bajo tratamientos con alemtuzumab u ocrelizumab⁽⁷⁷⁾ y también puede ser importante para pacientes con enfermedades reumáticas crónicas antes de iniciar regímenes inmunosupresores⁽⁷⁸⁾. En resumen, la vacuna contra la hepatitis B parece estar recomendada para la mayoría de los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor en ausencia de una serología adecuada. Por lo tanto, es necesario conocer el estado serológico antes del tratamiento (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs) y determinar la respuesta inmunitaria después de la vacunación, ya que la inmunidad frente al virus HB puede perderse en pacientes gravemente inmunodeprimidos (por ejemplo, pacientes en diálisis).

Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación contra la hepatitis B de todos los pacientes en tratamiento con imAb (independientemente de la hepatotoxicidad) y con serología desconocida o negativa.

3.4.6. Vacunación frente a hepatitis A

La vacunación contra la hepatitis A sería razonable en los grupos de riesgo⁽²⁰⁾, especialmente en los que están bajo tratamiento con ACMI hepatotóxicos⁽⁷⁹⁾. El Anexo 4 muestra los ACMI en los que se ha descrito un mayor riesgo de reactivación de la hepatitis B (daratumumab, obinutuzumab, ocrelizumab, rituximab y siltuximab), y los que producen frecuentemente elevación de enzimas hepáticas o inflamación hepática (adalimumab, alemtuzumab, blinatumomab, brentuximab-vedotin, certolizumab-pegol, daclizumab, efalizumab, gemtuzumab-ozogamicin, golimumab, infliximab, inotuzumab-ozogamicin, natalizumab, polatuzumab-vedotin, sarilumab, tocilizumab, trastuzumab-emtasine). También puede recomendarse en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento inmunosupresor^(16,25).

A pesar de las recomendaciones de algunos expertos⁽⁸⁰⁾, no hay pruebas suficientes que respalden la indicación de un refuerzo tras completar la serie de vacunación primaria de 2 dosis. Los pacientes sometidos a tratamientos biológicos u otra terapia inmunosupresora que hayan estado expuestos al virus de la hepatitis A deben recibir inmunoglobulina humana además de la vacuna⁽⁸¹⁾.



El seguimiento de la respuesta inmunitaria después de la vacunación, evaluada mediante títulos de anticuerpos específicos, es de suma importancia. Al igual que en el caso de las vacunas contra la hepatitis B, este seguimiento debe realizarse uno o dos meses después de la finalización de la serie de vacunación.

De acuerdo con nuestra búsqueda bibliográfica, se recomienda la vacunación contra la hepatitis A de todos los pacientes del grupo de riesgo en tratamiento con ACMIs hepatotóxicos y con serología desconocida o negativa.

3.4.7. Vacunación contra el virus del papiloma humano

Según la National Psoriasis Foundation (NPF)⁽⁸²⁾, el American College of Rheumatology (ACR)⁽⁸³⁾ y el Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI)⁽⁴⁵⁾, se recomienda la vacuna contra el VPH4 hasta los 26 años (serie primaria de 3 dosis), en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal bajo tratamiento inmunosupresor^(16,45) y en pacientes con enfermedades reumáticas inflamatorias bajo tratamiento inmunosupresor, como la psoriasis,

Algunos expertos también han recomendado esta vacuna para los pacientes tratados con alemtuzumab, preferiblemente mujeres \leq 26 años⁽⁸⁴⁾. En la actualidad, la 9vHPV es una alternativa segura al VPH4 que amplía la protección frente a otros 5 tipos de VPH oncogénicos⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾.

De acuerdo con nuestra búsqueda bibliográfica, no se han encontrado evidencias concluyentes para recomendar o no la vacunación contra el VPH en pacientes en tratamiento con ACMIs.

3.4.8. Vacunación contra el herpes zóster

Las vacunas vivas contra el herpes zóster están contraindicadas en pacientes en tratamiento con ACMIs. Recientemente, se ha aprobado en EE.UU. una vacuna recombinante adyuvada contra el herpes zóster (Shingrix) para adultos de 50 años o más. Una serie de vacunación de 2 dosis parece ser segura, en lo que respecta a las reactivaciones del virus de la varicela zoster, y eficaz en receptores de trasplantes de células hematopoyéticas⁽⁸⁸⁾, pacientes con tumores sólidos (incluso durante la quimioterapia)^(89,90) y pacientes tratados con mAb anti-CD20⁽⁹¹⁾. Un ensayo de control aleatorio en receptores de trasplantes de riñón (NCT02058589) también mostró resultados prometedores.

La vacuna recombinante contra el herpes zóster se ha recomendado para la cladribina⁽⁹²⁾, pero estas opiniones de expertos podrían interpretarse con precaución,



dada nuestra falta de experiencia con esta vacuna. También podría ser útil en pacientes bajo inhibidores de JAK-2 (baricitinib, tofacitinib, ruxolitinib), ya que estos agentes aumentan el riesgo de desarrollar herpes zoster y otras infecciones graves⁽⁹³⁾. Aunque no se han encontrado recomendaciones específicas sobre los pacientes en tratamiento con ACMIs, se debe tener en cuenta a los pacientes con tumores sólidos, ya que se ha informado de que el riesgo relativo de desarrollar herpes zoster es 5 veces superior al de la población general⁽⁹¹⁾.

En base a la búsqueda bibliográfica, se recomienda la vacunación contra el herpes zóster en pacientes de edad ≥ 50 años con serología desconocida o negativa, que sean 1) receptores de trasplante de células hematopoyéticas o 2) tratados con quimioterapia para tumores sólidos. No se encontraron evidencias concluyentes para recomendar o no la vacunación contra el herpes zóster en pacientes bajo tratamiento con ACMIs.

3.4.9. Vacunación contra la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (DTPa)

Las recomendaciones de vacunación para los pacientes en tratamiento con ACMIs son las mismas que para la población general (serie de 3 dosis seguidas de 2 dosis de refuerzo; es deseable un refuerzo adicional para los adultos de 65 años o más). Otra estrategia válida para garantizar una protección continua contra el tétanos y la difteria es administrar dosis de refuerzo de Td o DTPa cada 10 años a lo largo de la vida⁽⁹⁴⁾.

La medición periódica de los títulos de anticuerpos tras la vacunación para determinar la respuesta inmunitaria puede ayudar a orientar la revacunación en los niños inmunodeprimidos⁽⁸⁰⁾.

A diferencia de los sujetos no inmunodeprimidos, los pacientes sometidos a tratamientos biológicos que sufren una herida propensa al tétanos deben recibir una inyección de inmunoglobulina antitetánica (TIG), independientemente de su estado de inmunización contra *C. tetani*⁽⁹⁵⁾.

Basándonos en la búsqueda bibliográfica, recomendamos la vacunación DTPa de los pacientes en tratamiento con ACMIs con las mismas recomendaciones que para la población general.

3.4.10. Vacunación antituberculosa

El bacilo de Calmette-Guérin (BCG) es una vacuna viva atenuada contra la tuberculosis. Por lo tanto, sólo puede administrarse a los pacientes al menos 4 semanas



antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. Se recomienda la vacunación con BCG antes del trasplante de órganos sólidos en a) regiones endémicas y b) regiones no endémicas cuando la exposición a la tuberculosis es inevitable y no es posible tomar medidas para evitar su propagación⁽⁹⁶⁾.

Su protección podría ir más allá de la especificidad de la vacuna, ya que los datos apoyan que la BCG puede proteger a los lactantes de otros patógenos distintos de *M. tuberculosis*. Estos efectos heterólogos se han asociado a tasas de seroprotección más elevadas, en particular para los antígenos de la tos ferina y el neumococo⁽⁹⁷⁾, lo que se traduciría en una disminución de la adquisición de enfermedades infecciosas⁽⁹⁸⁾, una reducción de la mortalidad infantil por todas las causas⁽⁹⁹⁾ e incluso podría prevenir enfermedades inflamatorias y autoinmunes⁽¹⁰⁰⁾. Sin embargo, estos resultados sólo se aplican a niños sanos, de ahí su limitado grado de generalización (validez externa).

Basándonos en la investigación bibliográfica, creemos que no hay pruebas suficientes para recomendar la vacunación con BCG de los pacientes en tratamiento con ACMI.

Temas de debate en la actualidad

Los ACMI con efectos inmunosupresores especiales, como los fármacos anti-CD20 (rituximab, ocrelizumab...) requieren esperar para la vacunación al menos 6 meses después del final del tratamiento⁽²⁰⁾, ya que la capacidad del sistema inmunitario para responder adecuadamente a la vacuna es mínima. En estos casos, dada la extrema gravedad de las infecciones potenciales, podrían considerarse otras herramientas profilácticas, como la administración de inmunoglobulina intravenosa. Este hecho plantea la cuestión de si la vacunación durante el tratamiento es de alguna manera eficaz, o si las vacunas se utilizan en exceso y se gastan sin beneficio para los pacientes. Por otra parte, dado que ningún estudio ha abordado esta cuestión para los ACMI actuales, los clínicos no pueden arriesgarse a no vacunar, ya que la vacunación puede generar algún beneficio. En cualquier caso, esta cuestión pone de manifiesto la necesidad de diseñar estudios específicos sobre la respuesta inmunológica tras la vacunación durante el tratamiento con ACMI. Del mismo modo, pone de manifiesto la enorme importancia de derivar rápidamente a la consulta de vacunas a los pacientes que van a iniciar el tratamiento con ACMI. Así, los clínicos de diferentes especialidades pueden ayudar a vacunar a estos pacientes antes del inicio del tratamiento, lo que ha demostrado ser la estrategia más eficaz incluso para los fármacos anti-CD20⁽⁴⁹⁾.

