



DOCUMENTO DE CONSENSO

Recomendaciones para la vacunación en pacientes con esclerosis múltiple candidatos a terapias inmunosupresoras: documento de consenso español



S. Otero-Romero^{a,b,*}, J. Rodríguez-García^c, A. Vilella^d, J.R. Ara^e, L. Brieva^f, C. Calles^g, O. Carmona^h, V. Casanovaⁱ, L. Costa-Frossard^j, S. Eichau^k, J.A. García-Merino^l, C. García-Vidal^m, M. González-Platasⁿ, M. Llana^ñ, M. Martínez-Ginés^o, J.E. Meca-Lallana^p, J.M. Prieto^q, A. Rodríguez-Antigüedad^r, M. Tintoré^s, Y. Blanco^t y E. Moral^u, en nombre del Grupo de enfermedades desmielizantes de la SEN

^a Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Centro de Esclerosis Múltiple de Catalunya (Cemcat), Departamento de Neurología/Neuroinmunología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Universitari Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^d Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona-ISGlobal, Barcelona, España

^e Servicio de Neurología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^f Servicio de Neurología, IRBLLEIDA. Hospital Arnau de Vilanova, Lérida, España

^g Servicio de Neurología, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Islas Baleares, España

^h Servicio de Neurología, Fundació Salut Empordà, Figueras, Gerona, España

ⁱ Unidad de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

^j Servicio de Neurología, Fundación para la Investigación Biomédica IRyCIS, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España

^k Unidad CSUR de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

^l Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^m Departamento de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic, IDIBAPS, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

ⁿ Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, España

^ñ Sección de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, Ferrol, La Coruña, España

^o Servicio de Neurología, HGU Gregorio Marañón, Madrid, España

^p CSUR Esclerosis Múltiple, Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Cátedra de Neuroinmunología Clínica y Esclerosis Múltiple, Universidad Católica San Antonio, Murcia, España

^q Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^r Servicio de Neurología, Hospital Universitario Cruces-Osakidetza, Baracaldo, Vizcaya, España

Accesible en línea el 17 de junio de 2020

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sotero@cem-cat.org (S. Otero-Romero).

^s Centro de Esclerosis Múltiple de Catalunya (Cemcat), Departamento de Neurología/Neuroinmunología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^t Servicio de Neurología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^u Servicio de Neurología, Hospital Moises Broggi y Hospital General de L'Hospitalet, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 20 de enero de 2020; aceptado el 1 de febrero de 2020

Accesible en línea el 17 de junio de 2020

PALABRAS CLAVE

Esclerosis múltiple;
Vacunación;
Inmunosupresión;
Consenso;
Recomendaciones

Resumen

Antecedentes: La reciente aparición de terapias de alta efectividad para el tratamiento de la esclerosis múltiple (EM), con potencial riesgo de complicaciones infecciosas, obliga plantear estrategias de prevención y minimización de riesgos. La vacunación constituye una parte esencial del manejo de estos pacientes. Este consenso recoge una serie de pautas y escenarios prácticos de vacunación en pacientes adultos con EM candidatos a tratamiento inmunosupresor.

Metodología: Se llevó a cabo un consenso de tipo formal. Tras definir el alcance del documento, se realizó una búsqueda bibliográfica de vacunación en pacientes con EM, así como guías de vacunación específicas de pacientes inmunosuprimidos y en tratamiento biológico con otras enfermedades. Para la formulación de las recomendaciones se empleó la metodología de *Modified Nominal Group Technique*.

Desarrollo: La vacunación en pacientes candidatos a tratamiento inmunosupresor se debe plantear antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor siempre que la situación clínica del paciente lo permita. Se recomendarán tanto aquellas indicadas en el calendario vacunal del adulto, como algunas específicas, en función de la inmunidad previa. Si ya está instaurado el tratamiento inmunosupresor las vacunas vivas atenuadas estarán contraindicadas. Para aquellas vacunas que dispongan de un correlato de protección se recomienda monitorizar la respuesta serológica transcurridos de uno a 2 meses de la última dosis.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Multiple sclerosis;
Vaccination;
Immunosuppression;
Consensus;
Recommendations

Recommendations for vaccination in patients with multiple sclerosis who are eligible for immunosuppressive therapies: Spanish consensus statement

Abstract

Background: The recent development of highly effective treatments for multiple sclerosis (MS) and the potential risk of infectious complications require the development of prevention and risk minimisation strategies. Vaccination is an essential element of the management of these patients. This consensus statement includes a series of recommendations and practical scenarios for the vaccination of adult patients with MS who are eligible for highly effective immunosuppressive treatments.

Methodology: A formal consensus procedure was followed. Having defined the scope of the statement, we conducted a literature search on recommendations for the vaccination of patients with MS and specific vaccination guidelines for immunosuppressed patients receiving biological therapy for other conditions. The modified nominal group technique methodology was used to formulate the recommendations.

Development: Vaccination in patients who are candidates for immunosuppressive therapy should be considered before starting immunosuppressive treatment providing the patient's clinical situation allows. Vaccines included in the routine adult vaccination schedule, as well as some specific ones, are recommended depending on the pre-existing immunity status. If immunosuppressive treatment is already established, live attenuated vaccines are contraindicated. For vaccines with a correlate of protection, it is recommended to monitor the serological response in an optimal interval of 1-2 months from the last dose.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria-desmielinizante del sistema nervioso central, y es la primera causa de discapacidad no traumática en el adulto joven¹. En los últimos años ha habido un cambio relevante en el pronóstico a largo plazo de los pacientes con EM, en gran parte debido a la aprobación por parte de las agencias regulatorias de una gama de medicamentos inmunoterapéuticos altamente activos que han demostrado un impacto en la progresión de la enfermedad y en la prevención de la acumulación de discapacidad²⁻⁴. Estos medicamentos incluyen anticuerpos monoclonales (natalizumab, alemtuzumab y ocrelizumab) y agentes orales (fingolimod, dimetilfumarato y teriflunomida). Debido a los mecanismos de acción de estos medicamentos, que incluyen la alteración del tráfico de linfocitos, así como la depleción y la interrupción de la replicación de los linfocitos, los pacientes pueden estar en riesgo de reactivación de patógenos latentes, empeoramiento de infecciones crónicas asintomáticas y de contraer infecciones *de novo*⁵. Estos episodios infecciosos pueden conducir a un mayor riesgo de brotes⁶⁻⁸, empeoramiento de síntomas previamente existentes (pseudobrotes)⁹ y un mayor riesgo de complicaciones en términos de hospitalización y de mortalidad¹⁰.

