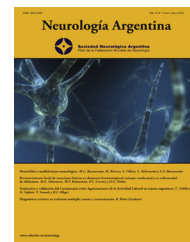




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo especial

Guías de práctica para indicación y contraindicaciones de vacunación de pacientes con esclerosis múltiple[☆]

Andrés G. Barboza^{a,*}, Vladimiro Sinay^{b,c}, Berenice Anabel Silva^d, Juan I. Rojas^{e,f},
María Célida Ysrraelit^g, Edgar Carnero Contentti^h, Laura Negrotto^g, Darío Tavoliniⁱ,
Norma Deri^j, Santiago Tizio^k, María Inés Gaitán^g, Geraldine Luetic^l, Liliana Patrucco^m,
Alejandra D. Martínez^{n,o}, Marcela Parada Marcilla^p, Javier Hryb^q, Ricardo Alonso^d,
Santiago Bestoso^r, Lorena M. Cabrera^s, Edgardo Cristiano^f, Miguel Jacobo^t,
Susana Liwacki^u, Pablo A. Lopez^h, Carolina Mainella^v, María Laura Menichini^w,
Jimena Miguez^l, Fatima Pagani Cassara^{b,x}, Celia Pérez^y, Raúl Piedrabuena^z,
Roberto Rotta Escalante^{aa}, Judith Steinberg^o, Veronica Analía Tkachuk^{bb},
Carlos Alejandro Vrech^{cc} y Gisela Zanga^{dd}

^a Servicio de Neurología, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina

^b Servicio de Neurología, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

^c Servicio de Neurología, INECO, Buenos Aires, Argentina

^d Centro Universitario de Esclerosis Múltiple, Servicio de Neurología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^e Hospital Universitario de CEMIC, Buenos Aires, Argentina

^f Centro de Esclerosis Múltiple de Buenos Aires (CEMBA), Buenos Aires, Argentina

^g Servicio de Neurología, FLENI, Buenos Aires, Argentina

^h Unidad de Neuroinmunología, Departamento de Neurociencias, Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

ⁱ Servicio de Neurología, INECO Neurociencias Oroño, Rosario, Santa Fe, Argentina

^j Servicio de Neurología, Hospital Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina

^k Servicio de Neurología, Hospital Español de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina

^l Departamento de Esclerosis Múltiple. Instituto de Neurociencias de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina

^m Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

ⁿ Servicio de Neurología, Hospital Posadas, Provincia de Buenos Aires, El Palomar, Buenos Aires, Argentina

^o Sección Enfermedades Desmielinizantes, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

^p Servicio de Neurología, SIENES Centro de Neurosalud

^q Servicio de Neurología, Hospital Durand, Buenos Aires, Argentina

^r Servicio de Neurología, Hospital Escuela «José F. de San Martín», Corrientes, Argentina

^s Servicio de Neurología, Hospital Militar Campo de Mayo, Buenos Aires, Argentina

^t Servicio de Neurología, Hospital Regional Ramón Carrillo, Santiago del Estero, Argentina

[☆] Grupo de Trabajo Enfermedades Desmielinizantes. Sociedad Neurológica Argentina.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: agbarboza@gmail.com (A.G. Barboza).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.09.002>

1853-0028/© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

^u Servicio de Neurología, Hospital Córdoba y Clínica Reina Fabiola, Córdoba, Argentina

^v Servicio de Neurología, Hospital Español, Hospital Provincial de Rosario, Rosario, Santa Fe, Argentina

^w Servicio de Neurología, Sanatorio Británico, Rosario, Santa Fe, Argentina

^x Servicio de Neurología, Hospital Universitario Austral, Buenos Aires, Argentina

^y Servicio de Neurología, Hospital Argerich, Buenos Aires, Argentina

^z Servicio de Neurología, Clínica Reina Fabiola e Instituto Lennox, Córdoba, Argentina

^{aa} Servicio Neurología, Policlínica Bancaria, Buenos Aires, Argentina

^{bb} Servicio de Neurología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

^{cc} Servicio de Neurología, Sanatorio Allende Nueva Córdoba, Córdoba, Argentina

^{dd} Servicio de Neurología, Hospital Cesar Milstein, Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

Guías de práctica

Vacunación

Inmunizaciones

Inmunosupresión

Esclerosis múltiple

R E S U M E N

Introducción: La esclerosis múltiple es una enfermedad con componente autoinmune, y un número significativo de pacientes se encuentra bajo tratamiento inmunomodulador e inmunosupresor. Frecuentemente los médicos tratantes se preguntan si la vacunación podrá tener un impacto en el desarrollo de la enfermedad, y si existen indicaciones o contraindicaciones para la vacunación de acuerdo a las terapias indicadas.

Objetivo: Elaborar una guía de referencia sobre indicaciones y contraindicaciones de vacunación para neurólogos que participan en el manejo de pacientes con esclerosis múltiple con o sin terapias modificadoras de la enfermedad.

Desarrollo Se conformó un equipo de elaboración de las guías entre los miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Neurológica Argentina (SNA). La metodología implementada fue de acuerdo a recomendaciones establecidas por la SNA, basadas en evidencia, con clasificación de la misma y elaboración de las recomendaciones según el formato GRADE.

Conclusiones: Se detallan las vacunas disponibles en Argentina, el impacto potencial que podrían tener en el curso de la enfermedad, las indicaciones de vacunación previas al inicio de cada tratamiento y las contraindicaciones para cada vacuna de acuerdo a la terapia indicada.

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Keywords:

Practice guidelines

Vaccination

Immunization

Immunosuppression

Multiple sclerosis

Practice guidelines for the indication and contraindications of vaccination in patients with multiple sclerosis

R E S U M E N

Introduction: Multiple sclerosis is a pathology with an autoimmune component, and a significant number of patients are under immunomodulatory and immunosuppressive treatment. Often, treating physicians wonder whether vaccination may have an impact on the development of the disease, and whether there are indications or contraindications for vaccination according to the indicated therapies.

Objective: To develop a reference guide on vaccination indications and contraindications for neurologists involved in the management of multiple sclerosis patients with or without disease-modifying therapies.

Development A team was created to prepare the guidelines among members of the Demyelinating Diseases Working Group of the Argentine Neurological Society (SNA). The implemented methodology was according to the recommendations established by the SNA, based on evidence, with its classification and preparation of the recommendations according to the GRADE format.

Conclusions: The vaccines available in Argentina are detailed, the potential impact that they could have in the course of the disease, the vaccination indications prior to the start of each treatment, and the contraindications for each vaccine according to the indicated therapy.

© 2020 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central que involucra un mecanismo autoinmune, y en la que la mayoría de los pacientes afectados requieren tratamientos inmunosupresores o inmunomoduladores a largo plazo. No es una enfermedad que genere un estado de inmunosupresión por sí misma, pero se puede ver aumentado el riesgo de infecciones en forma indirecta mediante 2 mecanismos principales: secundario a las terapias modificadoras de la enfermedad (TME), y como consecuencia alteraciones propias de la enfermedad, por ejemplo, los pacientes con trastornos urinarios por lesión medular presentan mayor riesgo de infecciones del tracto urinario (ITU), y los pacientes con trastornos deglutorios padecen mayor riesgo de infecciones pulmonares por broncoaspiración¹⁻³.