Por otro lado, varios ACMI se utilizan como quimioterapia junto con otros fármacos que generan una inmunosupresión de tan alto nivel que prácticamente suprime la respuesta a la vacuna. En estos casos, podría recomendarse que todas las vacunas administradas tras el final del tratamiento se repitan cuando se recuperen las capacidades inmunitarias, aunque la respuesta a la vacunación podría seguir disminuyendo⁽¹⁰¹⁾.

Aunque son muy raras, se han descrito algunas reacciones autoinmunes tras la administración de vacunas, como el síndrome de Guillain-Barré tras la vacuna de la gripe o la púrpura trombocitopénica idiopática tras la vacuna triple vírica (SPR). Sin embargo, esto no se ha descrito en el caso de la vacuna contra la hepatitis B⁽¹⁰²⁾. En todos los casos, los beneficios suelen ser mayores que los riesgos, pero los pacientes deben ser informados de los posibles efectos adversos.

Por último, las indicaciones de la vacuna contra la hepatitis A no están claras en las directrices de vacunación de los pacientes sometidos a tratamientos inmunosupresores. Como se resume en el Anexo 4, en esta revisión se propone la vacunación de todos los pacientes de grupos de riesgo bajo ACMI que puedan generar reactivación de la hepatitis vírica crónica o que produzcan frecuentemente signos de inflamación hepática. El Anexo 5, finalmente, resume los ACMI que no tienen capacidad inmunosupresora y, por tanto, no requieren de vacunación específica por sí mismos.

Futuras líneas de investigación

Las recomendaciones actuales para la vacunación de pacientes bajo tratamiento con ACMIs se basan tanto en la opinión de expertos como en la experiencia con la vacuna neumocócica 13-valente y los bloqueadores del TNF α . Sin embargo, tras una revisión exhaustiva de la literatura, se identificó una falta de estudios sobre recomendaciones de vacunas e inmunogenicidad en pacientes bajo tratamiento con ACMIs. Esto, junto con el creciente diseño de ACMIs con una amplia variedad de mecanismos biológicos y efectos sobre la inmunología, crea una gran incertidumbre para los profesionales sanitarios que trabajan en las consultas de vacunas. Esta revisión y futuras investigaciones sobre este tema podrían mejorar la eficacia y la individualización de los pacientes vacunados bajo tratamiento con ACMIs. Para ello, serían de gran utilidad unas directrices prácticas que podrían aplicarse fácilmente en la práctica clínica de acuerdo con las recomendaciones actualizadas. Por otro lado, el limitado número de trabajos originales actuales sobre los resultados del calendario vacunal de los pacientes bajo terapia con ACMIs puede retrasar la adopción de medidas no cautelares. Por lo tanto, aún no se han adoptado programas de vacunación óptimos y homogéneos según las características de cada paciente, la patología y el ACM.

Los principales retos para el futuro son el diseño de estudios de seguimiento analítico originales con tamaños de muestra suficientemente grandes para evaluar la inmunogenicidad y los resultados infecciosos en pacientes bajo tratamientos con ACMIs sometidos a diferentes programas de vacunación. Sin embargo, el diseño de estos estudios podría ser muy complejo y costoso, y la interpretación de sus resultados podría variar en función de numerosas variables (tipo de ACMI, tipo de vacuna, calendario de vacunación, enfermedades subyacentes...). Por lo tanto, es necesario encontrar el equilibrio ideal entre las recomendaciones generales de vacunación y su individualización para cada paciente.

Mientras se diseñan estos estudios, parece imprescindible realizar revisiones actualizadas sobre el creciente número de ACMIs disponibles para conocer sus mecanismos de acción, sus riesgos y su vida media y, a partir de estos datos, intentar diseñar estrategias de vacunación razonables. En la actualidad, es sorprendente la falta de este tipo de revisiones, que deberán ser actualizadas anualmente, incorporando nuevos fármacos y vacunas. Deberían realizarse esfuerzos para llevar a cabo revisiones periódicas sobre este tema, incluyendo los resultados actualizados de los estudios de vacunación y las guías de práctica clínica que deberían guiar las acciones en los próximos años. El uso creciente de ACMIs debería ir acompañado de un conocimiento actualizado de las mejores prácticas, incluyendo la vacuna-



ción y otras herramientas profilácticas como la administración de inmunoglobulina intravenosa. Además, según nuestra experiencia, las recomendaciones sobre la vacunación de estos pacientes varían significativamente de un hospital a otro y de un país a otro, por lo que deberían hacerse esfuerzos para homogeneizar los conocimientos disponibles. El objetivo final debería ser recopilar información precisa sobre los ACMI y su relación con la respuesta a la vacuna, así como optimizar los calendarios de vacunación individualizados, según el estado inmunitario y las comorbilidades de cada paciente. Sin embargo, hasta que se logre ese conocimiento, un punto clave de nuestra revisión es la necesidad de vacunar a los pacientes antes de iniciar la terapia con ACMI para asegurar una mejor protección.

Otras áreas prometedoras para la investigación futura incluyen la incorporación de diferentes vacunas. Hasta la fecha, las únicas recomendaciones coherentes que se han encontrado son la vacunación contra la gripe y la vacunación secuencial contra el neumococo para todos los pacientes sometidos a cualquier tratamiento inmunosupresor. La vacuna contra la hepatitis B también debería considerarse para cualquier paciente bajo terapias con ACMI, y la vacuna contra la Hepatitis A debería recomendarse cuando el ACMI haya demostrado tener efectos hepatotóxicos. Sin embargo, muchas otras vacunas han demostrado ser eficaces en determinados pacientes y bajo tratamientos biológicos específicos (por ejemplo, la vacuna contra el virus del papiloma humano). También se habló de la posible eficacia de la vacuna recombinante contra el zoster y de la vacuna BCG, pero, al tratarse de vacunas vivas atenuadas, todavía no se pueden establecer recomendaciones concluyentes hasta que se estudien a fondo los beneficios y los riesgos. En cualquier caso, estas vacunas mostraron resultados prometedores y la investigación futura sobre diversas vacunas para pacientes bajo tratamientos con ACMI será sin duda fascinante. Por lo tanto, las recomendaciones mínimas resumidas en esta revisión representan sólo el primer paso antes de una evaluación general de cada paciente.

Es necesario vacunar de forma consistente y actualizar nuestros conocimientos sobre las terapias actuales. Es probable que en cinco o diez años el número de ACMI disponibles sea abrumador, al igual que la disponibilidad de nuevas vacunas. El futuro de este campo, por tanto, depende de la realización de estudios de seguimiento metodológicamente rigurosos y del esfuerzo coordinado de los investigadores para actualizar continuamente nuestros conocimientos y compartirlos con la comunidad científica.

Conclusiones

En esta revisión se proponen los posibles intervalos óptimos de vacunación para cada ACMI en función del tiempo de vida media de cada fármaco, así como las vacunas más recomendadas según la hepatotoxicidad y las directrices anteriores. Se recomienda la vacunación inyectable contra la gripe, la neumocócica secuencial y la de la hepatitis B para todos los pacientes en tratamiento con ACMI. La vacuna contra la hepatitis A debe considerarse cuando se haya demostrado que el ACMI causa hepatotoxicidad. Sin embargo, las recomendaciones dadas en esta revisión deben considerarse con precaución, ya que los pacientes deben ser considerados de forma integral. Las enfermedades subyacentes, el estado de inmunosupresión, otros tratamientos, la cronicidad del tratamiento, el historial clínico, la pertenencia a grupos de riesgo, la posología de los ACMI y el contexto epidemiológico de cada zona geográfica deben considerarse antes de tomar una decisión sobre la vacunación. Por lo tanto, esta revisión práctica debe considerarse como unas recomendaciones mínimas, a las que habría que añadir más indicaciones en función de las características de cada paciente. Se podría considerar la realización de futuros estudios que aborden las cuestiones actuales discutidas en esta revisión para optimizar los tiempos de vacunación.



