

Evaluación de riesgo de infecciones e inmunización en pacientes inmunosuprimidos por enfermedad neurológica

Assessment of the risk of infections and immunization in immunosuppressed patients due to neurological disease

Adriana Casallas Vanegas (1), María Isabel Zuluaga Rodas (2), Felipe Álvarez Gómez (3), Paul Cardona (2), Marco Aurelio Reyes Guerrero (4), Carlos Alberto Navas (5), Jessica Cuesta Bernal (6)

RESUMEN

La relación entre las enfermedades inmunológicamente mediadas del sistema nervioso central (SNC) y las infecciones es muy estrecha. En primer lugar, es importante reconocer que las infecciones pueden desencadenar reacciones inmunopatológicas que pueden conducir posteriormente a la manifestación de enfermedades neurológicas. En segundo lugar, las infecciones se han reconocido como complicación de algunas de las terapias empleadas para tratar condiciones neurológicas que requieren cierto grado de inmunosupresión. Las estrategias de mitigación de riesgo (EMR) son muy importantes para prevenir complicaciones asociadas con los tratamientos farmacológicos, así como generar estrategias de prevención con respecto a inmunización y detección del perfil de riesgo, antes del inicio de terapias.

PALABRAS CLAVE: sistema nervioso central; infecciones; vacunas; inmunoterapia; enfermedades inmunológicas (DeCS).

SUMMARY

The relationship between immunologically mediated diseases of the central nervous system (CNS) and infections is very close. First, it is important to recognize that infections can trigger immunopathological reactions that can subsequently lead to the manifestation of neurological diseases. Second, infections have been recognized as a complication of some of the therapies used to treat neurological conditions that require some degree of immunosuppression. Risk mitigation strategies (RMS) are key in order to prevent complications associated with pharmacological treatments, as well as to generate prevention strategies with respect to immunization and detection of the risk profile, prior to starting therapies.

KEYWORDS: central nervous system; infections; vaccines; immunotherapy; immunological diseases (MeSH).

- (1) Neuróloga, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia; Enfermedades autoinmunes, desmielinizantes e inflamatorias SNC, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad de México, México.
- (2) Neuróloga Universidad CES, Medellín, Colombia; ECTRIMS Clinical Fellowship, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia.
- (3) Residente de Neurología, Universidad CES, Medellín, Colombia; Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia.
- (4) Neurólogo, Universidad Militar, Bogotá, Colombia; Centro de Esclerosis Múltiple Cayre, Bogotá, Colombia.
- (5) Neurólogo, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia; Cuidado Intensivo, Clínica Colombia, Bogotá, Colombia.
- (6) Residente de Neurología, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

INTRODUCCIÓN

En los últimos 20 años el avance en los conocimientos de la fisiopatología de varias enfermedades neurológicas inmunomediadas ha llevado a la investigación y aprobación de múltiples terapias inmunomoduladoras e inmunosupresoras que se han vuelto de uso frecuente en nuestra especialidad. En este contexto, es mejor prevenir que curar. Las estrategias de mitigación de riesgos (EMR) desempeñan un papel importante a la hora de prevenir o diagnosticar de forma temprana las complicaciones infecciosas que se puedan derivar del uso de estos medicamentos.

Para tener EMR, debe reconocerse que hay riesgo de infecciones específicas relacionadas con terapias modificadoras de la enfermedad (TME) y los posibles factores de riesgo que se han identificado para su desarrollo. Estos factores de riesgo podrían incluir, entre otros, la edad, el sexo, las comorbilidades de los pacientes, el tratamiento previo —como quimioterapia y otras inmunoterapias—, el índice de masa corporal, entre otros.

El objetivo de esta revisión es, de forma esquemática, representar cuáles son los mecanismos de acción de las diferentes terapias disponibles, el riesgo de infecciones en los pacientes que se encuentran recibiendo estos tratamientos y qué exámenes y evaluaciones se deben realizar para minimizar este riesgo.

EVALUACIÓN DE RIESGO EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Múltiples estudios han proporcionado información útil sobre los riesgos relativos de infección entre los TME estudiados mediante la utilización de evidencia en la vida real (EVR). Por ejemplo, informes previos relacionados con la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunes neurológicas han sugerido un mayor riesgo de infección y tasas de mortalidad con hipogammaglobulinemia después del tratamiento con rituximab. Además, un estudio informó que el tratamiento prolongado con rituximab en pacientes con trastorno del espectro de neuromielitis óptica (ENMO) se asoció con hipogammaglobulinemia y posiblemente con riesgo aumentado de infección. También están surgiendo observaciones similares en pacientes con esclerosis múltiple (EM) tratados con rituximab y ocrelizumab. Esto es particularmente relevante y pertinente ya que las terapias anti-CD20 que agotan las células B se utilizan cada vez más como tratamiento a largo plazo en pacientes con esclerosis múltiple (EM) recaída remisión (ocrelizumab y rituximab) y EM primaria progresiva.

Con la aprobación de natalizumab para su uso en EM se encontró la asociación de esta terapia con un aumento en el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), especialmente en pacientes con antecedente de

exposición previa al virus JC y con tratamiento de más de dos años. A partir de esta complicación se logró desarrollar una estrategia de mitigación de riesgo para poder determinar qué pacientes tenían mayor riesgo y también una estrategia de diagnóstico temprano para mejorar el pronóstico de los pacientes que desarrollan esta complicación (1). También se han reportado casos de LMP en el periodo postcomercialización de dimetilfumarato. El riesgo de esta infección, al parecer, se relaciona con una mayor edad y la presencia de linfopenia menor de 500 células de forma sostenida por más de seis meses (2).

Con fingolimod las infecciones oportunistas más frecuentemente reportadas son las relacionadas con las infecciones de la familia del herpes (3), pero también se han reportado casos de criptococosis meníngea y diseminada (4).

Con respecto a las infecciones oportunistas en mayor proporción relacionadas con el uso de alemtuzumab, en los estudios se reportó un aumento en el riesgo de reactivación de herpes, pero además un mayor riesgo de infecciones por *Listeria* y *E. coli*. El riesgo de infecciones en general es mayor durante los primeros dos años después de los ciclos de tratamiento, pero disminuye a partir del tercer año (5).

Por otro lado, en una revisión reciente de linfopenia y TME en EM, se encontró que la asociación entre linfopenia e infecciones oportunistas no está clara para la mayoría de los DMT actuales. Sin embargo, todavía preocupa el riesgo potencial de infección conferido naturalmente por estos agentes inmunosupresores e inmunomoduladores administrados por largos periodos, especialmente a la luz de los informes sobre linfopenia prolongada asociada con TME y LMP, entre otras infecciones oportunistas y riesgo de neoplasias.

En la tabla 1 se esquematizan los medicamentos usados con frecuencia en enfermedades autoinmunes del sistema nervioso central (SNC), las infecciones frecuentemente asociadas con su uso y la minimización de riesgos inherentes a cada terapia Tabla 1.