En la actualidad no se cuenta con datos poblacionales en Argentina respecto al riesgo de infecciones en pacientes con EM en tratamientos con medicamentos inmunosupresores, pero sí existen datos provenientes de enfermedades reumatológicas, donde el uso de terapias inmunosupresoras es frecuente, que nos permiten aproximarnos a la frecuencia y a la epidemiología de las infecciones en nuestro medio⁴. De acuerdo a los reportes de la Sociedad Argentina de Reumatología, los pacientes tratados con terapias biológicas tienen un mayor riesgo de infecciones, siendo las más frecuentes la neumonía bacteriana, el virus de la varicela zóster (VZV, por sus siglas en inglés), las infecciones cutáneas y la tuberculosis⁵.

Las principales infecciones a considerar en pacientes con EM tratados con TME son infecciones de vías aéreas, infecciones urinarias, infecciones herpéticas (virus de herpes simple [HSV, por sus siglas en inglés] y VZV, principalmente en pacientes tratados con fingolimod, cladribina, natalizumab o alemtuzumab), infecciones oportunistas como la leucoencefalopatía multifocal progresiva (con mayor frecuencia en pacientes tratados con natalizumab, pero también en pacientes tratados con fingolimod, dimetilfumato, alemtuzumab, rituximab y ocrelizumab), criptococosis (principalmente asociada a fingolimod, pero también en natalizumab)⁶, infecciones por *Listeria* (alemtuzumab), reactivación de tuberculosis latente (cladribina, alemtuzumab, teriflunomida), reactivación o infección por virus de la hepatitis B o C (ocrelizumab, rituximab)⁶⁻⁹. También se han reportado otras infecciones oportunistas poco frecuentes en relación con alemtuzumab (nocardiosis cerebral, candidiasis esofágica, infecciones por *Pasteurella*, reactivación sistémica de citomegalovirus (CMV), neumonía atípica, toxoplasmosis cerebral, aspergilosis invasiva)⁹⁻¹¹, fingolimod¹²⁻¹⁵ y natalizumab (paracoccidiodomicosis, toxoplasmosis)^{16,17}, entre otras.

En Argentina es importante destacar que existe un grupo de enfermedades erradicadas o eliminadas como el sarampión, la polio a virus salvaje, o en vías de eliminación como el paludismo, como consecuencia de la incorporación de vacunas al calendario nacional y de acciones de vigilancia y control desde los sistemas de salud. La epidemiología de gran parte de las infecciones difiere en distintas regiones de América Latina, y en particular en Argentina comparado a Europa o América del Norte. Por dicho motivo, es de gran relevancia considerar el

Tabla 1 – Pasos en la elaboración de la guía

1. Aprobación por parte del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la SNA
2. Delimitación del alcance y de los objetivos
3. Creación del grupo elaborador de la guía
4. Formulación de las preguntas clínicas (PICO)
5. Búsqueda de la evidencia
6. Evaluación y síntesis de la literatura
7. Formulación de recomendaciones
8. Revisión interna por autores
9. Revisión externa por no autores (neurólogos, infectólogos, asociaciones de pacientes)
10. Edición

SNA: Sociedad Neurológica Argentina.

riesgo de infecciones endémicas o con mayor prevalencia en nuestro medio a pesar de la ausencia de registros sobre dichas infecciones en pacientes con EM en Argentina. Entre otras, se deben considerar la tuberculosis, las parasitosis intestinales (estrongiloidiasis), la micosis endémicas y las infecciones por arbovirus (entre ellas dengue, fiebre amarilla y Zika).

Razones para elaborar la siguiente guía

- Frecuentemente se suscita la pregunta acerca de si el paciente con EM tiene indicación de vacunaciones previas o durante el tratamiento, o si existen vacunas contraindicadas.
- Los tipos de vacunas, el calendario de vacunación y las campañas de vacunación se actualizan con el paso del tiempo, por lo que se requiere revisión periódica del tema.
- Si bien existen revisiones y guías de práctica sobre el tema en otros países, se requiere la elaboración de un documento desde la Sociedad Neurológica Argentina (SNA) para los neurólogos argentinos, como referencia para responder a esta pregunta, considerando el calendario propio y la epidemiología regional.

Objetivo

Elaborar una guía de referencia sobre indicaciones y contraindicaciones de vacunación para neurólogos de Argentina que participan en el manejo de pacientes con EM con o sin tratamiento inmunomodulador/inmunosupresor.

Métodos

Los pasos seguidos para la elaboración de la guía fueron realizados de acuerdo a las recomendaciones publicadas por la SNA en 2010¹⁸ (tabla 1).

Se conformó un equipo de trabajo con miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la SNA, quienes divididos en equipos realizaron una revisión crítica de la literatura publicada en función de preguntas preestablecidas. De esta manera, se identificaron todas las vacunas disponibles en Argentina, tanto las del calendario oficial, como de campañas oficiales, y las de fuera del calendario. Se

Tabla 2 – Calidad de la evidencia

Diseño del estudio	Calidad inicial de la evidencia	Reducir	Aumentar	Calidad de la evidencia
Ensayos aleatorizados	Alta	Riesgo de sesgo: -1 serio	Gran efecto: +1 grande	Alta ^a
	Baja	-2 muy serio	+2 muy grande	Moderada ^b
Estudios observacionales		Inconsistencia: -1 serio	Dosis respuesta: +1 evidencia de gradiente	Baja ^c
		-2 muy serio	Todos los posibles confundidores residuales:	Muy baja ^d
		Datos indirectos: -1 serio	+1 Reducirían el efecto demostrado	
		-2 muy serio	+1 Sugerirían un efecto espurio si no se observara efecto	
	Sesgo de publicación: -1 probable			
	-2 muy probable			

^a Confianza alta en que el estimador del efecto disponible en la literatura científica se encuentra muy cercano al efecto real.

^b Es probable que el estimador del efecto se encuentre cercano al efecto real, aunque podrían existir diferencias sustanciales.

^c El estimador del efecto puede ser sustancialmente diferente al efecto real.

^d Es muy probable que el estimador del efecto sea sustancialmente diferente al efecto real.

identificó mediante revisión bibliográfica el impacto de cada vacuna en el curso de la enfermedad, y las recomendaciones de vacunación y contraindicaciones en cada una de las TME en Argentina.

Búsqueda de la evidencia

Se realizó en 3 fases sucesivas: En primer lugar, el equipo de especialistas en EM estipularon una serie de preguntas clínicas específicas que cubría los problemas identificados por el alcance del proyecto. Las preguntas clínicas se realizaron según el paradigma PICO (problema, intervención, comparación, desenlace a evaluar o «outcome»). El grupo se reunió para debatir, perfeccionar y aprobar estas preguntas como adecuadas para la identificación de las correspondientes pruebas dentro de la publicación en la literatura. En segundo lugar, con esas preguntas, se desarrolló una estrategia de búsqueda para identificar la evidencia de cada pregunta. Los títulos y los resúmenes identificados fueron revisados para el acuerdo sobre los documentos completos a obtener según el caso para responder a cada pregunta. Sobre los trabajos completos se evaluaron inclusión de acuerdo a criterios predefinidos. Finalmente, los trabajos completos se evaluaron críticamente y los datos relevantes fueron incorporados en las tablas de evidencia para posteriormente ser analizadas por el grupo de expertos como la base sobre la cual evaluar las recomendaciones.