Referencias

1. Shepard HM, Phillips GL, D Thanos C, Feldmann M. Developments in therapy with monoclonal antibodies and related proteins. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(3):220–232.
2. Dobsch P, Michels B, Müller-Schilling M, et al. Therapeutic regimens using monoclonal antibodies in gastroenterology. *Internist (Berl)*. 2019;60(10):1043–1058.
3. Tamilarasan AG, Cunningham G, Irving PM, et al. Recent advances in monoclonal antibody therapy in IBD: practical issues. *Frontline Gastroenterol*. 2019;10(4):409–416.
4. Kesharwani D, Paliwal R, Satapathy T, et al. Rheumatoid arthritis: An updated overview of latest therapy and drug delivery. *J Pharmacopuncture*. 2019;22(4):210–224.
5. Jeon C, Sekhon S, Yan D, et al. Monoclonal antibodies inhibiting IL-12, -23, and -17 for the treatment of psoriasis. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(10):2247–2259.
6. Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combinational cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(8):561–584.
7. Posner J, Barrington P, Brier T, et al. Monoclonal antibodies: Past, present and future. *Handb Exp Pharmacol*. 2019;260:81–141.
8. Shanmugaraj B, Siri wattananon K, Wangkanont K, et al. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2020;38(1):10–18.
9. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res*. 2020;31:9:72.
10. Buss NA, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, de Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: history and future. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12(5):615–622.
11. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature*. 1975;256(5517):495–449.
12. Morrison SL, Johnson MJ, Herzenberg LA, et al. Chimeric human antibody molecules: mouse antigen-binding domains with human constant region domains. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1984;81(21):6851–6852.
13. Jones PT, Dear PH, Foote J, et al. Replacing the complementarity-determining regions in a human antibody with those from a mouse. *Nature*. 1986;321(6069):522–535.
14. An Z. Monoclonal antibodies – a proven and rapidly expanding therapeutic modality for human diseases. *Protein Cell*. 2010;1(4):319–330.
15. European Medicines Agency (EMA) [Internet]. European Public Assessment Report. [cited 2020 March 02]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/european-public-assessment-report>
16. Animal Cell Technology Industrial Platform (ACTIP) [Internet]. [cited 2020 January 27]. Available from: <https://www.actip.org/>
17. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listados de principios activos por grupos ATC e incorporación del pictograma de la conducción [Active principle lists by ATC groups and incorporation of the driving pictogram] [Internet]. [cited 2020 January 27]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm>



18. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum.* 2005;52(11):3403-3412.
19. Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1125-1133.
20. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones, del programa y registro de vacunaciones, 2018 [Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare. Vaccination of risk groups of all ages and in specific circumstances, program and registry of vaccinations, 2018] [Internet]. [cited 2020 March 02]. Available from: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance. Altered Immunocompetence [Internet]. [cited 2020 March 03]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Immunization schedules [Internet]. [cited 2020 May 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html>
23. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. 2013 [Internet]. [cited 2020 March 03]. Available from: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/vaccination-of-the-immunocompromised-host/>
24. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-318.
25. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun.* 2017;80:10-27.
26. Bahuaud M, Beaudouin-Bazire C, Husson M, et al. Immunogenicity and persistence of a prime-boost re-vaccination strategy for pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(6):1464-1470.
27. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, et al. Initial serological response after prime-boost pneumococcal vaccination in rheumatoid arthritis patients: results of a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1794-1803.
28. Nived P, Saxne T, Geborek P, et al. Antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine is not impaired in patients with rheumatoid arthritis or primary Sjögren's syndrome without disease modifying treatment. *BMC Rheumatol.* 2018;2:12.
29. Kantsø B, Halkjær SI, Thomsen OØ, et al. Immunosuppressive drugs impairs antibody response of the polysaccharide and conjugated pneumococcal vaccines in patients with Crohn's disease. *Vaccine.* 2015;33(41):5464-5469.
30. Caporuscio S, Ieraci R, Valesini G, et al. Anti-polysaccharide and anti-diphtheria protective antibodies after 13-valent pneumococcal conjugate vaccination in rheumatoid arthritis patients under immunosuppressive therapy. *Clin Immunol.* 2018;195:18-27.
31. Kivitz AJ, Schechtman J, Texter M, et al. Vaccine responses in patients with rheumatoid arthritis treated with certolizumab pegol: results from a single-blind randomized phase IV trial. *J Rheumatol.* 2014;41(4):648-657.
32. Mehta L, Umans K, Ozen G, et al. Immune response to seasonal Influenza vaccine in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis receiving long-term daclizumab beta:



- A prospective, open-label, single-arm study. *Int J MS Care*. 2017;19(3):141-147.
33. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, et al. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;341(1-2):22-27.
 34. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al; OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376(3):221-234.
 35. Eisenberg RA, Jawad AF, Boyer J, et al. Rituximab-treated patients have a poor response to influenza vaccination. *J Clin Immunol*. 2013;33(2):388-396.
 36. van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum*. 2010;62(1):75-81.
 37. Berglund A, Willén L, Grödeberg L, et al. The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and *Streptococcus pneumoniae* in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. *Acta Oncol*. 2014;53(9):1212-1220.
 38. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, et al. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):818-822.
 39. Tsuru T, Terao K, Murakami M, et al. Immune response to influenza vaccine and pneumococcal polysaccharide vaccine under IL-6 signal inhibition therapy with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. 2014;24(3):511-516.
 40. Brodmerkel C, Wadman E, Langley RG, et al. Immune response to pneumococcus and tetanus toxoid in patients with moderate-to-severe psoriasis following long-term ustekinumab use. *J Drugs Dermatol*. 2013;12(10):1122-1129.
 41. Wyant T, Leach T, Sankoh S, et al. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut*. 2015;64(1):77-83.
 42. American Academy of Pediatrics. Immunization in Immunocompromised Children. Report of the Committee on Infectious Diseases. *Red Book®*. 2015;74-89.
 43. Asociación Española de Pediatría (AEP). Comité Asesor de Vacunas. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Manual de Vacunas en línea de la AEP. Capítulo 14. [Spanish Pediatrics Association (AEP). Vaccine Advisory Committee. Vaccination in immunosuppressed children or children under immunosuppressive therapy. AEP Online immunization manual. Chapter 14.] [Internet]. [cited 2020 March 03]. Available from: <http://vacunasaep.org/print/documentos/manual/cap-14>
 44. Public Health England. Immunisation against infectious diseases: immunisation of individuals with underlying medical conditions. Salisbury: The Green Book. The Stationary Office; 2016.
 45. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian immunisation handbook 10th ed (2017 update). Canberra: Australian Government Department of Health, 2017. Part 3.3.3 Vaccination of immunocompromised persons [Internet] [cited 2020 March 03]. Available from: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home-handbook10part3-handbook10-3-3#3-3-3>
 46. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):309-318.



47. Liao Z, Tang H, Xu X, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in systemic lupus erythematosus patients compared with healthy controls: A meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(2):e0147856.
48. Lebrun C, Vukusic S, French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Francophone de la Sclérose En Plaques (SFSEP). Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;31:173-188.
49. Richi P, Martín MD, Navío MT, et al. Antibody responses to influenza vaccine in patients on biological therapy: Results of RIER cohort study. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(10):380-386.
50. Bosaeed M, Kumar D. Seasonal influenza vaccine in immunocompromised persons. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(6):1311-1322.
51. Natori Y, Humar A, Lipton J, et al. A pilot randomized trial of adjuvanted influenza vaccine in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(7):1016-1021.
52. Manuel O, Humar A, Chen MH, et al. Immunogenicity and safety of an intradermal boosting strategy for vaccination against influenza in lung transplant recipients. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2567-2572.
53. Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, et al. Two doses of inactivated influenza vaccine improve immune response in solid organ transplant recipients: Results of TRANSGRIPE 1-2, a randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2017;64(7):829-838.
54. Huang Y, Wang H, Tam WWS. Is rheumatoid arthritis associated with reduced immunogenicity of the influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1901-1908.
55. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis*. 2012;206(8):1250-1259.
56. Schmoele-Thoma B, van Cleeff M, Greenberg RN, et al. Persistence of antibodies 1 year after sequential administration of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(3):575-583.
57. Rákóczi É, Szekanecz Z. Pneumococcal vaccination in autoimmune rheumatic diseases. *RMD Open*. 2017;3(2):e000484.
58. Hua C, Barnette T, Combe B, et al. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor α , and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(7):1016-1026.
59. Alten R, Bingham CO 3rd, Cohen SB, et al. Antibody response to pneumococcal and influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving abatacept. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17:231.
60. Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Naccarato P, et al. Effects of immunosuppression on immune response to pneumococcal vaccine in inflammatory bowel disease: a prospective study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(6):1042-1047.
61. Nagel J, Saxne T, Geborek P, et al. Treatment with belimumab in systemic lupus erythematosus does not impair antibody response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Lupus*. 2017;26(10):1072-1081.



