



Noviembre de 2015

**Autores:** Arístegui Fernández J, Ruiz Contreras J, Hernández Sampelayo T, Moreno Pérez D, Varandas L, Falleiros Arlant LH, Brea del Castillo J.

El Documento de Consenso ha sido elaborado por representantes de las siguientes Sociedades Científicas:

- Asociación Española de Pediatría (AEP) ([www.aeped.es](http://www.aeped.es))
- Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) ([www.seipweb.es/](http://www.seipweb.es/))
- Sociedade de Infecciologia Pediátrica (SIP): ([www.spp.pt/](http://www.spp.pt/))
- Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE) ([www.slipe.org](http://www.slipe.org))
- Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE) ([www.alape.org](http://www.alape.org))

### **Miembros de las Sociedades Científicas**

- **En representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (AEP) y de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP):**
  - **Javier Arístegui Fernández (Coordinador Técnico del Documento)**
  - **David Moreno Pérez**
  - **Jesús Ruiz Contreras**
  - **Teresa Hernández Sampelayo**
  
- **En representación de la Sociedade de Infecciología Pediátrica (SIP):**
  - **Luis Varandas**
  
- **En representación de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE):**
  - **Luiza Helena Falleiros Arlant**
  
- **En representación de la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE):**
  - **José Brea del Castillo**

## **Índice del Documento**

- **Principios generales de vacunación en niños inmunodeprimidos**
- **Vacunación de niños con inmunodeficiencias primarias**
- **Vacunación de niños con asplenia anatómica o funcional**
- **Vacunación de niños con infección por el VIH**
- **Vacunación de niños con enfermedades crónicas de base**
- **Vacunación de niños prematuros**
- **Vacunación de niños con cáncer**
- **Vacunación de niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos**
- **Vacunación de niños con trasplante de órganos sólidos**
- **Vacunación de niños en tratamiento con corticoides**
- **Vacunación de niños en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) y terapias biológicas**
- **Vacunación de niños con Síndrome de Down**
- **Vacunación de convivientes de pacientes inmunodeprimidos o con patologías de riesgo**
- **Vacunación en situaciones de catástrofes naturales (terremotos, maremotos, inundaciones, huracanes, ....)**

## **PRINCIPIOS GENERALES DE VACUNACIÓN DE PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS**

Durante los últimos años, la población de personas inmunodeprimidas ha experimentado un incremento muy marcado. Esto es consecuencia del progreso en el tratamiento del cáncer, los trasplantes de órganos y la introducción de nuevos tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores para enfermedades autoinmunes e inflamatorias. La inmunización de personas inmunodeprimidas no sólo va dirigida a obtener su protección personal frente ciertas enfermedades inmunoprevenibles, que en esta población tienen una elevada morbimortalidad, sino también a evitar que existan poblaciones susceptibles que faciliten la aparición de brotes epidémicos.

Cada una de las situaciones de inmunodepresión requiere un calendario vacunal más o menos específico. Sin embargo, todas ellas comparten unos principios generales de vacunación, que hay que tener en cuenta a la hora de definir estos calendarios:

- Siempre que sea posible, las vacunas indicadas deberían administrarse antes de iniciar la inmunosupresión.
- Las vacunas de microorganismos vivos (triple vírica, vacuna frente a la varicela, vacuna frente al zóster, vacuna oral frente a la fiebre tifoidea y vacuna frente a la fiebre amarilla) deberían administrarse antes de las 4 semanas previas al inicio de la inmunosupresión, y, en todo caso, evitarse en las 2 semanas anteriores a la misma. Una vez establecida la inmunosupresión, estas vacunas están, por lo general, contraindicadas.
- Las vacunas inactivadas son seguras pero, siempre que sea factible, se recomienda que se administren al menos 2 semanas antes de la inmunosupresión con vistas a lograr una mejor inmunogenicidad.
- La respuesta a las vacunas en estos pacientes es, con frecuencia, de menor intensidad y duración que en las personas sanas, por lo que es aconsejable, siempre que sea posible, verificar la respuesta vacunal mediante serología.
- En los pacientes inmunodeprimidos se recomienda la vacunación anual frente a la gripe con las vacunas inactivadas.
- La vacunación frente a neumococo se lleva a cabo con pautas mixtas que incluyen las vacunas conjugadas 13-valente (VNC13) o 10-valente (VNC10) y la vacuna de 23 polisacáridos (VNP23), según la edad del paciente (**Tabla 1**).
- Dado el riesgo de persistencia de la infección por VPH en los pacientes inmunodeprimidos y, por lo tanto, de lesiones premalignas y cáncer cervical, se

recomienda la vacunación frente a VPH en niñas y niños a partir de los 9 años edad. En estas circunstancias, se recomiendan siempre pautas de 3 dosis.

- La vacunación frente a hepatitis A está recomendada.
- Actuaciones en los convivientes del paciente inmunodeprimido:
  - Deben tener actualizado el calendario de vacunaciones, haciendo especial énfasis en la vacunación triple vírica, varicela y gripe anual.
  - Está contraindicada la administración de la vacuna oral frente a la polio (VPO) de virus vivos atenuados y la vacuna oral frente a la fiebre tifoidea.
  - Vacunación frente a rotavirus en los lactantes que conviven con inmunodeprimidos: en general, pueden recibir la vacuna de rotavirus, remarcando algunas precauciones:
    - El riesgo de que el paciente inmunodeprimido se contagie con la cepa de la vacuna excretada por el niño vacunado es menor que el riesgo de contagio tras la infección natural (un 15% de los niños menores de 2 años padecen una gastroenteritis por rotavirus). La cantidad de rotavirus excretado en heces tras la infección natural es mucho más elevada que tras la vacunación. En general, la dosis infectante es mucho menor para los virus excretados tras la infección natural, que para cualquiera de los virus vacunales, y menor para la vacuna monovalente de virus humanos atenuados ( $\leq 10^5$ ), que para la vacuna pentavalente de reasortantes humanos y bovinos ( $\leq 10^7$ ). La transmisión del virus es muy rara para ambas vacunas, particularmente para la vacuna pentavalente de reasortantes humanos y bovinos.
    - Tras la primera dosis de vacuna, el lactante deja de ser contagioso a las 3 semanas en el caso de la vacuna pentavalente y hasta 4 semanas en el caso de la monovalente (en las dosis sucesivas el tiempo de excreción dura menos tiempo). La máxima excreción viral en las heces se observa tras la primera dosis. Durante 7-10 días, los padres deben mantener una higiene lo más estricta posible, sobre todo en el manejo de los pañales del vacunado.

**Tabla 1. Pautas de vacunación frente al neumococo con las vacunas conjugadas en los niños inmunodeprimidos no vacunados**

Edad del niño	Número total de dosis de vacuna	Pauta de vacunación
6 semanas a 6 meses	4	Tres dosis de primovacuna, separadas por un intervalo mínimo de 1 mes. Dosis de refuerzo entre los 12 y los 15 meses de edad, con preferencia por los 12 meses
Entre 7 y 11 meses de vida	3	Dos dosis de primovacuna separadas por un intervalo mínimo de 1 mes. Una dosis de refuerzo el segundo año de vida separada, al menos, por un intervalo de 2 meses después de la última dosis de primovacuna
12-59 meses*	2	Una dosis de primovacuna y una dosis de refuerzo, separadas, al menos, por un intervalo de 2 meses
5 a 18 años*	1	Solo autorizada la VNC13

\*En niños mayores de 24 meses se recomienda, además, la vacunación con vacuna neumocócica de 23 polisacáridos (VNP23) administrando una primera dosis al menos 8 semanas después de la última dosis de la vacuna conjugada, y una segunda y última dosis 5 años más tarde.

\*\* Información adicional: En niños con vacunación previa con VNC7 o VNC10 se recomienda ampliar la cobertura vacunal frente a otros serotipos mediante la administración de una dosis de VNC13

### **Bibliografía recomendada**

1. Crawford NW, Bines JE, Royle J, Buttery JP. Optimizing immunization in pediatric special risk groups. *Expert Rev Vaccines* 2011; 10: 175-86. doi: 10.1586/erv.10.157.
2. Abzug MJ. Vaccination in the immunocompromised child. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 233-36.
3. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 93-9.
4. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot K, *et al.* The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs non immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 214-24.
5. Miller MA, Rathore MH. Immunization in special populations. *Adv Pediatr* 2012; 59: 95-136.
6. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, *et al.* 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2013; 58: e44-100. doi: 10.1093/cid/cit684.
7. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC; University of Nottingham Influenza and the Immunocompromised (UNIIC) Study Group,, Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. *J Infect Dis* 2012; 206: 1250-9.
8. Hsieh YC, Wu FT, Hsiung CA, Wu HS, Chang KY, Huang YC. Comparison of virus shedding after live attenuated and pentavalent reassortant rotavirus vaccine. *Vaccine* 2014; 32: 1199-204. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.08.041.
9. Anderson EJ. Rotavirus vaccines: viral shedding and risk of transmission. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(10): 642-9. doi: 10.1016/S1473-3099(08)70231-7.

## **VACUNACIÓN EN NIÑOS CON INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS**

### **Introducción**

En los últimos 40 años, estamos asistiendo a un aumento progresivo de los pacientes con inmunodeficiencias primarias (IP), que gracias a los avances médicos sobreviven a su patología de base y llegan a alcanzar la edad adulta. Las IP son, en general, hereditarias e incluyen enfermedades en las que hay un déficit total, parcial o funcional de alguno o varios de los componentes humorales y/o celulares responsables de la respuesta inmunitaria.

Las IP incluyen un amplio grupo de enfermedades que, en general, tienen como elemento común una mayor susceptibilidad a las infecciones, desarrollo de patología autoinmune y desarrollo de tumores.

En función de la alteración inmunológica del paciente, su susceptibilidad es mayor a determinadas infecciones y su respuesta a la infección y a las vacunas puede ser diferente.

En general, salvo restricciones concretas de determinadas vacunas, los niños inmunodeficientes deben ser vacunados de la forma más completa y precoz posible.

Los familiares de los niños con IP y el personal sanitario que les cuida, deberían tener al día los calendarios vacunales, además de vacunarse anualmente frente a la gripe, y recibir la vacuna de varicela si son susceptibles o desconocen si han padecido la enfermedad.

De forma resumida y para facilitar la aplicación práctica de estas recomendaciones, las IP se han agrupado en las siguientes categorías.

### **1.- Inmunodeficiencia humoral (deficiencia de células B)**

Las recomendaciones de inmunización para las IP incluidas en este grupo son específicas del mismo y se recogen en las Tablas 2 y 3.

#### **1.A.- Deficiencias congénitas mayores en la producción de anticuerpos**

En este grupo quedan incluidas: agammaglobulinemia ligada X y otras agammaglobulinemias congénitas, ataxia-telangiectasia, síndrome de DiGeorge, síndrome

de Wiskott–Aldrich, inmunodeficiencia variable común, inmunodeficiencia combinada severa, y otros.

**Riesgo de infecciones.** Los pacientes con inmunodeficiencias humorales presentan un mayor riesgo de infecciones graves por bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y de meningoencefalitis por enterovirus.

El tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas intravenosas proporciona protección parcial frente a muchas de las enfermedades inmunoprevenibles. Aún así, se recomienda la vacunación para incrementar sus niveles de protección.

**Vacunas recomendadas.** Las vacunas inactivadas son seguras, bien toleradas y están indicadas en estos pacientes, según los calendarios vigentes de vacunación rutinaria, porque a pesar de que está alterada su respuesta humoral sí son capaces de desarrollar una respuesta celular al menos parcialmente protectora. Todos deben recibir vacunación contra el neumococo, la hepatitis B, y el Hib. También, anualmente recibirán la vacuna antigripal inactivada.

En los niños en tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) las vacunas inactivadas deben administrarse los días previos a la administración de la siguiente dosis, momento en que los niveles séricos de IGIV están en valle, e interfieren menos con la producción propia de anticuerpos.

- **Vacunación frente al neumococo.** Se realizará utilizando pautas mixtas según el esquema de la Tabla 1.
- **Vacunación frente al Hib.** Debe administrarse a los 2, 4, 6, y 12-15 meses en forma de vacunas conjugadas con el mismo esquema que los niños sanos. En los niños de 12 meses a 5 años de edad no vacunados previamente, o con sólo una dosis de vacuna conjugada antes de los 12 meses, se recomiendan 2 dosis con intervalo de 2 meses. En mayores de 5 años, se recomienda 1 dosis.
- **Vacunación frente al meningococo.** Dado que se desconoce la eficacia de esta vacunación en los pacientes con este tipo de deficiencias, las recomendaciones se basan en opiniones de expertos. Si se quiere obtener la máxima cobertura frente a la infección meningocócica, se utilizarán las mismas pautas vacunales que en los pacientes asplénicos.

