

**Sr. D. César Hernández**  
**Director de Departamento de Medicamentos de Uso Humano**  
**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

Los abajo firmantes, Facultativos Especialistas en Inmunología, le escribimos tras habérsenos notificado la decisión cautelar de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) de suspender la fabricación y comercialización de inmunoterapia sublingual polibacteriana individualizada, por motivos de carácter regulatorio. Conforme a la misma, se permite utilizar exclusivamente vacunas preparadas a partir de cultivos obtenidos en distintas muestras de pacientes (las llamadas autovacunas).

Nuestro grado de preocupación es muy alto, puesto que nos encontramos sin una terapia alternativa que pueda suplir adecuadamente y por la misma vía, las necesidades de nuestros pacientes. Nos gustaría explicar por qué las “autovacunas” no son una opción práctica real ni eficaz en estos pacientes.

Como Ud. sabe, en una gran mayoría de pacientes con infecciones recurrentes de vías respiratorias no es práctica habitual realizar cultivos microbiológicos. Si bien se trata de preparaciones polibacterianas con distintos perfiles según la localización de las infecciones y prescritas de forma individualizada conforme a aspectos específicos de cada paciente (respiratorias, urinarias, digestivas, etc.), se persigue un efecto inmunomodulador o inmunoestimulante, que va más allá del efecto de una vacuna convencional y que incluye nuevos conceptos de inmunoterapia (efecto sobre la inmunidad entrenada, por ejemplo). En este sentido, la estrategia de inmunoterapia individualizada basada en las “autovacunas” no resulta operativa, especialmente en un contexto clínico, ya que con frecuencia la toma de muestra resulta estéril (por lo que la vacuna no se podría fabricar) o bien el resultado de los cultivos pueden ser gérmenes poco virulentos o elementos de la flora normal, frente a los que el sistema inmune no se activa, ni frente a una sola bacteria, que supone un menor efecto inmunoestimulador.

Este problema es especialmente relevante en el caso de otros cuadros infecciosos recurrentes de elevada prevalencia, como las infecciones recurrentes de las vías urinarias. En este cuadro el grado de evidencia científica demostrando la ventaja que supone la combinación de preparados polibacterianos frente a la autovacuina es ya una realidad, de modo que podemos considerar que las vacunas bacterianas individualizadas formuladas con uropatógenos, de acuerdo a la prescripción de un especialista, son una de las pocas alternativas eficaces existentes, al margen del tratamiento continuado con antibióticos. Rogamos además que considere que precisamente en estos pacientes la alternativa de las “autovacunas” no es viable ya que se trata de pacientes que sistemáticamente se automedican ante los primeros síntomas (lo que de hecho forma parte de las estrategias de manejo de la infección urinaria recurrente), haciendo prácticamente imposible la obtención de muestras adecuadas para la fabricación de sus tratamientos.

La inmunoterapia bacteriana es una herramienta que nos aporta la ventaja nada desdeñable, de reducir las necesidades de antibióticos para la prevención de episodios infecciosos en pacientes con episodios recidivantes, en los que se ha demostrado o no una alteración inmunitaria. Se debe tener en cuenta que las resistencias bacterianas son especialmente frecuentes en estos enfermos con infecciones recurrentes, que ya han pasado por diferentes tratamientos antibióticos sin obtener mejoría alguna y con la dificultad añadida de tener que recurrir a antibióticos de uso restringido a hospitales. Además, consideramos que el acceso al tratamiento con inmunoterapia bacteriana se vería dificultado si sólo están disponibles las “autovacunas”, ya que su precio se incrementa sustancialmente con respecto al de las vacunas bacterianas individualizadas habituales, haciendo todavía más difícil la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes a causa de su coste.

Tras la retirada de estos medicamentos, no tendremos disponible en España ninguna alternativa adecuada para la profilaxis de las patologías comentadas, más allá de la profilaxis antibiótica crónica, lo que, como hemos señalado, conlleva un problema mayor en cuanto a la

farmacoepidemiología y aparición de resistencias. En este momento el número de pacientes que se ven afectados es creciente. Sólo en el año 2016, nuestro grupo de inmunólogos clínicos creado en España para evaluar el grado de evidencia del beneficio de esta inmunoterapia bacterianas individualizada sublingual reportó datos de aproximadamente mil pacientes con buenos resultados.