PERFIL DE INMUNIZACIONES EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La inmunización mediante vacunación es una de las herramientas más efectivas en la actualidad para prevenir enfermedades infecciosas potencialmente graves y mortales. Las personas con EM también corren el riesgo de adquirir infecciones prevenibles gracias a la vacunación acertada, ya sea debido a inmunización incompleta, o bien por ausencia de esta. En las últimas dos décadas, gran número de estudios han demostrado la ausencia de un vínculo causal entre la vacunación y la aparición o recaída de la EM (6). La evidencia disponible sugiere que la hepatitis B, el virus del papiloma humano, la influenza, el tétanos, la difteria, la

Tabla 1 Evaluación de riesgo en pacientes inmunocomprometidos. Fuente: Autores

Grupo de medicamentos	Medicamento	Mecanismo de acción	Tipo de inmunidad más comprometida	Indicaciones	Infecciones más frecuentemente asociadas	Perfil de riesgo recomendado antes de iniciar el tratamiento	Referencias
Anti-CD20	Rituximab	Se dirige a CD20 en células B a través de mecanismos que incluyen mediada por células dependientes de anticuerpos citotoxicidad, citotoxicidad dependiente del complemento o inducción de apoptosis	Celular. CD20 + Células pre-B, células B maduras y memoria	Espectro de neuromielitis óptica (ENMO), encefalitis autoinmune, miastenia gravis	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, infección de vías urinarias y bronquitis	Anti HBc (anti-core de hepatitis B) Anti HBs (anticuerpo de superficie de hepatitis B) Elisa VIH Hepatitis A IgG anticuerpos hepatitis C VDRL/RPR Varicela-zóster IgG (sin historia previa)	(11,12)
	Ocrelizumab						(13-15)
	Ofatumumab			EMRR			(16, 17)
Antagonistas de receptor S1P1	Fingolimod	Superagonista del receptor S1P que induce internalización aberrante del receptor (no se recicla y se degrada), inhibiendo así la salida de los linfocitos T y B desde el nódulo linfático. Disminuye entonces la migración de linfocitos T autorreactivos, reduciendo así su infiltración en el SNC y sus efectos negativos sobre la progresión de la EM	Celular: reducción dosis dependiente del recuento de linfocitos periféricos, 20-30 % de los valores iniciales, por secuestro en tejidos linfoides, limitando así los linfocitos periféricos disponibles en SNC. Además de los cuantitativos, induce cambios funcionales en subconjuntos del sistema inmunológico. En tratamientos a largo plazo, inversión de la proporción normal 2:1 CD4:CD8	EMRR	Infección de vías respiratorias inferiores e infecciones por herpesvirus. Infecciones por virus de varicela zóster (VZV), incluidos casos fatales y encefalitis. Se han reportado histoplasmosis, reactivación del virus de hepatitis C, infecciones por micobacterias atípicas, sarcoma de Kaposi, meningitis por criptococo y casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva sin exposición previa a natalizumab	Hemograma, transaminasas, perfil lipídico, ECG, títulos de anticuerpos para varicela zóster, citología, OCT (<i>macular optical coherence tomography</i>). Se justifica también conocer el estado de anticuerpos para el virus JC antes de iniciar el tratamiento. Determinar si el paciente toma medicamentos que causan bradicardia o bloqueo AV	(18-20)
	Siponimod	Modula la actividad del receptor de esfingosina-1-fosfato (S1P) 1 y 5. Reduce la inflamación central al disminuir la cantidad de linfocitos disponibles en el SNC por el bloqueo que hace de los linfocitos para emerger de los ganglios linfáticos	Celular: reducción dependiente de la dosis en el recuento de linfocitos periféricos, 20-30 % de los valores iniciales, debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Después de interrumpir el tratamiento, el siponimod permanece en sangre hasta por 10 días. Los recuentos de linfocitos volvieron al rango normal en el 90 % de los pacientes dentro de los 10 días posteriores a la interrupción del tratamiento	Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP)	Infección por criptococo; meningitis e infección diseminada, herpesvirus, incluyendo reactivación de VZV	Hemograma, transaminasas, perfil lipídico, menor riesgo de inducir bradicardia comparado con fingolimod	(21-23)

Tabla 1 Evaluación de riesgo en pacientes inmunocomprometidos. Fuente: Autores. Continuación.

Grupo de medicamentos	Medicamento	Mecanismo de acción	Tipo de inmunidad más comprometida	Indicaciones	Infecciones más frecuentemente asociadas	Perfil de riesgo recomendado antes de iniciar el tratamiento	Referencias
Interferon B	INF Ba (SC, IM) INF B1b (SC)	Disminución en la presentación de antígenos, inhibe la proliferación de los linfocitos T, cambio a síntesis de citoquinas antiinflamatorias y reduce la expresión de metaloproteinasas de matriz	No se consideran medicamentos inmunosupresores	EMRR	Influenza, infecciones de vía aérea superior, ITU, bronquitis, sinusitis, faringitis, cistitis, infección en la piel	Hemograma, transaminasas	(24-26)
Acetato de glatiramer		Inducción de linfocitos TH2 inmunorreguladores y producción de neurotrofinas en el sistema nervioso central	No se considera medicamento inmunosupresor	EMRR	Influenza, infecciones de vía aérea superior, ITU, bronquitis, sinusitis, faringitis, cistitis, infección en la piel	No requiere seguimiento específico. Se recomienda hemograma y transaminasas cada 6-12 meses	(25-27)
Teriflunomida		Inhibición selectiva y reversible de la dihidroorotato deshidrogenasa --> inhibición de la síntesis de pirimidinas --> inhibición de la proliferación de linfocitos T y B	Celular --> linfocitos T y B autorreactivos	EMRR	Influenza, infecciones de vía aérea superior, ITU, bronquitis, sinusitis, faringitis, cistitis, gastroenteritis viral, herpes labial, laringitis	Hemograma, transaminasas, PPD, rx de tórax, BHCg, VIH, evitar vacunación con virus vivos atenuados	(25)
Dimetil fumarato		Induce cambio en el perfil de citoquinas de linfocitos T helper 1 (TH1) proinflamatorio a TH2 antiinflamatorio	Celular	EMRR	Nasofaringitis e ITU	Hemograma, énfasis en recuento de linfocitos (no menor de 500 células/mm ³), BHCg	(28)
Natalizumab		Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la alfa 4 integrina de los linfocitos limitando su migración al SNC	Celular	EMRR	Leucoencefalopatía multifocal progresiva, reactivaciones de herpes, criptococosis, infecciones por micobacterias	Hemograma, BHCg, anticuerpos contra virus JC	(29,30)
Alemtuzumab		Anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el CD52, lo que causa disminución a largo plazo de linfocitos (T y B) y monocitos	Celular	EMRR	Nasofaringitis, ITU, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis, infecciones herpéticas, bronquitis e influenza, PVH cervical, TBC, candidiasis vaginal, meningitis por <i>Listeria</i> . Infecciones graves (3 %): herpes zóster, neumonía, apendicitis, gastroenteritis e infección periodontal	Hemograma, creatinina, uroanálisis, función tiroidea, PPD, placa de tórax, VIH, BHCg, antígeno de superficie VHB, Acs contra Ag de superficie VHB, anticuerpos contra el core VHB, Anticuerpos IgG contra VZV. Durante el primer mes después de la infusión, el paciente debe tomar tratamiento con aciclovir para disminuir riesgo de reactivación de infecciones por herpes. También se recomienda evitar el consumo de lácteos no pasteurizados y comidas crudas durante el primer mes	(30,31)
Cladribine		Análogo de nucleósido de desoxiadenosina. Una sustitución de cloro en el anillo de purina protege a la cladribina de la degradación por la adenosina desaminasa, lo que aumenta el tiempo de residencia intracelular del	Celular	EMRR	Herpes labial, herpes diseminado, TBC	Hemograma, BHCg, antígeno de superficie VHB, Acs contra Ag de superficie VHB, anticuerpos contra el core VHB, anticuerpos IgG contra	(32)