62. Lewis E, Shinefield HR, Woodruff BA, et al. Safety of neonatal hepatitis B vaccine administration. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(11):1049-1054.
63. DeStefano F, Verstraeten T, Chen RT. Hepatitis B vaccine and risk of multiple sclerosis. *Expert Rev Vaccines*. 2002;1(4):461-466.
64. Thoelen S, Van Damme P, Mathei C, et al. Safety and immunogenicity of a hepatitis B vaccine formulated with a novel adjuvant system. *Vaccine*. 1998;16(7):708-714.
65. Intongkam S, Samakarnthai P, Pakchotanon R, et al. Efficacy and safety of hepatitis B vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving disease-modifying antirheumatic drugs and/or biologics therapy. *J Clin Rheumatol*. 2019;25(8):329-334.
66. Karaman S, Vural S, Yildirmak Y, et al. Assessment of hepatitis B immunization status after antineoplastic therapy in children with cancer. *Ann Saudi Med*. 2011;31(6):573-576.
67. Van Den Ende C, Marano C, Van Ahee A, et al. The immunogenicity and safety of GSK's recombinant hepatitis B vaccine in adults: a systematic review of 30 years of experience. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(8):811-832.
68. Rodrigues IC, Silva RCMAD, Felício HCC, et al. New immunization schedule effectiveness against hepatitis B in liver transplantation patients. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(4):440-446.
69. Bonazzi PR, Bacchella T, Freitas AC, et al. Double-dose hepatitis B vaccination in cirrhotic patients on a liver transplant waiting list. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(4):306-309.
70. Günther M, Neuhaus R, Bauer T, et al. Immunization with an adjuvant hepatitis B vaccine in liver transplant recipients: antibody decline and booster vaccination with conventional vaccine. *Liver Transpl*. 2006;12(2):316-319.
71. Saco TV, Strauss AT, Ledford DK. Hepatitis B vaccine nonresponders: Possible mechanisms and solutions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(3):320-327.
72. Walayat S, Ahmed Z, Martin D, et al. Recent advances in vaccination of non-responders to standard dose hepatitis B virus vaccine. *World J Hepatol*. 2015;7(24):2503-2509.
73. Choi J, Lim YS. Characteristics, prevention, and management of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-infected patients who require immunosuppressive therapy. *J Infect Dis*. 2017;216(S8):S778-S884.
74. Chen MH, Chen MH, Liu CY, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologics treatment. *J Infect Dis*. 2017;215(4):566-573.
75. Paul S, Saxena A, Terrin N, et al. Hepatitis B virus reactivation and prophylaxis during solid tumor chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164(1):30-40.
76. Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterol* 2015;148(1):221-244.
77. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: Implications for screening, prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(8):ofy174.
78. Glück T, Müller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis*. 2008;46(9):1459-1465.
79. Tran-Minh ML, Sousa P, Mailet M, et al. Hepatic complications induced by immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Hepatol*. 2017;9(13):613-626.
80. Asociación Española de Pediatría (AEP). Comité asesor de vacunas. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. [Spanish Pediatrics Association



- (AEP). Vaccine Advisory Committee. Vaccination in immunosuppressed children or children under immunosuppressive therapy] [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14#3.3.4>
81. Government of Canada. Update on the recommended use of hepatitis A vaccine. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/update-recommended-use-hepatitis-vaccine.html>
 82. Wine-Lee L, Keller SC, Wilck MB, et al. From the medical board of the national psoriasis foundation: vaccination in adult patients on systemic therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):1003-1013.
 83. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, et al. Sullivan, et al. 2015 American college of rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(1):1-26.
 84. Meca-Lallana JE, Fernández-Prada M, García Vázquez E, et al. Consensus statement on the use of alemtuzumab in daily clinical practice in Spain. *Neurologia*. 2020;SO213-4853(19)30146-X.
 85. Cuzick J. Gardasil 9 joins the fight against cervix cancer. *Expert Rev Vaccines*. 2015;14(8):1047-1049.
 86. Zhang Z, Zhang J, Xia N, et al. Expanded strain coverage for a highly successful public health tool: Prophylactic 9-valent human papillomavirus vaccine. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(10):2280-2291.
 87. Wnukowski-Mtonga P, Jayasinghe S, Chiu C, et al. Scientific evidence supporting recommendations on the use of the 9-valent HPV vaccine in a 2-dose vaccine schedule in Australia. *Commun Dis Intell* (2018). 2020;44.
 88. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;322(2):123-133.
 89. Tseng HF, Tartof S, Harpaz R, et al. Vaccination against zoster remains effective in older adults who later undergo chemotherapy. *Clin Infect Dis*. 2014;59(7):913-919.
 90. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer*. 2019;125(8):1301-1312.
 91. Parrino J, McNeil SA, Lawrence SJ, et al. Safety and immunogenicity of inactivated varicella-zoster virus vaccine in adults with hematologic malignancies receiving treatment with anti-CD20 monoclonal antibodies. *Vaccine*. 2017;35(14):1764-1769.
 92. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de cladribina (Mavenclad®) en esclerosis múltiple [Spanish Agency for Medicines and Health Products. Therapeutic positioning report of cladribine (Mavenclad®) in multiple sclerosis] [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-cladribina-Mavenclad-esclerosis-multiple.pdf?x17133>
 93. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem*. 2014;57(12):5023-5038.
 94. Havers FP, Moro PL, Hunter P, et al. Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines: Updated recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(3):77-83.



95. World Health Organization. Department of Violence and Injury Prevention and Disability. Prevention and management of wound infection [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: https://www.who.int/hac/techguidance/tools/guidelines_prevention_and_management_wound_infection.pdf
96. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl 4):311-317.
97. Zimmermann P, Donath S, Perrett KP, et al. The influence of neonatal Bacille Calmette-Guérin (BCG) immunisation on heterologous vaccine responses in infants. *Vaccine*. 2019;37(28):3735-3744.
98. de Castro MJ, Pardo-Seco J, Martínón-Torres F. Nonspecific (heterologous) protection of neonatal BCG vaccination against hospitalization due to respiratory infection and sepsis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(11):1611-1619.
99. Butkeviciute E, Jones CE, Smith SG. Heterologous effects of infant BCG vaccination: potential mechanisms of immunity. *Future Microbiol*. 2018;13(10):1193-1208.
100. Kowalewicz-Kulbat M, Loch C. BCG and protection against inflammatory and auto-immune diseases. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(7):1-10.
101. Bühler S, Eperon G, Ribic C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly*. 2015;145:w14159.
102. Löbermann M, Boršo D, Hilgendorf I, et al. Immunization in the adult immunocompromised host. *Autoimmun Rev*. 2012;11(3):212-218.



ANEXO 1. Principales características de los ACMs terapéuticos aprobados a día 15 de diciembre de 2021

Agente	Código ATC ¹	Nombre comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	DE ²	IS ³
Abciximab	B01AC13	Reopro [®]	Glicoproteína GpIb/IIla	Inhibe la agregación plaquetaria	Cardiopatía isquémica, angina inestable	No	No
Abatacept	L04AA24	Orencia [®]	CD80 y CD86	Modula selectivamente una señal estimuladora necesaria para la activación completa de los linfocitos T que expresan CD28	AR, AP, AIJ poliarticular	Sí	Sí
Adalimumab	L04AB04	Amgevita [®] Humira [®] Hyrimoz [®] Imraldi [®] Hulio [®] Idacio [®]	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio del TNF-alfa	AR, AIJ, EA axial, AP, psoriasis, psoriasis pediátrica, hidradenitis supurativa, EC, EC pediátrica, CU, uveítis.	Sí	Sí
Alemtuzumab	L04AA34	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 primaria, 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-1 α y la IL-1 β 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
Atezollizumab	L01XC32	Tecentriq [®]	PD-L1	Reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral sin inducir la CCDA	Carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, CPNM o cáncer de mama triple negativo	Sí	No ⁴
Avelumab	L01XC31	Bavencio [®]	PD-L1	Reactivación de la respuesta inmunitaria antitumoral mediada por linfocitos T CD8 + citotóxicos. Lisis directa de células tumorales por CCDA mediada por linfocitos "Natural Killers" (NK).	Carcinoma de células de Merkel metastásico y carcinoma 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 alógico de novo	Sí	Sí
Belimumab	L04AA26	Benlysta [®]	BlyS	Inhibe el BlyS	Lupus eritematoso sistémico activo	Sí	Sí