- **Vacuna frente a la gripe.** Aunque no hay datos epidemiológicos que demuestren que la gripe es más grave en pacientes con IP humorales, la infección favorece el desarrollo de infecciones respiratorias bacterianas secundarias de mayor gravedad en estos pacientes. Se recomienda la vacunación antigripal con vacunas inactivadas anualmente en los niños mayores de 6 meses y en sus convivientes. La vacunación de los contactos domiciliarios es especialmente importante en los menores de 6 meses en los que la vacunación no está recomendada.

**Vacunas no recomendadas.** La vacuna oral de la polio (VPO) está contraindicada. No deben administrarse vacunas vivas, como BCG, herpes zoster, vacuna antigripal atenuada intranasal, rotavirus, vacuna oral frente a la fiebre tifoidea, fiebre amarilla, varicela y triple vírica.

#### **1.B.- Deficiencias congénitas menores en la producción de anticuerpos:**

Los pacientes con defectos menores de la producción de anticuerpos tienen un mayor riesgo de infecciones y una menor capacidad de respuesta a las vacunas. En este grupo se incluyen el déficit de IgA, subclases de IgG y la deficiencia específica de anticuerpos polisacáridos (SPAD).

**Riesgo de infecciones.** El mayor riesgo que tienen este grupo pacientes son las infecciones del aparato respiratorio, en forma de infecciones pulmonares leves o graves y repetidas, que en algunos casos llevan a un deterioro pulmonar irreversible. Dado que las vacunas pueden minimizar el riesgo de estas infecciones pulmonares (bacterianas y gripe) y que generalmente son seguras y bien toleradas, están recomendadas con los mismos esquemas que en los niños sanos.

**Consideraciones especiales.** La vacuna oral de la polio (VPO) está contraindicada. El resto de las vacunas vivas pueden administrarse según los calendarios sistemáticos.

La mayoría de los pacientes con déficit de IgA no tienen otras alteraciones inmunológicas y son pacientes generalmente asintomáticos. Sin embargo, algunos niños tienen síntomas y el déficit de IgA es la primera manifestación de una inmunodeficiencia variable común, que también puede asociarse a alteraciones de la inmunidad celular. En este último grupo, si no reciben tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas, pueden administrarse vacunas vivas atenuadas, ya que el beneficio supera el riesgo de reacción grave.

Se ha descrito que en estos pacientes puede haber una eliminación prolongada del virus de la polio tras vacunación con VPO. Esto no es un problema en los países en los que la vacunación rutinaria frente a poliovirus se hace con la vacuna inactivada VPI, pero se debería tener en cuenta en aquellos países en los que se utiliza la VPO.

No existe suficiente información sobre la seguridad y eficacia de algunas vacunas, como el rotavirus, en estos pacientes, por lo que no pueden hacerse recomendaciones definitivas sobre su uso.

En la Tabla 2, se recogen las situaciones en las que deben tenerse en cuenta algunas precauciones, consultando a los expertos (inmunólogos, infectólogos) en caso de dudas.

## **2.-Deficiencia de células T, combinadas graves y mixtas (Inmunodeficiencia humoral y celular).**

El grupo de inmunodeficiencias mixtas incluye entre otros el Síndrome de DiGeorge, la ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich y síndromes de hiper-IgE.

**Riesgo de infecciones.** Tienen mayor susceptibilidad a padecer infecciones por patógenos intracelulares, virus, algunas bacterias (*Salmonella typhi*, *Listeria monocytogenes*, enterobacterias, *Mycobacterias* no tuberculosas, incluida BCG), hongos (*Pneumocystis jiroveci*, *Candida spp*, *Aspergillus spp*, *Histoplasma capsulatum* y *Criptococcus neoformans*), protozoos y parásitos.

**Vacunas indicadas.** Se pueden administrar todas las vacunas inactivadas incluidas en los calendarios de vacunación sistemática, aunque no hay evidencia suficiente sobre su inmunogenicidad y eficacia.

**Vacunas indicadas específicamente.** Está indicada la vacunación antineumocócica con pautas mixtas con vacunas conjugadas y vacuna de 23 polisacáridos (Tabla 1).

**Vacunas contraindicadas.** Están contraindicadas las vacunas vivas atenuadas: BCG, varicela, zóster, vacuna atenuada intranasal de la gripe, triple vírica, rotavirus, VPO, y fiebre amarilla.

Las vacunas triple vírica y varicela pueden administrarse a niños con síndrome de Di George si cumplen los siguientes criterios: linfocitos TCD3  $\geq$  500/ $\mu$ l, linfocitos CD8+  $\geq$  200 /  $\mu$ l y respuesta linfocitaria normal a mitógenos.

### **3.- Trastornos del sistema fagocítico**

Este grupo incluye entre otros la enfermedad granulomatosa crónica (EGC), las neutropenias congénitas, la deficiencia de la adhesión de leucocitos, y síndrome Chediak–Higashi.

**Riesgo de infecciones.** Estos pacientes tienen riesgo de infecciones graves y recurrentes por hongos (*Candida* y *Aspegillus*) y de infecciones bacterianas (*S. aureus*, *Serratia*, *Nocardia* sp, *Burkholderia cepacia* y *Salmonella* sp).

**Vacunas indicadas.** Están indicadas todas las vacunas inactivadas y de uso rutinario en los calendarios sistemáticos de vacunación. Están recomendadas la vacunación antineumocócica con pautas mixtas (Tabla 1) y la vacunación frente a la gripe. Se recomiendan todas las vacunas vivas atenuadas, con la excepción de la BCG y la vacuna oral frente a la fiebre tifoidea. Está especialmente recomendada la vacunación frente a la varicela por las complicaciones graves que produce la enfermedad en estos pacientes.

**Vacunas contraindicadas.** Están contraindicadas las vacunas bacterianas vivas como BCG y la vacuna oral frente a la fiebre tifoidea. En el déficit de moléculas de adhesión y en el síndrome Chediak-Higashi están contraindicadas todas las vacunas vivas.

### **4.- Alteraciones del complemento**

**Riesgo de infecciones:** Se asocian con un riesgo aumentado de infecciones por bacterias encapsuladas (neumococo, Hib y meningococo).

**Vacunas indicadas.** Todas las vacunas utilizadas de rutina en el calendario. Están especialmente recomendadas la vacunación antineumocócica con pautas mixtas (Tabla 1), Hib, meningococo y la vacuna antigripal anual. En los déficits tardíos del complemento y en la deficiencia de properdina la vacunación frente al meningococo debería llevarse a cabo con las vacunas conjugadas frente a meningococo C, las vacunas conjugadas tetravalentes (ACWY) y la vacuna frente a meningococo B.

**Vacunas contraindicadas.** No está contraindicada ninguna vacuna.

**5.- Deficiencias congénitas de la inmunidad innata (alteraciones del eje interleucina 12/ interferón gamma, y de los TLR)**

Los pacientes con estas inmunodeficiencias tienen alterada la producción de citoquinas, la activación celular inflamatoria y algunos de ellos tienen alterada también la respuesta inmune adaptativa (inmunidad humoral y celular).

Los pacientes con deficiencia del eje interleucina 12/interferón gamma tienen mayor susceptibilidad a las infecciones por *Micobacterias* y *Salmonella*. En algunas mutaciones de los TLR, hay incremento de infecciones virales, incluyendo encefalitis por herpes simple.

**Vacunas indicadas.** Están indicadas todas las vacunas inactivadas, siguiendo los calendarios vacunales. Se enfatiza la importancia de la vacunación frente al neumococo con pautas mixtas (Tabla 1) y frente a la gripe.

**Vacunas contraindicadas.** Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en estos pacientes.

### Vacunación en niños con inmunodeficiencia congénita. Vacunas inactivadas

Vacunas inactivadas	INMUNODEFICIENCIAS CONGENITAS				Comentarios
	Deficiencia de células B	Células T y defectos mixtos	Trastornos de fagocitosis y neutrófilos	Alteración del complemento	
Cólera	Usar, si indicada	Usar, si indicada	Usar, si indicada	Usar, si indicada	
Difteria	Uso rutinario <sup>(1)</sup>	Uso rutinario	Uso rutinario	Uso rutinario	
<i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib)	< 5 años: uso rutinario ≥ 5 años: 1 dosis <sup>(2)</sup>	< 5 años: uso rutinario ≥ 5 años: 1 dosis <sup>(2)</sup>	< 5 años: uso rutinario ≥ 5 años: 1 dosis <sup>(2)</sup>	< 5 años: uso rutinario ≥ 5 años: 1 dosis <sup>(2)</sup>	
Hepatitis A	Usar, si indicada	Usar, si indicada	Usar, si indicada	Usar, si indicada	- Profilaxis preexposición para viajes y postexposición: considerar IG con vacuna
Hepatitis B	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	- Dosis altas recomendada - Serología post vacunación (anti-HBs). - Revacunación si la respuesta es < 10 mU/ml - Recomendado control periódica de anti-HBs.
VPH	Uso rutinario	Uso rutinario	Uso rutinario	Uso rutinario	- 3 dosis
Influenza inactivada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	- Vacunación anual
Encefalitis japonesa	Usar si indicada	Usar si indicada	Usar si indicada	Usar si indicada	
Meningococo conjugada	Recomendada la conjugada cuadrivalente	Recomendada la conjugada cuadrivalente	Uso rutinario	Recomendada la conjugada cuadrivalente	
Tosferina	Uso rutinario	Uso rutinario	Uso rutinario	Uso rutinario	
Neumococo conjugada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	- En > 2 años, al menos 2 meses después, 1 dosis de polisacárida
Neumococo polisacárida	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	- Una vez en la vida se recomienda revacunación
Polio (VPI)	Uso rutinario	Uso rutinario	Uso rutinario	Uso rutinario	
Rabia	Usar, si indicada	Usar, si indicada	Usar, si indicada	Usar, si indicada	- Serología post-vacunación
Tétanos	Uso rutinario	Uso rutinario	Uso rutinario	Uso rutinario	
Tifoidea inactivada	Usar, si indicada	Usar, si indicada	Usar, si indicada	Usar, si indicada	

<sup>(1)</sup> Uso rutinario: siguiendo los programas de inmunización rutinarios, con dosis de refuerzo apropiadas a la edad. <sup>(2)</sup> Independientemente de la vacunación contra Hib, y al menos un año después de la dosis previa

### Vacunación en niños con inmunodeficiencia congénita. Vacunas atenuadas

Vacunas atenuadas	INMUNODEFICIENCIAS CONGENITAS					Comentarios
	Deficiencia de células B		Defectos mixtos de células T	Alteraciones de neutrófilos y fagocitosis	Deficiencia del complemento	
	Agammaglobulinemia congénita, Inmunodeficiencia común variable	Déficit IgA y de subclases de IgG				
BCG	Contraindicada	Usar, si indicada	Contraindicada	Contraindicada	Usar, si indicada	
Herpes zoster	Contraindicada	Uso de rutina <sup>(1)</sup>	Contraindicada	Uso de rutina	Uso de rutina	
Influenza (atenuada)	Contraindicada Usar inactivada	Considerar su uso <sup>(2-3)</sup>	Contraindicada Usar inactivada	Puede recibir si indicada	Puede recibir si indicada	
Triple vírica	Considerar su uso	Uso de rutina <sup>(4)</sup>	Contraindicada	Uso de rutina	Uso de rutina	- En deficiencias de complemento: considerar serología post inmunización y revacunación si no se consiguen títulos.
Rotavirus	Contraindicada	Considerar su uso <sup>(2)</sup>	Contraindicada	Uso de rutina	Uso de rutina	
Tifoidea oral (viva)	Contraindicada, Si indicada, usar la inactivada	Considerar su uso <sup>(2-3)</sup>	Contraindicada, Si indicada, usar inactivada	Contraindicada, Si indicada, usar inactivada	Usar, si indicada	
Varicela	Considerar uso	Uso de rutina	Contraindicada	2 dosis separadas 3 semanas	2 dosis separadas 3 semanas	- Considerar serología post-inmunización
Fiebre amarilla	Contraindicada	Usar, si indicada	Contraindicada	Usar, si indicada	Usar, si indicada	

(1) Uso de rutina: seguir los calendarios de inmunización de rutina con las dosis de refuerzo apropiadas por edad.