Tabla 1 Evaluación de riesgo en pacientes inmunocomprometidos. Fuente: Autores. Continuación.

Grupo de medicamentos	Medicamento	Mecanismo de acción	Tipo de inmunidad más comprometida	Indicaciones	Infecciones más frecuentemente asociadas	Perfil de riesgo recomendado antes de iniciar el tratamiento	Referencias
		profármaco de cladribina. La fosforilación posterior de cladribina a su forma activa de trifosfato, trifosfato de 2-clorodesoxiadenoína (Cd-ATP), se logra de manera particularmente eficiente en los linfocitos, debido a su desoxicitidina quinasa (DCK) constitutivamente alta y 5'-nucleotidasa (5'-NTasa) relativamente baja. niveles. Una relación alta de DCK a 5'-NTasa favorece la acumulación de Cd-ATP, lo que hace que los linfocitos sean particularmente susceptibles a la muerte celular				VZV, HIV	
Eculizumab		Inhibidor del complemento terminal que se une específicamente a la proteína del complemento C5, con lo que inhibe su escisión en C5a y C5b e impide la generación del complejo C5b-9. Eculizumab preserva los primeros componentes de la activación del complemento, componentes que son esenciales para la opsonización de los microorganismos y la eliminación de inmunocomplejos	Bloqueo complemento terminal	ENMO, miastenia gravis	Meningitis por <i>N. meningitidis</i> . Infecciones gonocócicas diseminadas, neumonía, infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, nasofaringitis, infección del tracto urinario, herpes bucal. Aspergilosis	Hemograma, creatinina, uroanálisis, función tiroidea, PPD, placa de tórax, VIH, BHCg, antígeno de superficie VHB, Acs contra Ag de superficie VHB, anticuerpos contra el core VHB, Anticuerpos IgG contra VZV	(33,34)

Tabla 1 Evaluación de riesgo en pacientes inmunocomprometidos. Fuente: Autores. Continuación.

Grupo de medicamentos	Medicamento	Mecanismo de acción	Tipo de inmunidad más comprometida	Indicaciones	Infecciones más frecuentemente asociadas	Perfil de riesgo recomendado antes de iniciar el tratamiento	Referencia
Satralizumab		Anticuerpo monoclonal humanizado que se une a los receptores de IL-6 solubles y unidos a la membrana, bloqueando así las vías de señalización de IL-6 involucradas en la inflamación	Bloqueo de señalización celular	ENMO	Nasofaringitis, tuberculosis, celulitis. Reactivación del virus de hepatitis B, bronquitis. Infecciones urinarias	VHB, anticuerpos contra el core VHB, anticuerpos IgG contra VZV. Hemograma. Función hepática	(35)
Esteroides	Metilprednisolona	Suprimen la transcripción de múltiples genes proinflamatorios que codifican citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, enzimas inflamatorias, receptores y proteínas	Depleción de células T, inhibición de la diferenciación Th1, disfunción de macrófagos y apoptosis de eosinófilos	Encefalitis autoinmune y vasculitis del sistema nervioso central. Recaídas de esclerosis múltiple y ENMO	Infección causada por amebas, infección causada por hongos, infecciones virales (varicela, herpes, herpes zóster), si ha dado positivo a la prueba de la tuberculina, tuberculosis	Riesgo de infecciones, amebas u otros parásitos intestinales, micosis sistémica, infecciones virales (varicela, herpes, herpes zóster), tuberculosis	(36)
Inmunoglobulina	Inmunoglobulina Ig	Neutralización de autoanticuerpos, bloqueo de la activación de FcγR y regulación ascendente de FcγRIIB inhibidor, inhibición de complementos, citocinas y migración de leucocitos. IVIg satura el receptor de Fc neonatal (FcRn) acelerando la IgG	Anergia de las células B, no activación en la producción de autoanticuerpos al saturar receptores de superficie. Inhibición de las células T autorreactivas. Anticuerpos contra TCR, moléculas solubles inhibitorias: HLA-I, HLAII, CD4	Encefalitis autoinmune, tratamiento de crisis miasténica y recaídas severas de esclerosis múltiple y ENMO	Síndrome de meningitis aséptica	Verificar que los pacientes no son sensibles a la inmunoglobulina humana normal, inyectando el producto lentamente al inicio (0,3 ml/kg/h, que corresponden a 0,005 ml/kg/min). Vigilancia estricta en el hospital durante la primera perfusión y en la primera hora tras la perfusión inicial. Todos los demás pacientes requieren una observación mínima de 20 minutos después de la administración. En todos los pacientes, la administración de IgIV requiere: -Adecuada hidratación antes del inicio de la perfusión de IgIV -Vigilancia de la diuresis -Vigilancia de los niveles séricos de creatinina -Evitar el uso concomitante de diuréticos del asa	(37,38, 39)
Recambio plasmático	Plasmaféresis/inmunoadsorción	Eliminar o remover partículas de gran peso molecular, patógenos o disminuir la tasa de	Altera el sistema inmunológico al cambiar el número de	Primera línea de encefalitis autoinmune	Infecciones bacterianas con el uso del catéter, lo que es causa de sepsis	La situación hemodinámica del paciente debe ser valorada regularmente; es necesario hacer el control de los factores de la coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos después de cada sesión. La albúmina debe usarse con precaución en los casos en que la	(40,41)

Tabla 1 Evaluación de riesgo en pacientes inmunocomprometidos. Fuente: Autores. Continuación.

