Vacunación en los pacientes con Inmunodeficiencia

II Simposio Multidisciplinar

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

#multiEAS

Madrid

20-21 enero 2023

NH COLLECTION EUROBUILDING

Luis Fernández Pereira

Servicio de Inmunología

Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres

AEDV Academia Española de Dermatología y Venereología

SEMI Sociedad Española de Medicina Interna

SEI Sociedad Española de Inmunología

Sociedad Española de Nefrología

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Sociedad Española de Reumatología

SEPD Sociedad Española de Patología Digestiva

- Conflictos de interés: Ninguno para esta conferencia.

Pasos a seguir:

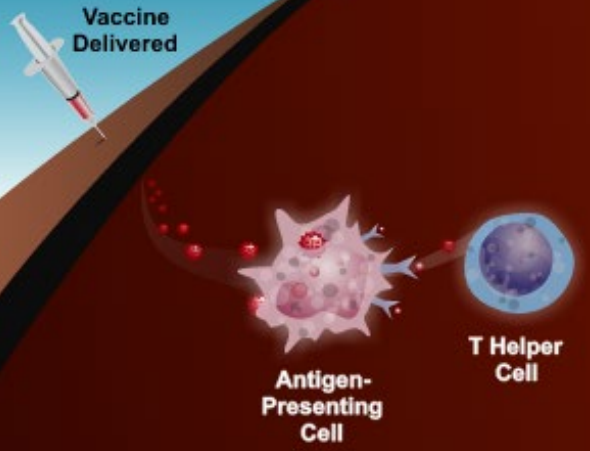
1. Como funcionan las vacunas.
2. Tipos de Vacunas.
3. Guías Actuales De Vacunación En Pacientes Con Inmunodeficiencias
4. Cuando vacunar y cuando no
5. Con qué vacunar y con qué no
6. ¿Son seguras?
7. Vacunar al nido

1. Como funcionan las vacunas

HOW VACCINES WORK

OVERVIEW | RESPONSE TO VACCINE | RESPONSE TO PATHOGEN | VACCINE RESPONSE ACTIVITY

T Helper Cell Activation: APCs displaying the antigen travel to areas where immune cells cluster, such as lymph nodes. Naïve T cells specific to the antigen recognize it as foreign and become activated. T helper cells (one type of active T cells) alert nearby cells to the presence of the invader.



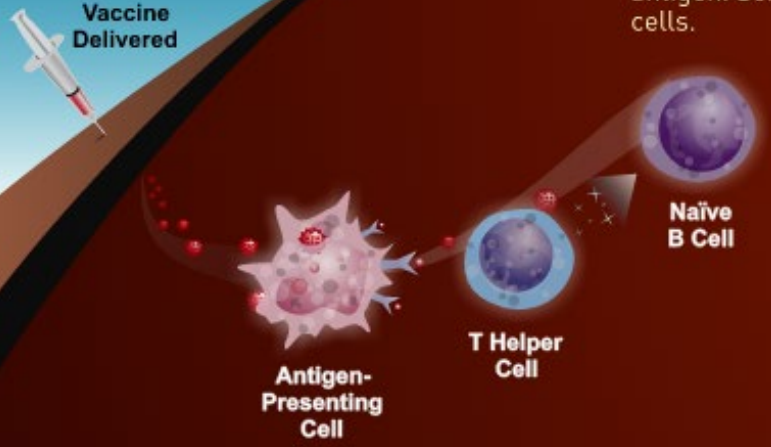
http://www.historyofvaccines.org/content/how-vaccines-work

LAST NEXT

HOW VACCINES WORK

OVERVIEW | RESPONSE TO VACCINE | RESPONSE TO PATHOGEN | VACCINE RESPONSE ACTIVITY

B Cell Activation: Naïve B cells react to the vaccine antigen when it enters the body. B cells can recognize antigens displayed by APCs as well as antigens traveling freely in the body. Active B cells can undergo cell division, producing more active B cells that are specific to the vaccine antigen. Some of these will mature into plasma B cells, and others will develop into memory B cells.



http://www.historyofvaccines.org/content/how-vaccines-work

LAST NEXT

HOW VACCINES WORK

OVERVIEW | RESPONSE TO VACCINE | RESPONSE TO PATHOGEN | VACCINE RESPONSE ACTIVITY

B Cells Mature into Plasma B Cells: After activation by the vaccine antigen and receipt of signals from activated T helper cells, some B cells transform into plasma B cells— the immune system's antibody factories. The plasma B cells produce antibodies specific to the vaccine antigen.

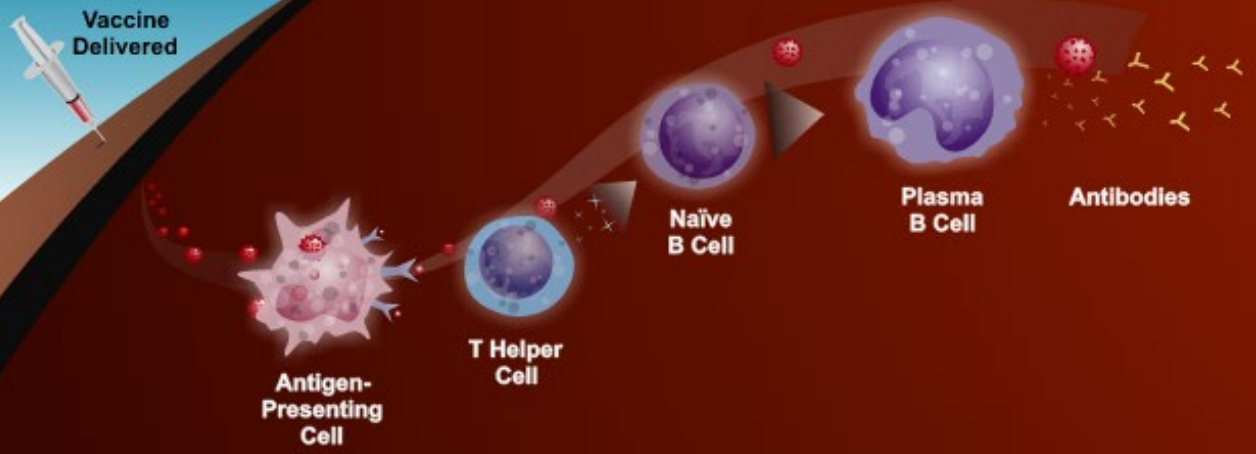
http://www.historyofvaccines.org/content/how-vaccines-work

LAST NEXT

HOW VACCINES WORK

OVERVIEW | RESPONSE TO VACCINE | RESPONSE TO PATHOGEN | VACCINE RESPONSE ACTIVITY

Plasma B Cells Secrete Antibodies: "Y" shaped proteins called antibodies are released at high levels every second. The number of antibody types in the human body is in the hundreds of millions, allowing for interaction and binding with a huge range of antigens.