La terapia individualizada en estos pacientes requiere, por tanto, establecer un equilibrio entre eficacia y efectos secundarios, e incorporar un conjunto de estrategias preventivas en el algoritmo de manejo de la enfermedad para minimizar los riesgos. Una parte importante de los riesgos infecciosos que enfrentan los pacientes con EM que reciben tratamientos altamente activos se puede prevenir mediante la vacunación. En los últimos años varias guías y documentos de revisión recomiendan la vacunación en pacientes con EM que son candidatos a fármacos inmunosupresores¹¹⁻¹⁴, siguiendo la experiencia previa con otros trastornos autoinmunes¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, persiste cierta resistencia a vacunar, y la cobertura vacunal en estos pacientes y sus convivientes sigue siendo baja. Las preocupaciones con respecto a la seguridad y efectividad de las vacunas, junto con la ausencia de una guía clara sobre cómo abordar la vacunación, son las razones principales. Varios estudios en las últimas 2 décadas han demostrado que las vacunas inactivadas como aquellas contra la gripe, el tétanos, la hepatitis B y el virus del papiloma humano no aumentan el riesgo de EM o de brotes¹⁸⁻²¹, pero hay mucha menos evidencia sobre la seguridad de vacunas atenuadas²²⁻²⁴. Desde una perspectiva teórica, los medicamentos altamente activos utilizados para tratar la EM pueden reducir la efectividad de la vacuna debido a una capacidad disminuida para generar una respuesta inmune, pero no se ha evaluado sistemáticamente^{25,26}, y los estudios disponibles muestran resultados inconsistentes²⁷⁻³¹.

Cada vez es más evidente que la vacunación es una parte importante de la estrategia de gestión de riesgos en pacientes con EM bajo tratamiento inmunosupresor³²⁻³⁴, pero quedan dudas en la práctica clínica sobre qué vacunas concretas recomendar, cuándo se deben administrar, así como qué fármacos específicos podrían tener un efecto sobre respuesta a la vacuna. Durante la última década ha aumentado sustancialmente la experiencia disponible sobre

vacunación en pacientes con otros trastornos de tipo autoinmune, lo que permite la extrapolación a la EM^{26,35}. En este contexto, existe una creciente demanda por parte de los neurólogos y otros profesionales (como los médicos de atención primaria) de un consenso nacional que sirva como herramienta de referencia para ayudar a los profesionales a decidir el mejor enfoque de vacunación para sus pacientes. En este consenso, proponemos una serie de recomendaciones y escenarios prácticos de vacunación para pacientes adultos con EM. Nos centramos en los aspectos de seguridad e inmunogenicidad a considerar, así como en el mejor momento para una estrategia de vacunación óptima.

Metodología

Este documento surge como respuesta a una petición generalizada de los miembros del Grupo de estudio de enfermedades desmielinizantes de la Sociedad Española de Neurología. Para el desarrollo del documento se utilizó una metodología de consenso de tipo formal en la que se siguieron los siguientes pasos.

1. Constitución del grupo de trabajo: se constituyó un grupo de trabajo de tipo multidisciplinar formado por expertos españoles en EM procedentes de toda la geografía nacional, así como de varios especialistas en medicina preventiva y en enfermedades infecciosas.

2. Determinación del alcance del documento: durante una reunión preparatoria presencial, los miembros del grupo de trabajo establecieron cuáles eran los aspectos que cubriría el documento, la metodología específica que se utilizaría para llegar a un consenso, así como el plan general de trabajo y la distribución de tareas.

3. Búsqueda bibliográfica y síntesis de la evidencia: se llevó a cabo una búsqueda de la evidencia relacionada con la vacunación en pacientes con EM. Además, se tuvieron en cuenta las recomendaciones de vacunación en pacientes inmunosuprimidos de ámbito nacional³⁶⁻⁴⁰ e internacional^{41,42}, así como guías de vacunación específicas publicadas para pacientes en tratamiento biológico con otras enfermedades de tipo autoinmune^{16,43-46}. Los preventivistas miembros del grupo de trabajo realizaron una síntesis de la evidencia y una propuesta de recomendaciones que se sometieron a consenso.

4. Formulación de las recomendaciones: para consensuar las recomendaciones contenidas en el documento se empleó la metodología de *Modified Nominal Group Technique*⁴⁷. Se trata de un procedimiento altamente estructurado para alcanzar consenso en un grupo de expertos en aquellos aspectos en los que hay una evidencia reducida y para los que la opinión de un experto es relevante. El proceso de consenso se llevó a cabo en 2 fases, y se estableció *a priori* como punto de corte un 80% de acuerdo en el grupo. Durante la primera, las recomendaciones fueron sometidas a una primera ronda de votación individual vía correo electrónico, por todos los miembros del grupo de trabajo utilizando una escala de 9 puntos de tipo Likert con las siguientes categorías (1-3 [estrategia inapropiada]; 4-6 [incierta]; 7-9 [estrategia apropiada]). Durante esta fase los miembros del grupo de trabajo podían añadir nuevas recomendaciones o modificar las ya propuestas en caso de desacuerdo. Durante

una segunda fase, las recomendaciones nuevas/modificadas se distribuyeron nuevamente entre el grupo de trabajo para su revisión final. La votación individual solo se repitió para recomendaciones con un acuerdo por debajo del 80% en la fase anterior. Los resultados del proceso de consenso se resumen en el [anexo 1 \(material suplementario disponible en on-line\)](#).

5. Revisión completa del manuscrito y aprobación de todos los miembros del grupo de trabajo.

Desarrollo

Conceptos generales sobre la vacunación

Las vacunas son productos inmunobiológicos capaces de inducir una respuesta de anticuerpos suficiente para proporcionar inmunidad al individuo contra determinadas infecciones de forma segura. Pueden clasificarse según el tipo de antígenos y el método de fabricación en vivas o atenuadas e inactivadas. Las vacunas vivas o atenuadas están constituidas por microorganismos vivos que han perdido la virulencia mediante diversos procedimientos, y son capaces de estimular la respuesta inmunitaria, tanto la celular como la humoral, de forma similar a la originada por la infección natural. Estas vacunas son muy inmunógenas y proporcionan protección de larga duración. Las vacunas inactivadas se fabrican a partir del microorganismo entero o alguna de sus fracciones (polisacáridos, proteínas, toxoides, subunidades, etc.), que sometidas a medios físico-químicos pierden su virulencia y su capacidad de replicación en el huésped manteniendo su capacidad inmunógena.