(2) Consultar con inmunólogo en casos de deficiencia de IgA.

(3) Algunos expertos pueden preferir vacuna inactivada para personas con deficiencia de IgA.

(4) La administración regular de inmunoglobulina puede afectar a la eficacia de la vacuna.

IG: inmunoglobulina

### **Bibliografía recomendada**

1. American Academy of Pediatrics. Vaccination in immunocompromised children.in: Pickering LK, Barker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2012: 74-90.
2. Australian Government. Department of Health and Ageing. Vaccination of immunocompromised persons Australian Immunization Handbook 10<sup>th</sup> edition, 2013. Pags. 145-162.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Children Aged 6–18 Years with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2013; 62: 521-4.
4. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. Clin Microbiol Infect 2012; 18: 93-99.
5. Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorder. Vaccine 2014; 32(30): 3725-31.
6. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Immunization of Immunocompromised persons. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php> (último acceso: diciembre de 2015).
7. Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. 13<sup>th</sup> Edition, 2015 CDC. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html#chapters> (último acceso: diciembre de 2015).
8. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58 (3): e44-e100.

## **VACUNACIÓN EN NIÑOS CON ASPLENIA ANATÓMICA O FUNCIONAL**

El bazo interviene tanto en la inmunidad innata como en la específica, con múltiples funciones: filtro sanguíneo, facilitación de la fagocitosis de bacterias por producción precoz de opsoninas (IgM, properdina, tuftsina), maduración funcional de anticuerpos y reservorio de linfocitos B y T, producción de células B de memoria responsables de la respuesta T independiente frente a polisacáridos de bacterias encapsuladas (neumococo, meningococo y Hib). La asplenia, conlleva una disminución de la fagocitosis de bacterias encapsuladas, aumentando el riesgo de infección por estas bacterias y por parásitos intracelulares.

El riesgo infeccioso es mayor en el niño asplénico por hemoglobinopatías congénitas, y más bajo en pacientes esplenectomizados por un traumatismo. Tras la esplenectomía, el riesgo infeccioso se manifiesta particularmente en forma de sepsis, meningitis y el denominado síndrome séptico posesplenectomía. El riesgo de infecciones en pacientes esplenectomizados es 50-100 veces mayor que en la población general. Este riesgo es mayor en los 2-3 primeros años tras la esplenectomía, pero persiste toda la vida.

La asplenia puede ser anatómica o funcional, bien sea congénita o adquirida. Entre las **causas congénitas de asplenia** están:

- Drepanocitosis (anemia falciforme), talasemias y otras hemoglobinopatías
- Sindrómicas: heterotaxia con asplenia o poliesplenia (síndrome de Ivemark), poliendocrinopatía autoinmune tipo I (síndrome APECED), síndrome de Stormorken
- Asplenia funcional por sobrecarga: enfermedad de Gaucher, enfermedad de Niemann Pick, Amiloidosis.
- Asplenia congénita aislada, esporádica o familiar

Entre las **causas de asplenia adquirida**, la más frecuente es la esplenectomía quirúrgica. Otras causas son el infarto esplénico y la asplenia por irradiación terapéutica.

Por otro lado, pueden ocurrir anomalías funcionales esplénicas (hiposplenismo) en una cierta cantidad de enfermedades, bien sea por la propia evolución de la enfermedad o por los tratamientos que se aplican, entre ellas:

- Enfermedad celiaca mal controlada, enfermedad de Whipple
- Trasplante de progenitores hematopoyéticos, especialmente en situación de EICH crónica

- Enfermedades autoinmunes
- Cirrosis etílica
- Enfermedad de Hodking
- Mieloma múltiple
- Leucemia linfoide crónica
- Hepatopatía asociada a enfermedad inflamatoria intestinal (revisar)

### **Recomendaciones generales de vacunación**

Para la vacunación de estos pacientes se tendrán en cuenta los siguientes principios generales:

- Las vacunas recomendadas para estos pacientes son, específicamente, las vacunas frente al neumococo (Tabla 1), el meningococo y el Hib. Además, se recomienda la vacunación antigripal anual, ya que la infección por el virus influenza aumenta el riesgo de infección secundaria por bacterias encapsuladas.
- Algunas guías recomiendan vacunar frente a la varicela (2 dosis con intervalo de 3 meses) a pacientes susceptibles, y con la vacuna frente a la hepatitis A y hepatitis B en aquellos pacientes que requieren transfusiones repetidas (ej. anemia de células falciformes, etc.) y vacunación frente a la fiebre tifoidea en el caso de viajeros a zonas con riesgo de infección.

No hay contraindicaciones para la utilización de ninguna vacuna en estos pacientes, incluidas la vacuna de la fiebre amarilla, fiebre tifoidea, encefalitis centroeuropea, al contrario, hay que optimizar la vacunación en el caso de que el niño viaje. La capacidad de un paciente asplénico de desarrollar una adecuada respuesta de anticuerpos tras la administración de una vacuna se relaciona más con la edad en el momento de la esplenectomía y con la presencia de enfermedades inmunosupresoras, que con la asplenia por sí misma.

En caso de **esplenectomía programada** se deben completar las vacunaciones frente a las bacterias encapsuladas, al menos, 2 semanas antes de la cirugía, siendo lo óptimo 3-4 semanas antes.

En caso de **esplenectomía urgente**, se recomienda administrar estas vacunas a partir de las 2 semanas después de la cirugía, para conseguir una mejor respuesta inmune. No obstante, si hay riesgo de que el paciente no acuda a las citas, es mejor vacunarle antes de la salida del hospital.

**Esplenectomía o asplenia funcional en enfermos inmunodeprimidos**, siempre que sea posible, hay que vacunar antes del inicio del tratamiento inmunosupresor. Si la vacunación se realiza durante el periodo en que el paciente está con tratamiento inmunosupresor, quimioterapia o radioterapia, deberá revacunarse a partir de los 3 meses de finalizar dicho tratamiento.

### Vacunación en el niño con asplenia anatómica o funcional

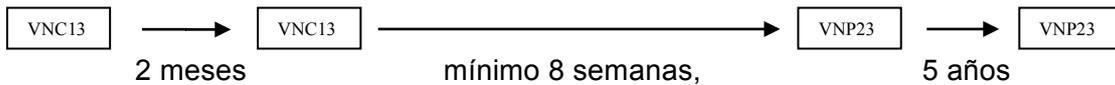
Vacuna	Pauta
<b>Neumococo conjugada (VNC)</b>	Ver Tabla 1 < 2 años (2, 4, 6 y 12 meses) > 2 años: 2 dosis (intervalo 1 mes)
<b>Neumococo polisacárida (VNP 23V)</b>	A partir de los 2 años: 2 dosis (intervalo entre dosis: 5 años)
<b><i>Haemophilus influenzae b</i></b>	< 18 meses: según calendario (2, 4, 6 y 18 meses) > 18 meses : 1 dosis
<b>Meningococo C</b>	Pautas según el calendario del país
<b>Meningococo ACYW</b>	Al menos 1 dosis
<b>Meningococo B</b>	< 5 meses (3+1) dosis >5 - 23 meses (2+1) dosis >23 meses (2 dosis con intervalo mínimo de 1 mes)
<b>Gripe inactivada</b>	A partir de los 6 meses de forma anual < 9 años: 2 dosis en primovacunación

**Vacunación antineumocócica recomendada tras la esplenectomía o el diagnóstico de asplenia funcional, además de completar el calendario vacunal.**

**Neumococo: VNC13:** < 2 años VCN13 (3+1)

> 2 años, 2 dosis si no ha recibido dosis previas

**VNP 23V:** indicada en > 2 años, 2 dosis con intervalo de 5 años.



Si VNP23 previa, esperar un año para administrar PNC13V

**Meningococo C:** completar calendario, en niños que no han recibido una dosis en el segundo año de vida administrar una dosis tras la esplenectomía sin esperar a la adolescencia.

**Meningococo conjugado ACYW:** Menveo® en Europa se puede administrar a partir de los 2 años de edad, al menos 2 meses después de la última dosis de meningococo C. Nimenrix® está disponible en Europa a partir de 12 meses (dosis única).

**Meningococo B (vacuna de 4 componentes):** el intervalo óptimo con relación a la vacuna de meningococo C no está definido, se considera como mínimo un mes.

**Hib:** En niños con calendario incompleto es suficiente completar la pauta. Tras esplenectomía administrar una dosis de refuerzo

**Gripe inactivada:** Está recomendada la vacunación antigripal anual a partir de los 6 meses de vida. En < 9 años, dos dosis con intervalo de 1 mes la primera vez que se vacuna. Puede usarse la vacuna intranasal de virus atenuados en niños de 2 a 18 años de edad.

**Neumococo:** Está recomendada la vacuna antineumocócica con pauta mixta (VCN13 +VNP23). La vacunación previa con vacuna polisacárida disminuye la inmunogenicidad de la vacuna conjugada por lo que, en ese caso, debe esperarse, al menos, 1 año para aplicar la vacuna conjugada.

La pauta básica de vacunación consiste en:

- Pacientes **NO** vacunados previamente con VNP23

Vacuna	Tiempo	Vacuna	Tiempo	Vacuna
vacuna neumocócica conjugada13v (VNC13)	≥ 8 semanas	Vacuna neumocócica polisacárida 23v (VNP23)	≥ 5 años	Vacuna neumocócica polisacárida 23v (VNP23)*
2-5 años : 2 dosis				
> 5 años: 1 dosis				

\*Se aplicará una dosis de refuerzo con vacuna VNP23 a los 5 años de la dosis anterior NO antes.

- Pacientes **SÍ** vacunados previamente con VNP23

Vacuna	Tiempo	Vacuna	Tiempo	Vacuna	Tiempo	Vacuna
Vacuna VNP23 previamente administrada	≥ 8 semanas	vacuna VNC13	≥ 8 semanas	vacuna VNP23	≥ 5 años	vacuna VNP23*

\*Se aplicará una dosis de refuerzo con vacuna VNP23 a los 5 años de la dosis anterior

### **Haemophilus influenzae tipo b (Hib)**

La vacunación frente al Hib está especialmente indicada en estos pacientes. Algunos datos parecen indicar una respuesta algo menor en pacientes esplenectomizados. No hay datos sobre la duración de la protección con esta vacuna y, por tanto, no hay recomendaciones sobre la administración de dosis de refuerzo.

Vacuna	Recomendación	Pauta
<b>Hib</b>	Vacunación a cualquier edad	< 5 años: pauta según edad ≥ 5 años: 1 dosis sin tener en cuenta vacunación anterior*

\*Niños que son esplenectomizados o que desarrollan disfunción esplénica a partir de los 5 años, deben recibir una dosis de vacuna Hib independientemente de su vacunación previa.

### **Bibliografía recomendada**

1. Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. Clin Microbiol Rev 2010 ;23(4): 740-80.
2. Ficha técnica Bexsero.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002333/WC500137881.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf)
3. Protocolo de Vacunación de pacientes con Asplenia. Sociedad Española de Medicina Preventiva Salud Pública e Higiene 2012.  
[http://www.sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2012/Protocolo\\_vacunacion\\_asplenia2012%20.pdf](http://www.sempsph.com/images/stories/recursos/pdf/protocolos/2012/Protocolo_vacunacion_asplenia2012%20.pdf)
4. Immunisation of individuals with underlying medical conditions. Green Book, chapter 7 and 22. <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book>
5. Prevention and Control of Meningococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention – MMWR 2013; 62 (2). <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6202.pdf>.
6. The prevention of infection in asplenic and dysfunctional spleen patients. NHS - Salisbury (UK). Consultado en noviembre 2014.  
[http://www.icid.salisbury.nhs.uk/ClinicalManagement/Haematology/Pages/ThepreventionofinfectioninAsplenicandDysfunctionalSpleenPatientsCG.aspx#2\\_clinicalmanagement](http://www.icid.salisbury.nhs.uk/ClinicalManagement/Haematology/Pages/ThepreventionofinfectioninAsplenicandDysfunctionalSpleenPatientsCG.aspx#2_clinicalmanagement)
7. Canadian Immunization Guide, Part 4: Active Vaccines - Meningococcal Vaccine.  
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-meni-eng.php>
8. Calendario de vacunaciones del adulto y vacunación en situaciones especiales. Guía de Indicaciones y Pautas. Programa de Vacunaciones de Asturias. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Vigilancia Epidemiológica. Asturias 2014.  
[http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS\\_Salud%20Publica/AS\\_Preencion/Vacunas%202014/Guia\\_indicaciones\\_Calendario\\_Adultos\\_2014.pdf](http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Preencion/Vacunas%202014/Guia_indicaciones_Calendario_Adultos_2014.pdf)
9. Domínguez V, Arrazola P, Campins M, Chamorro J, de Diego J, Fenoll A, Gil A, Mollar J, Quintas C, Torres Lana A. Recomendaciones de vacunación antineumocócica en el adulto por indicación médica. Medicina Preventiva 2012; 18 (3)
10. Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos T, Navarro Gómez ML; Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. An Pediatr (Barc) 2011; 75(6): 413.e1-22.