Agente	Código ATC ¹	Nombre comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	DE ²	IS ³
Benralizumab	R03DX10	Fasenra®	Subunidad alfa del receptor humano de la IL-5 (IL 5Rα)	Apoptosis de eosinófilos y basófilos al potenciar la CCDA, lo que reduce la inflamación eosinofílica	Asma eosinofílica grave	Sí	No
Bevacizumab	L01XC07	Avastin®	Factor de crecimiento endotelio-vascular (VEGF)	Regresión de la vascularización tumoral, normaliza la vascularización tumoral residual e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor	Carcinoma metastásico o avanzado de colon o recto, mama, CPNCP, células renales, ovario epitelial, trompa de Falopio o cuello uterino primario peritoneal	Sí	No
Bezlotoxumab	J06BB21	Zimplava®	Toxina B de Clostridium difficile	Neutraliza la actividad de la toxina B de C. difficile	Previene la recurrencia de la infección por C. difficile	Sí	No
Blinatumumab	L01XC19	Blinicyto®	CD19 y CD3	Mediador en la sinapsis citolítica entre las células T y las células tumorales, liberando enzimas proteolíticas para destruir tanto las células diana en reposo como las que proliferan	Leucemia linfoblástica aguda	No	Sí
Brentuximab-vedotin	L01XC12	Adcetris®	CD30	Provoca la apoptosis de las células tumorales que expresan CD30	Linfoma de Hodgkin CD30+, linfoma anaplásico de células grandes sistémico refractario, linfoma cutáneo de células T CD30+	Sí	Sí
Brodalumab	L04AC12	Kyntheum®	IL-17RA	Bloquea la actividad biológica de las citocinas proinflamatorias IL-17A, IL-17F, el heterodímero IL-17A/F, IL-17C e IL-17E, inhibiendo así la inflamación y los síntomas clínicos asociados a la psoriasis	Psoriasis en placas de moderada a grave	Sí	Sí
Burosumab	M05BX05	Crysvita®	Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23)	Aumenta la reabsorción tubular renal de fosfato y aumenta la concentración sérica de 1,25 dihidroxivitamina D	Hipofosfatemia ligada al X	No	No
Canakinumab	L04AC08	Ilaris®	IL-1 beta	Previene la activación genética inducida por la IL-1 beta y la producción de mediadores inflamatorios.	Síndromes de fiebre periódica, gota artrítica, enfermedad de Still	Sí	Sí





Agente	Código ATC ¹	Nombre comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	DE ²	IS ³
Caplacizumab	B01AX07	Cablivi®	Dominio A1 del factor von Willebrand	Previene la adhesión de las plaquetas mediada por los multímeros de alto peso del factor von Willebrand	Púrpura trombótica adquirida	No	No
Catumaxomab	L01XC09	Removab®	Molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM) y antígeno CD3	Induce una reacción inmune concertada contra las células tumorales con diferentes mecanismos de acción, como la activación de células T, CCDA	Ascitis maligna	No	No
Cemiplimab	NA	Libtayo®	Receptor de muerte celular programada 1 (PD-1)	Potencia la respuesta de las células T, incluida la respuesta antitumoral, al bloquear la unión de PD-1	Carcinoma de células escamosas de la piel localmente avanzado o metastásico	No	No
Certolizumab-pegol	L04AB05	Gimzia®	TNF-alfa	Inhibe el efecto proinflamatorio del TNF-alfa	AR, EA axial, AP, psoriasis en placas	Sí	Sí
Cetuximab	L01XC06	Erbix®	Receptor del EGF (EGFR)	Impide la supervivencia de las células, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la metástasis	Cáncer colorrectal metastásico, CCECC	Sí	No ⁴
Dacizumab	L04AA08	Zenepax® Zynbri®	Receptor de IL-2 alfa (CD25)	Inhibe la proliferación de los linfocitos T	Profilaxis del rechazo agudo en el trasplante renal alógico, EMRR	No	Sí
Daratumumab	L01XC24	Darzalex®	CD38	Induce la lisis de las células tumorales por citotoxicidad dependiente del complemento, CCDA y FCDA en los tumores malignos que expresan CD38	Mieloma múltiple	Sí	Sí
Denosumab	M05BX04	Prolia®, Xgeva®	RANK-L	Reduce el número y la función de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea	Prevención de las fracturas óseas en la osteoporosis y las metástasis óseas	Sí	No
Dinutuximab	L01XC	Qarziba®	Carbhidrato disialoangliósido 2 (GD2)	Se une a las células de neuroblastoma que expresan GD2 e induce citotoxicidad dependiente del complemento y CCDA	Neuroblastoma	No	Sí
Dupilumab	D11AH05	Dupixent®	Receptores de IL-4 e IL-13 (IL-4Rα, IL-13Rα e IL-4Rα / γc)	Bloquea la respuesta inflamatoria mediada por la IL-13 y la IL-4	Dermatitis atópica	Sí	No





Agente	Código ATC ¹	Nombre comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	DE ²	IS ³
Durvalumab	L01XC28	Imfinzi®	PD-L1	El bloqueo selectivo de las interacciones PD-L1 / PD-1 y PD-L1 / CD80 mejora la respuesta inmunitaria antitumoral y aumenta la activación de las células T	Tratamiento del CPNCP localmente avanzado	Sí	No
Eculizumab	L04AA25	Soliris®	C5	Inhibe la escisión de C5 en C5a y C5b e impide la generación del complejo terminal del complemento C5b-9	Hemoglobinuria paroxística nocturna, síndrome hemolítico urémico, miastenia gravis, trastorno de neuromielitis óptica en pacientes con anticuerpos contra la acuaporina 4	Sí	Sí
Efalizumab	L04AA21	Raptiva®	LFA-1 CD11a (antígeno-1 asociado a la función de los linfocitos)	Inhibe la unión de LFA-1 a ICAM-1, lo que interfiere en la adherencia de los linfocitos T a otros tipos de células	Psoriasis en placas	No	Sí
Elotuzumab	L01XC23	Empliciti®	Miembro 7 de la familia de moléculas de señalización de activación de linfocitos (SLAMF7)	Activa directamente las células Natural Killer a través de la vía del SLAMF7 y de los receptores Fc, aumentando la actividad antimielomatosa in vitro, se dirige al SLAMF7 en las células del mieloma y facilita la interacción con las células NK para mediar la muerte de las células del mieloma a través de CCMA	Mieloma múltiple	Sí	Sí
Emicizumab	B02BX06	Hemlibra®	Factor IX activado y factor X de coagulación	Restaurar la función deficiente del factor VIII activado, necesaria para una hemostasia eficaz	Hemofilia A	Sí	No
Erenumab	N02CX07	Aimovig®	CGRP	La inhibición de los efectos del CGRP podría teóricamente atenuar la vasodilatación compensatoria de la migraña	Profilaxis de la migraña	Sí	No
Etanercept	L04AB01	Enbrel® Benepali® Erelzi®	TNF-alfa	Inhibición competitiva de la unión del TNF al TNFR de la superficie celular. Impide la respuesta celular mediada por el TNF causando la inactivación biológica del TNF	AR, AUJ, AP, EA axial o anquilosante, psoriasis en placas	Sí	Sí





Agente	Código ATC ¹	Nombre comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	DE ²	IS ³
Evolocumab	C10AX13	Repatha®	PCSK9	Previene la degradación de rLDL mediada por PCSK9	Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta, hipercolesterolemia familiar homocigótica, enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida	Sí	No
Galcanezumab	N02CX08	Emgality®	CGRP	La inhibición de los efectos del CGRP podría teóricamente atenuar la vasodilatación compensatoria de la migraña	Profilaxis de la migraña	Sí	No
Gemtuzumab-ozogamicina	L01XC05	Mylotarg®	CD33	Citotoxicidad celular contra linfoblastos de leucemia mieloide y células normales inmaduras de linaje mielo monocítico	Leucemia mieloide aguda	Sí	Sí
Golimumab	L04AB06	Simponi®	TNF-alfa	Impide que el TNF-alfa se una a sus receptores	AR, AP, EA axial, CU	Sí	Sí
Guselkumab	L04AC16	Tremfya®	IL-23	Bloquea la vía de señalización mediada por la IL-23	Psoriasis en placas	Sí	Sí
Ibritumomab-tixetan	V10XX02	Zevalin®	CD20	Citotoxicidad contra linfocitos B CD20 + por radiotoxicidad (emisión beta)	LNH folicular	Sí	Sí
Idarucizumab	V03AB37	Praxbind®	Dabigatran	Se une potientemente al dabigatrán y a sus metabolitos y neutraliza su efecto anticoagulante	Reversión rápida de los efectos anticoagulantes del dabigatran	Sí	No
Infliximab	L04AB02	Remicade® Flixab® Inflectra® Remsima® Zessly®	TNF-alfa	Impide que el TNF-alfa se una a sus receptores	AR, EC, CU, EA anquilosante, AP, psoriasis	Sí	Sí
Inotuzumabozogamicina	L01XC26	Besponsa®	CD22	Interrupción del ciclo celular y muerte celular por apoptosis	Leucemia linfoblástica aguda	Sí	Sí
Ipilimumab	L01XC11	Yervoy®	Antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4)	Bloquea las señales inhibitorias de las células T inducidas a través de la vía CTLA-4 y aumenta el número de células T efectoras contra las células tumorales	Melanoma y carcinoma de células renales	Sí	No
Ixekizumab	L04AC13	Taltz®	IL-17A	La neutralización de la IL-17A inhibe su acción en la patogénesis de la psoriasis	Psoriasis en placas y AP	Sí	Sí