Se considera que un adulto sano está correctamente inmunizado si ha recibido las siguientes vacunas^{37,40}:

1. Cinco dosis de vacuna DTPa/dT. Se recomienda iniciar o completar la vacunación, según el caso, hasta un máximo de 5 dosis de vacuna con componente tetánico. La primovacunación del adulto comprende 3 dosis de Td (un mínimo de un mes entre la primera y segunda dosis y un mínimo de 6 meses entre la segunda y tercera) y 2 dosis de refuerzo con un intervalo entre la primovacunación y entre ellas de 1-10 años. A esta pauta se suma, finalmente, una dosis de refuerzo en torno a los 65 años de edad. Sin embargo, el Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene Hospitalaria (SEMPSPH), así como algunos organismos internacionales como el *Advisory Committee on Immunization Practices* del *Center for Disease Control* continúan recomendando la vacunación con vacuna dTpa (preferiblemente) o dT cada 10 años durante toda la vida adulta^{37,48}.
2. Tres dosis de vacuna antipoliomielítica.
3. Dos dosis de vacuna frente sarampión (triple vírica) o inmunidad natural documentada por serología.
4. Dos dosis de vacuna frente varicela, antecedente de haber padecido la enfermedad o inmunidad natural documentada por serología.
5. Una dosis de vacuna antigripal anual a partir de los 65 años. En algunas comunidades autónomas la edad de corte para recomendar la vacunación antigripal en

la población se ha establecido en 60 o más años. La SEMPSPH recomienda la vacunación en personas de 50 años o más.

6. Una dosis de vacuna antineumocócica 23-valente a partir de los 65 años. El Comité de vacunas de la SEMPSPH, así como algunos organismos internacionales como el *Advisory Committee on Immunization Practices* del *Center for Disease Control*⁴⁹ y nacionales como el Consenso de sociedades científicas en su actualización de 2017³⁸, recomiendan la vacunación sistemática en personas de 65 años o más con la pauta secuencial, comenzando siempre por la vacuna conjugada 13-valente seguida de la polisacárida 23-valente.

Vacunación en los pacientes con esclerosis múltiple

Tanto las vacunas inactivadas como las atenuadas son productos biológicos seguros, que pueden ser administrados en pacientes con EM. Estos pacientes, fundamentalmente aquellos que van a requerir un fármaco inmunosupresor en algún momento de la evolución de su enfermedad, son candidatos a recibir vacunas por presentar un mayor riesgo de infección y/o complicaciones infecciosas derivadas de la propia enfermedad y del tratamiento^{32,34,50,51}. Se recomendarán tanto aquellas indicadas en el calendario vacunal del adulto (tétanos, triple vírica y varicela), como algunas específicas.

Aunque las vacunas pueden administrarse en cualquier momento de la enfermedad, hay que tener en cuenta que si el paciente ya está recibiendo tratamiento inmunosupresor: a) las vacunas atenuadas están contraindicadas; y b) la respuesta a las vacunas inactivadas puede ser menor, ya que la integridad del sistema inmune se relaciona con la capacidad inmunógena de las vacunas^{26,52}. Por ello, siempre que la situación clínica del paciente lo permita, se recomienda que las vacunas se administren en el momento del diagnóstico y siempre antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor. Si el hospital donde se atiende habitualmente al paciente dispone de servicio de medicina preventiva con consulta de vacunación se recomienda derivar al paciente a dicho servicio.

A continuación detallamos los pasos a tener en cuenta para el abordaje vacunal en pacientes con EM, teniendo en cuenta el momento evolutivo en que se encuentre («previo a» o «durante» el tratamiento inmunosupresor).

Determinar las necesidades vacunales

Para determinar las necesidades vacunales se recomienda una doble estrategia:

1. Documentar los antecedentes de vacunación del paciente, con especial énfasis en gripe estacional, neumococo, virus de la hepatitis A y B, tétanos-difteria, varicela y sarampión.
2. Realizar serologías prevacunales que incluyan los siguientes marcadores: anticuerpos tipo IgG frente al virus de la hepatitis A (IgG VHA), antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg), anticuerpo anti-core frente al virus de la hepatitis B (AntiHBc), anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus hepatitis B (AntiHBs),

anticuerpos tipo IgG frente al virus del sarampión, anticuerpos tipo IgG frente al virus de la rubeola (esto solo en mujeres en edad fértil) y anticuerpos tipo IgG frente al virus de la varicela (VVZ).

Vacunación en pacientes con esclerosis múltiple candidatos a tratamiento inmunosupresor que aún no han comenzado el tratamiento

Incluimos dentro de este grupo a pacientes candidatos a tratamiento inmunosupresor en el futuro y que actualmente están sin ningún tipo de tratamiento modificador del curso de la enfermedad, o están recibiendo tratamiento inmunomodulador (interferones o acetato de glatirámico).

La **tabla 1** resume las características, indicaciones y regímenes de administración de las vacunas recomendadas en pacientes con EM para quienes puede ser necesaria la terapia inmunosupresora:

1. Vacunas sistemáticas de calendario del adulto:
 - Tétanos (una dosis de vacuna dT o dTpa) en caso de que no haya recibido una dosis de recuerdo en los últimos 10 años y se considere que ha recibido las 3 dosis de primovacuna.
 - Varicela y/o triple vírica (2 dosis separadas por un mínimo de 4 semanas) en caso de presentar una serología negativa.
2. Hepatitis B: se recomienda la primovacuna frente hepatitis B en pacientes con HBsAc negativo y con riesgo de exposición (contacto sexual, contacto cercano con una persona infectada con el VHB, pacientes en diálisis, usuarios de drogas parenterales, hombres que tienen sexo con hombres por múltiples parejas y trabajadores sexuales, trabajadores de la salud con riesgo ocupacional y pacientes con comorbilidades específicas [infección por VIH o VHC, enfermedad hepática crónica, trasplante de órganos sólidos/receptores de trasplante de células madre hemopoyéticas], personas que reciben productos sanguíneos)⁵³.