Grupo de medicamentos	Medicamento	Mecanismo de acción	Tipo de inmunidad más comprometida	Indicaciones	Infecciones más frecuentemente asociadas	Perfil de riesgo recomendado antes de iniciar el tratamiento	Referencia
terapéutico		inmunocomplejos circulantes u otros componentes en el plasma que intervienen en la respuesta inmune patológica	linfocitos y su distribución, la función de las células T supresoras y los fenotipos de las células T auxiliares			hipervolemia y sus consecuencias, o la hemodilución, puedan representar un riesgo especial para el paciente (insuficiencia cardíaca descompensada, hipertensión, várices esofágicas, edema pulmonar, diátesis hemorrágica, anemia grave, anuria renal o postrenal. La albúmina no debe diluirse con agua para preparaciones inyectables porque se podría ocasionar hemólisis en el receptor. Ante los primeros signos clínicos de sobrecarga circulatoria (cefalea, disnea, ingurgitación yugular), aumento de la tensión arterial o incremento en la presión venosa y edema pulmonar, debe interrumpirse la perfusión inmediatamente	
Inhibidores de la proliferación celular (antimetabolitos)	Micofenolato mofetilo	Inhibe la síntesis de las purinas en los linfocitos al inhibir, de forma no competitiva, la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa	Celular	Encefalitis autoinmune y vasculitis del sistema nervioso central	infecciones mortales y sepsis. * Estas infecciones pueden incluir reactivaciones de virus latentes, como la hepatitis B o la hepatitis C, e infecciones causadas por poliovirus (nefropatía asociada con el virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada con el virus JC). *Se han notificado casos de hepatitis debido a la reactivación del virus de la hepatitis B o hepatitis C	Hemograma completo, pruebas de función hepática, albúmina, creatinina, análisis de orina. Pruebas serológicas para la infección por el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C. Detección de tuberculosis latente con prueba cutánea de tuberculina o ensayos de liberación de interferón gamma. Hemogramas completos una vez por semana durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses segundo y tercero de tratamiento y, a continuación, una vez al mes durante todo el resto del primer año. Suspender si presenta neutropenia (recuento absoluto de neutrófilos < 1,3 x 10 ³ /µl). Los pacientes deben recibir las vacunas adecuadas antes del tratamiento con micofenolato, no vivo (neumococo, virus de la influenza, hepatitis A y B, meningococo, <i>Haemophilus influenzae</i> , virus del papiloma, Tdap, zoster), vivos atenuados (herpes	(42,43)

Tabla 1 Evaluación de riesgo en pacientes inmunocomprometidos. Fuente: Autores. Continuación.

Grupo de medicamentos	Medicamento	Mecanismo de acción	Tipo de inmunidad más comprometida	Indicaciones	Infecciones más frecuentemente asociadas	Perfil de riesgo recomendado antes de iniciar el tratamiento	Referencia
						zoster (ZVL), sarampión, paperas, rubéola (MMR), fiebre amarilla). Informar a los pacientes que las vacunaciones pueden ser menos eficaces y que se debe evitar el uso de vacunas atenuadas de organismos vivos	
	Ciclosporina	Se unen con gran afinidad a una familia de proteínas citoplasmáticas presentes en la mayoría de las células ciclofilinas e inhibe la calcineurina, una fosfatasa dependiente de calcio y calmodulina. Este proceso inhibe la translocación de una familia de factores de transcripción (NF-AT), lo que conduce a una activación transcripcional reducida de genes de citocinas para interleucina (IL) -2, factor de necrosis tumoral (TNF) -alfa, IL-3, IL-4, CD40L, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos e interferón-gamma, reduciendo la proliferación de linfocitos T	Celular especialmente linfocitos T	Terapia de mantenimiento en encefalitis autoinmune	Las infecciones bacterianas, virales (con mayor frecuencia, citomegalovirus [CMV]) y fúngicas	Creatinina sérica, urea, ácido úrico, aclaramiento de creatinina, potasio, calcio, magnesio, enzimas hepáticos, bilirrubina, lípidos séricos. Durante el tratamiento con ciclosporina, el efecto de la vacunación puede verse reducido; asimismo, deberá evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas	(44)
	Tacrolimus	Se basa en la inhibición de la activación de los linfocitos-T al unirse a la proteína intracelular FKBP12, formando un complejo que inhibe de forma competitiva la calcineurina. Esto conduce a una activación transcripcional reducida de genes de citocinas para interleucina (IL) -2, factor de necrosis tumoral (TNF) -alfa, IL-3, IL-4, CD40L, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos e interferón-gamma	Reduce la proliferación de linfocitos T	Segunda línea para encefalitis autoinmune	Infecciones oportunistas bacterianas, fúngicas, víricas y protozoarias. Nefropatía asociada a virus BK, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC, reactivación de la hepatitis B y C e infección de novo, así como hepatitis E, que puede llegar a ser crónica	Hemograma (antes de la terapia, 4-8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses), Rx de tórax y PPD (antes del inicio del tratamiento). ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y función renal (antes de la terapia, cada 4-8 semanas después del inicio de la terapia durante los primeros 6 meses y cada 3 meses. Explicar al paciente potenciales interacciones medicamentosas y necesidad del cumplimiento del tratamiento	(45-47)

Tabla 1 Evaluación de riesgo en pacientes inmunocomprometidos. Fuente: Autores. Continuación.

Grupo de medicamentos	Medicamento	Mecanismo de acción	Tipo de inmunidad más comprometida	Indicaciones	Infecciones más frecuentemente asociadas	Perfil de riesgo recomendado antes de iniciar el tratamiento	Referencia
	Metotrexato	El metotrexato es un antímetabolito de folato que inhibe la síntesis, la reparación y la replicación celular del ADN. El metotrexato se une e inhibe irreversiblemente la dihidrofolato reductasa, inhibiendo la formación de folatos reducidos y timidilato sintetasa, lo que da como resultado la inhibición de la síntesis de purina y ácido timidílico, lo que interfiere con la síntesis, reparación y replicación celular del ADN. El metotrexato es un ciclo celular específico para la fase S del ciclo	Inhibe la proliferación y función de los linfocitos T y B, siendo capaz de suprimir la liberación de interleukina-1, interferón gamma, el factor de necrosis tumoral y otras citocinas que intervienen en la función de los neutrófilos	Terapia de mantenimiento en encefalitis autoinmune	Infección: neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> , criptococosis, enfermedad por citomegalovirus (incluida neumonía por citomegalovirus, sepsis, miocarditis), infección por herpes simple, herpes zóster, histoplasmosis, infección, vaccinia (diseminada; después de la vacunación contra la viruela)	Hemograma, enzimas hepáticas, pruebas de hepatitis B o C, pruebas de función renal y radiografía de tórax. Las pruebas de función pulmonar pueden ser útiles cuando se sospeche una enfermedad pulmonar (por ejemplo, neumonitis intersticial), especialmente si se dispone de cuantificaciones iniciales	(48,49)
	Ciclofosfamida	Previene la división celular reticulado hebras de ADN y disminuyendo la síntesis de ADN	Celular: linfocitos B, linfocitos T CD4+ y en menor medida, sobre los linfocitos T CD8+	Tratamiento de primera línea para vasculitis del sistema nervioso central y tratamiento de segunda línea para encefalitis autoinmune	Infecciones bacterianas, fúngicas, víricas, protozoicas y parasitarias	Hemograma, BUN, uroanálisis, electrolitos séricos, creatinina sérica. No se debe administrar a pacientes con una cifra de leucocitos por debajo de 2500 células/microlitro (células/mm ³) o una cifra de plaquetas por debajo de 50 000 células/microlitro (células/mm ³)	(37,50)
	Azatioprina	Actúa mediante la producción de 6-MP que actúa como un antímetabolito de las purinas, previniendo así la proliferación de células involucradas en la determinación y amplificación de la respuesta inmune	Celular	Tratamiento de segunda línea para vasculitis del SNC Terapia de mantenimiento para encefalitis autoinmune	* Mayor susceptibilidad a la infección incluye infecciones bacterianas, micóticas, protozoarias, virales varicela zóster, oportunistas y reactivación de infecciones latentes) * Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), una infección oportunista causada por el virus JC * Reactivación de la replicación del virus de la hepatitis B	Hemograma (semanalmente durante el primer mes, dos veces al mes durante los meses 2 y 3, luego mensualmente a partir de entonces; monitorear con mayor frecuencia con modificaciones de dosis). Bilirrubina total, pruebas de función hepática (cada 3 meses). Si se administran vacunas inactivadas o toxoides junto con azatioprina, la respuesta inmunitaria deberá controlarse siempre mediante determinación del valor cuantitativo. Debe extremarse la precaución en el caso de los pacientes con infecciones agudas sin tratar	(37,51)