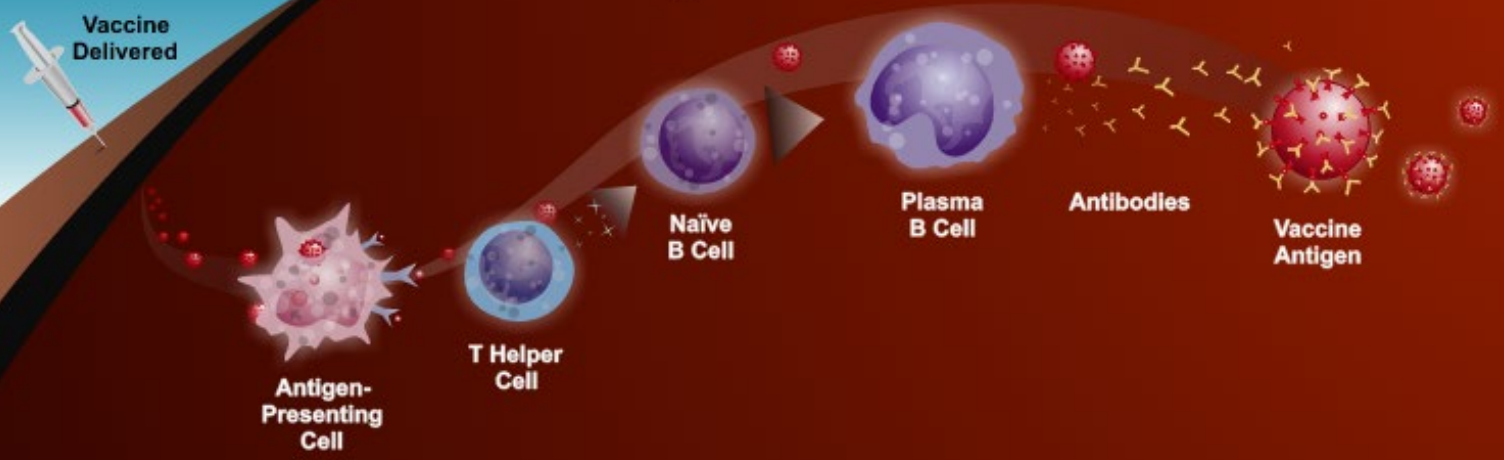
LAST NEXT

http://www.historyofvaccines.org/content/how-vaccines-work

HOW VACCINES WORK

OVERVIEW | RESPONSE TO VACCINE | RESPONSE TO PATHOGEN | VACCINE RESPONSE ACTIVITY

Antibodies Bind to Specific Antigens: Each antibody tightly attaches to one specific, target antigen, similar to a lock and key. This action may prevent the antigen from entering a cell or mark the antigen for destruction.



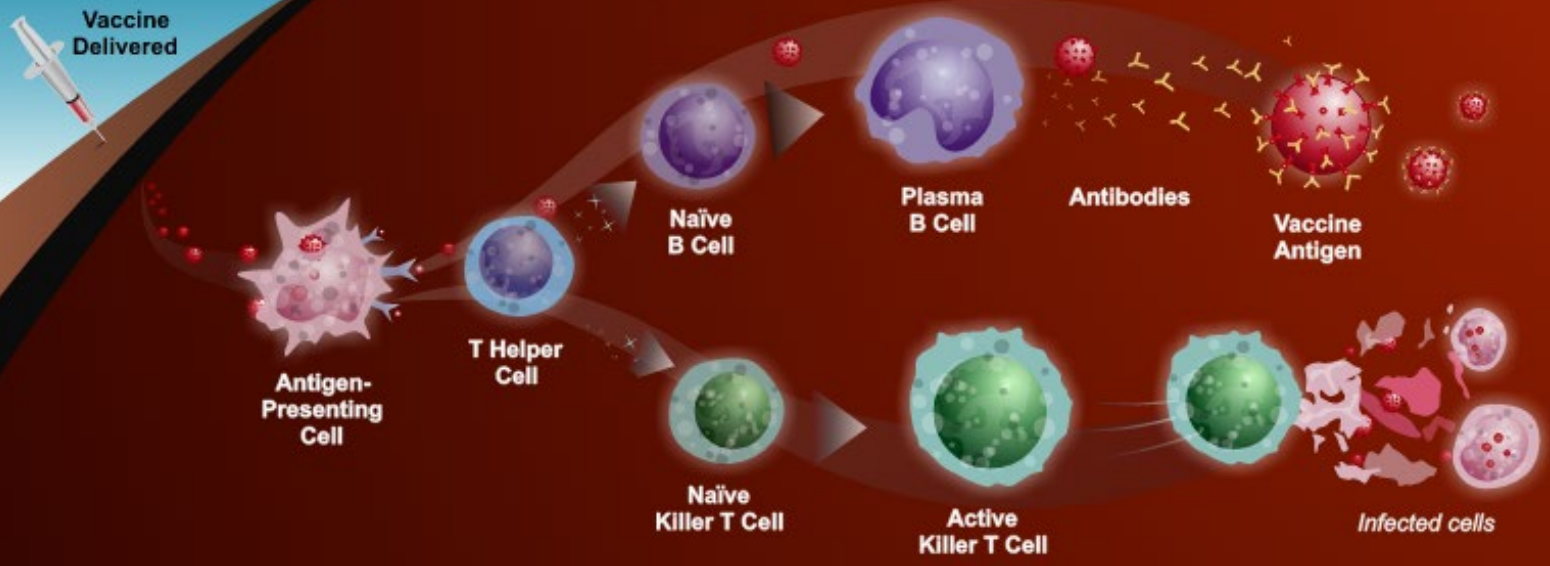
http://www.historyofvaccines.org/content/how-vaccines-work

LAST NEXT

HOW VACCINES WORK

OVERVIEW | RESPONSE TO VACCINE | RESPONSE TO PATHOGEN | VACCINE RESPONSE ACTIVITY

Killer T Cell Response: If the vaccine contains attenuated viruses, the vaccine viruses enter cells. Killer T cells find and destroy the invaded cells. Naïve killer T cells require an APC to display an antigen piece before they are activated.



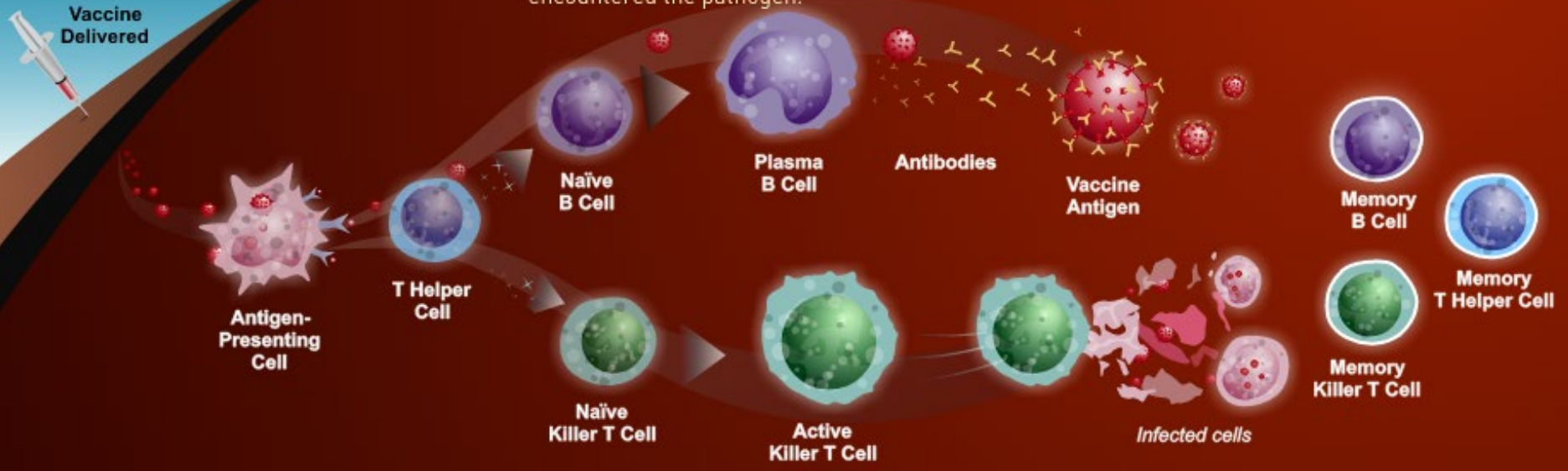
http://www.historyofvaccines.org/content/how-vaccines-work