En caso de que el paciente no vaya a recibir ningún tratamiento inmunosupresor en los próximos 6 meses, se puede plantear la vacuna frente al VHB a dosis de adulto habitual (20 mcg/10 mcg, dependiendo del producto) y pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses). En pacientes que vayan a iniciar tratamiento inmunosupresor en los siguientes 6 meses se utilizarán vacunas de inmunidad reforzada, que son más inmunógenas (**tabla 1**). Estas son las vacunas frente al VHB adyuvadas (20 mcg) o de doble dosis (40 mcg) que se administrarán en pautas de 4 dosis según establece la ficha técnica (0, 1, 2 y 12 meses para el VHB 40 mcg y 0, 1, 2 y 6 meses para el VHB 20 mcg adyuvada). Pese a que la indicación estaría fuera de ficha técnica, está avalada por las guías oficiales⁵³. Se debe utilizar el mismo preparado vacunal hasta completar la pauta de vacunación.

En todos los casos se recomienda confirmar respuesta vacunal mediante serología a partir de un mes de la última dosis. En caso de serología posvacunal negativa se recomienda revacunación con cualquiera de las vacunas frente a

hepatitis B de inmunidad reforzada. En pacientes no respondedores a 2 pautas vacunales se recomienda la profilaxis con inmunoglobulina específica (0, 1 mes) en caso de exposición de riesgo.

3. Neumococo: se recomienda la realización de una pauta secuencial que implica la administración de una dosis de vacuna antineumocócica conjugada 13-valente y una dosis de vacuna antineumocócica 23-valente a partir de los 2 meses de la anterior. Se administrará una sola dosis de recuerdo de la vacuna antineumocócica 23-valente con un intervalo mínimo de 5 años²⁶. La vacunación neumocócica es especialmente relevante en pacientes que reciben terapias que depleccionan las células B, ya que se han informado infecciones respiratorias graves en ensayos de fase III^{54,55}.
4. Gripe: se recomienda la administración de una dosis de vacuna antigripal anualmente, en cualquier momento de la temporada gripal (octubre-marzo) y de forma preferente al inicio de la temporada. En caso de disponer de ella se priorizará la administración de la vacuna tetravalente (H1N1, H3N2, Bv y By) en pacientes inmunosuprimidos y la adyuvada en mayores de 65 años^{53,56}.
5. Hepatitis A: se recomienda la primovacuna frente hepatitis A en pacientes susceptibles con alto riesgo de exposición debido a conductas sexuales de riesgo y abuso de sustancias (hombres que tienen sexo con hombres con múltiples parejas y trabajadores sexuales, abuso de alcohol, usuarios de drogas parenterales) o la presencia de comorbilidades específicas (enfermedad hepática crónica, trasplante de hígado), riesgo ocupacional y/o viajes internacionales a zonas endémicas⁵⁷.
6. Virus del papiloma humano (VPH): la vacuna contra el VPH forma parte de la vacunación de rutina en España. Se recomienda en mujeres hasta los 26 años de edad, preferiblemente con la vacuna nonavalente. Las mujeres con EM que van a recibir tratamiento con alemtuzumab o fingolimod podrían beneficiarse de la vacunación frente al virus del papiloma humano, independientemente de su edad, ya que los datos de vigilancia poscomercialización han demostrado un mayor riesgo de verrugas y displasia cervical con estas 2 terapias. Además, en las mujeres con indicación de conización debido a una neoplasia intraepitelial cervical moderada o grave (CIN 2+) o un adenocarcinoma endocervical *in situ*, se recomienda la vacunación independientemente de la edad. No hay evidencia para recomendar la vacunación contra el VPH en hombres de hasta 26 años con EM candidatos a tratamiento inmunosupresor; sin embargo, estos pacientes podrían beneficiarse de la vacunación como protección contra el cáncer anal, de pene y orofaríngeo³⁹.
7. Herpes zóster: se recomienda la administración de la vacuna inactivada frente a herpes zóster en pacientes de 50 años o más con antecedente de infección por VVZ⁵⁸. Los pacientes en tratamiento con fármacos que han mostrado un mayor riesgo de infecciones asociadas al VVZ, como fingolimod, cladribina, natalizumab o alemtuzumab, se podrían beneficiar de esta vacuna. Esta vacuna ha sido autorizada en Europa a través de un procedimiento centralizado por la Agencia Europea de Medicamentos el 21 de abril de 2018, por lo que puede distribuirse en todos los estados de la Unión Europea.

Tabla 1 Vacunas a considerar en pacientes con EM candidatos a recibir tratamiento inmunosupresor

Vacuna	Tipo	Indicaciones	Pauta	Dosis de recuerdo
Gripe estacional	Inactivada. Fraccionada o de subunidades	Sí	Una dosis anual (octubre-diciembre)	No precisa
Antineumocócica 13v	Inactivada. Polisacárido conjugado	Sí	Una dosis	No precisa
Antineumocócica 23v	Inactivada. Polisacárido	Sí	Una dosis. Deberá recibir la 1. ^a dosis al menos 2 meses después de la administración de la vacuna antineumocócica conjugada 13v	Una única dosis al cabo de 5 años
Hepatitis B	Vacunas dosis normal (10 mcg/20 mcg) ^a Inactivada. Antígeno de superficie.	En pacientes susceptibles con alto riesgo de exposición ^b	0, 1, 6 meses	No precisa
	Vacunas de inmunidad reforzada ^{c,d} - Alta carga (40 mcg) - Adyuvada	En pacientes susceptibles con alto riesgo de exposición ^b en los que haya previsión de inicio de inmunosupresores en los siguientes 6 meses o ya estén inmunosuprimidos	0, 1, 2, 12 m (40 mcg) 0, 1, 2, 6 m (adyuvada)	No precisa
Hepatitis A	Inactivada. Virus enteros	En pacientes susceptibles con alto riesgo de exposición ^e	0, 6 meses	No precisa
Tétanos-difteria	Inactivada. Toxoide tetánico	Sí	Primovacunación en caso de no haber recibido ninguna dosis en el pasado (0-1-6 meses) o dosis de refuerzo en primovacunados	Cada 10 años
Varicela ^f	Viva-atenuada. Virus entero	Sí, en caso de IgG varicela (-)	0, 1 mes	No precisa
Triple vírica (sarampión-rubeola-parotiditis) ^f	Viva-atenuada. Virus entero	Sí, en caso de IgG sarampión (-)	0, 1 mes	No precisa
Meningococo B ^g	Inactivada. Proteínas de superficie	Esta vacuna solo deberá considerarse si el paciente presenta asplenia anatómica o funcional	0, 1 mes	No precisa
Meningococo ACWY ^g	Inactivada. Polisacárido conjugado con proteína	Esta vacuna solo deberá considerarse si el paciente presenta asplenia anatómica o funcional	0, 1 meses	No precisa
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b ^g	Inactivada. Polisacárido conjugado con proteína	Esta vacuna solo deberá considerarse si el paciente presenta asplenia anatómica o funcional	Una dosis	No precisa