Tabla 1 Evaluación de riesgo en pacientes inmunocomprometidos. Fuente: Autores. Continuación.

Grupo de medicamentos	Medicamento	Mecanismo de acción	Tipo de inmunidad más comprometida	Indicaciones	Infecciones más frecuentemente asociadas	Perfil de riesgo recomendado antes de iniciar el tratamiento	Ref.
Anticuerpo monoclonal contra receptor de IL-6	Tocilizumab	Tocilizumab es un antagonista del receptor de interleucina-6 (IL-6). La IL-6 endógena es inducida por estímulos inflamatorios y media una variedad de respuestas inmunológicas. La inhibición de los receptores de IL-6 por parte de tocilizumab conduce a una reducción de la producción de citocinas y reactantes de fase aguda	Antagonista del receptor de interleucina-6 (IL-6). La IL-6 endógena es inducida por estímulos inflamatorios y media una variedad de respuestas inmunológicas. La inhibición de los receptores de IL-6 por parte de tocilizumab conduce a una reducción de la producción de citocinas y reactantes de fase aguda	Tratamiento de segunda línea para encefalitis autoinmune	Infección por herpes simple (< 2 %) Celulitis Neumonía Herpes zóster	Hemograma (antes de la terapia, 4-8 semanas después del inicio de la terapia y cada 3 meses), Rx de tórax y PPD (antes del inicio del tratamiento). ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina total (antes de la terapia, cada 4-8 semanas después del inicio de la terapia durante los primeros 6 meses y cada 3 meses. Panel de lípidos (antes y 4-8 semanas después del inicio de la terapia, luego posteriormente de acuerdo con las pautas actuales). No deben administrarse vacunas vivas o vivas atenuadas simultáneamente. Se recomienda que todos los pacientes, en especial los pediátricos o aquellos de edad avanzada, estén al día con su vacunación de acuerdo con los calendarios actuales de vacunación, antes de comenzar el tratamiento	(52,53)
Modulación de células T reguladoras	Terapia de IL-2	Promueve la proliferación, diferenciación y reclutamiento de células T y B, células asesinas naturales (NK) y timocitos; provoca actividad citolítica en un subconjunto de linfocitos y las interacciones posteriores entre el sistema inmunológico y las células malignas; puede estimular las células asesinas activadas por linfocinas (LAK) y las células de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL)	Activa las células T efectoras y de memoria, y se clasifica como una citocina proinflamatoria	Tratamiento de segunda línea para encefalitis autoinmune	Riesgo de infección bacteriana diseminada, incluidas sepsis y endocarditis bacteriana. La profilaxis antibiótica se ha asociado con una menor incidencia de infecciones estafilocócicas	Hemograma completo con diferencial y plaquetas (diariamente durante el tratamiento), ionograma, función renal y hepática y radiografía de tórax (a diario durante el tratamiento). Pruebas de función pulmonar y gases en sangre arterial (línea de base). Prueba de esfuerzo con halio (antes del tratamiento). Control de las pruebas de función tiroidea (hormona estimulante de la tiroides al inicio del estudio y luego cada 2-3 meses durante el tratamiento con aldesleukina)	(37,54, 55)
Inhibidor del proteasoma	Bortezomib	Inhibe los proteasomas, complejos enzimáticos que regulan la homeostasis de las proteínas dentro de la célula. Específicamente, inhibe de forma reversible la actividad similar a la	Alteración de las proteínas reguladoras que controlan la progresión del ciclo celular y la activación nuclear del factor	Tratamiento de segunda línea para encefalitis autoinmune	Frecuentes: herpes zóster (incluyendo diseminado y oftálmico), neumonía, herpes simple, infección fúngica. Poco frecuentes: otras infecciones bacterianas y virales, sepsis (incluyendo shock séptico), orzuelo,	Hemograma, pruebas de función hepática (en pacientes con insuficiencia hepática existente), función renal, radiografía de tórax basal y luego pruebas periódicas de función pulmonar (con síntomas pulmonares nuevos o que empeoran). Verificar el estado de	(56,57)

Tabla 1 Evaluación de riesgo en pacientes inmunocomprometidos. Fuente: Autores. Continuación.

Grupo de medicamentos	Medicamento	Mecanismo de acción	Tipo de inmunidad más comprometida	Indicaciones	Infecciones más frecuentemente asociadas	Perfil de riesgo recomendado antes de iniciar el tratamiento	Referencia
		quimotripsina en el proteasoma 26S, lo que lleva a la activación de cascadas de señalización, detención del ciclo celular y apoptosis	kB). La inhibición del proteosoma provoca la detención del ciclo celular y la apoptosis		gripe, celulitis, infección de oído, infección por estafilococos, infección dental Raras: Meningitis (incluyendo bacteriana), infección por el virus de Epstein-Barr, herpes genital, amigdalitis, mastoiditis, síndrome de fatiga postviral	embarazo en mujeres en edad fértil antes del inicio del tratamiento. Vigilar signos y síntomas de neuropatía periférica, deshidratación, hipotensión, PRES o PML	

tos ferina, la poliomiéltis, el bacilo Calmette-Guérin (BCG), la fiebre tifoidea, la encefalitis transmitida por garrapatas o las vacunas MMR no aumentan el riesgo de desarrollar EM (7). Así mismo, en la actualidad no existe evidencia de un mayor riesgo de exacerbación de la EM después de vacunación contra hepatitis B, tétanos, encefalitis transmitida por garrapatas o vacunas contra la influenza. Una posible excepción la constituye la vacuna viva atenuada contra la fiebre amarilla, en la que una serie de casos demostró recaídas en 5/7 personas con EM posteriormente a esta inmunización (8), sin embargo, se requieren estudios con mejores métodos para concluir esta premisa.