LAST NEXT

HOW VACCINES WORK

OVERVIEW | RESPONSE TO VACCINE | RESPONSE TO PATHOGEN | VACCINE RESPONSE ACTIVITY

Retention of Memory Cells: The goal of immunization is to produce memory of the vaccine antigen via a large population of memory cells. If the real pathogen enters the body in the future, memory cells will recognize it. The body's response will be stronger and faster than if it had never encountered the pathogen.



Choose "Next" to find out how the body responds to the same pathogen now that it has been vaccinated.

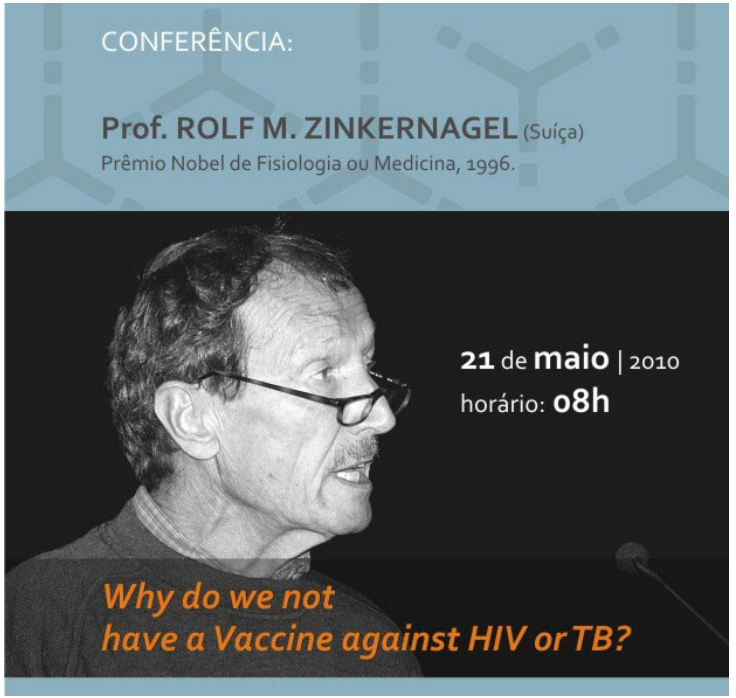
LAST NEXT

http://www.historyofvaccines.org/content/how-vaccines-work

Memoria Inmunológica ≠ Inmunidad protectora

Rolf M. Zinkernagel

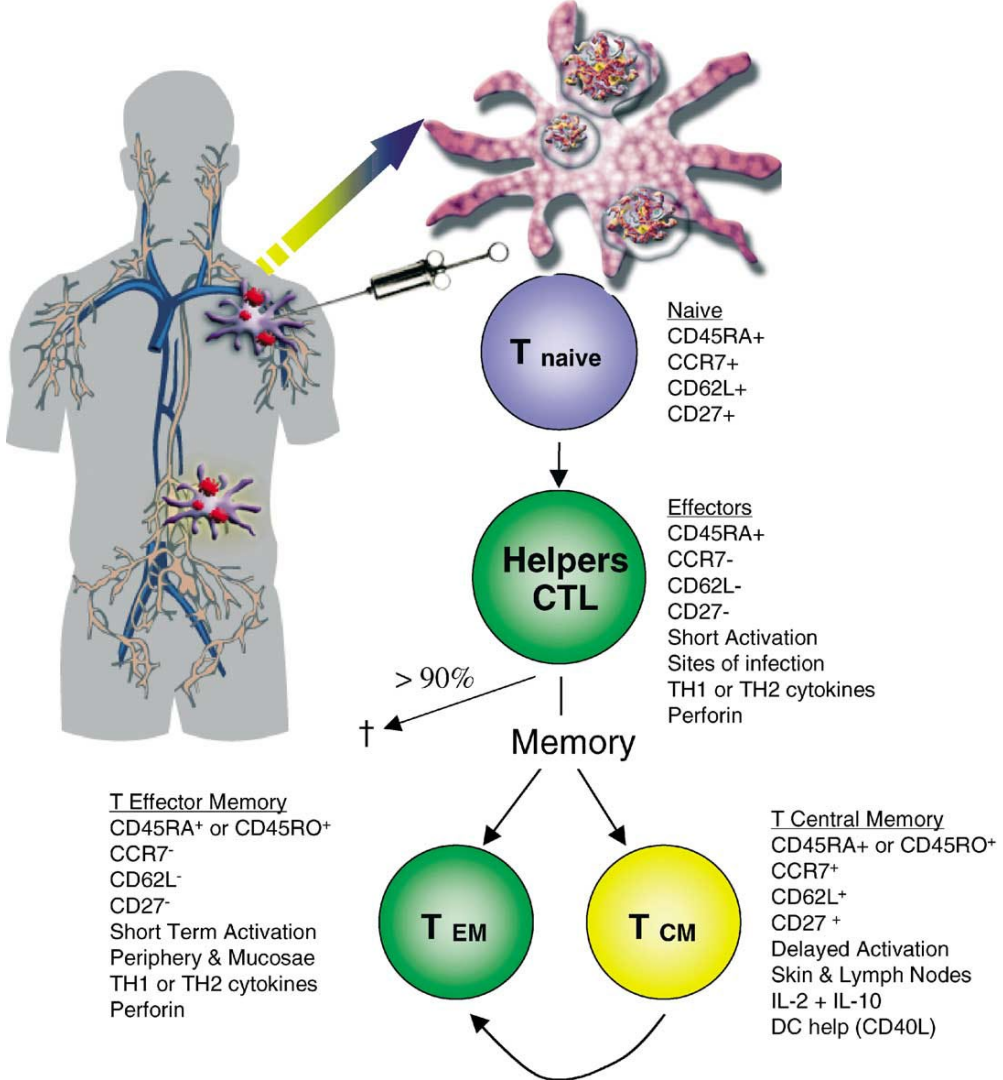
- La protección depende de anticuerpos neutralizantes preexistentes o Linfocitos T pre-activados en el momento de la infección.
- A destacar que ambos (altos niveles de Ac o Linfocitos T activados) son “conducidos por el antígeno” vía Linfoctios T”.



Zinkernagel, Rolf M (2012). Immunological memory ≠ protective immunity. Cellular and Molecular Life Sciences, 69(10):1635-1640. https://doi.org/10.1007/s00018-012-0972-y

Linfocitos T de memoria y Vacunas

- Luchan contra la reinfección en los sitios de infeccíon.
- Secretan citokinas (IFN- and TNF)
- Matan a los células infectadas mediante perforinas→citolisis o señales de apoptosis



Memory T cells and vaccines

Mark T. Esser, Vaccine 21 (2003) 419–430

Zinkernagel RM. The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 2001;345:1331-1335.