11. Centers for disease control and prevention. Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2015; 64: 944-47

## VACUNACIÓN DE NIÑOS CON INFECCIÓN POR EL VIH

### Introducción

En 2013, más de tres millones de niños estaban infectados con el VIH y el 23% recibía terapia antirretroviral (TAR). Estos niños tienen un mayor riesgo de infecciones graves y recurrentes, algunas de las cuales se pueden prevenir mediante la vacunación. Con una mayor inmunosupresión aumenta el riesgo de enfermedad grave y disminuye la respuesta inmune a las vacunas. De hecho, en este contexto, existen dudas acerca de la eficacia y la seguridad de las vacunas, la duración de la inmunidad o la necesidad de revacunación a corto, medio o largo plazo. A pesar de esta incertidumbre, varias sociedades científicas recomiendan la vacunación de estos niños de acuerdo con los programas nacionales en función de la epidemiología local. Sin embargo, al elaborar el calendario de vacunación de un niño con infección por el VIH se debe tener en cuenta la edad, el grado de inmunosupresión, si está con TAR o no y el tiempo transcurrido y las inmunizaciones previas.

Las tasas de seroconversión en respuesta a la primovacunación de estos niños es globalmente más baja que en los niños no infectados, y aquellos que responden con una producción apropiada de anticuerpos tienen una mayor y más rápida pérdida de inmunidad con el tiempo. En 2010, una revisión de estudios sobre inmunogenicidad para algunas de las vacunas inactivadas, después de comenzar TAR, mostró una respuesta inmune protectora muy variable, alcanzando un 38-77 % para el tétanos, 40-65% para difteria, 1-100% para la hepatitis B y entre 25-87% para los diferentes serotipos de neumococos. La bajada más rápida de anticuerpos se puede controlar (como por ejemplo, la hepatitis B y el sarampión) y revacunar cuando los valores no son protectores.

Las vacunas inactivadas no están asociados con un mayor riesgo de complicaciones en niños inmunocomprometidos, incluyendo el VIH. Las vacunas atenuadas, con la excepción de la BCG, y sin inmunosupresión grave, se consideran seguras.

### BCG

La OMS recomienda que siempre que sea posible, la vacuna BCG se administre después de excluir una infección por VIH. Esta vacuna se asocia con complicaciones locales y sistémicas como la linfadenitis, ulceración difícil de curar, fístulas y enfermedad diseminada

por BCG. Se encuentran descritos casos de reactivación si se establece una inmunosupresión grave. La SLIPE recomienda que los hijos de madres infectadas por VIH, que estén asintomáticos y cuya madre reciba TAR y posea una carga viral periparto indetectable, pueden recibir la vacuna antes del alta. En otras situaciones, la vacuna podrá diferirse hasta que se descarte infección perinatal (al menos con dos PCR-VIH negativas).

### **Poliomielitis**

La vacuna OPV es inmunogénica en lactantes infectados por el VIH y el riesgo de poliomiélitis vacunal parece ser reducido. Sin embargo, dado el riesgo teórico de la excreción prolongada del virus, se recomienda la vacuna IPV en estos casos. Los niños que empezaron con esquema de vacunación OPV deben completarlo, siempre que sea posible, con IPV.

### **Hepatitis B**

La respuesta inmune en niños de menos de 2 años, con o sin TAR, esta disminuida. Esto debe ser confirmado por determinación del título de anticuerpos (anti-HBs), 1-2 meses después de la última dosis. Si no se observa seroconversión se debe repetir de nuevo el ciclo de vacunación y confirmar si la seroconversión se produjo después de 1 a 2 meses. En el segundo ciclo de la vacuna en adolescentes y adultos, se puede utilizar una vacuna con el doble dosis de la habitual (Fendrix®). El seguimiento de los títulos de anticuerpos es importante y deberá llevarse a cabo una dosis de refuerzo si los valores son  $\leq 10$  mUI/ml.

### **Tétanos, difteria y tosferina**

Después de la reconstitución inmune mediante la TAR puede ser que se necesite un ciclo completo de revacunación para restaurar la inmunidad contra el tétanos. La determinación de los niveles de anticuerpos, cada cinco años, ayuda a decidir la necesidad de revacunación. La vacuna contra la tosferina acelular tiene un buen perfil de seguridad y debe ser elegida para la vacunación primaria y refuerzos. Los adolescentes deben realizar una dosis de Tdpa y revacunación con Td cada 10 años.

### ***Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)**

Los niños infectados por el VIH tienen mayor riesgo de infección por el Hib y una mayor tasa de mortalidad, incluso en TAR. El esquema de vacunación recomendado es el de cuatro dosis de la vacuna a partir de los dos meses de edad. Los niños mayores de 5 años no

vacunados o parcialmente vacunados deben recibir una dosis de la vacuna. Los vacunados antes del inicio de la terapia antirretroviral pueden requerir dosis adicionales.

### **Sarampión, rubéola y parotiditis (Triple vírica)**

Los niños infectados con el VIH o solamente expuestos pero no infectados, responden bien a la vacunación contra el sarampión a partir de los seis meses de edad. Si la exposición es de alto riesgo, la OMS recomienda que los niños sean vacunados a los seis meses de edad, independientemente de si está o no infectado. Sin embargo, dado el riesgo teórico de efectos adversos graves, los niños gravemente inmunodeprimidos no deben recibir la vacuna. En el resto de casos serán administradas dos dosis de la vacuna con por lo menos un mes de diferencia. La determinación del título de anticuerpos se debe realizar cada 3-5 años y en caso necesario revacunar.

### **Neumococo**

A pesar del TAR, la incidencia de la enfermedad neumocócica invasiva es unas 20 veces mayor en los niños infectados por el VIH que en los niños no infectados. Algunos estudios han demostrado que la persistencia de anticuerpos y la respuesta inmune a una dosis de refuerzo puede ser menor, de manera que pueden ser necesarias dosis adicionales durante toda la vida.

### **Meningococo (C, A / C / Y / W135 / B)**

En los niños infectados por el VIH las vacunas conjugadas contra el meningococo son menos inmunogénicas, y no se conoce la duración de la protección. Además, los datos de eficacia de vacunas contra el meningococo B y las tetravalentes conjugadas son escasos. Las vacunas que se utilizarán deben tener en cuenta la epidemiología local.

### **Rotavirus**

Los datos sobre seguridad y eficacia de las vacunas contra el rotavirus en lactantes infectados son muy limitados. Los estudios realizados en África y Asia, con una alta prevalencia de poblaciones con VIH, sugieren que la vacuna puede ser administrada en los esquemas habituales. A pesar de que muchas veces no es posible confirmar la infección en los recién nacidos antes de los tres meses de edad, otros factores que apoyan el uso de la vacuna es que se tratan de cepas de rotavirus atenuados y la baja tasa actual de transmisión vertical del VIH cuando la prevención se lleva a cabo.

### **Influenza**

La vacuna de virus inactivados se debe administrar anualmente a los niños mayores de seis meses, así como sus contactos cercanos. La vacuna de virus vivos está contraindicada en niños infectados por el VIH.

### **Hepatitis A**

La vacuna contra la hepatitis A es segura e inmunogénica en el ciclo habitual de dos dosis separadas al menos seis meses. Su administración es particularmente relevante en los niños coinfectados con hepatitis B o hepatitis C.

### **Varicela**

La vacuna contra la varicela se considera segura e inmunogénica en niños con inmunosupresión leve a moderada. Se administra en dos dosis con un intervalo de tres meses. Está contraindicada en presencia de inmunosupresión grave.

### **VPH**

El riesgo de cáncer asociado con el VPH es más alto en las personas infectadas por el VIH que en la población general. Sin embargo, persisten las dudas sobre el mejor programa de administración, la persistencia de anticuerpos a largo plazo y la eficacia real de la vacuna. Hasta que haya nuevos datos, se indica una pauta de 3 dosis.

### **Fiebre amarilla**

La experiencia de vacunación de niños infectados por el VIH es muy limitada. La inmunogenicidad en individuos infectados es menor, pero no se han observado efectos adversos graves. Está contraindicada si hay inmunodeficiencia grave

### **Límites para la inmunosupresión grave según la edad**

Edad	Número de CD4	% CD4
< 1 año*	< 750	15
1 – 5 años	< 500	15
≥ 6 años	< 200	15

\*El número de CD4 no es un buen marcador en los menores de un año de edad

### Calendario de vacunaciones en niños infectados por el VIH (2015)

VACUNAS	Edad en meses												Edad en años		
	0	1	2	3	4	5	6	7	9	12	15	18	2-3	4-6	10-12
BCG <sup>1</sup>	BCG														
Hepatitis B <sup>2</sup>	HB	HB					HB								
DTPa			DTPa		DTPa		DTPa					DTPa		DTPa/Tdpa	Tdpa
Poliomielitis <sup>4</sup>			IPV		IPV		IPV						IPV	IPV	
<i>H. influenzae</i> b <sup>5</sup>			Hib		Hib		Hib					Hib		Hib	
Meningococo C/ACWY/B <sup>6</sup>			C/ACWY/B		C/ACWY/B		C/ACWY/B			C/ACWY/B					C/ACWY/B
Neumococo <sup>7</sup>			VNC		VNC		VNC				VNC				
Rotavirus <sup>8</sup>			RV		RV		RV								
Triple vírica <sup>9</sup>										SRP				SRP	
Gripe inactivada <sup>10</sup>							Gripe anual								
Fiebre amarilla <sup>11</sup>									FA						
Hepatitis A										HA			HA		
Varicela <sup>12</sup>										VAR			VAR		
Papilomavirus humano <sup>13</sup>															VPH

<sup>1</sup>Generalmente no recomendada, deben ser seguidas las recomendaciones nacionales; <sup>2</sup>Hijos de madre HBsAg positivo deben recibir la primera dosis de vacuna e inmunoglobulina en las primeras 12h de vida; utilizar calendario nacional; confirmar por serología después de la vacunación primaria y, por lo menos, cada cinco años; <sup>3</sup>Dosis de refuerzo durante la vida adulta; asegurar que fueron administradas un mínimo de cinco dosis; <sup>4</sup>Se recomienda VPI o esquemas mixtos; <sup>5</sup>Niños no vacunados o parcialmente vacunados deben efectuar una dosis de la vacuna después de los 5 años; <sup>6</sup>En función de la epidemiología local; refuerzo en la adolescencia; <sup>7</sup>Ver Tabla 1; <sup>8</sup>Dos dosis/tres dosis según preparado comercial; <sup>9</sup>retrasar si inmunosupresión grave; dosis cero a los 6-9 meses si existe brote; dos dosis después de los 12 meses; <sup>10</sup>Anualmente después de los 6 meses; dos dosis en la vacunación primaria separadas por lo menos por cuatro semanas; vacunar contactos próximos no inmunes; <sup>11</sup>En área endémica; evaluar relación coste-beneficio individualmente; <sup>12</sup>Retrasar si inmunosupresión grave; dos dosis separadas, por lo menos tres meses; vacunar contactos próximos no inmunes; <sup>13</sup>En niñas y niños esquema de 3 dosis a los 0, 1-2 y 6 meses La VPH4 está recomendada para aplicar en varones a partir de los 9 años con esquema de 3 dosis 0, 2, 6 meses.

