

POSICIONAMIENTO Y RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INMUNOLOGÍA EN RELACIÓN CON LA CAMPAÑA DE VACUNACIÓN FRENTE A COVID19 EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS O SECUNDARIAS

22 de diciembre de 2020

Colaboradores:

Oscar Cabrera Marante

Eva Martínez Cáceres

María Montoya González

Daniel Pleguezuelo Garrote

INTRODUCCIÓN:

La pandemia por SARS-CoV-2, el virus causante de la enfermedad denominada COVID19, cuya expansión se detectó a principios de año en Wuhan (China), ha infectado a más de 1.785.000 personas en España y causado directamente el fallecimiento de más de 48.000 personas según cifras oficiales. A finales de este año 2020 marcado por esta pandemia, gracias al esfuerzo de instituciones y empresas, vamos a empezar a contar con recursos específicos para hacer frente a esta infección como la vacunación específica.

Aunque existe una amplia variabilidad clínica mostrada en los registros de pacientes realizados que han padecido la infección por SARS-CoV-2, uno de los grupos de riesgo identificados son los pacientes con errores innatos o adquiridos en el funcionamiento del sistema inmunitario o inmunodeficiencias, y aquellos que, debido a diversos tratamientos inmunomoduladores o inmunosupresores, ven comprometida la función de los órganos, tejidos y células que comprenden el sistema inmune. La Sociedad Española de Inmunología (SEI), tras el advenimiento de la aprobación de la primera vacuna frente a SARS-CoV-2 por la Agencia Europea del Medicamentos (EMA), ha decidido realizar el presente documento de posicionamiento y recomendaciones sobre la vacunación en pacientes con inmunodeficiencias primarias o secundarias.

BENEFICIOS DE LA VACUNACIÓN EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS

Los pacientes con inmunodeficiencias presentan una alteración en el funcionamiento de su sistema inmunitario. Dependiendo del brazo de la inmunidad que esté alterado, las vacunas pueden resultar menos eficaces que en la población general. Las estrategias de inmunización o vacunación persiguen la generación de memoria inmunitaria, es decir, el entrenamiento del sistema inmune para que cuando el organismo sea sometido a la agresión por un patógeno, pueda defenderse de forma más rápida y eficaz que en una primera infección por un germen. Las vacunas frente a virus pretenden entrenar la inmunidad innata o de respuesta inmediata

y generar proteínas del sistema inmunitario denominadas anticuerpos, habitualmente de tipo IgG, que son capaces de fijarse a la superficie viral y neutralizar las células infectadas, ayudando a controlar la enfermedad o incluso evitar que se desarrolle. Por otro lado, las vacunas frente a virus también activan y entrenan a la llamada inmunidad celular, basada en linfocitos T, que también pueden reconocer a las células portadoras del virus y ayudar a controlar la infección.

Las inmunodeficiencias más frecuentes son aquellas que afectan a la producción de anticuerpos, por lo que en un gran número de pacientes afectados de este grupo de inmunodeficiencias, como los síndromes de inmunodeficiencia variable común, las agammaglobulinemias, las hipogammaglobulinemias secundarias a fármacos deplecionantes de linfocitos B y las inmunodeficiencias asociadas a timoma, no es esperable la generación de anticuerpos tras la administración de una vacuna frente al virus SARS-CoV-2, al igual que no ocurriría frente a otros virus como la gripe estacional, el toxoide tetánico o los neumococos. Dependiendo del grado de compromiso del brazo celular de la inmunidad en pacientes con inmunodeficiencias que afecta a la producción de anticuerpos, y en aquellos con alteraciones de la propia inmunidad celular, como las inmunodeficiencias combinadas, los linfocitos T podrían no adquirir el entrenamiento esperado con respecto a la población general. Dependiendo del grado de compromiso de la inmunidad celular, humoral, o ambas, los pacientes podrían no adquirir el entrenamiento esperado de su sistema inmunitario, con respecto a la población general.

El beneficio principal de las estrategias de vacunación poblacional para pacientes con inmunodeficiencias recae en la llamada inmunidad de grupo. De esta forma, cuanto mayor sea la inmunización de la población general, menor será la probabilidad de contagio y mayor la protección de los pacientes con inmunodeficiencias. Además, aquellos pacientes que reciben tratamiento con inmunoglobulinas de forma periódica comenzarán a recibir en los próximos meses anticuerpos específicos frente al SARS-CoV-2 fruto de la inmunización natural de la población que ha estado expuesta al virus y que ahora donan plasma, puesto que ésta es la materia prima de este tratamiento.

TIPOLOGÍA DE VACUNAS EN DESARROLLO O EN TRÁMITE DE APROBACIÓN POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Hoy en día existen 258 ensayos clínicos registrados en el mundo que utilizan estrategias de vacunación para hacer frente a la COVID19 con diferente grado de desarrollo. Las vacunas aprobadas, candidatas a aprobación por la EMA o en la última fase de su desarrollo clínico comprenden estas distintas formas de conseguir la inmunización perseguida frente a COVID19:

- Subunidades de proteínas.
- Basadas en ácidos nucleicos (DNA o mRNA)
- Virus inactivados
- Partículas pseudovirales
- Vectores virales no replicantes
- Vectores virales replicantes. *No recomendadas en inmunodeficiencias.*
- Virus atenuados. *No recomendadas en inmunodeficiencias.*

SEGURIDAD ESPERADA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE VACUNAS EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS

Las vacunas aprobadas por la EMA son seguras dado que han sido analizadas en un importante número de personas que han participado en los ensayos clínicos previos a su comercialización. No disponemos de información específica sobre pacientes con inmunodeficiencias o en tratamiento con fármacos inmunomoduladores que hayan sido incluidos. En el caso de los pacientes con inmunodeficiencias, debido a la alteración en la capacidad de control de la replicación viral necesaria para la inmunización con vacunas de virus vivos y atenuados, este tipo de vacunas están contraindicadas. No obstante, otras estrategias de vacunación como las vacunas inactivadas, recombinantes, de subunidades de proteínas y de ácidos nucleicos como DNA o RNA, pueden ser administradas con seguridad, puesto que su mecanismo de entrenamiento del sistema inmune no se basa en la replicación viral.