Agente	Código ATC ¹	Nombre comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	DE ²	IS ³
Lanadelumab	B06AC05	Takzhzyro®	Callicreína plasmática	Proporciona un control sostenido de la actividad de la callicreína plasmática y, por tanto, limita la generación de bradicina en pacientes con angioedema hereditario	Angioedema hereditario	No	No
Mepolizumab	R03DX09	Nucala®	IL-5	Inhibir la señal de la IL-5 y reducir la producción y la supervivencia de los eosinófilos	Asma eosinofílica severa refractaria	Sí	No
Natalizumab	L04AA23	Tysabri®	Integrina alfa-4-beta-1	Suprimir la actividad inflamatoria presente en la zona enferma e inhibir aún más el reclutamiento y la migración de las células inmunitarias a los tejidos inflamados	EMRR	Sí	Sí
Nivolumab	L01XC17	Opdivo®	PD-1	Aumenta las respuestas de los linfocitos T; incluidas las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, evitando su unión a los ligandos PD-L1 y PD-L2	Melanoma, CPNCP, carcinoma de células renales, LH clásico, CCECC, carcinoma urotelial	Sí	No
Obinutuzumab	L01XC15	Gazyvaro®	CD20	Depleción de linfocitos B (CD20 +) por ADCC y ADCP.	LLC, linfoma folicular	Sí	Sí
Ocrelizumab	L04AA36	Ocrevus®	CD20	Immunomodulación mediante la reducción del número y la función de los linfocitos B (CD20+) a través de ADCC, ADCC, citotoxicidad dependiente del complemento y apoptosis.	EMRR	Sí	Sí
Omalizumab	R03DX05	Xolair®	IgE	Se une y evita que la IgE se una al FcεR1 (receptor de alta afinidad de la IgE) en los basófilos y los mastocitos, reduciendo así la cantidad de IgE disponible para desencadenar la cascada alérgica	Asma alérgica, urticaria crónica espontánea	Sí	No
Palivizumab	J06BB16	Synagis®	Proteína de fusión RSV	Previene la replicación pulmonar del VRS	Prevención de enfermedades graves causadas por el VRS en niños de alto riesgo	Sí	No
Panitumumab	L01XC08	Vectibix®	Receptor del EGF (EGFR)	Provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de 13 apoptosis y la disminución de la producción de IL 8 y del factor de crecimiento endotelial vascular	Carcinoma colorrectal metastásico con RAS no mutado (tipo salvaje)	Sí	No ⁴
Pembrolizumab	L01XC18	Keytruda®	PD-1	Mejora las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD 1, unido a PD L1 y PD L2	Melanoma, CPNCP, LH metastásico, carcinoma urotelial metastásico, CCECC metastásico, carcinoma de células renales avanzado	Sí	No ⁴





Agente	Código ATC ¹	Nombre comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	DE ²	IS ³
Pertuzumab	L01XC13	Perjeta®	HER-2	Detención del crecimiento y apoptosis de las células	Cáncer de mama precoz y metastásico	Sí	No ⁴
Polatuzumab-vedotin	L01XC37	Polivy®	CD79b	Apoptosis de células B	Linfoma de células difusas	No	Sí
Ramucicirumab	L01XC21	Cyramza®	Receptor 2 del VEGF	Inhibición de la angiogénesis	Cáncer gástrico, colorrectal, CPNPC y hepatocelular	Sí	No ⁴
Ranibizumab	S01LA04	Lucentis®	VEGF-A	Inhibe la proliferación de células endoteliales y la neovascularización, así como la exudación vascular.	Degeneración macular neovascular (exudativa) relacionada con la edad, trastorno visual debido a edema macular diabético, retinopatía diabética proliferativa, oclusión venosa o neovascularización coroidea	Sí	No
Reslizumab	R03DX08	Cinqaero®	IL-5	Inhibe la diferenciación, maduración, reclutamiento y activación de los eosinófilos humanos	Asma eosinofílica grave	Sí	No
Risankizumab	L04AC18	Skyrizi®	IL-23	Inhibe la señalización celular dependiente de la IL-23 y la liberación de citoquinas proinflamatorias	Psoriasis en placas	No	Sí
Rituximab	L01XC02	Mabthera® Rixathon® Truxima®	CD20	Depleción de células B CD20+	LNH, LLC, AR, granulomatosis con poliangeítis, poliangeítis microscópica, pénfigo vulgar	Sí	Sí
Sarilumab	L04AC14	Kevzara®	Receptores de IL-6 (IL-6R)	Inhibe la migración y la activación de los linfocitos T, los linfocitos B, los monocitos y los osteoclastos, lo que conduce a una disminución de la inflamación sistémica, la inflamación sinovial y la erosión ósea en los pacientes con AR	AR	Sí	Sí
Secukinumab	L04AC10	Cosentyx®	IL-17A	Inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias, quimiocinas y mediadores del daño tisular, y reduce los efectos mediados por la IL-17A, que están implicados en las enfermedades autoinmunes e inflamatorias	Psoriasis en placas, AP, EA anquilosante	Sí	Sí
Siltuximab	L04AC11	Sylvant®	IL-6	Inhibe los procesos bioquímicos de la IL-6	Enfermedad de Castleman multicéntrica	Sí	Sí
Tildrakizumab	L04AC17	Ilumetri®	IL-23	Inhibe la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias mediadas por la IL-23	Psoriasis en placas	Sí	Sí





Agente	Código ATC ¹	Nombre comercial	Antígeno diana	Mecanismo de acción	Indicaciones	DE ²	IS ³
Tocilizumab	L04AC07	Actemra®	Receptores de IL-6	Inhíbe la activación de los linfocitos T; la inducción de la secreción de inmunoglobulinas, la inducción de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda y la estimulación de la hemopoyesis en las enfermedades inflamatorias	AR, AIJ sistémica o poliarticular, artritis de células gigantes	Sí	Sí
Trastuzumab	L01XC03	Herceptin® Herzuma® Kanjinti® Ogivri® Ontruzant® Trazimera®	HER-2	Inhíbe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan el HER-2	Cáncer de mama temprano y metastásico y cáncer gástrico metastásico	Sí	No ⁴
Trastuzumab-emtansina	L01XC14	Kadcyla®	HER-2	Inhíbe la proliferación de células tumorales humanas que sobreexpresan el HER-2	Cáncer de mama precoz y metastásico	Sí	Sí
Ustekinumab	L04AC05	Stelara®	IL-12 y IL-23	Interrupción de las vías de citoquinas Th1 y Th17	EC, CU, psoriasis en placas, y AP pediátrica.	Sí	Sí
Vedolizumab	L04AA33	Entyvio®	Integrina $\alpha4\beta7$	Inhíbe la migración de los linfocitos T a los tejidos del tracto gastrointestinal	CU y EC	Sí	Sí

Un resumen activamente actualizado de los ACMs aprobados se puede encontrar en www.antibodysociety.org. La información presentada en esta tabla está disponible en la Animal Cell Technology Industrial Platform (ACTIP) [16] y en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁽¹⁷⁾. ¹Código ATC. ²Disponible en España. ³Inmunosupresión. ⁴Inmunosupresión causada por quimioterapia concomitante frecuente. AIJ: artritis idiopática juvenil, AP: artritis psoriásica, AR: artritis reumatoide, BlyS: proteína estimulante de los linfocitos B humanos, CCDA: citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, CCECC: cáncer celular escamoso de cabeza y cuello, CGRP: péptido asociado al gen receptor de la calcitonina, CPNCP: cáncer de pulmón no de células pequeñas, CU: colitis ulcerosa, EA: espondilartitis, EC: enfermedad de Crohn, EMRR: esclerosis múltiple remitente-recurrente, FCDA: fagocitosis celular dependiente de anticuerpos, LDL: lipoproteína de baja densidad, LH: linfoma de Hodgkin, LNH: linfoma no Hodgkin, PD-L1: ligando 1 de muerte programada, VEGF: factor de crecimiento endotelio-vascular, VRS: virus respiratorio sincitial.





ANEXO 2. Características de los anticuerpos monoclonales inmunosupresores (ACMIs) para las recomendaciones de vacunación.