### **Bibliografía recomendada**

1. Azzopardi P, Bennett CM, Graham SM, Duke T. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 13: 1331-44.
2. Afran L, Garcia-Knight M, Nduati E, Urban BC, Heyderman RS, Rowland-Jones SL. HIV-exposed uninfected children: a growing population with a vulnerable immune system? *Clin Exp Immunol* 2014; 176: 11-22.
3. Bamford A, Kelleher P, Lyall H, et al. Serological response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *AIDS* 2014; 28: 2033-43.
4. Barte H, Horvath TH, Rutherford GW. Yellow fever vaccine for patients with HIV infection. *Cochrane Database of Syst Rev* 2014; 1: CD010929.
5. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, Batteux F, Hanslik T, Boëlle PY. Long-term Immune Responses to Vaccination in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 1130-9.
6. Lars Toft A, Martin Tolstrup A, Merete Storgaard A, Lars Østergaard A and Ole S. Sjøgaard A. Vaccination against oncogenic human papillomavirus infection in HIV-infected populations: review of current status and future perspectives. *Sexual Health*. 2014; 11: 511-23.
7. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Medicine* 2012;13: 333-6.
8. Nunes MC, Madhi SA. Safety, immunogenicity and efficacy of pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected individuals. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 161-73.
9. Renschmidt C, Wichmann O, Harder T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: Systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. *Vaccine* 2014; 32: 5585-92.
10. Scott P, Moss WJ, Gilani Z, Low N. Measles Vaccination in HIV-Infected Children: Systematic Review and Meta-Analysis of Safety and Immunogenicity. *J Infect Dis* 2011; 204(Suppl1): S164–S178.
11. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 630-42.
12. Taweessith W, Puthanakit T, Kowitdamrong E, et al. The immunogenicity and safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2011;3 0: 320-4.

13. Hesselning AC, Cotton MF, Fordham von Reyn CF, Graham SM, Gie RP, Hussey GD. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009; 12: 1376-9.

## **VACUNACIÓN DE NIÑOS CON ENFERMEDADES CRÓNICAS DE BASE**

(enfermedades cardíacas, respiratorias, renales, hepáticas, neurológicas, cutáneo-mucosas, hemoglobinopatías y alteraciones de la coagulación, endocrinopatías y otras enfermedades metabólicas, tratamiento crónico con salicilatos, trasplante coclear, fístulas de LCR, Fibrosis cística, Diabetes mellitus).

### **Introducción**

En general niños con enfermedades crónicas subyacentes pueden tener manifestaciones más graves de enfermedades inmunoprevenibles. Por lo tanto, las indicaciones de inmunización en niños con enfermedades crónicas de base son las mismas para los niños sanos, a menos que haya contraindicaciones muy específicas.

Es conocido que niños con enfermedades crónicas de base están expuestos a un mayor riesgo de algunas enfermedades como la gripe, varicela, enfermedad neumocócica y otras dependiendo de su enfermedad de base, teniendo por consiguiente una indicación muy precisa de recibir algunas vacunas, además de las vacunas normalmente recomendadas para su edad. Algunos esquemas exigen un refuerzo que no se hace de rutina en el niño sano, como una dosis extra de vacuna contra *Haemophilus influenzae* b después de los cinco años de edad. También una dosis (o dos dosis) de neumocócica polisacáridica 23V en niños con más de 24 meses con enfermedades cardiorrespiratorias que ya recibieran la vacuna conjugada 10-13V. (ver Tabla de Calendario de vacunación para niños con enfermedades crónicas).

### **Enfermedades crónicas**

Los niños con enfermedades hepáticas crónicas tienen un riesgo mayor de manifestaciones graves si padecen una hepatitis, por lo tanto la indicación de vacunación contra virus de la hepatitis A y B es extremadamente importante. Si no las recibió en un calendario de rutina deben recibirla lo antes posible. En comparación con otras infecciones, la inmunización como estrategia protectora desempeña un papel crucial en la limitación de la infección por el virus de la hepatitis B y sus consecuencias.

Los pacientes adultos sometidos a hemodiálisis con enfermedad renal crónica en fase terminal tienen baja o ninguna respuesta a la vacuna contra la hepatitis B. Sin embargo, la inmunización es altamente recomendada para pacientes con enfermedad renal crónica, dependientes o no de diálisis.

Hay que considerar la revacunación en los individuos en los cuales los títulos sufren una caída por debajo de 10 mUI/ml con el tiempo o en individuos de alto riesgo como inmunosuprimidos, fumadores, obesos y con insuficiencia renal o hepática.

En niños diabéticos las vacunas que deben ser priorizadas son: vacunas contra infecciones por Hib, neumococo, meningococo de cualquier serogrupo dependiendo de la epidemiología de la región, gripe, hepatitis A y B y varicela.

Aunque no hay datos suficientes en enfermedades crónicas, la vacuna antigripal atenuada intranasal se puede emplear en mayores de 24 meses, salvo en los siguientes casos: inmunodepresión, tratamiento crónico con salicilatos, asma grave con sibilancias activas. Mientras que no exista más información sobre la seguridad de la vacuna intranasal, en los pacientes con enfermedades crónicas se prefieren las vacunas antigripales inactivadas.

Hay que mencionar que los niños y adultos que conviven con niños con enfermedades crónicas de base necesitan estar inmunizados contra la gran mayoría de las enfermedades,

Además del calendario básico de rutina que debe ser seguido por todos los niños con enfermedades crónicas, existen vacunas que son prioritarias, dependiendo del tipo de enfermedad de base.

**DOCUMENTO DE CONSENSO SOBRE LA VACUNACION DE NIÑOS INMUNODEPRIMIDOS,  
AEP-SLIPE-ALAPE 2015**

Condición clínica	Vacunas a agregar / sustituir en el esquema de rutina
Neumopatías crónicas: 1. Enfermedad pulmonar crónica (DPOC). 2. Neumonitis alveolar. 3. Enfermedad respiratoria resultante de exposición ocupacional o ambiental. 4. Bronquiectasias. 5. Bronquitis crónica. 6. Sarcoidosis. 7. Neurofibromatosis de Wegener. 8. Enfermedad pulmonar crónica del lactante	Gripe, Pnc10-13v/PnPS23*, Hib**
Asma persistente moderada o grave	Gripe, Pnc10-13v/PnPS23*, Hib**
Fibrosis cística	Gripe, Pnc10-13v/PnPS23*, HA, HB, Hib**
Cardiopatía crónica	Gripe, Pnc10-13v/PnPS23*, Hib**
Cardiopatía o neumopatía crónica en niños con riesgo de descompensación precipitada por fiebre	DTPa*** dTpa (>7años)
Uso crónico de ácido acetilsalicílico	Gripe, VZ (suspender aspirina durante seis semanas después de la vacuna contra varicela)
Fístula LCR	Pnc10-13v/PnPS23*, Hib**, MncC/ACWY, MenB
Hepatopatía crónica <sup>§</sup>	Gripe, HA, HB, Pnc10-13v/PnPS23*, MncC/ACWY, MenB
Enfermedades de depósito tales como: Gaucher, Nieman-Pick, mucopolisacaridosis tipo I e II, glicogenosis	Gripe, HA, HB, Pnc10-13v/PnPS23*, MncC/ACWY, MenB, Hib**
Diabetes mellitus	Gripe, Pnc10-13v/PnPS23*, Hib**, HB
Nefropatía crónica / síndrome nefrótico	Gripe, Pnc10-13v/PnPS23*, VZ****, HB, Hib**
Enfermedad neurológica crónica incapacitante	DTPa <7 años <sup>§§</sup> , dTpa (>7años) <sup>§§</sup> , Gripe, Pnc10-13v/PnPS23*, MncC/ACWY, MenB, Hib**
Enfermedad convulsiva controlada	DTPa <7 años <sup>§§§</sup> , dTpa (>7años) <sup>§§§</sup> , Gripe
Implante coclear	Gripe, Pnc10-13v/PnPS23*, MncC/ACWY, MenB, Hib**
Enfermedades dermatológicas crónicas graves (epidermolisis bullosa, psoriasis, dermatitis atópica grave, ictiosis, ....)	VZ

\*De acuerdo con el rango etario \*\* Menor de 18 años y no vacunado. \*\*\* Menor de 7 años. \*\*\*\* Si no hubiera condiciones que contraindiquen el uso de vacunas vivas.

Observaciones: Las vacunas neumocócicas conjugadas (10 o 13 valente), meningocócica C o ACWY conjugadas, varicela y gripe están incorporadas a los calendarios de niños de algunos países, en diferentes edades.

<sup>§</sup>En pacientes con tratamiento de mantenimiento con fármacos especialmente hepatotóxicos (ej. ácido valproico, antirretrovirales, etc.) se aplican las mismas recomendaciones. <sup>§§</sup>En los casos de encefalopatía progresiva no filiada no se recomienda la vacunación contra tosferina (se usa DT o dT). <sup>§§§</sup>Si no está controlada postergar la vacunación contra tosferina.

### Calendario de vacunación en niños con enfermedades crónicas (SLIPE)

Vacunas	Hepatopatía Crónica	Neumopatía/ Cardiopatía*	Enfermedad renal crónica	Enfermedad reumatológica	Comentarios
<b>DTP / DTPa</b>	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	
<b>dTpa</b>	> 7 años	>7 años	> 7 años	> 7 años	
<b>Hib</b>	< 5 años: uso de rutina (3+1)  >5 años: 1 dosis en no vacunados	Ídem	Ídem	Ídem	Se recomienda una dosis en aquellos niños que no hayan recibido una dosis de refuerzo a partir de los 12 meses de edad
<b>VPI / VPO</b>	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	
<b>Hepatitis B</b>	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Dosis doble en nefropatías graves con diálisis; Monitorear títulos Ac; Revacunar si Ac < 10UI/ml
<b>Neumococo conjugada</b>	Uso de rutina  Recomendada en > 5 años (VNC13)	Uso de rutina  Recomendada en > 5 años (VNC13)	Uso de rutina  Recomendada en > 5 años (VNC13)	Uso de rutina  Recomendada en > 5 años (VNC13)	Después de la vacuna conjugada se recomienda la vacuna polisacárida 23 v después de 2 años de edad - 2 dosis con intervalo de 5 años
<b>Men conjugada C/  Men conjugada Tetravalente</b>	Uso de rutina  Recomendada cuando no forma parte de la rutina	Uso de rutina  Recomendada cuando no forma parte de la rutina	Uso de rutina  Recomendada cuando no forma parte de la rutina	Uso de rutina  Recomendada cuando no forma parte de la rutina	Cuadrivalente conjugada si es posible
<b>Considerar Meningo B (de acuerdo con la epidemiología de la región)</b>					
<b>Hepatitis A</b>	Uso de rutina  Recomendada cuando no forma parte de la rutina	Uso de rutina  Recomendada cuando no forma parte de la rutina	Uso de rutina  Recomendada cuando no forma parte de la rutina	Uso de rutina  Recomendada cuando no forma parte de la rutina	
<b>Gripe</b>	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Recomendada	Uso anual
<b>VPH</b>	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	Uso de rutina	Recomendadas 3 dosis con inmunosupresión asociada

**Bibliografía recomendada**

1. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Active and passive immunization. In: PICKERING, LK. et al. (Ed.). Red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 29. ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012. p. 1-110.
2. Grzegorzewska AE. Hepatitis B vaccination in chronic kidney disease: review of evidence in non-dialyzed patients. *Hepat Mo* 2012; 12: e7359
3. Gasim GI, Bella A, Adam I. Immune response to hepatitis B vaccine among patients on hemodialysis. *World J Hepatol* 2015; 7(2): 270-275 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v7/i2/270.htm>

## VACUNACIÓN EN NIÑOS PREMATUROS

### Introducción

Los recién nacidos tienen un mayor riesgo de contraer infecciones y de evolucionar hacia formas graves de enfermedad como consecuencia de la inmadurez del sistema inmunológico y de las barreras cutáneo-mucosas. Esta debilidad es aún más marcada en el caso de los recién nacidos prematuros (RNP). Con el progreso de la atención hospitalaria, su supervivencia es cada vez mayor, lo que requiere estancias hospitalarias prolongadas. Este hecho hace que muchos de ellos reciban las primeras vacunas estando aún hospitalizados. En general, responden bien a la vacunación precoz, por lo que el programa de inmunización no requiere cambios significativos. De hecho, la casi ausencia de anticuerpos maternos en los RNP, que pueden inhibir la respuesta inmune a las vacunas, puede compensar la inmadurez de su sistema inmune.