Tabla 1 (continuación)

Vacuna	Tipo	Indicaciones	Pauta	Dosis de recuerdo
Herpes zoster ^h	Inactivada	Sí, en mayores de 50 años con antecedente de infección por varicela	0, 2-6 meses	
Virus del papiloma humano	Inactivada	Sí, pacientes hasta 26 años ⁱ	0, 2, 6 meses	No precisa

^a Se puede usar la dosis estándar para adultos (20 mcg/10 mcg, dependiendo del producto) si no se prevé el inicio de inmunosupresores en los próximos 6 meses.

^b Ac antiHBs < 10 UI/ml y riesgo de exposición (contacto sexual, contacto cercano con una persona infectada con el VHB, pacientes en diálisis, usuarios de drogas parenterales, hombres que tienen sexo con hombres con múltiples parejas y trabajadores sexuales, trabajadores de la salud con riesgo ocupacional y pacientes con comorbilidades específicas [infección por VIH o VHC, enfermedad hepática crónica, trasplante de órganos sólidos/receptores de trasplante de células madre hemopoyéticas, personas que reciben productos sanguíneos]⁵³.

^c En caso de inicio de inmunosupresores en los siguientes 6 meses o en pacientes ya inmunodeprimidos. Las vacunas de inmunidad reforzada incluyen alta carga (HBVaxpro® 40 mcg) o adyuvante (Fendrix®).

^d En caso de no respuesta a primovacuna se puede plantear revacunación con vacuna adyuvada con AS04C (0-1-2-6 meses) o doble dosis VHB 40 mcg (0-1-6 m)⁵³.

^e IgG VHA < 20 UI/ml y con alto riesgo de exposición debido a conductas sexuales de riesgo y abuso de sustancias (hombres que tienen sexo con hombres con múltiples parejas y trabajadores sexuales, abuso de alcohol, usuarios de drogas parenterales) o la presencia de comorbilidades específicas (enfermedad hepática crónica, trasplante de hígado), riesgo ocupacional y/o viajes internacionales a zonas endémicas⁵⁵.

^f Contraindicada si el paciente ya ha iniciado tratamiento biológico.

^g En caso de asplenia o sospecha de hiposplenismo funcional⁵⁷.

^h Vacuna no comercializada por el momento en España.

ⁱ Vacuna no financiada actualmente en la mayoría de comunidades autónomas para esta indicación. Algunas comunidades autónomas incluyen la indicación de vacunar en pacientes con antecedente de conización por diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical.

Sin embargo, no se comercializará en España presumiblemente hasta 2020⁵³.

8. *Haemophilus influenzae* y vacunación antimeningocócica solo estarían recomendadas en situaciones de asplenia o sospecha de hiposplenismo funcional⁵⁹.

Para aquellas vacunas que dispongan de un correlato de protección se recomienda monitorizar la respuesta serológica trascurridos de uno a 2 meses de la última dosis. Se deberá respetar un intervalo mínimo desde la última dosis de vacuna y el inicio de un tratamiento inmunosupresor según se especifica a continuación:

- Para vacunas inactivadas: no es necesario respetar ningún intervalo de seguridad, aunque es preferible administrarlas al menos 2 semanas antes del inicio de la inmunosupresión para garantizar una mejor respuesta inmune.
- Para vacunas atenuadas es necesario esperar al menos 4 semanas hasta iniciar un tratamiento inmunosupresor. Para el caso de alemtuzumab y ocrelizumab la ficha técnica especifica un intervalo de 6 semanas.

Vacunación en pacientes con esclerosis múltiple que actualmente reciben tratamiento inmunosupresor

Este grupo incluye pacientes que reciben alguno de los siguientes fármacos modificadores del curso de la

enfermedad con carácter inmunosupresor (rituximab, alemtuzumab, ocrelizumab, mitoxantrona, azatioprina, cladribina, ciclofosfamida, natalizumab, fingolimod, teriflunomida y dimetil-fumarato). Hay que tener en cuenta que el potencial riesgo de infecciones varía en función de la diana terapéutica del fármaco y el mecanismo de acción⁶⁰ y, por tanto, la recomendación de vacunación se deberá individualizar en cada caso.

Además, el tratamiento con corticoides se considera inmunosupresor a dosis iguales o superiores a 20 mg/día de prednisona o dosis equivalente de otros corticosteroides, solo en caso de que la duración del tratamiento sea igual o superior a 15 días. El tratamiento con bolus de corticoides a altas dosis (1 g/día) durante 3 o 5 días no parece tener efecto inmunosupresor⁶¹, pero no existen recomendaciones claras al respecto por falta de evidencia.

En los pacientes que ya están recibiendo algunos de los fármacos potencialmente inmunosupresores se valorarán las mismas vacunas que se han especificado en el grupo anterior, teniendo en cuenta que:

- Las *vacunas inactivadas* se pueden administrar sin problemas de seguridad durante el tratamiento inmunosupresor, pero la respuesta inmunógena puede ser menor, fundamentalmente en el caso de los fármacos con mayor poder inmunosupresor (rituximab, ocrelizumab, cladribina y alemtuzumab)⁶². Por ello, se recomienda el uso de vacunas con inmunidad reforzada (en el caso de la vacunación frente al VHB), y se recomienda monitorizar la respuesta serológica de aquellas vacunas para las que

Tabla 2 Intervalos requeridos entre la finalización del tratamiento y la administración de vacunas atenuadas

Fármaco	Intervalo entre la suspensión del fármaco y la vacuna atenuada
Interferón β 1a	No necesario
Interferón β 1b	No necesario
Acetato de glatirámico	No necesario
Dimetilfumarato	24 h
Teriflunomida	3,5 meses-2 años. Eliminación acelerada: esperar 1,5 meses desde el primer resultado < 0,02 mg/l
Fingolimod	2 meses
Natalizumab	3 meses
Alemtuzumab	Hasta la recuperación recuento de linfocitos B periféricos (4-12 meses)
Rituximab	Hasta la recuperación recuento de linfocitos B periféricos (6-12 meses)
Ocrelizumab	Hasta la recuperación recuento de linfocitos B periféricos (mediana en ensayos clínicos: 18 meses)
Cladribina	Hasta la recuperación recuento de linfocitos B periféricos (9 meses)
Corticoides ^a	1 mes

Basado en: Fichas técnicas de cada uno de los fármacos; Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018; Rubin, et al.⁴².