Agente	IS ¹	Tiempo de vida media ($t_{1/2}$) ²	Hepatotoxicidad	Recomendaciones sobre vacunación en ficha técnica ³
Abatacept	Moderada	$t_{1/2}$ =14 días	EEH (común)	La vacunación durante el tratamiento es posible, excepto en el caso de las vacunas vivas (si es necesario, 3 meses después del tratamiento)
Adalimumab	Moderada	$t_{1/2}$ =14 días	EEH (muy común). Hepatitis, reactivación de la hepatitis B, hepatitis autoinmune (rara)	La vacunación durante el tratamiento es posible, excepto en el caso de las vacunas vivas
Alemtuzumab	Grave	$t_{1/2}$ = 5 días	EEH (muy frecuente). Colecititis, hepatitis de Epstein-Barr, hepatitis autoinmune (poco frecuente).	Vacunación según el protocolo local, 6 semanas antes de comenzar el tratamiento
Anakinra	Moderada	$t_{1/2}$ =4-6 días	EEH (poco frecuente). Hepatitis no infecciosa (frecuencia desconocida)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento para las vacunas vivas
Basiliximab	Grave	$t_{1/2}$ = 7 días	-	Contraindicación de las vacunas vivas. No hay pruebas sobre la inmunización
Belimumab	Moderada	$t_{1/2}$ = 19 días	-	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento o en los 30 días anteriores para las vacunas vivas. Evidencia sobre la inmunización con Neumococo-23
Blinatumomab	Grave	$t_{1/2}$ = 2 horas	EEH (muy frecuente). Aumento de la bilirrubina (frecuente)	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas en las 2 semanas anteriores, durante el tratamiento o hasta que se recuperen los niveles normales de linfocitos B
Brentuximab-vedotin	Grave	$t_{1/2}$ = 5 días	EEH (muy frecuente)	No hay recomendaciones específicas
Brodalumab	Moderada	$t_{1/2}$ = $t_{1/2}$ = $t_{1/2}$ =11 días	-	Vacunación según el protocolo local, antes de iniciar el tratamiento. Las vacunas vivas no deben administrarse durante el tratamiento
Canakinumab	Moderada	$t_{1/2}$ =26 días	-	Vacunación según el protocolo local, antes de iniciar el tratamiento. Las vacunas vivas no deben administrarse durante el tratamiento
Certolizumab-pegol	Moderada	$t_{1/2}$ =14 días	Hepatitis (frecuente). Cirrosis, colestasis y aumento de la bilirrubina (poco frecuentes). Colelitiasis (poco frecuente).	La vacunación durante el tratamiento es posible. No deben administrarse vacunas vivas. En un ensayo clínico se demostró una buena inmunogenicidad con la vacuna neumocócica y antigripal [31]
Daclizumab	Moderada	$t_{1/2}$ =21 días	EEH (muy común). Hepatitis autoinmune (poco frecuente). Hepatitis fulminante (frecuencia desconocida).	La vacunación durante el tratamiento es posible. En un estudio experimental se demostró una buena inmunogenicidad con la vacuna antigripal [32]. No se recomienda la vacunación con vacunas vivas durante el tratamiento y los 4 meses posteriores a la interrupción
Daratumumab	Grave	$t_{1/2}$ =15-23 días	Reactivación de la hepatitis B (poco frecuente)	No hay recomendaciones específicas





Agente	IS ¹	Tiempo de vida media (t _{1/2}) ²	Hepatotoxicidad	Recomendaciones sobre vacunación en ficha técnica ³
Dinutuximab	Grave	t _{1/2} =8 días	Lesión hepatocelular (rara)	Se recomienda la vacunación después de 10 semanas del último ciclo
Eculizumab	Moderada	t _{1/2} =11 días	Ictericia (poco frecuente)	Se recomienda la vacunación antes de iniciar el tratamiento con ecilizumab. Los pacientes deben ser vacunados contra el meningococo A, C, Y, W, 135 y B al menos 2 semanas antes del inicio del tratamiento. Si se vacunan antes de estas 2 semanas, deben recibir profilaxis antibiótica. Los menores de 18 años deben ser vacunados contra el Haemophilus influenzae
Efalizumab	Moderada	t _{1/2} =5-10 días	EEH (frecuente)	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. Se recomienda la vacunación 2 semanas antes u 8 semanas después del tratamiento
Elotuzumab	Grave	t _{1/2} =6-8 días	-	No hay recomendaciones específicas
Etanercept	Moderada	t _{1/2} =70 horas	EEH, hepatitis autoinmune (rara)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento con vacunas vivas. Importancia clínica incierta de la inmunización con vacunas inactivas
Gemtuzumab-ozogamicina	Grave	t _{1/2} =160 horas	ELE, hiperbilirubinemia (muy frecuente), Enfermedad hepática veno-oclusiva, hepatomegalia, ictericia (común), Insuficiencia hepática, síndrome de Budd-Chiari (raro)	No hay recomendaciones específicas
Golimumab	Moderada	t _{1/2} =12 días	EEH (frecuente), Colelitiasis (rara)	La vacunación es posible durante el tratamiento. Evitar el uso de vacunas vivas
Guselkumab	Moderada	t _{1/2} =15-18 días	-	Se recomienda la vacunación antes del tratamiento. No se recomienda utilizar vacunas vivas, pero si es necesario, 2 semanas antes o 12 semanas después del tratamiento
Ibritumomab-tixetan	Grave	t _{1/2} =28 horas	-	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. No hay pruebas de inmunización activa durante el tratamiento
Infliximab	Moderada	t _{1/2} =8-9 días	EEH (frecuente), Hepatitis, colecistitis, hepatitis autoinmune, ictericia (poco frecuente), Insuficiencia hepática (frecuencia desconocida).	Vacunación según los protocolos locales, antes de iniciar el tratamiento. La vacunación durante el tratamiento es posible. Deben evitarse las vacunas vivas
Inotuzumab-ozogamicina	Grave	t _{1/2} =12 días	EEH, hiperbilirubinemia (muy frecuente), Enfermedad hepática veno-oclusiva (frecuente)	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. Se recomienda la vacunación 2 semanas antes y, después del tratamiento, cuando se recuperen los niveles normales de linfocitos B. No hay pruebas de inmunización
Ixekizumab	Moderada	t _{1/2} =13 días	-	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. No hay evidencia sobre la inmunización con vacunas inactivas





Agente	IS ¹	Tiempo de vida media ($t_{1/2}$) ²	Hepatotoxicidad	Recomendaciones sobre vacunación en ficha técnica ³
Natalizumab	Moderada	$t_{1/2}$ =16 días	Lesiones hepáticas (frecuencia desconocida)	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas (no hay pruebas de seguridad). Un pequeño estudio de 60 pacientes no mostró diferencias en la respuesta humoral al toxoide diftérico en comparación con los pacientes no tratados ⁽³³⁾ .
Obinutuzumab	Grave	$t_{1/2}$ =26-36 días	Reactivación del VHB (frecuencia desconocida)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento o hasta que los linfocitos B se hayan recuperado para las vacunas vivas
Ocrelizumab	Moderada	$t_{1/2}$ =26 días	Reactivación del VHB (frecuencia desconocida)	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 ⁽¹⁵⁾ . Se recomienda la vacuna contra la gripe durante el tratamiento con ocrelizumab. Se recomienda la vacunación al menos 6 semanas antes de iniciar el tratamiento
Polatuzumab-vedotin	Grave	$t_{1/2}$ =12 días	EEH (frecuente). Daño hepatocelular (frecuencia desconocida).	Las vacunas vivas no deben administrarse
Risankizumab	Moderada	$t_{1/2}$ =28-29 días	-	Se recomienda la vacunación antes del tratamiento. No se recomiendan las vacunas vivas durante el tratamiento, y si es necesario, 4 semanas antes o 21 semanas después del tratamiento
Rituximab	Grave	$t_{1/2}$ =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 inmunización con vacunas inactivadas puede ser menor según ⁽³⁵⁻³⁷⁾ . La vacunación con virus inactivados durante el tratamiento debe completarse al menos 4 semanas antes del siguiente ciclo
Sarilumab	Moderada	$t_{1/2}$ =21 días	EEH (frecuente)	No se recomienda la vacunación con vacunas vivas. Se recomienda la vacunación antes del inicio del tratamiento
Secukinumab	Moderada	$t_{1/2}$ =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	$t_{1/2}$ =16 días	Reactivación del VHB (frecuencia desconocida)	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento de las vacunas vivas
Tildrakizumab	Moderada	$t_{1/2}$ =23 días	-	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento para las vacunas vivas y, si es necesario, 4 semanas antes o 17 semanas después del tratamiento
Tocilizumab	Moderada	$t_{1/2}$ =8-14 días (VIV), 13 días (VSC)	EEH y bilirrubina (frecuente). Daño hepático, ictericia, hepatitis (poco frecuente). 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 ⁽³⁸⁾ , se demostró una respuesta adecuada a la vacuna contra el neumococo-23 y el toxoide tetánico. También se ha informado de una respuesta adecuada a la vacuna contra la gripe ⁽³⁹⁾ .





Agente	IS ¹	Tiempo de vida media ($t_{1/2}$) ²	Hepatotoxicidad	Recomendaciones sobre vacunación en ficha técnica ³
Trastuzumab-emtansina	Grave	$t_{1/2}$ = 4 días	EEH (muy frecuente). Hiperbilirrubinemia (común). Insuficiencia hepática, hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal (poco frecuente).	No hay información disponible.
Ustekinumab	Moderada	$t_{1/2}$ = 21 días	-	No se recomienda la vacunación durante el tratamiento para las vacunas vivas, pero si es necesario, 2 semanas antes o 15 semanas después del tratamiento. Hay pruebas de una buena respuesta a la vacuna antineumocócica y antitetánica ⁽⁴⁰⁾ . Es posible la vacunación inactiva durante el tratamiento
Vedolizumab	Moderada	$t_{1/2}$ = 25 días	-	No se recomienda la vacunación para las vacunas de por vida (no hay pruebas de seguridad). Se recomienda la vacunación antes de iniciar el tratamiento. Existe evidencia de respuesta a la vacuna contra el VHB ⁽⁴¹⁾ .