Síntesis de la evidencia

En cada trabajo se evaluó la calidad metodológica considerando los criterios predefinidos, informe de ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas (RS), calidad metodológica de guías internacionales y la herramienta de diagnóstico para la precisión de estudios (los detalles completos están disponibles a petición). La calidad de los estudios evaluados fue determinada a través de la herramienta de evaluación de calidad para estudios y RS GRADE¹⁹ (tabla 2). La calidad de las guías fue evaluada a través del instrumento AGREE²⁰.

Tabla 3 – Fuerza de Recomendación GRADE

Factores considerados

Balance entre efectos deseables e indeseables

- Cuanto mayor sea la diferencia entre efectos deseables e indeseables, mayor será la probabilidad de justificar una recomendación fuerte. Cuanto menor sea la diferencia, mayor será la probabilidad de justificar una recomendación débil

Calidad de la evidencia

- Cuanto mayor sea la calidad de la evidencia mayor será la probabilidad de justificar una recomendación fuerte

Valores y preferencias

- Cuanto más varíen los valores y preferencias o mayor sea la incertidumbre en los valores y preferencias, mayor será la probabilidad de justificar una recomendación débil

Costos

- Cuanto mayor sean los costos de una intervención, esto es, a mayores recursos consumidos, menor será la probabilidad de justificar una recomendación fuerte

Recomendaciones

- Recomendación fuerte para el uso de una intervención
- Recomendación débil para el uso de una intervención
- Recomendación débil contra el uso de una intervención
- Recomendación fuerte contra el uso de una intervención

Elaboración de las recomendaciones

La evidencia para cada intervención en una condición determinada se extrajo en tablas para su análisis. Luego de evaluar la evidencia, la calidad de la misma, el balance entre los efectos deseables y los no deseables, y los valores y las preferencias se utilizaron las evidencias para formular las recomendaciones de acuerdo al sistema GRADE (tabla 3). El abordaje de recomendaciones según costo-efectividad o análisis económico no será tratado en la presente guía por no disponerse de material publicado en la Argentina. El grupo de expertos examinó las recomendaciones y su clasificación en sus reuniones y llegó a una opinión consensuada. Las recomendaciones se relacionaron de forma explícita a la evidencia que las apoya.

Acuerdo de las recomendaciones

Después de que la revisión de la evidencia había terminado y cuando un primer borrador de la guía estaba disponible se envió a todos los miembros de ambos grupos de trabajo una grilla con los puntos planteados en la guía pidiendo que expresaran su acuerdo o desacuerdo con cada uno de los puntos consignados con base en la siguiente escala:

1. Aceptado completamente
2. Aceptado parcialmente
3. Rechazado parcialmente
4. Rechazado totalmente

Se discutieron y consensuaron los puntos en controversia en una reunión plenaria con los grupos de expertos, y se llegó a las modificaciones necesarias hasta que el grupo alcanzó, luego de una segunda reunión plenaria, un consenso, definido este como una aceptación de los participantes, igual o mayor al 80% en cada punto.

Redacción de la guía

La guía ha sido elaborada por el equipo de especialistas de conformidad con las decisiones del grupo de trabajo involucrado en el desarrollo de la guía. El proyecto de directrices se distribuyó a los interesados y la redacción de la misma fue completada siguiendo una sistemática establecida de trabajo.

Recomendaciones

Calendario argentino de vacunación

En Argentina, la Constitución Nacional vigente de 1994 ha incluido el derecho a la salud la declaración del Helsinki y el pacto de San José de Costa Rica. Es decir, la vacunación es parte de los derechos de los habitantes de Argentina y son de acceso gratuito²¹. El calendario oficial vigente se puede consultar en <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas>²².

Tipos de vacunas incluidas en el Calendario Nacional de Argentina en la actualidad²¹

- Vacunas con microorganismos vivos atenuados: vacunas bacilo Calmette-Guerin (BCG), sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, rotavirus, antipoliomielítica oral Sabin, fiebre amarilla, fiebre hemorrágica argentina.
- Vacunas con microorganismos inactivados: vacuna *pertussis* de células enteras y acelular, antipoliomielítica inyectable inactivada (poliovirus 1, 2 y 3: IPV, Salk), hepatitis A, antigripal.
- Toxoide o anatoxina: diftérica, tetánica, *pertussis*.
- Vacunas conjugadas: *haemophilus*, vacunas conjugadas antineumocócicas 7 valente, 10 valente y 13 valente; antimeningocócicas C y A+C+Y+W135; anti-*Haemophilus influenzae* b.

- Vacunas de parcelas antigénicas: vacuna *pertussis* acelular, vacuna contra la hepatitis B, vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH).
- Las vacunas para la fiebre amarilla y la fiebre hemorrágica argentina se aplican en zonas endémicas.

Las recomendaciones de inmunización fuera del calendario para viajeros deben estar basadas en principios de gestión de riesgo. Las estrategias e intervenciones médicas deben estar basadas en el itinerario, condiciones de salud preexistentes y conductas propias de cada viajero²³.

Recomendaciones por vacunas (tabla 4)

Preguntas PICO

¿Puede lavacunación específica incrementar el riesgo de desarrollo de EM o de exacerbar la actividad de la enfermedad?

¿Puede el paciente con EM mostrar menor inmunogenicidad al ser expuesto a vacunas específicas?

Síntesis de recomendaciones GRADE

Balance entre beneficios y riesgos. Tanto las vacunas del calendario oficial como aquellas no incluidas en el mismo parecen no incrementar el riesgo de desarrollar EM, o de exacerbación de la actividad de la enfermedad. Si bien para algunas vacunas existen reportes de casos aislados de nuevos casos o exacerbación de enfermedades desmielinizantes, en estudios a gran escala no se ha demostrado una asociación lo suficientemente significativa como para realizar recomendaciones. En el caso de la fiebre amarilla, con base en evidencia de moderada calidad, se deja a consideración del médico tratante la indicación de la vacuna.

Calidad de la evidencia. La calidad de la evidencia es moderada, con ausencia de estudios controlados, pero avalada por extensas series de casos de vigilancia epidemiológica.

Valores y preferencias de los pacientes. Los valores y las preferencias de los pacientes no son probablemente distintos para los desenlaces clave considerados. En el caso particular de la vacunación contra la fiebre amarilla, debería discutirse con el paciente la evidencia publicada y tomar una decisión informada.

Costes y uso de recursos. No se realizaron consideraciones de costos frente a estas recomendaciones.

Recomendación. En la población general pueden utilizarse las vacunas del calendario oficial y las que no forman parte del calendario, sin considerar que estas incrementarán significativamente el riesgo de desarrollar una EM, y los pacientes con EM no presentarán riesgo de empeoramiento de su enfermedad por recibir estas vacunas (recomendación fuerte, calidad de evidencia moderada).

Recomendaciones por terapias (tabla 5).

Preguntas PICO

¿En el paciente con EM está indicada la realización de serologías previas o durante el tratamiento para cada terapia disponible, con el fin de identificar necesidad de vacunación?

¿En el paciente con EM está indicada la vacunación previa o durante el tratamiento para cada opción disponible, con el fin de reducir el desarrollo de infecciones oportunistas?