^a ≥ 20 mg/día o ≥ 2 mg/kg/día o equivalente durante 2 semanas o más.

haya un correlato de protección trascurrido de uno a 2 meses de la última dosis.

- Las vacunas atenuadas están contraindicadas. Si el paciente es susceptible a la varicela o al sarampión, y presenta un contacto de riesgo, deberá recibir profilaxis postexposición dentro de los 5 días posteriores al contacto para la varicela y 6 días para el sarampión⁴². Además, se considerará inmunizar al paciente en el futuro en caso de que en algún momento se suspenda la medicación inmunosupresora durante un tiempo suficientemente largo como para garantizar el aclaramiento del fármaco y de su efecto inmunosupresor y poder garantizar así la seguridad de la vacuna. No hay indicadores específicos que garanticen la restauración inmune, pero algunos autores sugieren la utilidad de parámetros inmunológicos básicos (como las subpoblaciones de células CD4, CD8 y CD19), así como el recuento total de inmunoglobulina, o esperar al menos 5 veces la vida media del agente biológico⁶³. Basándonos en esto y en la información disponible en las fichas técnicas se recomienda tener en cuenta los plazos de seguridad para cada fármaco, especificados en la [tabla 2](#).

Vacunación en pacientes con esclerosis múltiple en situaciones especiales

Viajes internacionales

Las vacunas recomendadas en viajes internacionales varían en función del destino, el tipo de viaje y las características del paciente⁶⁴. Estas son la hepatitis A, la fiebre tifoidea (oral o intramuscular), la antirrábica, la vacuna meningocócica tetravalente conjugada, la vacuna frente a la fiebre amarilla, la vacuna frente a la encefalitis japonesa y la vacuna frente a la encefalitis centroeuropea. Todas ellas son inactivadas, excepto la vacunación frente a la fiebre amarilla y la antitifoidea oral, que son atenuadas, y por tanto, estarían contraindicadas en pacientes en tratamiento inmunosupresor. En caso de que el paciente planee un viaje a un destino tropical o subtropical, deberá hacer una consulta

a un centro especializado de atención al viajero para que se realice la valoración e indicación vacunal individualizada considerando el beneficio-riesgo en cada caso.

Embarazo

Las pacientes con EM embarazadas tienen las mismas indicaciones vacunales que la población general embarazada. Solo las vacunas atenuadas están contraindicadas en el embarazo debido al riesgo teórico para el feto por infección por el virus vacunal. Las 2 vacunas especialmente recomendadas durante el embarazo son⁶⁵:

- Vacunación antigripal al principio de la temporada gripal (octubre-noviembre) en cualquier trimestre del embarazo.
- Vacunación frente a la difteria, tétanos y tos ferina dTpa a partir de la semana 27 de gestación y preferentemente entre las semanas 27 y 36, a fin de garantizar la mayor transferencia maternofetal de anticuerpos anti-tosferina. Su administración se debe realizar durante cada embarazo, independientemente de si se ha administrado previamente la vacuna dT.

Convivientes

Los convivientes y contactos estrechos del paciente con EM en tratamiento inmunosupresor deben recibir la vacuna antigripal anual. Los convivientes no inmunes frente al sarampión y/o varicela (por vacunación o inmunidad natural) también deben recibir la vacuna triple vírica y/o varicela solo en el caso de que el paciente no esté correctamente inmunizado frente a estas infecciones.

Conclusiones

El cambio en el paradigma terapéutico de los pacientes con EM ocurrido en los últimos años hace que sea imprescindible un adecuado abordaje preventivo. Teniendo en

cuenta que las vacunas atenuadas no se podrán administrar una vez iniciado el tratamiento inmunosupresor, y que las vacunas inactivadas pueden ser potencialmente menos inmunógenas, es importante plantear la vacunación en fases tempranas de la enfermedad en aquellos pacientes candidatos a tratamientos de carácter inmunosupresor, siempre que la situación clínica del paciente lo permita. Dado que faltan datos sobre la efectividad de la vacunación en combinación con los diversos fármacos usados en la EM, el éxito de la vacunación debe probarse si hay disponible una prueba de seroprotección válida.

Las recomendaciones recogidas en este documento de consenso se basan en la evidencia disponible hasta el momento, y la experiencia de vacunación en pacientes con tratamiento inmunosupresor en otras disciplinas. A medida que se vaya disponiendo de más evidencia sobre el impacto a largo plazo en el riesgo de infecciones de los nuevos fármacos altamente efectivos disponibles para el tratamiento en pacientes con EM, es posible que se puedan producir cambios en las recomendaciones de vacunación. Además, existen vacunas en fases avanzadas de desarrollo con potencial indicación en estos pacientes^{66–68}. Por este motivo, el grupo de trabajo plantea una actualización del presente documento en 3 años o antes si hay cambios sustanciales en la evidencia.

Conflicto de intereses

J. Ara ha recibido honorarios por consultoría por parte de Novartis y Merck Serono, honorarios por conferencias, gastos de viajes para reuniones científicas y/o de apoyo a la investigación por parte de Bayer, Biogen Idec, Genzyme, Merck Serono, Novartis y Sanofi-Aventis.

Y. Blanco ha recibido pagos por servicios de consultoría y honorarios por conferencias por parte de Biogen-Idec, Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis y Teva Pharmaceuticals.

O. Carmona ha recibido pagos por servicios de consultoría y honorarios por conferencias por parte de Merck, Novartis, Roche, Genzyme y Biogen en ponencias y advisorys.