Se recomienda fuertemente que las personas con EM tengan revisado y actualizado su estado de inmunización tan pronto como sea posible después de establecer el diagnóstico de EM, con el fin de prevenir retrasos futuros en el inicio inmunoterapias. En este contexto, pacientes con TME y aquellos con peor discapacidad son no solo más susceptibles a la infección, sino también al riesgo de mayor morbilidad y mortalidad en relación con algunas infecciones que pueden prevenirse (9).

Las TME pueden influir sobre la respuesta inmune a las vacunas y la seguridad de estas. Aunque no hay mayores preocupaciones sobre vacunación en personas en tratamiento con interferón β , existen consideraciones para los demás medicamentos (10).

El momento óptimo para cualquier vacunación debe basarse en un juicio clínico sobre la necesidad relativa de una protección rápida y la respuesta probable a la vacunación, dependiendo específicamente del impacto de las TME sobre el efecto de la inmunización.

Por ejemplo, las vacunas inactivadas idealmente deben administrarse al menos dos semanas antes de iniciar inmunosupresores de mantenimiento y terapias de reconstitución inmunológica. Terapias anti CD20, particularmente ocrelizumab, tuvieron una atenuada respuesta humoral a la vacunación contra el tétanos, el neumococo y la influenza estacional al compararse con otras TME.

Debido al riesgo de enfermedades transmitidas por vacunas, los virus vivos atenuados como MMR, varicela-zóster virus (VZV) y la vacuna contra la fiebre amarilla generalmente deben ser administradas por lo menos con cuatro semanas de antelación para iniciar de manera segura la inmunosupresión. En la tabla 2 se encuentran las recomendaciones actuales de vacunación con respecto a TME en EM, ajustadas al programa de inmunización colombiano (Tabla 2).

CONCLUSIÓN

En la actualidad se dispone de tratamientos que han demostrado modificar el curso de varias enfermedades autoinmunes del sistema nervioso. Conocer el mecanismo de acción de estas terapias y sus potenciales efectos adversos, sobre todo infecciosos, nos permitirá escoger la mejor terapia para nuestro paciente, pero además utilizar una EMR adecuada, con el fin de realizar una vigilancia activa y un diagnóstico temprano de posibles complicaciones.

Conflicto de interés

No se informó ningún conflicto de intereses potencial relevante para este artículo.

Tabla 2 Perfil de inmunizaciones en pacientes con esclerosis múltiple. Fuente: Autores

Grupo de medicamentos	Medicamento	Vacunación recomendada antes de iniciar	Tiempo entre la vacunación y el inicio del tratamiento	Efecto sobre la respuesta a la vacunación	Vacunas contraindicadas durante el uso del medicamento	Referencias
Anti-CD20	Rituximab	Influenza (anual) DPT acelular Papiloma virus Triple viral Meningococo	4 semanas	Influenza: evidencia de su uso en NMO y AR sugiere respuesta reducida a la vacuna	Evitar vacunas vivas y vivas atenuadas durante el tratamiento, y una vez suspendido hasta que termine la depleción de células B.	(58-60)
	Ocrelizumab	Pneumococo PCV 23 (cada 5 años) Varicela	4 semanas vacunas vivas o viva atenuada, 2 semanas vacunas no vivas	Concomitante con el tratamiento: Interfiere con la eficacia a vacunas no vivas. No se ha evaluado eficacia a vacunas vivas y vivas atenuadas	Vacunas no vivas podrían aplicarse antes de terminar la depleción de células B, pero la respuesta inmune debería ser valorada para confirmar la inmunoprotección	
	Ofatumumab	Sin estudios	Sin estudios	Sin estudios	Sin estudios	
Antagonistas de receptor S1P1	Fingolimod	Varicela: pacientes con anticuerpos negativos	Varicela: 1 mes	Influenza: probabilidad reducida de seroprotección. Toxoide tetánico: posible producción de títulos adecuados; los datos son limitados	Evitar vacunas vivas durante el tratamiento y ocho semanas después de suspenderlo	(60,61)
	Siponimod	Varicela: pacientes con anticuerpos negativos	4 semanas	Se recomienda interrumpir el tratamiento con siponimod una semana antes y hasta cuatro semanas después de una vacunación planificada	Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas mientras los pacientes estén recibiendo siponimod, y hasta cuatro semanas después de suspenderlo	(60,62)
Interferon B	INF Ba (SC, IM)	Esquema completo de vacunación (PAI) incluyendo hepatitis B y varicela zóster	2 semanas	Influenza (H1N1, H3N2, influenza B): se producen títulos adecuados. Toxoide tetánico: se producen títulos protectores. Neumococo 23: se producen títulos protectores	Ninguna	(62-65)
	INF B1b (SC)					
Acetato de glatiramer		Esquema completo de vacunación (PAI) incluyendo hepatitis B y varicela zóster	2 semanas	Influenza (H1N1, H3N2, influenza B): resultados contradictorios, en algunos estudios se logran títulos adecuados, en otros no	Ninguna	(62-64)
Teriflunomida		Esquema completo de vacunación (PAI) incluyendo hepatitis B y varicela zóster	4 semanas	Estudios clínicos han mostrado que la vacunación con antígenos inactivados (primera vacunación), o antígeno de recuerdo (reexposición) fue segura y eficaz durante el tratamiento con teriflunomida	Las vacunas vivas atenuadas deben evitarse durante tratamiento y durante seis meses después de suspenderlo	(62)

Tabla 2 Perfil de inmunizaciones en pacientes con esclerosis múltiple. Fuente: Autores. Continuación.

Grupo de medicamentos	Medicamento	Vacunación recomendada antes de iniciar	Tiempo entre la vacunación y el inicio del tratamiento	Efecto sobre la respuesta a la vacunación	Vacunas contraindicadas durante el uso del medicamento	Referencias
Dimetil fumarato		Esquema completo de vacunación (PAI) incluyendo hepatitis B y varicela zóster	4 semanas	Los neoantígenos inactivados y los antígenos de memoria han demostrado ser seguros y eficaces	Las vacunas vivas atenuadas deben evitarse hasta que los recuentos de linfocitos estén por encima de 800/mm ³ después de suspender el tratamiento	(66)
Natalizumab		Esquema completo de vacunación (PAI) incluyendo hepatitis B y varicela zóster	4 semanas	Aunque las respuestas inmunes a neoantígenos inactivados y los antígenos de memoria suelen preservarse, algunos estudios han sugerido que la vacuna inactivada contra la influenza puede ser menos eficaz. Las vacunas vivas atenuadas no se han estudiado y por tanto, debe evitarse (en particular virus neurotróficos)	Vacunas vivas atenuadas deben evitarse durante el tratamiento	(67)
Alemtuzumab		Esquema completo de vacunación (PAI) incluyendo hepatitis B y varicela zóster	4 semanas	El tratamiento puede resultar en una menor proporción de respondedores. No se recomiendan vacunas vivas atenuadas hasta se ha producido una reconstitución inmunitaria confirmada con conteo linfocitario	No se recomiendan vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con alemtuzumab	(68)
Cladribine		Pruebas de detección de MMR * y VZV ** antes de comenzar el tratamiento. Inmunización en caso de no tener. PAI y hepatitis B	4 semanas	Aún sin suficiente evidencia	No se recomiendan vacunas vivas atenuadas durante el tratamiento con cladribine. Vacunación cuando reconstitución inmunológica se encuentre establecida	(32)