Tabla 4 – Recomendaciones por vacunas

Vacuna	Vacuna disponible en argentina	Riesgo de desarrollar EM	Riesgo de exacerbar la actividad de la enfermedad	Eficacia de la vacunación en pacientes con em	Referencias
BCG	Bacteria atenuada	No ^c	No evidencia de disminución de actividad ^d	SEP ^a	24-27
Cólera	1) WC/rBS inactivada 2) CVD 103-HgR viva atenuada	No ^b	No ^b	SEP ^b	24-26
Dengue	Recombinante tetravalente	SEP ^a	SEP ^a	SEP ^a	SEP
Difteria	Toxoide	Información controvertida en el artículo ^a	No ^a	SEP ^a	24-26
Encefalitis europea por garrapatas	Cepas inactivadas	SEP ^a	No ^c	Sí ^c	28
Encefalitis japonesa	Virus inactivado	No ^a	SEP ^a	SEP ^a	29,30
Fiebre amarilla	Virus atenuado	No ^a	Sí ^a	Sí ^b	25,31-36
Fiebre hemorrágica argentina	Virus atenuado	SEP ^a	SEP ^a	SEP ^a	24-26
Fiebre tifoidea	1) Vacuna oral: bacteria atenuada 2) Vacuna parenteral: polisacárido capsular	Datos controvertidos ^b	SEP ^a	SEP ^a	24-26,37-41
Gripe	Virus inactivado	No ^b	No ^c	Sí ^c	24-26,39,42-56
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B	Polisacárido conjugado	SEP ^a	SEP ^a	SEP ^a	57
Hepatitis A	Virus inactivado	SEP ^a	SEP ^a	SEP ^a	24-26,57,58
Hepatitis B	Virus inactivado	No ^c	No ^c	Sí ^b	24-26,42-44,59-69
Meningococo	1) Vacuna conjugada 2) Vacuna recombinante	No ^a	SEP ^a	SEP ^a	70-72
Neumococo	1) Polisacárido de 23 serotipos: VPN23 2) Conjugada de 13 serotipos: VCN13	No aumenta ^a	No aumenta ^a	SEP ^a	25,57,73
Parotiditis	A virus vivo trivalente (MMR)	No aumenta ^c	No aumenta ^c	Datos insuficientes ^a	24-26,58,74,75
Pertussis	Triple bacteriana: difteria, tétanos y <i>pertussis</i>	No aumenta ^b	No aumenta ^b	Datos insuficientes ^a	26,37,76
Peste	3 tipos: A virus atenuado, muerto y fracción F1	SEP ^a	SEP ^a	SEP ^a	SEP
Poliomielitis	1) Salk VPI 2) Sabin Bvpo y Tvp0	SEP ^a	SEP ^a	SEP ^a	26,77
Rabia	Virus inactivado: 1) de fibroblastos de células VERO 2) de células de embrión de pollo	No aumenta ^a	No aumenta ^a	SEP ^a	78-81
Rotavirus	A virus vivos atenuados	SEP ^a	SEP ^a	SEP ^a	82,83
Rubéola	A virus vivos atenuados: 1) Monovalente 2) Triple viral	No aumenta ^b	SEP ^a	SEP*	24
Sarampión	A virus vivos atenuados: 1) Monovalente 2) Triple viral	No aumenta ^b	SEP	SEP ^a	25,26,45,84
Tétanos	Toxoide tetánico	No aumenta ^c	No aumenta ^b	SEP ^a	24-26
Varicela zóster/herpes zóster	A virus vivos atenuados	No aumenta ^c	No aumenta ^b	Adecuada ^b	85,86
Virus del papiloma humano	1) Cuadrivalente 2) Bivalente 3) Novalente	No aumenta ^b	SEP ^a	SEP ^a	87-94

EM: esclerosis múltiple; MMR: vacuna contra sarampión, parotiditis y rubéola; SEP: sin evidencia publicada.

Calidad de evidencia

^a Calidad muy baja/datos no publicados^b Calidad baja^c Calidad moderada^d Calidad alta.

Tabla 5 – Recomendaciones por terapia: serologías previas al inicio de tratamiento para determinar la necesidad de vacunación, las indicaciones de vacunación pretratamiento e intratratamiento y los efectos de cada terapia en la respuesta inmunogénica

Terapia	Serologías previas e intra-tratamiento	Vacunación pre-tratamiento	Vacunación Intra-tamiento	Efectos en la respuesta inmunogénica
Interferón (interferón β-1a, interferón β-1b)	Ninguna ^b	Según calendario oficial ^b	Sin restricciones	La respuesta a la vacuna de la influenza no está disminuida ^{25,26} La respuesta a las vacunas antimeningocócica, antineumocócica y doble adultos tampoco parece estar afectada ⁹⁵ No hay estudios de respuesta inmunogénica con otras vacunas ^c
Acetato de glatiramer	Ninguna ^a	Según calendario oficial ^c	Sin restricciones	La respuesta a la vacuna antiinfluenza podría estar disminuida Hay 2 estudios con resultados conflictivos ^{52,53 b}
Teriflunomide	Ninguna ^b	Según calendario oficial ^c	Evitar vacunas a virus vivos durante el tratamiento y hasta 6 meses después de la discontinuación ^b	Se demostró una respuesta inmune efectiva luego de la vacunación para influenza, aunque ligeramente menor que los pacientes tratados con interferón ⁹⁶ Virus de la rabia: sujetos sanos tratados por un mes con teriflunomida fueron capaces de desarrollar una respuesta inmune adecuada, aunque con niveles de anticuerpos más bajos comparados con el grupo placebo ⁹⁷ . Este estudio no incluyó a pacientes con EM ^d La respuesta a las vacunas antitetánica, toxoide difteria, antineumocócica o antimeningocócica parece ser similar en pacientes tratados con dimetilfumarato o interferón ^{98 c} No hay datos acerca de otras vacunas
Dimetilfumarato	Ninguna ^c	Según calendario oficial ^c	No se recomiendan vacunas a virus atenuados ^b	Es probable que los pacientes tengan menor respuesta inmunológica frente a la vacunación para el virus de influenza estacional y el refuerzo de antitetánica. Resultados semejantes se observaron posteriormente a la vacunación antineumocócica con vacuna polisacárida ^{99 d}
Fingolimod	Serología varicela Serología HBV ^b	Vacunación contra VZV en pacientes con serología negativa 4-6 semanas previas al inicio del tratamiento Vacunación contra HPV Vacunación contra HVB en pacientes con serología negativa ²⁶ Vacunación antineumocócica ^c	Las vacunas con organismos vivos atenuados están contraindicadas hasta 2 meses después de suspendido este ^d	
Cladribine	Serología VZV Serología HBV ^b	Vacunación contra VZV en pacientes con serología negativa 4-6 semanas previas al inicio del tratamiento ^b	Evitar vacunas a virus vivos durante el tratamiento hasta la recuperación de la linfopenia ^b	No hay datos sobre la eficacia de la vacunación. Se sospecha que hay reducción en la inmunogenicidad asociada a depleción de células B, por lo tanto, la respuesta a la vacunación debe ser verificada con dosaje de anticuerpos (si están disponibles) para confirmar la inmunoprotección ^b

– Tabla 5 (continuación)