La mayoría de los estudios muestran que, en general, la incidencia de efectos adversos es similar en recién nacidos a término (RNT) y en RNP. Algunos estudios han sugerido que la inmunización del RNP podría tener una relación causal con episodios de apnea, con o sin bradicardia, en las 72 horas siguientes a la vacunación. Sin embargo, estudios prospectivos más recientes han demostrado que la incidencia de apnea y bradicardia es similar en ambos grupos, pero fueron más comunes en RNP que habían tenido episodios similares en las 24 horas previas a la vacunación. Como las primeras dosis de la vacuna se administrarán entre 1 y 3 meses de edad cronológica, siempre que sea posible, debe llevarse a cabo en el hospital. No hay datos sobre la vacunación del RNP enfermo, pero, si se considera necesario, se debe hacer bajo vigilancia estricta.

### BCG

En los países altamente endémicos, la vacuna BCG se administra al nacer. Los estudios publicados, con un número pequeño de pacientes, centrados especialmente en la evaluación de la reacción a la tuberculina después de la vacuna y la formación de cicatriz, no mostraron diferencias significativas entre RNT y RNP. No hay muchos datos sobre la vacunación en RNP menores 30 semanas de gestación, pero se debe considerar la vacunación antes del alta de la maternidad si existe un riesgo de exposición elevado.

### **Poliomielitis**

La vacuna de virus inactivados (VPI) es segura e inmunogénica en RNP en la inducción de anticuerpos contra el poliovirus 1, 2 y 3 en diferentes esquemas de inmunización. Después de la tercera dosis, la mayoría de RNP también presentan anticuerpos IgA en la nasofaringe. Alternativamente, se puede hacer la inmunización secuencial con VPI y VPO o simplemente con VPO. Sin embargo, la VPO no puede ser administrada al RNP hospitalizado.

### **Tétanos y difteria**

Los RNP vacunados en los esquemas clásicos o acelerados tienen buena respuesta inmune al tétanos y la difteria, independientemente de la edad gestacional. El programa acelerado (2, 3 y 4 meses) es ligeramente menos inmunogénico, pero esto no debe tener importancia clínica.

### **Tosferina**

Las vacunas acelulares tienen un número variable de componentes, pero las de tres a cinco componentes pueden ser más eficaces que las constituidas por uno o dos. Los componentes más utilizados son la toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa y pertactina. Este último parece inducir una menor respuesta en la vacunación primaria, independientemente del esquema utilizado, pero todos los componentes inducen memoria inmunológica así que después de la dosis de refuerzo no hay diferencias con los RNT. La vacuna de células enteras es más reactiva, pero igualmente inmunogénica.

### **Hepatitis B**

Mientras que los estudios iniciales indicaban que RNP vacunados cuando llegaron a los 1000g respondían peor que los que pesaban más de 2000g, los estudios más recientes sugieren que esta diferencia se debe más a la edad posnatal que a la edad gestacional o el peso al nacer. En este sentido, la vacunación de RNP debe posponerse hasta después del primer mes de vida. Los RNP hijos de madre HBsAg positivo deben recibir la inmunoglobulina y la vacuna en las primeras doce horas de vida. Esta dosis no debe ser contada para el calendario de vacunación, por lo que deben recibir tres dosis de la vacuna siguiendo el esquema regular.

### ***Haemophilus influenzae* tipo b**

Los resultados de los estudios de inmunogenicidad muestran que el RNP con edad gestacional menor de 32 semanas responde mal al esquema de vacunación primaria con sólo dos dosis de la vacuna o a esquemas acelerados de tres dosis. Después de la dosis de refuerzo no se observan diferencias significativas entre los grupos. Por lo tanto, los esquemas preferidos para una mejor protección inmediata son con tres dosis a los 2, 4 y 6 meses o a los 3, 4 y 5 meses.

### **Meningococo**

La respuesta a la vacuna contra el meningococo del serogrupo C no es dependiente de la edad gestacional y son apropiados los esquemas con dos o tres dosis durante los primeros meses de vida con refuerzo a los 12 meses. No hay datos aun publicados sobre la vacunación de los lactantes prematuros con la nueva vacuna contra el meningococo del serogrupo B o con la vacuna conjugada tetravalente (ACYW).

### **Neumococo**

Los datos disponibles sugieren que el RNP con edad gestacional menor de 32 semanas puede no responder como responde el RNT a esquemas acelerados de vacunación (2, 3 y 4 meses) con la VNC7. Esta diferencia tiende a desaparecer con las dosis posteriores de la vacuna, en particular después de la dosis de recuerdo en el segundo año de vida. La vacuna VNC10 administrada a los 2, 4 y 6 meses, con refuerzo a los 16-18 meses, induce respuesta protectora independientemente de la edad gestacional. Los resultados de un ensayo clínico con la vacuna VNC13 administrada a RNP a los 2, 3 y 4 meses de edad, con una dosis de refuerzo a los 12 meses, mostró ser segura e inmunogénica. Después de la primera vacunación más del 85% de los RNT tenía niveles de anticuerpos que se consideran de protección con la excepción de los serotipos 5, 6A y 6B. Después de la dosis de refuerzo más de 95% de RNP tenían niveles de protección, con la excepción de serotipo 3. Los RNP con edad gestacional inferior a 32 semanas deben ser vacunado con el esquema 3 + 1. Aquellos con edad gestacional superior a 32 semanas pueden ser vacunados según el calendario de vacunación de cada país.

### **Rotavirus**

Los RNP responden igualmente bien a las vacunas frente a rotavirus, de forma que estas pueden ser administradas después de las seis semanas de vida, de acuerdo con la recomendación habitual, desde que haya estabilidad clínica. Si el RNP está ingresado, la vacuna se puede administrar tomando las precauciones adecuadas para prevenir la transmisión a los contactos de riesgo. La excreción del virus vacunal está demostrada para ambas vacunas y puede ocurrir hasta un mes después de la vacunación.

### **Triple vírica**

La inmunogenicidad de la vacuna para los tres componentes en RNP, incluyendo la prematuridad extrema, es similar a la de los RNT cuando se administra después de los 12 meses de edad cronológica. No hay datos sobre el uso de la vacuna antes de esa edad, pero la probable ausencia de anticuerpos maternos puede favorecer su uso. En este caso, al igual que en los RNT, se deben administrar dos dosis adicionales más.

### **Gripe**

Las vacunas antigripales trivalentes inactivadas administradas después de los 6 meses de vida, inducen una respuesta inmune similar entre RNP y RNT, alcanzándose niveles de anticuerpos protectores después de la segunda dosis de la vacuna.

## Vacunación en niños prematuros en los primeros 18 meses de vida

VACUNAS	Edad en meses											
	0	1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	
BCG <sup>1</sup>	BCG											
Hepatitis B <sup>2</sup>	HB	HB					HB					
Difteria, tétanos, tosferina			DTPa		DTPa		DTPa					DTPa
Poliomielitis			VPI / VPO		VPI / VPO		VPI/ VPO					
<i>H. influenzae b</i>			Hib		Hib		Hib					Hib
Meningococo C			Men		Men							Men
Neumococo			VNC		VNC		VNC				VNC	
Rotavirus <sup>3</sup>			RV									
Triple vírica									SRP			
Gripe <sup>4</sup>								Gripe anual				
Fiebre amarilla									FA			
Hepatitis A									HA			
Varicela <sup>5</sup>									VAR			

<sup>1</sup>Segun calendario nacional, en algunos países se recomienda cuando el RNT llega a los 2000 gr de peso;

<sup>2</sup>Hijos de madre con HBsAg positivo deben recibir una dosis cero al nacimiento; <sup>3</sup>Esquema de dos o tres dosis en función de la vacuna usada; <sup>4</sup>En grupos de riesgo, anualmente; en algunos países está recomendada en todos los niños;

<sup>5</sup>Las recomendaciones varían según el país

### **Bibliografía recomendada**

1. Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. *Hum Vaccin* 2010; 6: 506-11.
2. D'Angio CT, Heyne RJ, Duara S, et al. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely low-birth-weight, premature versus term infants. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 570-4.
3. Esposito S, Fumagalli M, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 1199-209.
4. Hodgins DC, Shewen PE. Vaccination of neonates: Problem and issues. *Vaccine* 2012; 30: 1541-59.
5. Martínón-Torres F, Czajka H, Center KJ, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. *Pediatrics* 2015; 135: e876-86.
6. Miller MA, Rathore MH. Immunization in Special Populations. *Adv Pediatr* 2012; 59: 95-136.
7. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European society for paediatric infectious diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in europe: update 2014. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 635-43.
8. Wilson K, Hawken S. Incidence of adverse events in premature children following 2-month vaccination, *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8: 592-5.

## VACUNACIÓN DE NIÑOS CON CÁNCER

### Introducción

Aunque en la mayoría de los niños con cáncer la respuesta inmune es normal antes del inicio de la quimioterapia, los tratamientos oncológicos y los de las neoplasias hematológicas afectan a la respuesta inmune y, consecuentemente, a la inmunogenicidad de las vacunas. La alteración afecta tanto a las células B como a las células T. Las células NK y las células B suelen estar recuperados a los 6 meses de acabar la quimioterapia. Sin embargo, en un 25-50% de los niños con cáncer la cifra de linfocitos CD4+ está disminuida a los 9-12 meses. La disminución afecta sobre todo a los linfocitos “naive”, que son reemplazados por células T de memoria. Los niveles de inmunoglobulinas también tardan a veces hasta un año en normalizarse. Además de la intensidad de la quimioterapia, la edad del niño también contribuye a la alteración inmunitaria, de modo que los más pequeños pierden más fácilmente los anticuerpos vacunales.

Una proporción significativa de niños con cáncer no tiene títulos protectores frente a las enfermedades inmunoprevenibles al final de la quimioterapia, debido a una pérdida de los mismos. Esta pérdida afecta a los anticuerpos generados tanto por las vacunas inactivadas como las de microorganismos vivos. Una dosis de refuerzo de las vacunas inactivadas o de virus vivos, 6 meses después de la quimioterapia, restaura los títulos protectores en la mayoría de los niños y produce respuestas de memoria si el niño había sido vacunado antes de la quimioterapia.

### Principios generales de la vacunación en los pacientes cáncer

Los niños con cáncer deberían tener puestos al día sus calendarios antes de iniciar el tratamiento quimioterápico. Dada la elevada incidencia de enfermedad neumocócica invasora en niños con cáncer (por ejemplo, en niños con leucemia la incidencia de enfermedad neumocócica invasora es más 800 veces más alta que en la población general) algunas guías recomiendan una dosis extra de vacuna neumocócica conjugada 13-valente (VNC13) antes de iniciar la quimioterapia, incluso aunque el niño esté completamente vacunado.

En general, las vacunas del calendario vacunal no se deberían administrar a pacientes sometidos a quimioterapia intensiva por cáncer. Las vacunas inactivadas tienen una escasa inmunogenicidad en situaciones de inmunodepresión profunda, por lo que si, por alguna

razón, se administrara una de estas vacunas, la dosis debería considerarse no válida. Las vacunas vivas están contraindicadas.

Las vacunas inactivadas se administran entre los 3 y los 6 meses después de finalizar la quimioterapia, mientras que la administración de las vacunas de microorganismos vivos se demora hasta pasados los 6 meses. En regímenes terapéuticos que incluyen anticuerpos anti-B se recomienda esperar al menos 6 meses para administrar cualquier vacuna.

*En los niños con cáncer que han completado la vacunación para su edad de las vacunas incluidas en el calendario vacunal antes de la quimioterapia, se recomienda administrar una dosis de refuerzo de todas las vacunas del calendario a partir de los 3-6 meses de la finalización del tratamiento. Posteriormente, se continúa con el calendario vacunal según la edad del niño.*

*En los niños que no han completado la primovacunación antes de la quimioterapia puede optarse por la revacunación completa según la edad del niño o, alternativamente, pueden considerarse como válidas las dosis administradas antes de la enfermedad y completar el calendario vacunal, según las pautas de calendarios incompletos. En niños que sufren la enfermedad en los primeros meses de vida, y que han recibido pocas dosis de las vacunas del calendario, lo más práctico es la revacunación completa. Por el contrario en los niños que han recibido la mayoría de las dosis del calendario vacunal en el momento de padecer la enfermedad, lo más adecuado es seguir completando el calendario.*

La vacunación antigripal con vacunas inactivadas está indicada en los pacientes con cáncer, ya que la gripe en esta población tiene mayor morbimortalidad que en la población general y conduce a interrupciones de la quimioterapia. La respuesta a la vacuna es menor que en la población general, pero en una proporción significativa la vacuna es inmunógena. Si es posible, y la estacionalidad de la enfermedad lo permite, debería administrarse durante la terapia de mantenimiento, ya que no hay evidencia de su efectividad durante la fase de quimioterapia intensiva. Dado que algunos estudios han demostrado que, en esta población, dos dosis de vacuna inducen mayores tasas de seroconversión que una sola dosis, y a pesar de que no hay una recomendación generalizada, se aconseja la pauta de dos dosis en estos niños. Después de la quimioterapia, se recomienda la vacunación anual frente a la gripe, si el niño es mayor de 6 meses de edad, en cualquier momento si coincide con la estación gripal.