S. Eichau ha recibido pagos por servicios de consultoría y honorarios por conferencias por parte de Roche, Novartis, Merck, Sanofi-Genzyme, Biogen y Almirall.

c. Garcia-Vidal ha conseguido una beca por *Strategic plan for research and innovation in health-PERIS 2016-2020* y forma parte del FungiCLINIC Research Group (AGAUR-Project 2017SGR1432 del Servicio Catalán de Salud). Ha recibido honorarios por charlas por parte de Gilead Science, MSD, Novartis, Pfizer, Janssen, así como una beca de Gilead Science.

J.A. García-Merino ha recibido honorarios por charlas y consultoría y gastos de viajes por parte de Genzyme, Merck, Novartis, Roche, Biogen y Teva; además de apoyo a la investigación por parte de Novartis, Genzyme y Biogen.

M. González Platas ha recibido honorarios por charlas por parte de Novartis, Genzyme, Sanofi Aventis, Roche y Merck.

J.E. Meca-Lallana ha recibido subvenciones y honorarios de consultoría o conferencias de Almirall, Biogen, Celgene, Genzyme, Merck, Novartis, Roche y Teva.

E. Moral ha recibido compensaciones económicas por participar como asesor y/o conferenciante para las siguientes

compañías: Actelion, Almirall, Bayer, Merck, Biogen, Sanofi-Genzyme, Roche y Teva.

S. Otero-Romero ha recibido honorarios por conferencias y consultoría por parte de Genzyme, Biogen-Idec, Novartis, Excemed y MSD, así como apoyo a la investigación de Novartis, Bayer HealthCare Pharmaceuticals y Biogen.

J.M. Prieto ha recibido honorarios de consultoría de Idec Inc., Genzyme Corporation, Merck Serono, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Sanofi-Aventis, Teva Pharmaceuticals, Roche Pharma y Almirall Prodesfarma S.A.; honorarios por impartir charlas para Almirall Prodesfarma S.A., Bayer HealthCare Pharmaceuticals, Biogen Idec Inc, Genzyme Corporation, Merck Serono, Novartis Pharmaceuticals Corporation, Sanofi-Aventis, Teva Pharmaceuticals y Roche y apoyo a la investigación por parte de Almirall Prodesfarma S.A., Biogen Idec, Novartis Pharmaceuticals Corporation y Sanofi Genzyme S.A.

A. Rodríguez-Antigüedad ha recibido honorarios por charlas y consultoría, o gastos de viajes de Bayer, Biogen, Merck, Novartis, Roche, Sanofi y Teva.

J. Rodríguez ha recibido honorarios por charlas y consultoría por parte de Pfizer, GSK, Sanofi Aventis y Biogen.

M. Tintoré ha recibido pagos por servicios de consultoría y por impartir charlas para Almirall, Bayer Schering Pharma, Biogen-Idec, Genzyme, Merck-Serono, Novartis, Roche, Sanofi-Aventis y Teva Pharmaceuticals.

M.T. es coeditor de la revista *Multiple Sclerosis Journal-Experimental, Translational and Clinical*.

A. Vilella ha participado en ensayos con vacunas patrocinados por Pfizer, MSD y GSK.

M. Calles, B. Casanova, L. Costa-Frossard, M. Llana, J. Meca, E. Moral y M. Martínez-Gines declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Azalia Martín Almazán su ayuda en tareas de secretaría técnica.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.nrl.2020.02.006](https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.02.006).

Bibliografía

1. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* (London, England). 2018;391:1622–36.
2. Trojano M, Tintore M, Montalban X, Hillert J, Kalincik T, Iafaldano P, et al. Treatment decisions in multiple sclerosis - insights from real-world observational studies. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:105–18.
3. Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Comparison of efficacy and safety of oral agents for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2193–207.