Terapia	Serologías previas e intra-tratamiento	Vacunación pre-tratamiento	Vacunación Intra-tamiento	Efectos en la respuesta inmunogénica
Rituximab/ocrelizumab y otros anti-CD20	Serología VZV Serología HBV ^b	Esquema vacunación local completo antes de las 4 semanas. Vacuna antineumocócica (VPP23 y VPC13). Vacuna HPV (adultos jóvenes no vacunados previamente). En pacientes no inmunizados vacuna contra la HVB y el VZV ^b	No se recomienda aplicar vacunas a virus vivos o atenuados. Podrían indicarse luego de la repoblación de linfocitos B (aprox. 72 semanas) ¹⁰⁰ . Las vacunas inactivadas, si bien son seguras, el porcentaje de respuesta puede ser menor. Se recomienda la vacunación anual contra la influenza estacional ^{101 b}	Los anticuerpos anti-CD20 pueden disminuir las respuestas inmunes óptimas a ciertas vacunas ^{2,7,101,102} Existe evidencia sobre el efecto de rituximab sobre la disminución de la respuesta humoral a la vacuna contra la influenza y el neumococo ¹⁰¹ Se ha reportado una respuesta humoral disminuida en sujetos tratados con ocrelizumab en comparación con controles (sin tratamiento o bajo interferón) frente al toxoide tetánico, al polisacárido neumocócico de 23 serotipos (con o sin vacunación de refuerzo), al neoantígeno de hemocianina de lapa californiana y a vacunas de la influenza estacional ^{102 b}
Natalizumab	Podría considerarse la serología para VZV previo al inicio del tratamiento ^b	Vacunación contra el VZV en pacientes con serología negativa 4 semanas previas al inicio del tratamiento ^b	No existen recomendaciones específicas de vacunación intra-tratamiento	No afecta las respuestas a inmunización primaria o secundaria en una forma significativa con relación a memoria antigénica (toxóide tetánico [TT]) y para neoantígenos en pacientes con EM ¹⁰³ La potencial inmunogenicidad para el virus de influenza en pacientes tratados con natalizumab ha sido similar para H1N1 en tratados y no tratados, y se ha evidenciado una menor respuesta para la cepa H3N2 ^{53,104,105 d}
Alemtuzumab	Serologías para HBV y VZV ^{9,106,107 b}	Completar los requisitos de inmunización local al menos 6 semanas antes de iniciar el tratamiento ^{6,7} Los pacientes sin historia de varicela y con serología negativa deben ser inmunizados contra VZV antes de iniciar el tratamiento y también posponer el inicio por 6 semanas ^{108 b}	No existen recomendaciones específicas de vacunación intra-tratamiento. La vacunación para <i>Influenza</i> puede realizarse 6 meses después de las infusiones de alemtuzumab ^{9,106 b}	Un pequeño estudio piloto demostró que no deteriora la memoria inmunológica humoral con respecto a la capacidad de generar anticuerpos contra los virus comunes, la respuesta de memoria de antígenos, o la capacidad de generar una respuesta inmune humoral contra un antígeno nuevo Demostró la persistencia protectora de las siguientes vacunas: difteria, tétanos, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, meningococo grupo C (vacuna conjugada) y neumococo (polisacárido) ^{107,109} Las respuestas inmunes contra las vacunas de virus vivos no han sido evaluadas y las recomendaciones actuales establecen que los pacientes que iniciaron recientemente tratamiento con alemtuzumab no deben recibirlas, no existen datos de seguridad y eficacia de las mismas ^{9,106,107 c}

EM: esclerosis múltiple; HPV: virus del papiloma humano; VHB: vacuna contra la hepatitis B; VZV: virus de la varicela zóster.

Calidad de evidencia

^a Calidad muy baja/datos no publicados

^b Calidad baja

^c Calidad moderada

^d Calidad alta.

¿En el paciente con EM con TME, puede afectarse la respuesta inmunogénica ante la vacunación?

Síntesis de recomendaciones GRADE

Balace entre beneficios y riesgos. Se recomienda mantener el calendario de vacunación actualizado en todos los pacientes, independientemente de la terapia a recibir. Se recomienda solicitar serologías previas y vacunación pre e intratratamiento según la [tabla 5](#). Se recomienda valorar los potenciales efectos de la terapia sobre la respuesta inmunogénica de acuerdo a la [tabla 5](#).

Calidad global de la evidencia. La calidad de la evidencia fue variable para las distintas terapias y desenlaces estudiados, y se resumen en la [tabla 5](#).

Valores y preferencias de los pacientes. Los valores y las preferencias de los pacientes no son probablemente distintos para los desenlaces clave considerados.

Costes y uso de recursos. No se realizaron consideraciones de costos frente a estas recomendaciones.

Recomendación. En los pacientes con EM bajo tratamiento debe considerarse la solicitud de serologías y vacunaciones previas e intratratamiento de acuerdo a lo consignado en la [tabla 5](#).

Estatus inmunitario a revisar al diagnosticar a un paciente con esclerosis múltiple

Las personas no inmunizadas tienen un mayor riesgo de contraer infecciones prevenibles a través de la vacunación. Aunque no hay evidencia de que la EM aumente *per se* el riesgo de contraer una infección evitable, los pacientes con EM tienen al menos el mismo riesgo que las personas sanas no vacunadas²⁶. Teniendo en cuenta los riesgos de infección asociados con algunos tratamientos y que se requieren entre 4 y 6 semanas luego de la vacunación para poder comenzar con el mismo, se recomienda que el neurólogo verifique el calendario vigente y el estatus de vacunación en los pacientes con EM al momento del diagnóstico y antes del inicio de la TME, independientemente de cuál sea la terapia a seguir^{25,26}. Los neurólogos pueden discutir las ventajas de la vacunación con los pacientes luego del diagnóstico de EM, independientemente del plan terapéutico a seguir, para prevenir retrasos futuros en el inicio de las TME²⁶.

Conclusiones

Esta guía se desarrolló con el objetivo de actuar como documento de consulta para los neurólogos de Argentina acerca del uso de vacunas en EM considerando el calendario propio y la epidemiología regional. En el mismo, se detallan las vacunas disponibles en Argentina y se revisa la evidencia acerca del impacto potencial que su uso podría tener en el curso de la enfermedad. Asimismo, se mencionan las indicaciones de vacunación previas al inicio de cada TME, y las contraindicaciones para cada vacuna de acuerdo a la terapia indicada. Estas guías podrán ser actualizadas en el caso de que surja nueva evidencia y/o se incorporen diferentes vacunas o nuevas TME.

Financiación

Esta revisión no recibió apoyos ni financiación para su realización.

Conflicto de intereses

No declaran conflicto de intereses: ADM, CM, CP, EC, GZ, JM, LMC, MPM, MLM, RP y LN. AGB: Ha recibido retribución económica para el desarrollo de actividades educativas, científicas y becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Novartis, Merck, Sanofi, Teva, Tuteur, Roche, Synthon-Bagó, Raffo y Gador. BAS: Ha recibido retribución económica para el desarrollo de actividades educativas, científicas y becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Novartis, Merck, Genzyme, Teva, Bayer, Tuteur y Roche. CAV: Biosidus, Synthon Bago, Genzyme, Novartis, Bayer, Merck y Biogen. DT: Ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Bayer, Biogen, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, Teva y Tuteur. ECC: Ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Bayer, Genzyme, Merck, Novartis, Raffo (área eculizumab), Teva y Roche. JIR: Ha recibido honorarios en concepto de disertaciones por parte de Biogen, Genzyme, Merck, Novartis y Roche. También ha recibido apoyo para la investigación por parte de Biogen, Merck, Novartis y Roche. FPG: Ha recibido retribución económica para el desarrollo de actividades educativas, científicas y becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Novartis, Merck, Raffo, Roche, Tuteur, Synthon-Bagó, Gador y Biosidus. SL: Ha recibido retribución económica para el desarrollo de actividades educativas, científicas y becas de viajes a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Biogen, Novartis, Merck, Sanofi, Teva, Synthon-Bagó y Raffo. LP: Ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y becas de viaje a congresos de las siguientes compañías farmacéuticas: Bayer, Biogen, Genzyme, Merck, Novartis y Roche. MCY: Ha recibido honorarios por presentaciones educativas y/o ayuda para asistencia a congresos por parte de Merck, Biogen, Genzyme, Bayer Inc, Novartis y Roche Argentina. MIG: recibió remuneración por desarrollar presentaciones educacionales para Merck Serono Argentina, Biogen Argentina, Sanofi-Genzyme Argentina, Bayer Inc Argentina, Roche Argentina y Novartis Argentina. También fue becada para viajar a congresos internacionales por Merck Argentina, Biogen Argentina, Roche Argentina, Novartis Argentina y TEVA Argentina. ND: Advisory boards para Bayer Argentina, Bayer Latinoamerica, Bayer Global, Merck Serono Argentina, Merck Serono Global, Genzyme Argentina, Genzyme Latinoamerica, Genzyme Global y Sanofi Global. Ha recibido apoyo para viajes por congresos de Schering, Bayer, Serono, Merck Serono, Novartis, Biogen Idec, Teva-Tuteur, Teva y Roche. También ha recibido honorarios por investigación de Bayer Argentina, Biogen Idec Argentina, Gen-