"Las vacunas eficaces inducen niveles óptimos de **Anticuerpos Neutralizantes"** → **Escudo de entrada.**

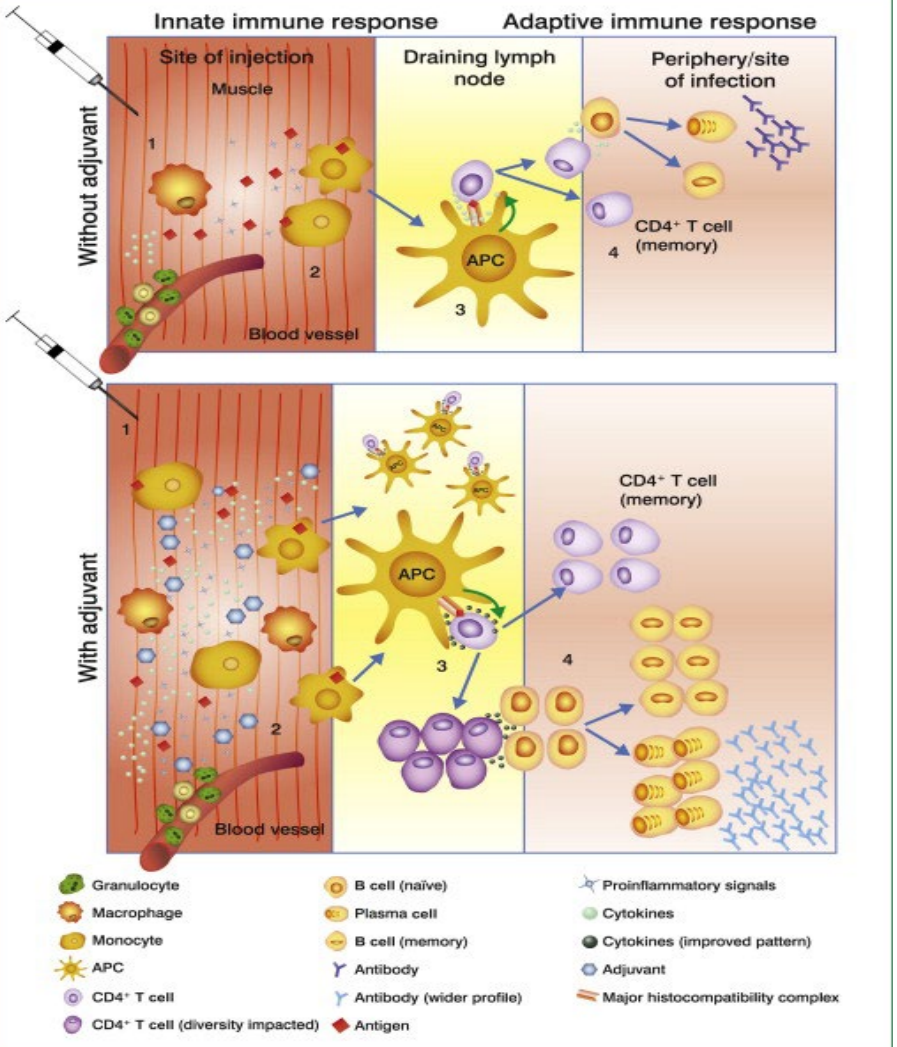
La **inmunidad celular** de larga duración tendría importancia en el **control** de la enfermedad una vez establecida la infección.

2. Tipos de Vacunas

- **Vacunas Vivas atenuadas→PAMPs** (patrones moleculares asociados a patógenos)
  - Sarampión, rubeola, parotiditis, poliomielitis (vía oral), fiebre tifoidea (oral), varicela, fiebre amarilla y Rotavirus.
  - La protección conferida es de larga duración. Inducen inmunidad humoral y celular. No requieren adyuvantes. Pueden transmitir la infección a no vacunados

- **Vacunas inactivadas→ Necesitan adjuvantes.**
  - **Vacunas de microorganismos totales o células enteras**
  - **Vacunas basadas en alguna fracción del microorganismo**
    - **Toxoides**
    - **Subunidades,**
    - **Polisacáridos combinadas**
    - **RNAm**

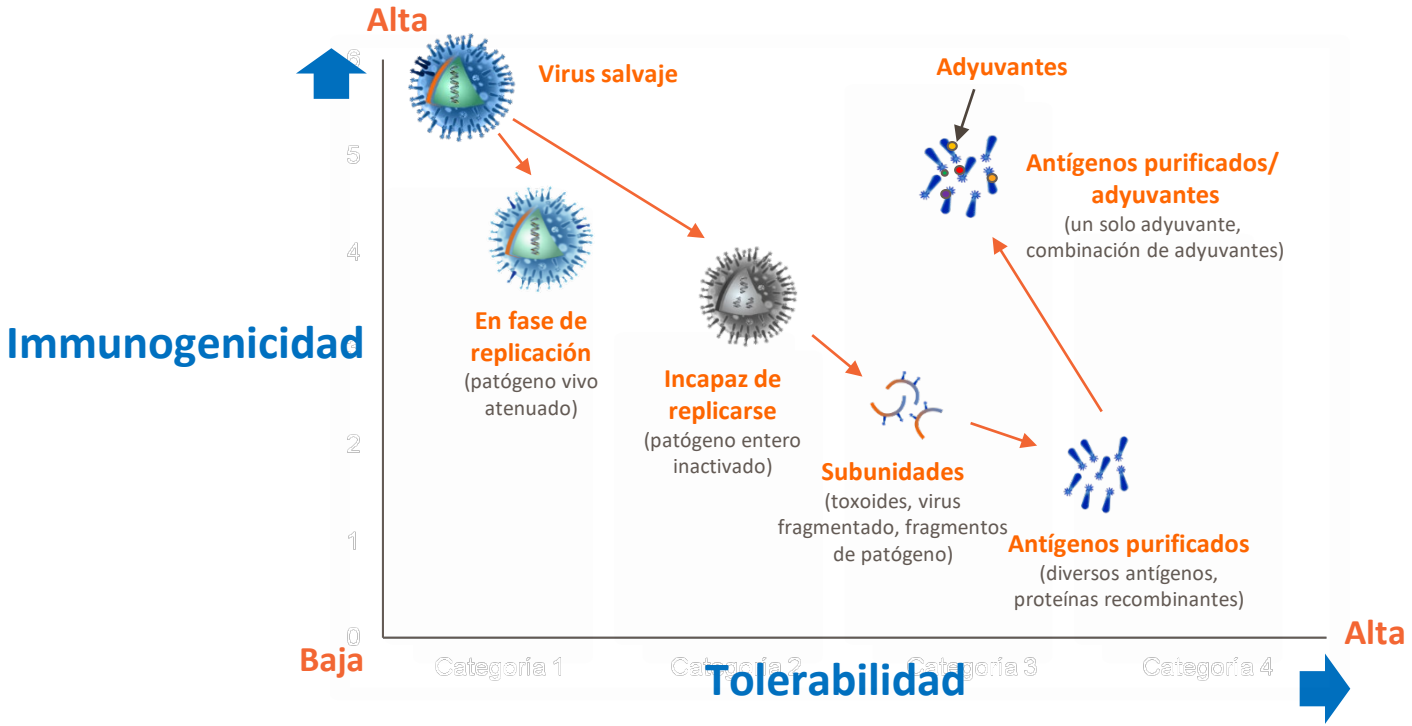
  Difteria, hepatitis A, hepatitis B, Haemophilus influenzae b, virus del papiloma humano (VPH), gripe, meningococo, tosferina, poliomielitis (hay otra oral de virus atenuados), neumococo, tétanos, y la fiebre tifoidea (parenteral).