La inmunoterapia sublingual polibacteriana presenta características farmacológicas muy favorables. Tienen una muy buena biodisponibilidad, su dosificación se realiza cada 24 horas y no nos constan efectos adversos moderados o graves reportados hasta la fecha, por lo que consideramos que muestran una excelente tolerancia. Asimismo, un gran número de estudios realizados y la experiencia reportada no sólo por nosotros sino también por profesionales de otras especialidades, otorrinolaringólogos, urólogos, neumólogos, etc., sugiere un efecto antiviral de las preparaciones polibacterianas individualizadas, probablemente debida al estímulo de la inmunidad innata en la vía de entrada de patógenos, característica que no se obtendría con autovacunas.

Respecto al coste-eficacia de la intervención, aunque se han considerado un medicamento caro, es necesario considerar que disminuyen el consumo anual de antibióticos por parte de los pacientes; y lo que es aún más importante, desde el punto de vista epidemiológico y en plazo más largo, son un factor capaz de contribuir a disminuir de manera sustancial la aparición de resistencias, como ya se ha comentado.

Por lo anteriormente expuesto, los abajo firmantes como Inmunólogos Clínicos agradecen la sensibilidad de las autoridades de la AEMPS para que consideren los argumentos aquí expuestos. Apelamos a su diligente actuación para seguir disponiendo de las preparaciones polibacterianas sublinguales individualizadas en pacientes con infecciones recurrentes, al menos durante el período transitorio necesario para que los laboratorios se adapten a la regulación que la AEMPS considere que garantice la necesaria calidad, seguridad y eficacia.

## Referencias

- Cirauqui C, Benito-Villalvilla C, Sánchez-Ramón S, Sirvent S, Diez-Rivero CM, Conejero L, Brandi P, Hernández-Cillero L, Ochoa JL, Pérez-Villamil B, Sancho D, Subiza JL, Palomares O. Human dendritic cells activated with MV130 induce Th1, Th17 and IL-10 responses via RIPK2 and MyD88 signalling pathways. *Eur J Immunol.* 2018 Jan;48(1):180-193.
- K Hernández Llano, S Ramón-Sánchez, J Ochoa Grullon, P Macarron, C Morado, C Martínez-Prada, A de La Peña Rodríguez, E Frías Rodríguez, M Nuñez Beltran, B Fernández, JA Jover, G Candelas. SAT0564. Sublingual vaccine: new challenge in the prevention of recurrent infections in autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:990.
- JG Ocejo Viñals, FJ Hernández Calvin, L Fernández Pereira, C Cámara Hijón, J Gil Herrera, A De Andrés-JL Castañer Bau, DE Pleguezuelo Garrote, P Sánchez-Mateos and S Sánchez-Ramón. Usage of sublingual bacterial vaccines: clinical experience in Spain. *J Clin Immunol* 2016.
- C Benito-Villalvilla, C Cirauqui, CM Diez-Rivero, M Casanovas, JL Subiza and O Palomares. MV140, a sublingual polyvalent bacterial preparation to treat recurrent urinary tract infections, licenses human dendritic cells for generating Th1, Th17, and IL-10 responses via Syk and MyD88. *Mucosal Immunology* 10(4) 2017: 924-935.
- Progresos en terapias inmunomoduladoras con inmunoglobulinas y con vacunas de mucosas en patologías infecciosas. Editor: E. Fernández-Cruz. Libro 2013. ISBN: 978-84-695-5916-1.
- Ochoa-Grullón J, Macarrón P, Morado C, Freitas D, Díaz I, Núñez-Beltrán M, Rodríguez de la Peña A, Comins-Boo A, Llano Hernández K, Rodríguez E, Fernandez B, Sánchez-Ramón S and Candelas G. Recurrent infection after biologicals in autoimmune disease: preliminary results with mucosal vaccines. AB1007 Recurrent Infection after Biologicals in Autoimmune Disease: Preliminary Results with Mucosal Vaccines Recurrent Infection after Biologicals in Autoimmune Disease: Preliminary Results with Mucosal Vaccines. June 2016. *Annals of the Rheumatic Diseases* 75(Suppl 2):1246.1-1246.
- Tejera-Alhambra M, Palomares O, Perez de Diego R, Diaz-Lezcano I, Sanchez-Ramon S. New Biological Insights in the Immunomodulatory Effects of Mucosal Polybacterial Vaccines in Clinical Practice. *Curr Pharm Des.* 2016;22(41):6283-6293.
- Lorenzo-Gómez MF, Padilla-Fernández B, García-Cenador MB, Virseda-Rodríguez ÁJ, Martín-García I, Sánchez-Escudero A, Vicente-Arroyo MJ, Mirón-Canelo JA. Comparison of sublingual therapeutic vaccine

with antibiotics for the prophylaxis of recurrent urinary tract infections. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015 Jun 3;5:50.