zyme Argentina, Novartis Argentina, Roche Argentina, Teva Argentina y Sanofi Argentina. Además, ha recibido honorarios por cursos de enseñanza de Bayer Argentina, Merck Serono Argentina y Genzyme Argentina. MJ: Merck, Biogen, Novartis, Roche, Gador, Raffo y Sanofi. RRE: Ha recibido reembolsos para desarrollo de presentaciones educacionales, fondos para investigaciones clínicas de G. Uriach, Servier, Astra Zéneca, Schering Arg., Schering Ploug, Bayer Schering Pharma, Serono Arg. Worldwide Clinical Trials (Nottingham, Reino Unido) y subsidios por asesoramiento científico y asistencia a eventos de Schering Arg. Bayer Schering Pharma Teva Tuteur, Bayer, Serono Arg. y Merck Serono. SB: Colaboración para congresos y jornadas científicas de Biogen, Merck, Genzyme, Roche y Novartis. ST: Ha recibido apoyo y ha realizado actividades remuneradas para los laboratorios Biogen, Novartis, Merck, Genzyme y Roche. VS: Ha colaborado en asesorías, recibido grants de investigación, becas de viajes a congresos y honorarios por asesoría y como disertante de parte de Bago, Bayer, Biogen, Biosidus, Gador, Genzyme, Merck, Novartis, Raffo, Teva y Tuteur. VAT: Ha recibido retribución económica por el desarrollo de actividades educativas, científicas, asesoría, ensayos clínicos y becas de viajes a congresos de Biogen, Roche, Merck Teva, Sanofi, Novartis, Bayer y Raffo.

Agradecimientos

Revisores externos: Dr. Jorge Correale, Dr. Mauricio Farez. Revisores asociaciones de pacientes: Lic. Johana Bauer (EMA), Sra. Susana Giachello (ALCEM).

Nota: La presente Guía fue elaborada por miembros del Grupo de Trabajo de Enfermedades Desmielinizantes de la Sociedad Neurológica Argentina, con aprobación para su realización en Acta N.º 284 del 22 de octubre de 2019. Participaron en la elaboración de la misma aquellos miembros que voluntariamente se ofrecieron luego de una llamada formal. La versión a publicar fue enviada a todos los miembros para su lectura, sin objeciones ni discrepancias recibidas a la fecha del envío de la versión final el 11 de agosto de 2020 (se consignará en Acta N.º 291). Participaron en la coordinación general de la guía AGB, búsqueda de la literatura publicada: VS, BAS, JIR, MCY, ECC, LN, DT, ND, ST, MIG, GL, LP, ADM, MPM, JH, RA, SB, LMC, EC, MJ, SL, PAL, CM, MLM, JM, FPC, CP, RP, RRE, JS, VAT, CAV y GZ; clasificación de la calidad de evidencia AGB: VS, JIR y BAS; redacción de la guía AGB: VS, ECC, MCY, DT, ND y LN; revisión de validez interna: ST, GL, LP, MPP, ADM y MIG.

BIBLIOGRAFÍA

- Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin North Am.* 2011;25:117-38.
- Comi G, Radaelli M, Soelberg Sorensen P. Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet.* 2017;389:1347-56.
- Sorensen P.S. Balancing the benefits and risks of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2011;311 Suppl 1:S29-34.
- de la Vega M, Casado G, Citera G, Soriano E, Venarotti H, Saurit V, et al. Primer reporte de eventos adversos de tratamientos biológicos en la Argentina. Informe de Registro BIOBADASAR. *Rev Arg Reumatol.* 2011;22:40-54.
- de la Vega M, Gomez G, Casado G, Battagliotti C, Exeni I, Gobbi C, et al. Tercer reporte de eventos adversos de tratamientos biológicos en la Argentina. Informe de Registro BIOBADASAR. *Rev Arg Reumatol.* 2013;24:8-14.
- Ma SB, Griffin D, Boyd SC, Chang CC, Wong J, Guy SD. *Cryptococcus neoformans* var *grubii* meningoencephalitis in a patient on fingolimod for relapsing-remitting multiple sclerosis: Case report and review of published cases. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;39:101923.
- Winkelmann A, Loebermann M, Reisinger EC, Hartung HP, Zettl UK. Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:217-33.
- 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;77:184-91.
- 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.
- Russo CV, Sacca F, Paternoster M, Buonomo AR, Gentile I, Scotto R, et al. Post-mortem diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020;26:123-6.
- Raquel CC, Lucia TC, Carmen VM, Ana RV, Antonio TG, Juan PL, et al. Cerebral toxoplasmosis in patient with relapsing-remitting multiple sclerosis under treatment with alemtuzumab. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;39:101885.
- Enriquez-Marulanda A, Valderrama-Chaparro J, Parrado L, Diego Velez J, Maria Granados A, Luis Orozco J, et al. Cerebral toxoplasmosis in an MS patient receiving Fingolimod. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;18:106-8.
- Hernandez Clares R, Sanchez Pedreno P, Garcia Vazquez E, Carreon Guarnizo E, Meca Lallana JE. Aggressive cutaneous leishmaniasis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurologia.* 2018;33:348-9.
- Artemiadis AK, Nikolaou G, Kolokythopoulos D, Tegos N, Terentiou A, Triantafyllou N, et al. Visceral leishmaniasis infection in a fingolimod-treated multiple sclerosis patient. *Mult Scler.* 2015;21:795-6.
- Veillet-Lemay GM, Sawchuk MA, Kanigsberg ND. Primary Cutaneous Histoplasma capsulatum Infection in a Patient Treated With Fingolimod: A Case Report. *J Cutan Med Surg.* 2017;21:553-5.
- Almeida KJ, Barreto-Soares RV, Campos-Sousa RN, Campos-Sousa MG, Bor-Seng-Shu E. Pulmonary paracoccidioidomycosis associated with the use of natalizumab in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24:1002-4.
- Zecca C, Nessi F, Bernasconi E, Gobbi C. Ocular toxoplasmosis during natalizumab treatment. *Neurology.* 2009;73:1418-9.
- Barboza A, Romano M. Propuesta para la unificación de criterios metodológicos en la elaboración de guías de práctica clínica de la Sociedad Neurológica Argentina. *Neurol ARG.* 2010;2:35-41.
- Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:401-6.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al., AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ.* 2010;182:E839-42.
- Sociedad Argentina de Infectología. Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2019 (Online) [consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/guias->