- La Mayoría de las vacunas inactivadas requieren adjuvantes
- El proceso de Inactivación elimina las moléculas que disparan el sistema inmune Innato
- Las Vacunas vivas atenuadas imitan al agente salvaje estimulando la cooperación CPA→ Linfocito T helper.

NathalieGarçon et al. Vaccine adjuvants
Perspectives in Vaccinology Volume 1, Issue 1, August 2011, Pg 89-113

¿Por qué algunos antígenos necesitan ayuda?

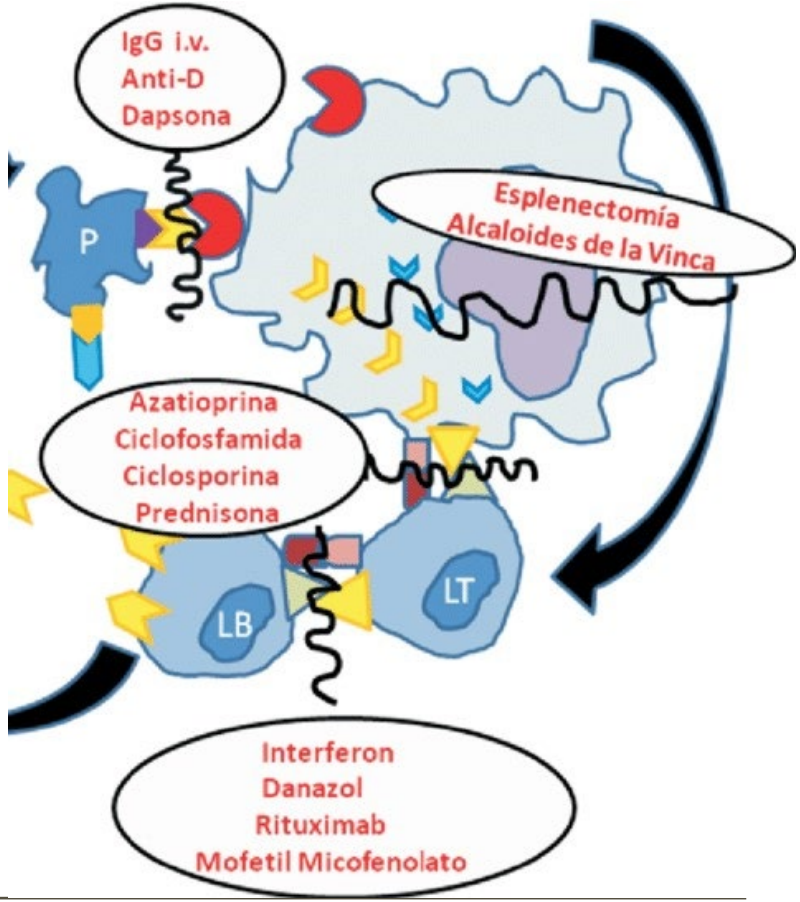


Garçon N, et al. Expert Rev Vaccines. 2007, Dudgeon JA. Nature. 1969 and Garcon N, et al. Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology. 2011.

Presentación Uso Exclusivo Dpto. Médico NX-ES-SGX-PPT-220005 (v1) 04/2022

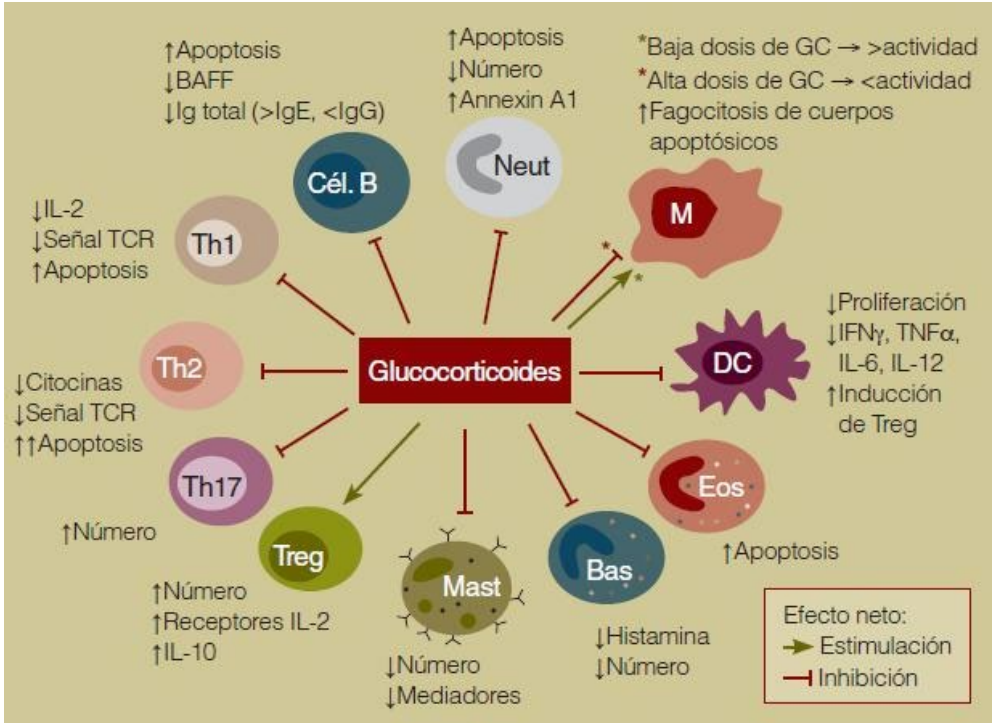
Los Tratamientos Inmunosupresores pueden imitar en la clínica a las Inmunodeficiencias Primarias.

- Anti CD20 **~ IDVC**
- Ibrutinib **~ S de Bruton**
- Corticoides **~ Inhibición de la activación de linfocitos T**
- JAKi **~ Inhibición de receptores de Citocinas**