Sánchez-Ramón S, Pérez de Diego R, Dieli-Crimi R, Subiza JL. Extending the clinical horizons of mucosal bacterial vaccines: current evidence and future prospects. *Curr Drug Targets.* 2014;15(12):1132-43.

González-Chamorro F, Palacios R, Alcover J, Campos J, Borrego F, D. Dámaso. La infección urológica y su prevención. *Actas Urol Esp* 2012. ;36(1):48-53.

B. Padilla-Fernandez, R. E. Collazos-Robles, Lorenzo-Gomez et al. Usefulness of the polyvalent bacterial vaccine in recurrent urinary tract infections in allergic women. 5th Annual Meeting of the International-Continence-Society (ICS).

Segal E. Testing Antifungal Vaccines in an Animal Model of Invasive Candidiasis and in Human Mucosal Candidiasis. *Methods Mol Biol.* 2017;1625:343-353.

Alecsandru D, Valor L, Sánchez-Ramón S, E. Fernández-Cruz. Sublingual therapeutic immunization with a polyvalent bacterial preparation in patients with recurrent respiratory infections: immunomodulatory effect on antigen-specific memory CD4+T cells and impact on clinical outcome. *Clin Exp Immunol* 2011; 164(1):100-107.

Ruso S, Marco F, Martínez-Carbonell et al. Bacterial vaccines in chronic obstructive pulmonary disease: effects on clinical outcomes and cytokine levels. *APMIS* 123: 556–561.

O'Brien VP, Hannan TJ, Nielsen HV, Hultgren SJ. Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiol Spectr.* 2016 Feb;4(1).

Firmado:

Silvia SÁNCHEZ RAMÓN DNI 50712980G

CARMEN CAMARA HIJON DNI 50847774H

Javier CARBONE CAMPOVERDE DNI: 02667372Q

Miguel FERNÁNDEZ ARQUERO DNI: 04564963S

JAVIER GONZALO OCEJO VIÑALS DNI: 13761061T

Ana DE ANDRÉS MARTÍN DNI: 02909162F

DANIEL ENRIQUE PLEGUEZUELO GARROTE, DNI 77812022D

Luis MIGUEL FERNÁNDEZ PEREIRA DNI: 00802448R

Jose M GARCIA RUIZ DE MORALES DNI: 09727068T

Mª Luisa VARGAS PÉREZ DNI: 24175978B

JOSEFA MELERO RUIZ, DNI: 25959268L

PALOMA SANCHEZ-MATEOS RUBIO, DNI05634697L

Romina DIELI CRIMI, NIE: Y0210415W

ANA MARIA GARCIA ALONSO, DNI: 70232315K

ERIKA NOVOA BOLIVAR, DNI: 49479666L

Luis SÁNCHEZ PÉREZ DNI: 02673904Q

Juliana OCHOA GRULLÓN DNI: 51711626J

Manuel SERRANO BLANCO 53457756Y

Edgard RODRÍGUEZ FRÍAS DNI:51519281V

Kissy GUEVARA HOYER DNI: X9457785R

Keyla LLANO HERNÁNDEZ DNI: 06008037T

Lidia FERNÁNDEZ PAREDES DNI: 46891081S

Alejandra COMINS BOO DNI: 53545453G

IZASKUN LEANIZBARRUTIA BIZKARRALEGORRA. DNI 72567256M

Victoria VILLALOBOS VIOLÁN dni 45938518C

Alicia COSGAYA CEBALLOS dni 02714675P

ALMUDENA SAMPALO LAINZ 31629891S

ANTONIO NIETO DIAZ 30483189R

MIRIAM VILCHES MORENO 02280473T

SARA MARÍA CALLEJA ANTOLÍN DNI: 02649717W

FRANCISCO MANUEL MARCO DE LA CALLE DNI: 21.997.521E

JUANA GIL HERRERA, DNI 00799547K