¹Inmunosupresión (IS) clasificados como graves: infecciones muy frecuentes o poco frecuentes pero relevantes (reactivación del VHB, reactivación e infección primaria por el virus de la tuberculosis o el virus JC), así como linfopenia o neutropenia muy frecuentes. IS moderada: infecciones muy frecuentes pero leves. Algunas infrecuentes pero relevantes (reactivación del VHB, reactivación y/o infección primaria por tuberculosis o virus JC), así como linfopenia o neutropenia frecuentes. IS leve: infecciones infrecuentes o de frecuencia desconocida. Se consideró que ningún ACMI generaba una IS leve.

²Vidas medias obtenidas de los ensayos farmacocinéticos incluidos en el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de cada medicamento, Agencia Europea del Medicamento⁽¹⁵⁾. En general, se recomienda esperar de 5 a 7 vidas medias para eliminar aproximadamente el 100% del fármaco del organismo. Por lo tanto, esta columna estima la duración de la inmunosupresión de cada ACMI.

³Recomendaciones basadas en la ficha técnica de cada imAb según la Agencia Europea del Medicamento⁽¹⁵⁾. Esta información está disponible públicamente a través de la página web <https://www.ema.europa.eu/en>. Los estudios sobre la inmunización vacunal de cada imAb se describen en sus fichas técnicas⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

EEH: elevación de enzimas hepáticas; VHB: virus de la hepatitis B; VIV: vía intravenosa; VSC: vía subcutánea.





ANEXO 3. Intervalos de vacunación recomendados para pacientes tratados con ACMIs

Mecanismo de acción	TRATAMIENTO		VACUNAS VIVAS ATENUADAS		VACUNAS INACTIVADAS	
	ACMI	Tiempo de eliminación (5 vidas medias)	Desde vacunación hasta inicio tratamiento (ANTES del ACMI)	Desde fin de tratamiento hasta vacunación (DESPUÉS DEL ACMI)	Desde inicio tratamiento (ANTES del ACMI)	Desde fin de tratamiento hasta vacunación (DESPUÉS DEL ACMI)
Antagonistas de TNF- α	Adalimumab	10 semanas	4 semanas	12 semanas		
	Certolizumab	10 semanas	4 semanas	12 semanas		
	Etanercept	3 semanas	4 semanas	4-12 semanas		
	Golimumab	9 semanas	4 semanas	12 semanas		
	Infliximab	7 semanas	4 semanas	12 semanas		
Inhibidores de la unión entre CD28 y CD80/CD86	Abatacept	10 semanas	4 semanas	12 semanas		
	Tocilizumab	10 semanas	4 semanas	12 semanas		
Bloqueadores del receptor IL-6	Ustekinumab	15 semanas	4 semanas	15 semanas		
	Guselkumab	13 semanas	4 semanas	13 semanas		
Anti IL-23	Tildrakizumab	17 semanas	4 semanas	17 semanas		
	Anakinra	2 días	4 semanas	12 semanas		No hay intervalo mínimo, pero la vacunación podría no ser efectiva.
Anti IL-1	Canakinumab	19 semanas	4 semanas	12 semanas		
	Basiliximab	5 semanas	4 semanas	12 semanas		
Bloqueadores del receptor de IL2 (CD25)	Daclizumab	15 semanas	4 semanas	15 semanas		
	Brodalumab	8 semanas	4 semanas	12 semanas		
Anti IL 17-A	Ixekizumab	10 semanas	4 semanas	12 semanas		
	Secukinumab	20 semanas	4 semanas	20 semanas		
Bloqueadores del receptor de IL-6	Sarilumab	15 semanas	4 semanas	15 semanas		
	Tocilizumab	10 semanas	4 semanas	12 semanas		
Anti-BlyS	Belimumab	14 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas	4 semanas





TRATAMIENTO		VACUNAS VIVAS ATENUADAS		VACUNAS INACTIVADAS	
Mecanismo de acción	ACMI	Tiempo de eliminación (5 vidas medias)	Desde inicio hasta inicio tratamiento (ANTES del ACMI)	Desde inicio de tratamiento hasta vacunación (DESPUÉS DEL ACMI)	Desde inicio de tratamiento hasta vacunación (DESPUÉS DEL ACMI)
Bloqueadores de SLAMF7	Elotuzumab	6 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas
Integrina $\alpha 4\beta 1$	Natalizumab	12 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas
Integrina $\alpha 4\beta 7$	Vedolizumab	18 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas
Anti CD-20	Ibritumomab-tixetan	6 días	4 semanas	12 semanas	4 semanas
	Obinutuzumab	19 semanas	4 semanas	12 months	4 semanas
	Ocrelizumab	26 semanas	4 semanas	12 months	4 semanas
Anti CD-52	Rituximab	23 semanas	4 semanas	12 months	6 months
	Alemtuzumab	4 semanas	6 semanas	12 months	6 months
Anti CD-30	Brentuximab-vedotin	4 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas
Anti CD-33	Gemtuzumab-ozogamicina	5 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas
Anti CD-38	Daratumumab	17 semanas	4 semanas	17 semanas	4 semanas
Anti CD-22	Inotuzumabozogamicina	9 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas
HER-2	Trastuzumab-emtansina	3 semanas	4 semanas	12 semanas	4 semanas
	Eculizumab	8 semanas	4 semanas	12 semanas	2 semanas

Recomendaciones resumidas por los autores basadas en las recomendaciones de las fichas técnicas de la Agencia Europea del Medicamento [15], el tiempo de vida media del fármaco (Anexo 2) y las recomendaciones previas del Gobierno español⁽²⁰⁾.



ANEXO 4. Vacunas mínimas recomendadas para pacientes tratados con ACMI.

ACMI	VACUNAS ¹					
	Gripe ²	Neumococo ³	VHB ⁴	VHA ⁵	Meningococo	HiB
Abatacept	✓	✓	✓	✓		
Adalimumab	✓	✓	✓	✓		
Alemtuzumab	✓	✓	✓	✓		
Basiliximab	✓	✓	✓			
Belimumab	✓	✓	✓			
Blinatumomab	✓	✓	✓	✓		
Brentuximab-vedotin	✓	✓	✓	✓		
Brodalumab	✓	✓	✓			
Canakinumab	✓	✓	✓			
Certolizumab-pegol	✓	✓	✓	✓		
Daclizumab	✓	✓	✓	✓		
Daratumumab	✓	✓	✓	✓		
Dinutuximab	✓	✓	✓			
Eculizumab	✓	✓	✓		✓	✓
Efalizumab	✓	✓	✓	✓		
Elotuzumab	✓	✓	✓			
Etanercept	✓	✓	✓			
Gemtuzumab-ozogamicina	✓	✓	✓	✓		
Golimumab	✓	✓	✓	✓		
Guselkumab	✓	✓	✓			
Ibritumomab-tixetan	✓	✓	✓			
Infliximab	✓	✓	✓	✓		
Inotuzumab-ozogamicina	✓	✓	✓	✓		
Ixekizumab	✓	✓	✓			
Natalizumab	✓	✓	✓	✓		
Obinutuzumab	✓	✓	✓	✓		
Ocrelizumab	✓	✓	✓	✓		
Polatuzumab-vedotin	✓	✓	✓	✓		
Risankizumab	✓	✓	✓			
Rituximab	✓	✓	✓	✓		





ACMI	VACUNAS ¹					
	Gripe ²	Neumococo ³	VHB ⁴	VHA ⁵	Meningococo	HiB
Sarilumab	✓	✓	✓	✓		
Secukinumab	✓	✓	✓			
Siltuximab	✓	✓	✓	✓		
Tildrakizumab	✓	✓	✓			
Tocilizumab	✓	✓	✓	✓		
Trastuzumab-emtansina	✓	✓	✓	✓		
Ustekinumab	✓	✓	✓			
Vedolizumab	✓	✓	✓			

¹La vacuna triple vírica (o del virus de la varicela-zóster) se administrará si el paciente es susceptible, independientemente del tipo de fármaco. Para ello, será necesario seguir las instrucciones de vacunación de las vacunas vivas atenuadas. Habrá que evaluar la vacuna contra la difteria y el tétanos cada 10 años, y administrar 5 dosis si no está debidamente vacunado e inmunizado

²Evaluar la vacunación antigripal inactivada en todas las campañas de vacunación.

³Vacunación secuencial (vacuna polisacárida 23-valente y, 12 meses después, vacuna conjugada 13-valente), en función del calendario de vacunación de cada paciente y de si ha recibido vacunación previa

⁴En todos los casos, evaluar si el paciente ha recibido un régimen de vacunación contra el VHB y realizar una serología que incluya los anticuerpos de superficie. En función del resultado, valorar la vacunación primaria, la revacunación o nada.

⁵La valoración de la vacunación contra el VHA se incluye en los pacientes de riesgo que están en tratamiento con algún ACMI que, o bien produce reactivación del VHB como efecto secundario descrito, o bien provoca hepatitis o aumentos de transaminasas de forma frecuente.

ACMI: anticuerpo monoclonal inmunosupresor.



ANEXO 5. Lista de ACMs no inmunosupresores.

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