Tradicionalmente, se ha recomendado la vacunación frente a varicela en niños con leucemia aguda en remisión, que son susceptibles a la enfermedad, si se cumplen las siguientes circunstancias: 1) llevar, al menos, un año en remisión; 2)  $\geq 700$  linfocitos/mm<sup>3</sup>; 3) más de 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>; y 4) suspendida la quimioterapia una semana antes y una después de la vacunación. Sin embargo, la incidencia de reacciones secundarias (fundamentalmente rash y fiebre) son mucho más altas que en la población general, por lo que la mayoría de los autores no recomiendan vacunar frente a varicela mientras dure el tratamiento.

Como en el caso de otros niños inmunodeprimidos, los familiares de los niños con cáncer también se deberían vacunar anualmente frente a la gripe, y, si son susceptibles a la varicela también frente a esta enfermedad.

### **Bibliografía recomendada**

1. American Academy of Pediatrics. Immunization for *Streptococcus pneumoniae* infections in high-risk patients. Pediatrics 2014;134: 1230-33.
2. American Academy of Pediatrics. Vaccination in immunocompromised children. in: Pickering LK, Barker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: 74-90.
3. Australian Government. Department of Health and Ageing. Vaccination of immunocompromised persons Australian Immunization Handbook 10<sup>th</sup> edition, 2013. Pags. 145-62.
4. Beck CR, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC; University of Nottingham Influenza and the Immunocompromised (UNIIC) Study Group., Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology. J Infect Dis 2012; 206: 1250-9.
5. Beck RB, McKenzie BC, Hashim AB, Harris RC, Zanuzdana A, Agboado G, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis from a public health policy perspective. PLoS ONE 2011; 6: e29249.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease among infants and children - Use of 13-valent pneumococcal vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. MMWR 2010; 59(RR11): 1-18.

7. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Children Aged 6–18 Years with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013; 62: 521-4.
8. Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine* 2010; 28: 3278-84.
9. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccines responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 493-504.
10. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 93-99.
11. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkowski L, Bristol T, Proudfoot, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 214-24.
12. Miller MA, Rathore MH. Immunization in special populations. *Adv Pediatr* 2012; 59: 95-136.
13. Nilsson A, De Milito A, Engström P, Nordin M, Narita M, Grillner L, Chiodi F, Björk O. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002; 109(6): e91.
14. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, et al. Revaccination of children after Completion of Standard Chemotherapy for Acute Leukemia. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 635-42.
15. Patel SR, Batte J, Borrow R, Heath PT. Serotypic-specific pneumococcal antibody concentrations in children treated for acute leukemia. *Arch Dis Child* 2012; 97: 46–48.
16. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Immunization of Immunocompromised persons. Disponible en <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php> (último acceso: diciembre 2015).
17. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Daviers EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2013; 58: e44-e100.
18. Shetty AK, Winter MA. Immunization of Children Receiving Immunosuppressive Therapy for Cancer or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ochsner J.* 2012; 12: 228-43.
19. Tamma P. Vaccines in immunocompromised patients. *Pediatr Rev* 2010; 31: 38-40.

## **VACUNACIÓN DE NIÑOS CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS**

### **Introducción**

La población de personas que recibe trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH), como tratamiento de enfermedades hematológicas malignas, inmunodeficiencias primarias y enfermedades metabólicas, ha aumentado significativamente. La vacunación de estas personas no solo persigue su protección individual, sino evitar la acumulación de personas susceptibles a las enfermedades inmunoprevenibles, que pueden dar lugar a brotes de estas enfermedades.

La puesta al día de los calendarios vacunales de los pacientes antes de llevar a cabo el trasplante, es el primer objetivo de la inmunización, ya que hay indicios de que la inmunización pretrasplante puede mejorar la protección en el periodo de mayor vulnerabilidad que sigue al injerto. No se deberían administrar vacunas de microorganismos vivos ni al candidato a un TPH ni al donante en el mes previo al trasplante. La vacuna de la varicela está indicada si el niño tiene 12 o más meses de edad (con dos dosis separadas por un intervalo de 3 meses o al menos de 8 semanas) si se prevé que el trasplante no va a tener lugar en las 4 semanas siguientes. Las vacunas inactivadas deberían administrarse al menos 2 semanas antes del trasplante para no comprometer su inmunogenicidad.

Como en todos los pacientes inmunodeprimidos, la inmunogenicidad y efectividad de todas las vacunas están disminuidas en los pacientes con TPH. Además, durante el estado de inmunosupresión están contraindicadas las vacunas de microorganismos vivos. Por todo ello, la estrategia vacunal más efectiva es, probablemente, la vacunación de familiares y personal sanitario que atiende a estos pacientes, siguiendo las normas generales de inmunización.

### **Fundamentos y principios de la vacunación en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH)**

Los pacientes que reciben un TPH sufren un estado de inmunodepresión, de una duración variable, que depende tanto de la enfermedad subyacente como del tipo de trasplante. En los trasplantes alogénicos, la inmunosupresión está causada por el régimen condicionante (quimioterapia y radioterapia), la terapia inmunosupresora que se administra después del trasplante y la enfermedad injerto contra huésped (EICH). En los trasplantes autólogos, al no existir disparidad antigénica entre el injerto y el receptor, no se produce reacción injerto

contra huésped y la inmunodepresión depende exclusivamente del régimen de acondicionamiento y del tratamiento inmunosupresor postrasplante.

La duración de la inmunodepresión en los TPH puede extenderse meses e incluso años, y es más corta y de menos intensidad en los trasplantes autólogos que en los alogénicos. En general, sigue una cronología de alguna forma predecible.

La recuperación de los neutrófilos tarda entre 2 y 4 semanas, dependiendo del tipo del injerto, mientras que los linfocitos necesitan varios meses para recuperarse. El orden de recuperación es como sigue: células NK+, linfocitos TCD8+, linfocitos B (meses a años) y, por último, linfocitos TCD4+ (años, sobre todo en la presencia de EICH).

El aumento de los linfocitos T ocurre en una primera fase por la expansión de una población de linfocitos T de memoria, sobre todo CD8+, que procede del donante o del propio receptor. Este hecho se traduce en una disminución del cociente CD4+/CD8+, que se mantiene durante meses. Dado que durante esta fase no hay regeneración tímica y que la población de células de memoria tiene una capacidad de respuesta restringida a los antígenos frente a los que está dirigida, la respuesta inmune es muy limitada.

Más tarde, entre 6 y 12 meses, se produce un aumento de los CD4+ "naive" por regeneración tímica, que se acompaña de una mayor capacidad para responder a nuevos antígenos. La existencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH) prolonga la deficiencia inmunitaria hasta 2 o más años después del trasplante.

La reconstitución de los linfocitos B a partir de los precursores linfoides se completa entre los 3 y los 12 meses después del trasplante, aunque la EICH altera la función de estas células y prolonga la inmunodeficiencia. Los niveles de inmunoglobulinas suelen ser normales entre los 3 y los 6 meses después del trasplante, pero las subclases IgG2 e IG4 pueden estar disminuidas hasta los 18-24 meses.

Como consecuencia de todo lo anterior, la respuesta a la mayoría de las vacunas, especialmente a las vacunas de polisacáridos, está disminuida. En general, la recuperación de las respuestas vacunales se restaura a los 3-6 meses del trasplante, momento en el que se puede iniciar la inmunización de los pacientes. La respuesta a los toxoides y a los antígenos proteicos, aunque menos intensa que la de las personas sanas, es superior a la de los polisacáridos no conjugados, y hasta un 90-100 % de los niños responde a las vacunas no polisacáridicas.

Además de la respuesta sub-óptima a las vacunas, los pacientes que reciben un TPH sufren una pérdida de sus anticuerpos vacunales después del trasplante. La disminución afecta a los anticuerpos frente a todas las vacunas y puede ocurrir de forma muy rápida en los dos primeros años. La pérdida de inmunidad acaece en todos los tipos de trasplantes: alogénicos, autólogos y de células de cordón umbilical.

La pérdida de anticuerpos frente a antígenos polisacáridos, junto con la dificultad para responder a estos antígenos por la disminución de IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub> condicionan un aumento de susceptibilidad a las bacterias encapsuladas como neumococo, *H. influenzae* tipo b (Hib) y *Neisseria meningitidis*. La incidencia de enfermedad neumocócica en estos pacientes es mucho más alta que en la población general y aumenta todavía más si hay EICH.

Se desconoce el grado de protección de las personas trasplantadas, incluso aunque estén completamente vacunadas. Por eso, se asume, a efectos prácticos, que en el niño que ha recibido un trasplante debe ser vacunado de nuevo con todas las vacunas sistemáticas. La respuesta a las vacunas es significativa a partir de los 3-6 meses del trasplante. En fechas recientes, se ha llegado a un consenso europeo, estadounidense y canadiense, que propone iniciar la revacunación a los 6 meses del trasplante.

**La vacunación frente al neumococo, Hib y meningococo** tiene una especial relevancia, dado el aumento de susceptibilidad a estas bacterias. Aunque, en general, se recomienda la inmunización con vacunas inactivadas a partir de los 6 meses del trasplante, dado el elevado riesgo de infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y, sobre todo, por neumococo en los meses siguientes al injerto, es recomendable administrar las vacunas conjugadas frente a estos agentes tan pronto como a los 3 meses, ya que las respuestas de anticuerpos no son significativamente diferentes a las que se obtienen vacunando más tarde. La respuesta frente a las vacunas neumocócicas está disminuida, más en el caso de la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos (VNP23) que en el de las vacunas conjugadas. Se ha demostrado que después de tres dosis de vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) más del 80% de los sujetos alcanzan títulos protectores, aunque no se sabe si el dintel de protección tiene el mismo significado en estos niños que en niños sanos. La inmunización frente a neumococo en los niños con TPH se hace con esquemas mixtos, utilizando las vacunas conjugadas y la VNP23 esta última a partir de los 2 años de edad (Tabla 1),

La respuesta a los **toxoides diftéricos y tetánicos**, aunque disminuida con respecto a la de los pacientes sanos, alcanza una magnitud protectora en muchos receptores de un TPH. La respuesta a **tosferina** es inferior cuando se utiliza la Tdpa que la DTPa, posiblemente por la menor carga antigénica de aquélla. Aunque la DTPa no está indicada en niños mayores de 7 años, es probable que en los niños con TPH ésta sea la idónea para vacunar frente a difteria, tétanos y tosferina.

La morbimortalidad de la **gripe** en los pacientes con TPH es muy elevada, especialmente si la infección ocurre en el periodo de neutropenia, alcanzando hasta un 10-15% de letalidad sin tratamiento antiviral. Aunque la respuesta a la vacuna está disminuida en los pacientes con TPH, en una proporción significativa de ellos se obtienen respuestas protectoras. Incluso en algunos niños con respuestas de anticuerpos ausentes puede demostrarse respuesta celular. Por tanto, se recomienda la vacunación antigripal anualmente después del trasplante, generalmente a partir de los 6 meses (4 meses si hay epidemia gripal), con vacunas inactivadas.

No hay ninguna experiencia sobre la vacunación frente al **papilomavirus humano**, pero dada la seguridad de las vacunas frente a este virus y la elevada prevalencia de cánceres anogenitales en las personas inmunodeprimidas que se infectan por los serotipos considerados de alto riesgo, es recomendable vacunar a todos los receptores de TPH.

La vacuna triple vírica (**sarampión-rubeola-parotiditis**) no debe administrarse hasta que hayan transcurrido, al menos, 18-24 meses desde el trasplante, siempre y cuando no exista EICH y el niño no esté recibiendo tratamiento inmunosupresor.