REFERENCIAS

- Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Melzer N, Cutter G, Wiendl H. Natalizumab-associated PML. Challenges with incidence, resulting risk, and risk stratification. *Neurology*. 2017;88:1-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003739.
- Lehmann-Horn K, Penkert H, Grein P, Leppmeier U, Teuber Hanselmann S, Hemmer B, Berthele A. PML during dimethyl fumarate treatment of multiple sclerosis: How does lymphopenia matter? *Neurology*. 2016;87(4):440-1. doi: 10.1212/WNL.0000000000002900.
- Arvin A, Wolinsky J, Kappos L, Morris M, Reder A, Tornatore C, Gershon A, Gershon M, Levin M, Bezuidenhout M, Putzki N. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol*. 2015;72(1):31-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.3065.
- Pirttisalo A, Sipilä J, Viitala M, Soilu-Hänninen M. Trends and characteristics of infection-related hospital admissions in multiple sclerosis patients in Southwest Finland in 2009–2018. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44. doi: 10.1016/j.msard.2020.102328.
- Van Wijmeersch B, Singer B, Boster A, Broadley S, Fernández O, Freedman M, et al. Efficacy of alemtuzumab over 6 years in relapsing–remitting multiple sclerosis patients who relapsed between courses 1 and 2: Post hoc analysis of the CARE-MS studies. *Mult Scler*. 2020;26(13):1719-28. doi: 10.1177/1352458519881759.
- Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, Boxberger N, Loebermann M, Wimmer I, Winkelmann A, Zettl UK. Vaccination in multiple sclerosis: friend or foe? *Front Immunol*. 2019;10:1883. doi: 10.3389/fimmu.2019.01883.
- Jakimovski D, Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Dwyer MG, Zivadinov R. Infections, vaccines and autoimmunity: a multiple sclerosis perspective. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(1):50. doi: 10.3390/vaccines8010050.
- Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol*.

- 2011;68(10):1267-71. doi: 10.1001/archneurol.2011.131.
9. Oreja-Guevara C, Wiendl H, Kieseier BC, Airas L. Specific aspects of modern life for people with multiple sclerosis: considerations for the practitioner. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(2):137-49. doi: 10.1177/1756285613501575.
10. Ciotti JR, Valtcheva MV, Cross AH. Effects of MS disease-modifying therapies on responses to vaccinations: A review. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;45:102439. doi: 10.1016/j.msard.2020.102439.
11. Castillo-Trivino T, Braithwaite D, Bacchetti P, Waubant E. Rituximab in relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8(7):e66308. doi: 10.1371/journal.pone.0066308.
12. Tolou-Ghamari Z. Efficacy and toxicity of rituximab in multiple sclerosis. *Arch Neurosci*. 2016;3(1):e30107.
13. Bigaut K, De Seze J, Collongues N. Ocrelizumab for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2018;19(2):97-108. doi: 10.1080/14737175.2019.1561284.
14. Hauser S, Li D, Calabresi P, O'Connor P, Bar-Or A, Barkhof F, et al. Week 144 results of a phase II, randomized, multicenter trial assessing the safety and efficacy of ocrelizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) (S31.004). *Neurology*. 2013;80:S31.004.
15. Voge N, Alvarez E. Monoclonal antibodies in multiple sclerosis: present and future. *Biomedicines*. 2019;7(1):20. doi: 10.3390/biomedicines7010020.
16. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Derosier F, Shackelford S, Havrdova E, Drulovic J, Filippi M. Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology*. 2014;82(7):573-81. doi: 10.1212/WNL.0000000000000125.
17. Bar-Or A, Grove RA, Austin D, Tolson J, VanMeter S, Lewis E, Derosier F, Lopez M, Kavanagh S, Miller A, Sorensen PS. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 2018;90(20):e1805-14. doi: 10.1212/WNL.00000000000005516.
18. Grebenciucova E, Pruitt A. Infections in patients receiving multiple sclerosis disease-modifying therapies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(11):88. doi: 10.1007/s11910-017-0800-8.
19. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, Polman C, Hohlfeld R, Calabresi P, et al.; FREEDOMS Study Group. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362(5):387-401. doi: 10.1056/NEJMoa0909494.
20. Issa NP, Hentati A. VZV encephalitis that developed in an immunized patient during fingolimod therapy. *Neurology*. 2015;84(1):99-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000001109.
21. Behrangi N, Fischbach F, Kipp M. Mechanism of siponimod: anti-inflammatory and neuroprotective mode of action. *Cells*. 2019;8(1):24. doi: 10.3390/cells8010024.
22. Dumitrescu L, Constantinescu C, Tanasescu R. Siponimod for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(2):143-50. doi: 10.1080/14656566.2018.1551363.
23. Kappos L, Bar-Or A. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391(10127):1263-73. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
24. Markowitz CE. Interferon-beta: mechanism of action and dosing issues. *Neurology*. 2007;68(24 Suppl 4):S8-11. doi: 10.1212/01.wnl.0000277703.74115.d2.
25. Wijnands JMA, Zhu F, Kingwell E, Fisk JD, Evans C, Marrie RA, Zhao Y, Tremlett H. Disease-modifying drugs for multiple sclerosis and infection risk: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(10):1050-6. doi: 10.1136/jnnp-2017-317493.
26. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection risks among patients with multiple sclerosis treated with fingolimod, natalizumab, rituximab, and injectable therapies. *JAMA Neurol*. 2020;77(2):184-91. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.3365.
27. Blanchette F, Neuhaus O. Glatiramer acetate: evidence for a dual mechanism of action. *J Neurol*. 2008;255 Suppl 1:26-36. doi: 10.1007/s00415-008-1005-5.
28. Faissner S, Gold R. Efficacy and safety of the newer multiple sclerosis drugs approved since 2010. *CNS Drugs*. 2028;32(3):269-87. doi: 10.1007/s40263-018-0488-6.
29. Graf J, Aktas O, Rejdak K, Hartung HP. Monoclonal antibodies for multiple sclerosis: an update. *BioDrugs*. 2019;33(1):61-78. doi: 10.1007/s40259-018-0327-9.
30. Soelberg Sorensen P. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurol Scand*. 2017;136(3):168-86. doi: 10.1111/ane.12712.
31. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet]. Highlights of prescribing information, lemtada. [approx. 28 p]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/103948s51581bl.pdf.
32. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRibine Tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler*. 2011;17(5):578-93. doi: 10.1177/1352458510391344.
33. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris) despite receipt of meningococcal vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017;66(27):734-7. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6627e1>.
34. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. [Internet]. Highlights of prescribing information, soliris. [approx. 10 p]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/1251661bl.pdf.
35. Greenberg B, De Seze J, Fox E, Saiz A, Yamamura T, Marcillat C, et al. Safety of satralizumab based on pooled data from phase 3 studies in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) (1281). *Neurology*. 2020;94(15 Suppl).
36. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Recommended adult immunization schedule for ages 19 years or older, United States, 2020. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fschedules%2Fhcp%2Fadult.html.
37. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):157-65. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70310-1.
38. Kaveri SV, Dietrich G, Hurez V, Kazatchkine MD. Intravenous immunoglobulins (IVIg) in the treatment of autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 1991;86(2):192-98. doi: 10.1111/j.1365-2249.1991.tb05794.x
39. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2012 22;367(21):2015-25. doi: 10.1056/NEJMr1009433.
40. Suppiej A, Nosadini M, Zuliani L, Pelizza MP, Toldo I, Bertossi C, et al. Plasma exchange in pediatric anti-NMDAR encephalitis: A systematic review. *Brain Dev*. 2016;38(7):613-22. doi: 10.1016/j.braindev.2016.01.009.
41. Mokrzycki MH, Kaplan AA. Therapeutic plasma ex-