SITUACIONES PARTICULARES EN LAS QUE REALIZAMOS UNA RECOMENDACIÓN SOBRE LA VACUNACIÓN FRENTE A COVID19 EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIAS:

- **Pacientes con cualquier inmunodeficiencia excepto los de déficit selectivo de IgA y de subclases de IgG sin tratamiento de reposición con inmunoglobulinas y de factores del complemento:** evitar la inmunización con vacunas de virus vivos, atenuados o vectores virales replicantes.
- **Pacientes con inmunodeficiencias en tratamiento con inmunoglobulinas:** recomendamos que la inmunización con la vacuna tenga lugar preferentemente entre 10 y 14 días antes de la siguiente administración de inmunoglobulinas, siempre que su frecuencia sea trisemanal o mensual. Para aquellos pacientes en tratamiento con inmunoglobulinas en frecuencia bisemanal recomendamos su administración a los 7 días de la última infusión. Para pacientes con esquemas de tratamiento con frecuencia inferior: semanal, cada 48 horas o diaria, no recomendamos realizar modificación alguna de su pauta de tratamiento para recibir la inmunización. Podrían recibir la vacuna en cualquier momento.

- **Pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores, biológicos o moduladores de la actividad del sistema inmune:** recomendamos la vacunación en un momento en el que la enfermedad de base sea estable o sus complicaciones las menores posibles. En general, no recomendamos modificar las pautas de tratamiento para recibir la inmunización. El momento recomendado para recibir las dosis necesarias de la vacuna es a mitad del ciclo de tratamiento, en fármacos administrados de forma bisemanal, trisemanal, mensual o con frecuencia mayor. En el caso de fármacos deplecionantes de linfocitos B (anticuerpos monoclonales anti-CD20 o CAR-T dirigidos a CD20, entre otros) recomendamos completar las dos dosis de la vacuna al menos dos semanas antes del inicio del tratamiento, si éste no se hubiera iniciado. Para pacientes que ya estén en tratamiento con estos fármacos, aunque no es esperable que se beneficien directamente de la generación de anticuerpos, estando comprometida por los fármacos administrados, sí podría esperarse una ventaja derivada del estímulo de la inmunidad celular. Para pacientes en tratamiento con anticuerpos monoclonales deplecionantes de células plasmáticas o inhibidores de proteasoma, recomendamos no demorar la inmunización a consecuencia de recibir estos fármacos y valorar de forma individualizada la necesidad y el momento de iniciar un nuevo ciclo de vacunación tras la finalización de estos tratamientos.
- **Pacientes en tratamiento o profilaxis con fármacos antibióticos o antivirales:** pueden recibir la inmunización frente a SARS-CoV-2 sin realizar ninguna modificación en su régimen de tratamiento habitual.
- **Pacientes que vayan a ser sometidos a un trasplante de precursores hematopoyéticos:** recomendamos realizar la vacunación siguiendo el esquema habitual de inmunizaciones tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos, a partir de 6 meses tras la finalización de éste.
- **Pacientes que ya han pasado la infección por SARS-CoV-2:** recomendamos la realización de un estudio combinado serológico para la demostración de anticuerpos IgG y de inmunidad celular específica frente a este virus. En caso de resultar negativos ambos recomendamos recibir la vacunación. En caso de resultar positivo el estudio de anticuerpos IgG y si el paciente no estuviera en tratamiento con inmunoglobulinas, no precisaría la vacunación. Si estuviera en tratamiento con inmunoglobulinas sería necesario testar los lotes de inmunoglobulinas para observar si la presencia de los anticuerpos IgG frente al SARS-CoV-2 fuese debida a producción endógena o a difusión pasiva a través de los viales de inmunoglobulina administrados. Si los lotes fueran

positivos para IgG sería necesario estudiar la inmunidad celular frente al virus. En caso de presentar inmunidad celular específica frente a SARS-CoV-2, no sería preciso realizar la inmunización. En caso contrario, con un estudio de inmunidad celular específico negativo, sí se recomienda la vacunación.

- **Vacunación en embarazadas o en situación de lactancia:** no disponemos de datos acerca de la seguridad de la administración de las vacunas frente a SARS-CoV-2 en mujeres embarazadas debido a su exclusión en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.
- **Vacunación de convivientes:** para aquellas personas inmunocompetentes que convivan con personas afectas de una inmunodeficiencia, recomendamos la vacunación frente a SARS-CoV-2 como medida para prevenir el contagio del paciente con inmunodeficiencia.

Por último, recordamos que existe la posibilidad de analizar la generación de respuestas inmunes protectoras, tanto en forma de anticuerpos como en forma de respuesta celular, tras la vacunación. Estos estudios resultan de especial interés en pacientes con inmunodeficiencias o inmunodepresión de causa farmacológica que reciban la vacuna frente a SARS-CoV-2.