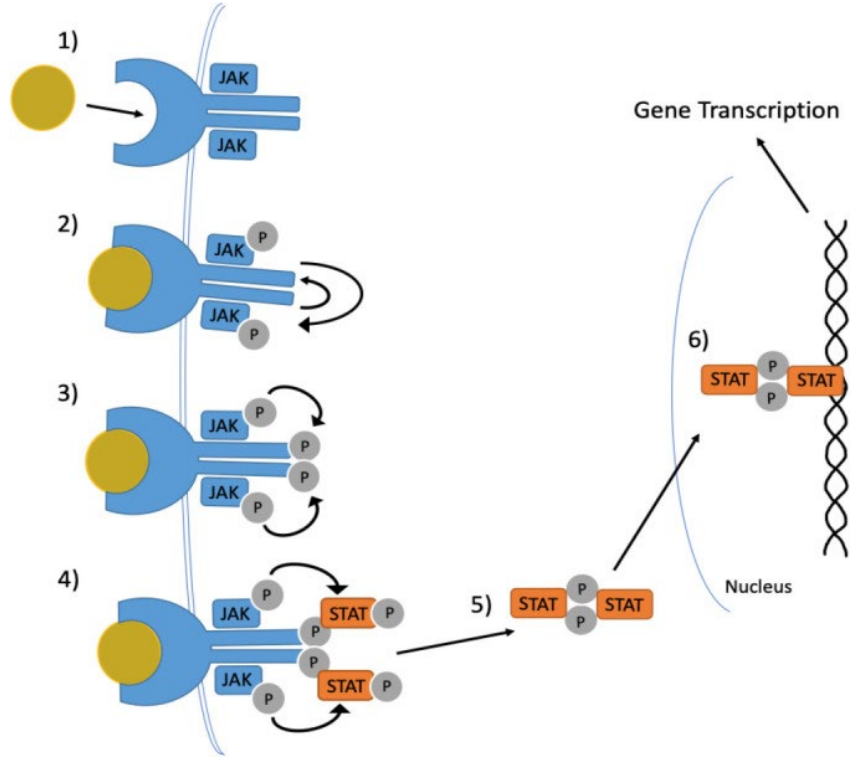


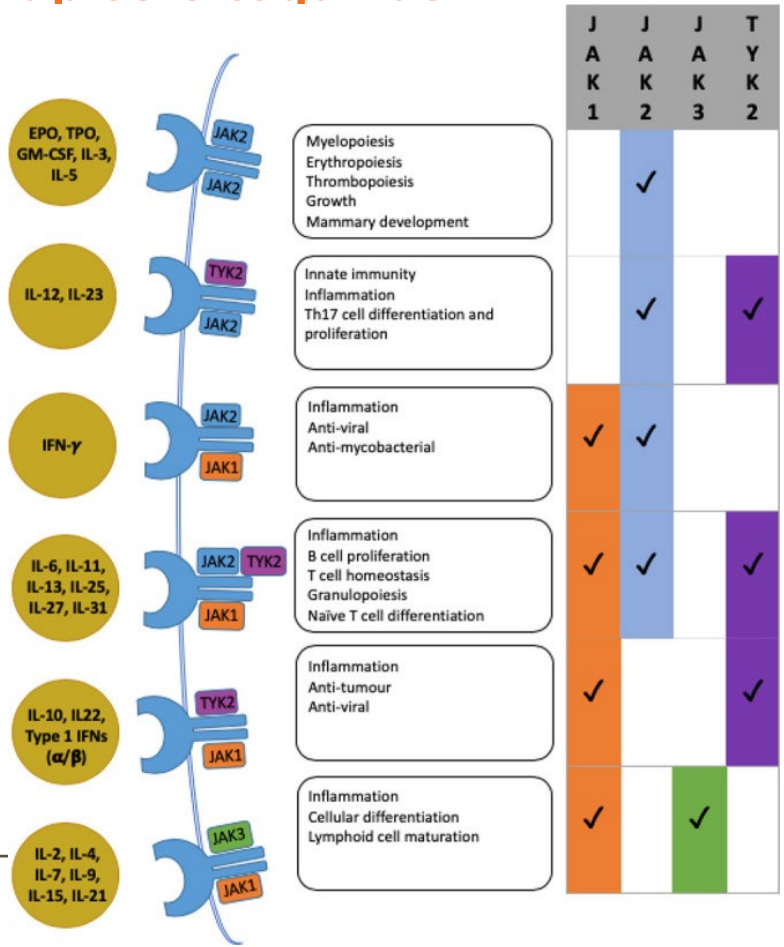
Clasificación del grado de inmunosupresión en pacientes con enfermedades reumáticas de acuerdo con los medicamentos que utilizan

•Sin inmunosupresión	•Sin inmunosupresión o tomando hidroxicloroquina, sulfasalazina, corticosteroides tópicos, inhalados, intraarticulares, IG intravenosos
•Inmunosupresión leve o de bajo grado	•MTX ≤ 0,4 mg/ kg/ semana ou ≤ 20 mg/ semana, LEF ≤ 20 mg/ día, GC ≤ 10 mg/ día de prednisona o equivalente
•Inmunosupresión moderada o alta	•GC (> 10 mg/ día de prednisona o equivalente), pulsos con metilprednisolona, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetil, inmunobiológicos (Anti TNFs, anti-iIL-17, anti-iIL-23, abatacept, tocilizumab, rituximab, belimumab) e inhibidores de JAKs.



Jakinhibs inhiben señal Intracelular de múltiples Citoquinas





Lin CM, et al. Basic Mechanisms of JAK Inhibition. Mediterr J Rheumatol. 2020 Jun 11;31(Suppl 1):100-104

3.- GUíAS ACTUALES DE VACUNACIÓN EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS

1. ***Ministerio de Sanidad***. *Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Julio* ***2018***.
2. ***CDC: ACIP*** *(Advisory Committee on Immunizatión Practices –ACIP). General Best Practice Guidelines for Immunization. Updated March 15,* ***2022***. *Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP: Altered Immunocompetence.*

3. ***Grupo de trabajo ERAS de la SER*** *(Sociedad Española de Reumatología).* ***2021*** *Recomendaciones SER sobre prevención de infección en enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas*
4. ***EULAR***. *Update of Eular recommendations for vaccination in adult patients with autimmune inflammatory rheumatic diseases .Ann Rheum Dis* ***2019***
5. ***EULAR/PReS*** *recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update* ***2021.***
6. ***American College of Rheumatology*** *Guideline for Vaccinations in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases.* ***2023*** *Arthritis Rheumatol.*

4. Cuando Vacunar y Cuando No

- Vacunar cuanto antes tras el diagnóstico.
- NO postponer la inmunomodulación si es necesaria.
- Ventana de Oportunidad cuando está asintomático y sin tratamiento.

  Por ejemplo si son necesarias vacunas vivas hacerlo al menos 2 semanas antes del TTº
- Preferiblemente en periodos de inactividad de la enfermedad.

EULAR/PRES recommendations for vaccination of **paediatric** patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021

eular
fighting rheumatic & musculoskeletal diseases together

Principios fundamentales:

1. Preferiblemente, la vacunación debería llevarse a cabo en **periodos de inactividad** de la enfermedad.
2. Siempre que sea posible, la vacunación debe administrarse **antes del inicio de cualquier tratamiento inmunosupresor**, especialmente aquellos de depleción de células B (rituximab).

Intervalos recomendados entre vacunación y tratamiento con inmunosupresores

Tipo de inmunosupresor	Tipo de vacuna	Momento de la vacunación respecto al tratamiento		
		Antes de inicio del tratamiento	**Durante el tratamiento**[1]	**Finalizado el tratamiento**
Corticoides a dosis inmunosupresoras[2]	Atenuada	4 semanas	Contraindicadas	4 semanas (3 meses en caso de bolo)
	Inactivada	2 semanas	No existe contraindicación[3]	Ningún intervalo[3]
Otros inmunosupresores	Atenuada	4 semanas	Contraindicadas	3 meses mínimo
	Inactivada	2 semanas	No existe contraindicación[3]	Ningún intervalo[3]

- Etanercep →4 semanas
- MTX → 4 a 12 semanas
- Infliximab y Adalimumab → 6 meses
- Rituximab → 6 a 12 meses.