- change: complications and management. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(6):817-27. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80135-1.
42. Picard N, Cresteil T, Prémaud A, Marquet P. Characterization of a phase 1 metabolite of mycophenolic acid produced by CYP3A4/5. *Ther Drug Monit.* 2004;26(6):600-8. doi: 10.1097/00007691-200412000-00004.
43. Abd Rahman AN, Tett SE, Staatz CE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in patients with autoimmune disease. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(5):303-31. doi: 10.1007/s40262-013-0039-8.
44. Schreiber SL, Crabtree GR. The mechanism of action of cyclosporin A and FK506. *Immunol Today.* 1992;13(4):136-42. doi: 10.1016/0167-5699(92)90111-J.
45. Jegasothy BV, Ackerman CD, Todo S, Fung JJ, Abu-Elmagd K, Starzl TE. Tacrolimus (FK 506)--a new therapeutic agent for severe recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol.* 1992 Jun;128(6):781-5. 10.1001/archderm.1992.01680160065005
46. Astellas Pharma US. [Internet]. Highlights of prescribing information, prograf. [aprox. 52 p]. Disponible en: <https://www.astellas.us/docs/prograf.pdf>.
47. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet.* 1994;344(8920):423-8.
48. Batchelor T, Carson K, O'Neill A, Grossman SA, Alavi J, New P, et al. Treatment of Primary CNS lymphoma with methotrexate and deferred radiotherapy: a report of NABTT 96 - 07. *J Clin Oncol.* 2003;21(6):1044-9. doi: 10.1200/JCO.2003.03.036.
49. Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, Jappar D, Korvick J. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist.* 2012; 17(4): 550-4. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0431.
50. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, Ahmad S, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol.* 2009;66(1):11-8. doi: 10.1002/ana.21756.
51. Cristelli MP, Tedesco-Silva H, Medina-Pestana JO, Franco MF. Safety profile comparing azathioprine and mycophenolate in kidney transplant recipients receiving tacrolimus and corticosteroids. *Transpl Infect Dis.* 2013;15(4):369-78. doi: 10.1111/tid.12095.
52. Randell RL, Adams AV, Van Mater H. Tocilizumab in refractory autoimmune encephalitis: a series of pediatric cases. *Pediatr Neurol.* 2018;86:66-8. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2018.07.016.
53. Lee WJ, Lee ST, Moon J, Sunwoo JS, Byun JI, Lim JA, et al. Tocilizumab in autoimmune encephalitis refractory to rituximab: an institutional cohort study. *Neurotherapeutics.* 2016;13(4):824-32. doi: 10.1007/s13311-016-0442-6.
54. de Bruijn MAAM, van Sonderen A, van Coevorden-Hameete MH, Bastiaansen AEM, Schreurs MWJ, Rouhl RPW, et al. Evaluation of seizure treatment in anti-LGI1, anti-NMDAR, and anti-GABABR encephalitis. *Neurology.* 2019;92(19):e2185-96. doi: 10.1212/WNL.0000000000007475.
55. Atkins MB, Hsu J, Lee S, Cohen GI, Flaherty LE, Sosman JA, et al. Phase III trial comparing concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastine, dacarbazine, interleukin-2, and interferon alfa-2b with cisplatin, vinblastine, and dacarbazine alone in patients with metastatic malignant melanoma (E3695): a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5748-54. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5448.
56. Andre P, Cisternino S, Chiadmi F, Toledano A, Schlatter J, Fain O, Fontan JE. Stability of bortezomib 1-mg/mL solution in plastic syringe and glass vial. *Ann Pharmacother.* 2005;39(9):1462-6. doi: 10.1345/aph.1E620.
57. Friedberg JW, Vose JM, Kelly JL, Young F, Bernstein SH, Peterson D, et al. The combination of bendamustine, bortezomib, and rituximab for patients with relapsed/refractory indolent and mantle cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2011;117(10):2807-12. doi: 10.1182/blood-2010-11-314708.
58. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, Evershed J, Fox EJ, Herman A, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology.* 2020;95(14):e1999-e2008. doi: 10.1212/WNL.0000000000010380.
59. Hua C, Barnette T, Combe B, Morel J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2014;66(7):1016-26. doi: 10.1002/acr.22246.
60. 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(13):584-94. doi: 10.1212/WNL.0000000000008157.
61. Kappos L, Mehling M, Arroyo R, Izquierdo G, Selmaj K, Curovic-Perisic V, Keil A, Bijarnia M, Singh A, von Rosenstiel P. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2015;84(9):872-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000001302.
62. Otero-Romero S, Rodríguez-García J, Vilella A, Ara JR, Brieva F, Calles C, et al. Recomendaciones para la vacunación en pacientes con esclerosis múltiple candidatos a terapias inmunosupresoras: documento de consenso español. *Neurología.* 2020. doi: 10.1016/j.nrl.2020.02.006.
63. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, Jul-Larsen Å, Lartey SL, Vedeler CA, Myhr KM. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol.* 2018;25(3):527-34. doi: 10.1111/ene.13537.
64. Metze C, Winkelmann A, Loebermann M, Hecker M, Schweiger B, Reisinger EC, Zettl UK. 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(2):245-54. doi: 10.1111/cns.13034.
65. Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, Evershed J, Fox EJ, Herman A, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology.* 2020;95(14):e1999-e2008. doi: 10.1212/WNL.0000000000010380.
66. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00023141.htm>.
67. Fine AJ, Sorbello A, Kortepeter C, Scarazzini L. Central nervous system herpes simplex and varicella zoster virus infections in natalizumab-treated patients. *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):849-52. doi: 10.1093/cid/cit376.
68. Sanofi U.S. [Internet]. Highlights of prescribing information, alemtuzumab. [aprox. 35 p]. Disponible en: http://products.sanofi.us/Lemtrada/Lemtrada.pdf?s_mcid=ps-LP-google-BRsitelink-pi