- recomendaciones-y-consensos/item/797-recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019, 2019.
22. Ministerio de Salud de la Nación. Vacunas y Calendario de Vacunación (Online) [consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas> 2020.
 23. Freedman DO, Chen LH. Vaccines for International Travel. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:2314-39.
 24. Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: A systematic review. *J Neurol.* 2017;264:1035-50.
 25. Lebrun C, Vukusic S, French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis France4MS the Société francophone de la sclérose en plaques SFSEP; List of investigators. Immunization and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;31:173-88.
 26. 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.
 27. Ristori G, Romano S, Cannoni S, Visconti A, Tinelli E, Mendozzi L, et al. Effects of Bacille Calmette-Guerin after the first demyelinating event in the CNS. *Neurology.* 2014;82:41-8.
 28. Baumhacker U, Franta C, Retzl J, Salomonowitz E, Eder G. A controlled trial of tick-borne encephalitis vaccination in patients with multiple sclerosis. *Vaccine.* 2003;21 Suppl 1:S56-61.
 29. Chen Y, Ma F, Xu Y, Chu X, Zhang J. Vaccines and the risk of acute disseminated encephalomyelitis. *Vaccine.* 2018;36:3733-9.
 30. Furukawa Y, Komai K, Yamada M. Neuromyelitis optica after Japanese encephalitis vaccination. *Eur J Neurol.* 2011;18:e26-7.
 31. Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2011;68:1267-71.
 32. Kerneis S, Launay O, Ancelle T, Iordache L, Naneix-Laroche V, Mechai F, et al. Safety and immunogenicity of yellow fever 17D vaccine in adults receiving systemic corticosteroid therapy: an observational cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65:1522-8.
 33. Chaves M, Riccio P, Patrucco L, Rojas JI, Cristiano E. Longitudinal myelitis associated with yellow fever vaccination. *J Neurovirol.* 2009;15:348-50.
 34. Kitchener S. Viscerotropic and neurotropic disease following vaccination with the 17D yellow fever vaccine. *ARILVAX. Vaccine.* 2004;22:2103-5.
 35. McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA, Russell M, Sejvar JJ, Markoff L, et al., Yellow Fever Working Group. Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: A report of 15 cases. *Vaccine.* 2007;25:1727-34.
 36. Schoberl F, Csanadi E, Eren O, Dieterich M, Kumpfel T. NMOSS triggered by yellow fever vaccination - An unusual clinical presentation with segmental painful erythema. *Mult Scler Relat Disord.* 2017;11:43-4.
 37. Kurtzke JF, Hyllested K, Ar buckle JD, Bronnum-Hansen H, Wallin MT, Heltberg A, et al. Multiple sclerosis in the Faroe Islands. 7. Results of a case control questionnaire with multiple controls. *Acta Neurol Scand.* 1997;96:149-57.
 38. Compston DA, Vakarelis BN, Paul E, McDonald WI, Batchelor JR, Mims CA. Viral infection in patients with multiple sclerosis and HLA-DR matched controls. *Brain.* 1986;109:325-44.
 39. Alter M, Speer J. Clinical evaluation of possible etiologic factors in multiple sclerosis. *Neurology.* 1968;18:109-16.
 40. Zilber N, Kahana E. Risk factors for multiple sclerosis: A case-control study in Israel. *Acta Neurol Scand.* 1996;94:395-403.
 41. Lobermann M, Winkelmann A, Reisinger EC, Zettl UK. Vaccination and multiple sclerosis. *Der Nervenarzt.* 2010;81:181-93 [Article in German].
 42. DeStefano F, Verstraeten T, Jackson LA, Okoro CA, Benson P, Black SB, et al., Vaccine Safety Datalink Research Group, National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinations and risk of central nervous system demyelinating diseases in adults. *Arch Neurol.* 2003;60:504-9.
 43. Ramagopalan SV, Valdar W, Dyment DA, deLuca GC, Yee IM, Giovannoni G, et al., Canadian Collaborative Study Group. Association of infectious mononucleosis with multiple sclerosis. A population-based study. *Neuroepidemiology.* 2009;32:257-62.
 44. Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: A prospective study. *Neurology.* 2004;63:838-42.
 45. Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Dolfini P, Bosco A, Bratina A, et al. Risk factors of multiple sclerosis: A case-control study. *Neurol Sci.* 2003;24:242-7.
 46. Yahr MD, Lobo-Antunes J. Relapsing encephalomyelitis following the use of influenza vaccine. *Arch Neurol.* 1972;27:182-3.
 47. Hull TP, Bates JH. Optic neuritis after influenza vaccination. *Am J Ophthalmol.* 1997;124:703-4.
 48. Lee GM, Greene SK, Weintraub ES, Baggs J, Kulldorff M, Fireman BH, et al., Vaccine Safety Datalink Project. H1N1 and seasonal influenza vaccine safety in the vaccine safety datalink project. *Am J Prev Med.* 2011;41:121-8.
 49. Bardage C, Persson I, Orqvist A, Bergman U, Ludvigsson JF, Granath F. Neurological and autoimmune disorders after vaccination against pandemic influenza A (H1N1) with a monovalent adjuvanted vaccine: Population based cohort study in Stockholm, Sweden. *BMJ.* 2011;343:d5956.
 50. Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice G: Immunization and MS: A summary of published evidence and recommendations. *Neurology.* 2002;59:1837-43.
 51. McNicholas N, Chataway J. Relapse risk in patients with multiple sclerosis after H1N1 vaccination, with or without seasonal influenza vaccination. *J Neurol.* 2011;258:1545-7.
 52. Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK, Aarseth JH, Vedeler CA, Myhr KM. Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: An explorative study. *Mult Scler.* 2014;20:1074-80.
 53. Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, Jul-Larsen A, Lartey SL, Vedeler CA, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol.* 2018;25:527-34.
 54. Michielsens B, Wilms G, Marchal G, Carton H. Serial magnetic resonance imaging studies with paramagnetic contrast medium: Assessment of disease activity in patients with multiple sclerosis before and after influenza vaccination. *Eur Neurol.* 1990;30:258-9.
 55. Mokhtarian F, Shirazian D, Morgante L, Miller A, Grob D, Lichstein E. Influenza virus vaccination of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 1997;3:243-7.
 56. Moribadi NF, Niewiesk S, Kruse N, Jung S, Weissbrich B, ter Meulen V, et al. Influenza vaccination in MS: Absence of T-cell response against white matter proteins. *Neurology.* 2001;56:938-43.
 57. Hapfelmeier A, Gasperi C, Donnachie E, Hemmer B. A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. *Neurology.* 2019;93:e908-16.