5. Con qué vacunar y con qué no

Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

Julio 2018

Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL

•**Vacunas inactivadas**

- Neumococo: vacunación secuencial vacuna neumocócica conjugada (VNC) y polisacárida de 23 valencias (VNP23).
- H. influenzae tipo b (Hib).
- Meningococo conjugada frente a meningococo C .
- Gripe. Vacunación anual con vacuna inactivada,
- Hepatitis B.
- VPH

Recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster

Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 2020

25 marzo 2021

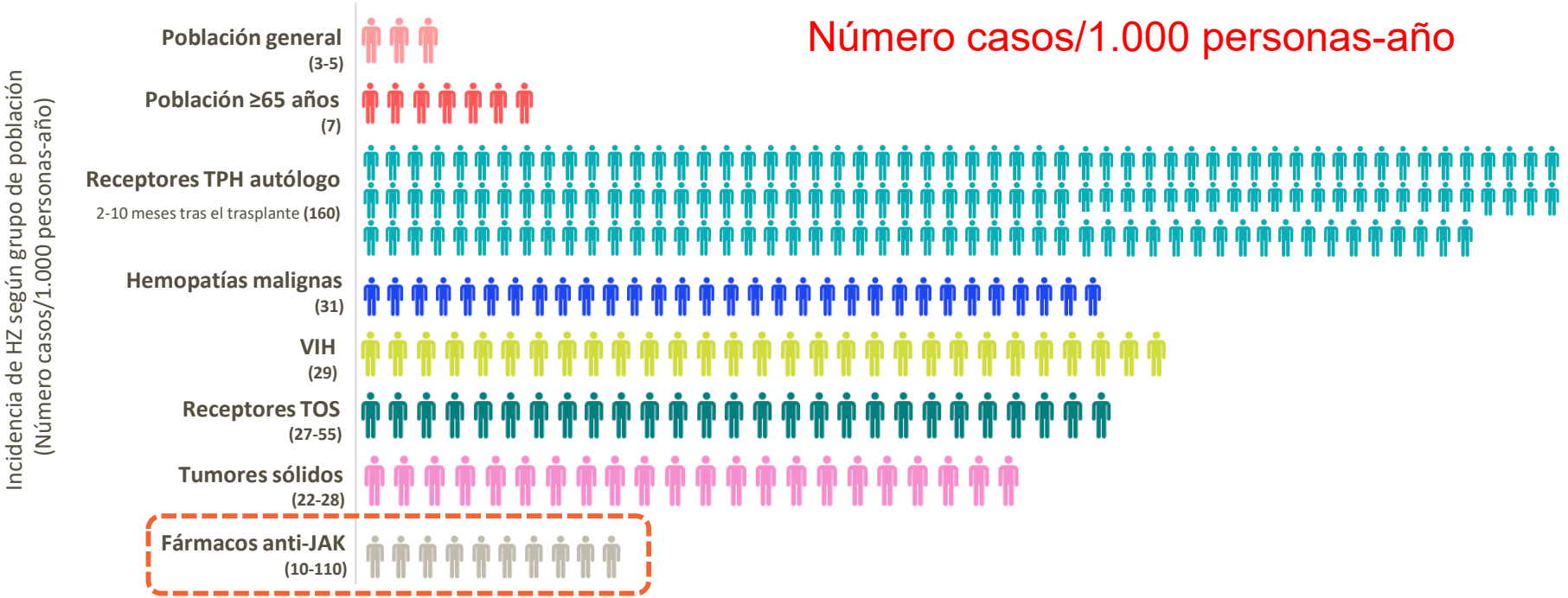
2021

Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD

1. **Personas con patologías de riesgo a partir de los 18 años**
   - Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)
   - Trasplante de órgano sólido (TOS).
   - Tratamiento con fármacos anti-JAK.
   - VIH (personas estables con terapia antirretroviral durante al menos 1 año)
   - Hemopatías malignas
   - Tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia.
2. **Población general en la cohorte de 65 años**

La **incidencia de herpes zóster** es mayor en pacientes inmunocomprometidos que en la población general



Presentación Uso Exclusivo Dpto. Médico NX-ES-SGX-PPT-220005 (v1) 04/2022

Diapositiva elaborada a partir de: Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, marzo 2021

2022. American College of Rheumatology (ACR).
Guía para la vacunación de pacientes con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas

AMERICAN COLLEGE of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Empowering rheumatology professionals to excel in their specialty

2200 Lake Boulevard NE, Atlanta, GA 30319
Phone: (404) 633-3777 • Fax (404) 633-1870 • www.rheumatology.org

2022 American College of Rheumatology (ACR)
Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases

Summary Report

GRIPE-NEUMOCOCO-ZOSTERr-HPV

ACR. Guideline for Vaccinations in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Summary Report. Ultimo acceso Septiembre 2022. Disponible en: Vaccinations-Guidance-Summary.pdf (rheumatology.org)

Vaccine Recommendations and Guidelines of the ACIP

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

General Best Practice Guidelines for Immunization

Updated March 15, 2022

Altered Immunocompetence

Además del calendario habitual incluyendo Gripe.
En general están contraindicadas las vacunas vivas atenuadas
Las vacunas recomendadas Pneumococo y Haemophilus Conjugadas
Meningococo en algunos casos (T y complemento).
Zoster (Shingrix) Vaccine

---

https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html

EULAR/PReS recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021

MH A Jansen

eular
fighting rheumatic & musculoskeletal diseases together

1. Las vacunas de **virus inactivos** se pueden administrar a pacientes con enfermedades autoinmunes, **incluso si están en tratamiento con corticoides y fármacos antirreumáticos** modificadores de la enfermedad.
2. Las vacunas **atenuadas** pueden ser consideradas **con precaución** en el caso de los pacientes con enfermedades autoinmunes.

¿Con qué **NO** vacunar?

Las **vacunas atenuadas** **como regla general** están contraindicadas en las personas con tratamiento inmunosupresor.

Si el inicio del tratamiento inmunosupresor no es urgente, es conveniente asegurar la inm unidad contra el sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela antes del tratamiento.

Las vacunas vivas atenuadas están **particularmente contraindicadas en pacientes con Inmunodeficiencias Combinadas Severas**.

- Ha descritos casos de efectos adversos graves incluso muerte con **BCG**
  - **SCID** Marciano JACI 2014,
  - Transplante de MO Naser Eddin J clin Immunol 2021
  - **Incluso exposición a Infliximab en Útero** Cheent. Crohn´s Colitis 2010.