4. Blinkenberg M, Soelberg Sorensen P. Monoclonal antibodies for relapsing multiple sclerosis: A review of recently marketed and late-stage agents. *CNS Drugs*. 2017;31:357–71.
5. Forster M, Kury P, Aktas O, Warnke C, Havla J, Hohlfeld R, et al. Managing risks with immune therapies in multiple sclerosis. *Drug Saf*. 2019;42:633–47.
6. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. *Clinical viral infections and multiple sclerosis*. Lancet (London, England). 1985;1:1313–5.
7. Panitch HS. Influence of infection on exacerbations of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1994;36 Suppl:S25–8.
8. Edwards S, Zvartau M, Clarke H, Irving W, Blumhardt LD. Clinical relapses and disease activity on magnetic resonance imaging associated with viral upper respiratory tract infections in multiple sclerosis. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*. 1998;64:736–41.
9. De Keyser J, Zwanikken C, Boon M. Effects of influenza vaccination and influenza illness on exacerbations in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1998;159:51–3.
10. Montgomery S, Hillert J, Bahmanyar S. Hospital admission due to infections in multiple sclerosis patients. *Eur J Neurol*. 2013;20:1153–60.
11. Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, Rae-Grant A, Gloss D, Donley D, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the guideline development dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019;93:584–94.
12. Lebrun C, Vukusic S. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French multiple sclerosis society. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;31:173–88.
13. Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, Hengel H, Reisinger EC, Zettl UK. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2012;8:143–51.
14. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS: A summary of published evidence and recommendations. *Neurology*. 2002;59:1837–43.
15. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaeart S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:1815–27.
16. Meroni PL, Zavaglia D, Girmenia C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36:317–28.
17. Farshidpour M, Charabaty A, Mattar MC. Improving immunization strategies in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2019;32:247–56.
18. Confavreux C, Suissa S, Saddinger P, Bourdes V, Vukusic S, Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2001;344:319–26.
19. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011;258:1197–206.
20. Frederiksen JL, Topsoe Mailand M. Vaccines and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(Suppl 201):49–51.
21. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, Boxberger N, Loebermann M, Wimmer I, et al. Vaccination in multiple sclerosis: Friend or foe? *Front Immunol*. 2019;10:1883.
22. Winkelmann A, Lobermann M, Zettl UK. [Indications for varicella zoster and herpes zoster vaccination in multiple sclerosis: Current situation]. *Der Nervenarzt*. 2019;90:1254–60.
23. Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011;68:71–1267.
24. Berger JR. Varicella vaccination after fingolimod: A case report. *Mult Scler Relat Disord*. 2013;2:391–4.
25. Waubant E, Giovannoni G, Hawkes C, Levy M. Vaccines and disease-modifying treatments. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;26:A1–2.
26. Marciani DJ. Effects of immunomodulators on the response induced by vaccines against autoimmune diseases. *Autoimmunity*. 2017;50:393–402.
27. von Hehn C, Howard J, Liu S, Meka V, Pultz J, Mehta D, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurology(R) neuroimmunology & neuroinflammation*. 2018;5:e409.
28. Metzke C, Winkelmann A, Loebermann M, Hecker M, Schweiger B, Reisinger EC, et al. Immunogenicity and predictors of response to a single dose trivalent seasonal influenza vaccine in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying therapies. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25:245–54.
29. Lin YC, Winokur P, Blake A, Wu T, Manischewitz J, King LR, et al. Patients with MS under daclizumab therapy mount normal immune responses to influenza vaccination. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016;3:e196.
30. Kaufman M, Pardo G, Rossman H, Sweetser MT, Forrestal F, Duda P. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;341:22–7.
31. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, Izquierdo G, Selmaj K, Curovic-Perisic V, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84:872–9.
32. Levin SN, Kaplan TB. Infectious complications of novel multiple sclerosis therapies. *Current Infect Dis Rep*. 2017;19:7.
33. Goldman MD, Naismith RT. Multiple sclerosis, immunomodulation, and immunizations: Balancing the benefits. *Neurology*. 2015;84:864–5.
34. Epstein DJ, Dunn J, Deresinski S. Infectious complications of multiple sclerosis therapies: Implications for screening prophylaxis, and management. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5, ofy174.
35. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Buhler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation-A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine*. 2017;35:26–1216.
36. Ponencia del Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en población adulta. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. En: Ministerio de Sanidad CyBS. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es2018>.
37. Salleras L, Arrazola P, Bayas JM, Campins M, Castrodeza J, Domínguez A, et al. Comité de Vacunas de la Sociedad Española de Medicina Preventiva SPeH. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adulto y recomendaciones de vacunación para los adultos que presentan determinadas condiciones médicas, exposiciones, conductas de riesgo o situaciones especiales. Consenso 2014. *Medicina Preventiva*. 2014;10:2–4.
38. Gonzalez-Romo F, Picazo JJ, Garcia Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. [Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions 2017 Update]. *Rev Esp Quimioter*. 2017;30:142–68.
39. Martinez-Gomez X, Curran A, Campins M, Alemany L, Rodrigo-Pendas JA, Borrueal N, et al. Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in high-risk populations, Spain, 2016 Euro surveillance. *Eur Surveill*. 2019;24.
40. Salleras L, Bayas J, Campins M, Castrodeza J, Domínguez A, Domínguez V. Calendario de vacunaciones sistemáticas del adolescente y adulto recomendado por la Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene (actualización del año 2014).
41. Kim DK, Hunter P. Advisory Committee on immunization practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older-United States, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019;68:115–8.

42. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:309–18.
43. Friedman MA, Winthrop KL. Vaccines and disease-modifying antirheumatic drugs: Practical implications for the rheumatologist. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017;43:1–13.
44. Mazzola G, Macaluso FS, Adamoli L, Renna S, Cascio A, Orlando A. Diagnostic and vaccine strategies to prevent infections in patients with inflammatory bowel disease. *J Infect*. 2017;74:433–41.
45. Sanchez-Tembleque MD, Corella C, Perez-Calle JL. Vaccines and recommendations for their use in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19:1354–8.
46. Van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O, Cervera R, Doran MF, Dougados M, et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:414–22.
47. Murphy E, Dingwall R, Greatbatch D, Parker S, Watson P. Qualitative research methods in health technology assessment: A review of the literature. *Health Technol Assess*. 1998;2, iii-ix, 1-274.
48. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M, et al. Prevention of Pertussis tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2018;67:1–44.
49. Centers for Disease Control, Prevention (CDC). Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61:816–9.
50. Burkill S, Montgomery S, Hajiebrahimi M, Hillert J, Olsson T, Bahmanyar S. Mortality trends for multiple sclerosis patients in Sweden from 1968 to 2012. *Neurology*. 2017;89:555–62.
51. Grebenciuova E, Pruitt A. Infections in patients receiving multiple sclerosis disease-modifying therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17:88.
52. McMahan ZH, Bingham CO 3rd. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther*. 2014;16:506.
53. Ponencia de programa y registro de vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msrebs.gob.es2018>.
54. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2012;380:28–1819.
55. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017;376:221–34.
56. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, Walter EB, Fry AM, Jernigan DB. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, 2018-19 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep*. 2018;67:1–20.
57. Vacunaciones PdPyRd. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Disponible en: <http://www.msrebs.gob.es2017>.
58. Dooling KL, Guo A, Patel M, Lee GM, Moore K, Belongia EA, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of herpes zoster vaccines. *Am J Transplant*. 2018;18:756–62.
59. Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13:359–68.
60. Klotz L, Havla J, Schwab N, Hohlfeld R, Barnett M, Reddel S, et al. Risks and risk management in modern multiple sclerosis immunotherapeutic treatment. *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12, 1756286419836571.
61. Fisher LE, Ludwig EA, Jusko WJ. Pharmacokinetics of methylprednisolone: Trafficking of helper T lymphocytes. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1992;20:319–31.
62. Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, Pozzi M, Antoniazzi S, Radice S, et al. Efficacy of vaccination against influenza in patients with multiple sclerosis: The role of concomitant therapies. *Vaccine*. 2014;32:5–4730.
63. Morel J, Czitrom SG, Mallick A, Sellam J, Sibilia J. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *J Bone Spine*. 2016;83:135–41.
64. Patel RR, Liang SY, Koolwal P, Kuhlmann FM. Travel advice for the immunocompromised traveler: prophylaxis, vaccination, and other preventive measures. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:217–28.
65. Hubka TA, Wisner KP. Vaccinations recommended during pregnancy and breastfeeding. *J Am Osteopath Assoc*. 2011;111(10 Suppl 6):S23–30.
66. Van Zyl DG, Mautner J, Delecluse HJ. Progress in EBV vaccines. *Front Oncol*. 2019;9:104.
67. Freer G, Pistello M. Varicella-zoster virus infection: Natural history, clinical manifestations, immunity and current and future vaccination strategies. *New Microbiol*. 2018;41:95–105.
68. Dretler AW, Roupheal NG, Stephens DS. Progress toward the global control of *Neisseria meningitidis*: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14:60–1146.