58. Zrzavy T, Kollaritsch H, Rommer PS, Boxberger N, Loebermann M, Wimmer I, et al. Zettl UK: Vaccination in Multiple Sclerosis: Friend or Foe? *Front Immunol.* 2019;10:1883.
59. World Health Organization. Hepatitis B vaccine (Online) [consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hepatitisb/multiple_sclerosis/Jun_2002/es/, 2020.
60. Eftekharian MM, Mousavi M, Hormoz MB, Roshanaei G, Mazdeh M. Multiple sclerosis and immunological-related risk factors: Results from a case-control study. *Hum Antibodies.* 2014;23:31-6.
61. Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaver BE, et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol.* 2014;71:1506-13.
62. Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med.* 1999;5:964-5.
63. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, Olek MJ, Coplan PM, Brodovicz K, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2001;344:327-32.
64. Touze E, Fourrier A, Rue-Fenouche C, Ronde-Oustau V, Jeantaud I, Begaud B, et al. Hepatitis B vaccination and first central nervous system demyelinating event: A case-control study. *Neuroepidemiology.* 2002;21:180-6.
65. Touze E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alperovitch A. The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination. *Rev Neurol (Paris).* 2000;156:242-6 [Article in French].
66. Mikaeloff Y, Caridade G, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccine and the risk of CNS inflammatory demyelination in childhood. *Neurology.* 2009;72:873-80.
67. Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S, KIDSEP study group of the French Neuropaediatric Society. Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination. *Brain.* 2007;130:1105-10.
68. Sestili C, Grazina I, la Torre G. HBV vaccine and risk of developing multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother.* 2018, <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1528835>.
69. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, de Ponti F, et al. Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases - A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018;36:1548-55.
70. Williamson EM, Chahin S, Berger JR. Vaccines in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16:36.
71. Confavreux C, Suissa S, Sadding P, Bourdes V, Vukusic S, Vaccines in Multiple Sclerosis Study G: Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group.* *N Engl J Med.* 2001;344:319-26.
72. European Medicines Agency. Bexsero: EPAR – product information. (Online) [consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf, 2012.
73. Ministerio de Salud de la Nación. Lineamientos neumología adultos (Online) [consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/000000947cnt_Lineamientos_neumo_adultos_WEB.pdf, 2020.
74. Kazarian EL, Gager WE. Optic neuritis complicating measles, mumps, and rubella vaccination. *Am J Ophthalmol.* 1978;86:544-7.
75. Joyce KA, Rees JE. Transverse myelitis after measles, mumps, and rubella vaccine. *BMJ.* 1995;311:422.
76. Amini Harandi A, Pakdaman H, Sahraian MA, Hosseini SK. Infectious Diseases, Related Vaccinations, and Risk of Multiple Sclerosis Later in Life: A Case-Control Study (P03.242). *Neurology.* 2012;78. P03.242.
77. World Health Organization. Poliomyelitis vaccine (Online) [consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/immunization/diseases/poliomyelitis/en/2020>.
78. Piyasirisilp S, Schmeckpeper BJ, Chandanayingyong D, Hemachudha T, Griffin DE. Association of HLA and T-cell receptor gene polymorphisms with Semple rabies vaccine-induced autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neurol.* 1999;45:595-600.
79. Miller H, Cendrowski W, Shapira K. Multiple sclerosis and vaccination. *Br Med J.* 1967;2:210-3.
80. Kulkarni V, Nadgir D, Tapiawala S, Malabari A, Kalgikar A, Kela R, et al. Biphasic demyelination of the nervous system following anti-rabies vaccination. *Neurol India.* 2004;52:106-8.
81. Miao L, Shi L, Yang Y, Yan K, Sun H, Mo Z, et al. Immunological Effect of aGV Rabies Vaccine Administered Using the Essen and Zagreb Regimens: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. 2018;31:242-8.
82. Maglione MA, Gidengil C, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization in the United States. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2014;1-740.
83. World Health Organization. Rotavirus vaccine (Online) [consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/immunization/diseases/rotavirus/en/2020>.
84. Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2011;258:1197-206.
85. Ross R, Dawood M, Cheang M, Nicolle LE. Antibody response in seropositive multiple sclerosis patients vaccinated with attenuated live varicella zoster virus. *Can J Infect Dis.* 1996;7:303-6.
86. 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 [Article in German].
87. Fernandez-Fournier M, Diaz de Teran J, Barranco AT, Puertas I. Early cervical myelitis after human papilloma virus vaccination. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;1:e64.
88. Mouchet J, Salvo F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, de Ponti F, et al. Human papillomavirus vaccine and demyelinating diseases-A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2018;132:108-18.
89. Meggiolaro A, Migliara G, la Torre G. Association between Human Papilloma Virus (HPV) vaccination and risk of Multiple Sclerosis: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14:1266-74.
90. Scheller NM, Svanstrom H, Pasternak B, Arnheim-Dahlstrom L, Sundstrom K, Fink K, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA.* 2015;313:54-61.
91. Geier DA, Geier MR. Quadrivalent human papillomavirus vaccine and autoimmune adverse events: a case-control assessment of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) database. *Immunol Res.* 2017;65:46-54.
92. Sutton I, Lahoria R, Tan I, Clouston P, Barnett M. CNS demyelination and quadrivalent HPV vaccination. *Mult Scler.* 2009;15:116-9.
93. Menge T, Cree B, Saleh A, Waterboer T, Berthele A, Kalluri SR, et al. Neuromyelitis optica following human papillomavirus vaccination. *Neurology.* 2012;79:285-7.
94. Chang H, Lee HL, Yeo M, Kim JS, Shin DI, Lee SS, et al. Recurrent optic neuritis and neuromyelitis optica-IgG

- following first and second human papillomavirus vaccinations. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;144:126-8.
95. Mehling M, Fritz S, Hafner P, Eichin D, Yonekawa T, Klimkait T, et al. Preserved antigen-specific immune response in patients with multiple sclerosis responding to IFNbeta-therapy. *PLoS One.* 2013;8:e78532.
 96. Bar-Or A, Freedman MS, Kremenchutzky M, Menguy-Vacheron F, Bauer D, Jodl S, et al. Teriflunomide effect on immune response to influenza vaccine in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2013;81:552-8.
 97. Bar-Or A, Wiendl H, Miller B, Benamor M, Truffinet P, Church M, et al. Randomized study of teriflunomide effects on immune responses to neoantigen and recall antigens. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2:e70.
 98. 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. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2018;5:e409.
 99. 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.
 100. European Medicines Agency. Ocrevus: ficha técnica o resumen de las características del producto (Online) [consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ocrevus-epar-product-information.es.pdf>.
 101. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020;79:39-52.
 102. Stokmaier D, Winthrop K, Chognot C, Evershed J, Manfrini M, McNamara J, et al. Effect of Ocrelizumab on Vaccine Responses in Patients With Multiple Sclerosis (Online) [consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: <https://multiple-sclerosis-research.org/2020/03/can-you-respond-to-viral-infections-on-ocrelizumab>.
 103. 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.
 104. Metze 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.
 105. Vagberg M, Kumlin U, Svenningsson A. Humoral immune response to influenza vaccine in natalizumab-treated MS patients. *Neurol Res.* 2012;34:730-3.
 106. Buonomo AR, Zappulo E, Viceconte G, Scotto R, Borgia G, Gentile I. Risk of opportunistic infections in patients treated with alemtuzumab for multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf.* 2018;17:709-17.
 107. McCarthy CL, Tuohy O, Compston DA, Kumararatne DS, Coles AJ, Jones JL. Immune competence after alemtuzumab treatment of multiple sclerosis. *Neurology.* 2013;81:872-6.
 108. European Medicines Agency. Lemtrada. Product Information (Online) [consultado 17 Jun 2020]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/lemtrada>, 2020.
 109. Anderson AE, Lorenzi AR, Pratt A, Wooldridge T, Diboll J, Hilkins CM, et al. Immunity 12 years after alemtuzumab in RA: CD5+ B-cell depletion, thymus-dependent T-cell reconstitution and normal vaccine responses. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1397-406.