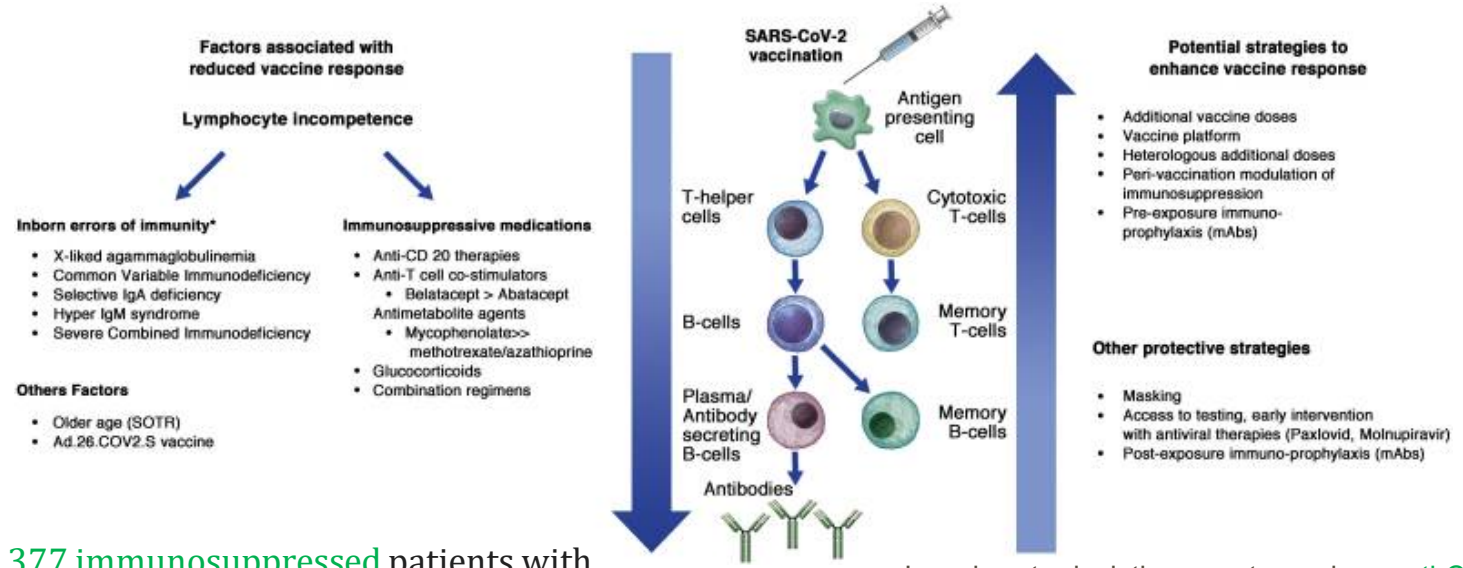
- **Rotavirus:** En SCID y DiGeorge completo un caso de muerte y casos de diarreas crónicas
- Con la **tríple vírica MMR** casos de encefalitis y en una caso de sida no tratado
- **Varicela** Se han comunicado casos de efectos adversos graves en SCID y TXP Mo.
- fiebre amarilla: Casos puntuales, incluso en recién nacidos de madres que se vacunaron en el embarazo.

En el peor de los escenarios en **recién nacidos y niños son potencialmente fatales**. Prestar atención en embarazadas con tratamientos inmunosupresores.

6. Estudios de Seguridad

Seguridad de la vacuna frente a **SARS-CoV-2** en inmunocomprometidos (1º y 2º) pero eficacia de la respuesta es menor

Connolly CM, Paik JJ. SARS-CoV-2 vaccination in the immunocompromised host. J Allergy Clin Immunol. **2022**



Among 1377 immunosuppressed patients with autoimmune disease, there were **no reports of severe reaction or flare of underlying disease requiring hospital admission following vaccination.**

Lymphocyte-depleting agents, such as anti-CD20 therapies (eg, rituximab), anti–T-cell stimulators (eg, belatacept), and certain antimetabolites (eg, mycophenolate mofetil), with resultant B-cell incompetence, are the primary immunosuppressive therapies associated with an attenuated antibody response following vaccination

Safety of vaccination against SARS-CoV-2 in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: results from the EULAR Coronavirus Vaccine (COVAX) physician-reported registry

- **5121** participants
- I-RMD flares were reported in 4.4% of cases (0.6% severe)
- 1.5% resulting in medication changes.

Machado PM, et al. Ann Rheum Dis. 2022 May;81(5):695-709. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221490. Epub 2021 Dec 31. PMID: 34972811; PMCID: PMC8720639.

Disease activity in patients with immune-mediated inflammatory diseases after **SARS-CoV-2 vaccinations**. J Autoimmun. 2023 Jan 2;135:102984. van Dam KPJ, et al Immunity against SARS-CoV-2 study group

Increased disease activity after primary immunization was reported by 223/**2111** (10.6% [95% CI 9.3–11.9]) patients.
Decreased disease activity was reported by 165/2111 (7.8%

Self-reported increased disease activity after vaccination against SARS-CoV-2 was recorded in a minority of patients and was generally mild.

Moreover, multivariate analyses suggest that disease related factors, but not vaccinations are the major determinants for self-reported increased disease activity.

Safety of the Zoster Vaccine Recombinant Adjuvanted in Rheumatoid Arthritis and Other Systemic Rheumatic Disease Patients: A Single Center's Experience With 400 Patients

- In 403 patients who received the ZRA vaccine:
  - The incidence of disease flares was 7% or less
  - Side effects was 13% or less.
  - Both of which are **less than** the incidence rates **observed in the pivotal trials.**

- All flares and side effects were regarded as mild.

Emma Stevens, et al **ACR Open Rheumatology** Vol. 2, No. 6, June 2020

Efficacy, Immunogenicity and Safety of Vaccination in Pediatric Patients With Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (pedAIIRD): A Systematic Literature Review for the 2021 Update of the EULAR/PRES Recommendations

Frontiers in Pediatrics Marc H Jansen

Studies on non-live vaccines showed that these were **safe** and in **general immunogenic**.
Biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) in general did not significantly reduce seroprotection rates, except for B-cell depleting therapies which severely hampered humoral responses.
Four new studies on human **papilloma** virus vaccination showed that this vaccine was safe and immunogenic in pedAIIRD.
Regarding live-attenuated vaccinations, level 1 evidence of the measles mumps rubella (**MMR**) booster vaccination became available which showed the safety of this booster for patients treated with **methotrexate**.
In addition, level 3 evidence became available that suggested that the **MMR and varicella zoster virus (VZV) vaccination** for patients on **low dose glucocorticosteroids and bDMARDs might be safe as well.**

7. Vacunar al nido

Como vacunar a los contactos estrechos de los pacientes.

Calendario Vacunal completo con precauciones con algunas vacunas vivas.

No hay evidencia de transmisión de la enfermedad a inmunocomprometidos en la triple vírica, rotavirus, varicela
Hay que tomar precauciones con la de Rotavirus (lavado de manos tras higiene del bebe vacunado) y en los casos en los que aparece un rash por la vacuna de la varicela (evitar el contacto con los mismos por 14 días.
Valorar profilaxis post exposición en los pacientes Inmunosuprimidos, así como en casos de zoster.

Una vacuna protege a una persona...

Cuando una comunidad está vacunada, todos sus miembros están protegidos, incluso los que no se pueden vacunar porque padecen enfermedades preexistentes.

En RESUMEN: En pacientes con Inmunodeficiencias

- Vacunar cuanto antes.
- Mejor cuando la enfermedad este en fase de inactividad.
- No postponer la inmunomodulación si es necesaria
- Ventana de Oportunidad cuando está asintomático y sin tratamiento.

- Se debe vacunar con vacunas inactivadas.
- En general contraindicadas las vacunas vivas atenuadas.

- Vacunas seguras. No evidencia de complicaciones graves (reagudización, rechazo de injerto, etc).

- Menor eficiencia que en inmunocompetentes.

- Vacunar al NIDO.

GRIPE-SARs CoV2-NEUMOCOCO-Hib-ZOSTERr-HPV