La vacuna frente a la **varicela** puede administrarse en pacientes sometidos a TPH, a partir de los 24 meses, con 2 dosis y siempre que se cumplan las siguientes condiciones: no estar recibiendo tratamiento inmunosupresor; no recibir tratamiento con inmunoglobulinas y si las ha recibido, que hayan pasado de 8 a 11 meses; no recibir fármacos antiherpes; no padecer reacción injerto contra huésped; y tener un número de linfocitos T que sea igual o mayor de 200/mm<sup>3</sup>.

Aunque la vacunación del donante puede mejorar en algún grado la inmunidad postrasplante del receptor (inmunidad de adopción), la vacunación de aquél, fuera de las vacunas indicadas según su edad, no se recomienda, de forma rutinaria, por razones logísticas y éticas (no se busca el beneficio del propio vacunado).

Por último, dada la variabilidad de la respuesta vacunal en los TPH, se recomienda, siempre que sea posible, realizar serologías después de la vacunación.

### **Recomendaciones para la vacunación de niños con TPH.**

<b>Vacuna</b>	<b>Tiempo post-trasplante para iniciar la vacunación</b>	<b>Número de dosis<sup>a</sup></b>
Neumocócica conjugada 13 valente (VNC13)	3-6 meses	3 o 4 <sup>b</sup>
Gripe inactivada	4-6 meses	1 o 2 <sup>c</sup>
Difteria, tétanos, tosferina <sup>d</sup>	6 meses	3 o 4
Vacuna conjugada Hib	3-6 meses	3 o 4
Polio inactivada	6 meses	3 o 4
Hepatitis B	6 meses	3
Meningococo <sup>e</sup>	6 meses	2
Papilomavirus humano	6 meses	3
Hepatitis A	6 meses	2
Sarampión, rubeola, parotiditis <sup>f</sup>	24 meses	2
Varicela <sup>g</sup>	24 meses	2

<sup>(a)</sup> El intervalo entre las dosis debe ser, al menos, de 2 meses. El número definitivo de dosis depende de la edad del niño.

<sup>(b)</sup> Se administran en niños y adultos, independientemente de la edad, 3 dosis de vacuna neumocócica conjugada 13 valente y una 4.<sup>a</sup> dosis en forma de vacuna neumocócica de 23 polisacáridos. Para pacientes con EICH crónica que responden mal a la vacuna de 23 polisacáridos, la 4.<sup>a</sup> dosis puede ser de la vacuna neumocócica conjugada 13 valente.

<sup>(c)</sup> 2 dosis (cada año o solo el primer año que se vacune) en niños menores de 9 años. Una dosis anual en los mayores de esta edad. La vacuna se recomienda durante toda la vida.

<sup>(d)</sup> En mayores de 7 años la DTPa podría ser más idónea según las Guías de Consenso, aunque también puede administrarse la Tdpa en los niños mayores de 7 años.

<sup>(e)</sup> Se utilizarán las pautas vacunales de pacientes asplénicos

<sup>(f)</sup> Siempre y cuando no exista enfermedad injerto contra huésped.

<sup>(g)</sup> Si el niño no está sometido a ninguna terapia inmunosupresora, tiene, al menos, 200 linfocitos T/mm<sup>3</sup>, y no está recibiendo inmunoglobulinas intravenosas o fármacos antivirales antiherpes.

### Bibliografía recomendada

1. Abzug MJ. Vaccination in the immunocompromised child. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 233-6.
2. American Academy of Pediatrics. Policy Statement—Recommendations for the Prevention of *Streptococcus pneumoniae* Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010; 126: 186-90.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000; 49 (No.RR-10): 1-127. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4910a1.htm>
4. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1392-401.
5. Guérin-EI Khourouj V, Duchamp M, Krivine A, Pédrón B, Ouachée-Chardin M, Yakouben K, et al. Cellular and humoral immunity elicited by influenza vaccines in pediatric hematopoietic-stem cell transplantation. *Human Immunobiol* 2012; 73: 884-90.
6. Johnston BL, Conly JM. Immunization for bone marrow transplant recipients. *Can J Infect Dis* 2002; 13: 353-57. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2094895/pdf/JID13353.pdf>
7. Kumar D, Chen MH, Welsh B, Siegal D, Cobos I, Messner AH, et al. A Randomized, double-blind trial of pneumococcal vaccination in adult allogeneic stem cell transplant donors and recipients. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1576-82
8. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, McGeer A; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41: 743-7.
9. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccines responses. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 493-504. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775097/>
10. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 93-9.

11. Ljunman P, Engelhard D, De la Cámara R, Einsele H, Locasciulli A, Martino R, *et al.* Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35: 737-46. Disponible en: <http://www.nature.com/bmt/journal/v35/n8/full/1704870a.html>
12. Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, Schubert R, Gruhn B, Strauss G, *et al.* Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogenic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109: 2322-6.
13. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkpwski L, Bristol T, Proudfoot K, *et al.* The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs non immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 214-24.
14. Miller MA, Rathore MH. Immunization in special populations. *Adv Pediatr* 2012; 59: 95-136.
15. Patel SR, Chisholm JC, Heath PT. Vaccinations in children treated with standard-dose cancer therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 169-86.
16. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, *et al.* Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, *Haemophilus influenzae* type B, meningococcus C and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 624-34. Disponible en: <http://cid.oxfordjournals.org/content/44/5/625.full.pdf+html?sid=772884f...>
17. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, *et al.* 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2013; 58: e44-100.
18. Shetty AK, Winter MA. Immunization of Children Receiving Immunosuppressive Therapy for Cancer or Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Ochsner J.* 2012; 12: 228-43.
19. Storek J, Dawson MA, Lim LCL, Burman BE, Stevens-Ayers T, Viganego F, *et al.* Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33: 337-46. Disponible en: <http://www.nature.com/bmt/journal/v33/n3/full/1704336a.html>
20. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, *et al.* Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 1143-238. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3103296/>

21. Wilck MB and Baden LR. Vaccination after stem cell transplant. A review of recent developments and implications for current practice. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 399-408.

## **VACUNACIÓN DE NIÑOS CON TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS (TOS)**

### **Fundamentos de la vacunación en pacientes con trasplante de órganos sólidos**

La inmunodepresión secundaria al uso de medicación inmunosupresora en los trasplantes de órganos sólidos para evitar el rechazo del injerto, da lugar a respuestas vacunales sub-óptimas. Durante el periodo postrasplante, una proporción substancial de los niños sufre una pérdida de los anticuerpos inducidos por la inmunización antes del trasplante, y en muchos de ellos los niveles caen por debajo del dintel considerado protector. Por esta razón, y aunque en algunos pacientes candidatos a un TOS la respuesta a las vacunas está disminuida, dependiendo del tipo y grado de enfermedad, la vacunación debe hacerse antes del trasplante. Además, ha de llevarse a cabo lo más pronto posible, antes de que la enfermedad de base progrese y la respuesta inmune se deteriore.

Las vacunas inactivadas son seguras en las personas trasplantadas y, aunque su respuesta a la vacuna esté disminuida, una proporción de los receptores alcanzan títulos protectores.

Por el contrario, las vacunas de microorganismos vivos atenuados están, en general, contraindicadas en el periodo post-trasplante, y deberían evitarse en el mes previo al mismo. No obstante, algunos estudios recientes en los que se ha vacunado a niños con la vacuna frente a la varicela de virus vivos atenuados, una vez superado el periodo agudo post-trasplante, durante la época de mínima inmunosupresión, obtienen respuestas inmunes humorales y celulares entre el 70%-85% de los pacientes, con una incidencia de efectos secundarios similares a los de los niños sanos.

No hay ninguna evidencia de que la administración de vacunas aumente el riesgo de rechazo del injerto.

Como en todos los pacientes inmunodeprimidos, es esencial la vacunación de los convivientes familiares y del personal sanitario que cuida a estos pacientes.

### **Gripe**

La infección por el virus de la gripe en las personas que han recibido un TOS produce complicaciones graves como neumonía e incremento de la morbimortalidad, así como de las hospitalizaciones. Además, la gripe aumenta el riesgo de rechazo, probablemente por activación del sistema inmune, sobre todo en los pacientes con trasplante de pulmón.

No hay mucha información sobre la inmunogenicidad de la vacuna de la gripe en niños con un TOS. En los adultos los datos son dispares, y mientras en algunos estudios las tasas de seroprotección son superiores al 90%, similares a las de las personas sanas, en otros son muy inferiores a esta cifra. La inmunogenicidad es menor en los trasplantes pulmonares en los que las tasas de seroconversión pueden ser inferiores al 20%. Por el contrario, en los trasplantes de riñón las tasas de seroconversión son similares a las de la población general.

En cualquier caso, dada la seguridad de estas vacunas en los pacientes trasplantados y su beneficio potencial, la vacunación anual frente a la gripe está indicada tanto en los candidatos a un TOS como en las personas que ya han recibido el injerto. En este último caso suele administrarse a partir de 3-6 meses después del trasplante. Sin embargo, en caso de riesgo de adquirir la enfermedad en la estación gripal, la vacunación puede llevarse a cabo antes de este plazo, ya que se obtienen respuestas protectoras en un porcentaje significativo de personas.

### **Hepatitis B**

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) tiene un curso mucho más rápido y grave en los pacientes con TOS que en las personas inmunocompetentes. Con frecuencia, la infección evoluciona hacia una enfermedad hepática terminal.

La inmunogenicidad de las vacunas frente a la hepatitis B en personas candidatas a un trasplante de hígado es menor que en la población general, sobre todo en los pacientes con cirrosis avanzada, en los que menos de un 50% seroconvierte tras la vacunación. Doblando las dosis del antígeno, pueden obtenerse mayores tasas de seroconversión.

Después del trasplante, la inmunogenicidad de la vacuna disminuye todavía más, con tasas de seroconversión inferiores al 25%. Además, se produce un rápido descenso de los títulos de anticuerpos. Las dosis de refuerzo también producen respuestas subóptimas.

Todo lo anterior enfatiza la importancia de completar las vacunaciones antes del trasplante, utilizando, si es necesario, esquemas acelerados. En general, se recomienda la pauta habitual de 0, 1 y 6 meses, pero si hay dudas de que esta pauta pueda llevarse a cabo por la inminencia del trasplante, pueden utilizarse diferentes pautas aceleradas: 0, 7 y 21 días; 0,10, 21 días; y de 0, 1 y 2 meses, aunque otras diferentes son también posibles. Estos

esquemas son menos inmunógenos que la pauta de 0, 1 y 6 meses, pero en un porcentaje significativo de sujetos se alcanzan títulos seroprotectores. Una dosis de vacuna a los 6 meses del trasplante puede ayudar a mantener el título protector de anticuerpos.

Entre 1 y 3 meses después de completar la vacunación, se recomienda determinar título de anticuerpos (anti-HBs) para determinar la respuesta inmune del sujeto y valorar la necesidad de dosis adicionales de vacuna.

### **Hepatitis A**

La vacuna de la hepatitis A está indicada en todos los pacientes susceptibles con enfermedad hepática crónica o terminal, dado que tienen un riesgo muy alto de fallo hepático fulminante si se infectan por este virus. También está indicada en los candidatos a otros trasplantes de órgano sólidos.

La vacunación se lleva a cabo con dos dosis de vacuna separadas por un intervalo de 6-12 meses. La inmunogenicidad es mucho menor en la cirrosis descompensada. En los niños, con enfermedad hepática crónica la respuesta parece ser mejor que en los adultos, de manera que casi un 90% de ellos adquiere títulos protectores ( $\geq 20$  mIU/ml). Esta diferencia se debe, quizás, a la diferente naturaleza de las enfermedades que causan hepatopatía terminal en niños y adultos.

No hay experiencia de vacunación frente a la hepatitis A con esquemas acelerados, pero en cualquier caso es aconsejable que el paciente que espera un trasplante de órgano sólido reciba las dos dosis de la vacuna con un intervalo menor de 6 meses si se prevé que el trasplante tenga lugar en un periodo de tiempo menor.

La respuesta a la vacuna una vez realizado el trasplante es menor que en el periodo pre-trasplante. Entre 1 y 3 meses después de la vacunación, se recomienda verificar el estado de seroprotección para administrar dosis de recuerdo si fuera necesario.

### **Virus del papiloma humano (VPH)**

Los pacientes inmunodeprimidos que se infectan por los VPH oncogénicos tienen un riesgo mucho más elevado (entre 20 y 100 veces más) de padecer cáncer cervical y anogenital que la población general. Por tanto, aunque no hay estudios de inmunogenicidad en esta población, y dado que no son vacunas de virus vivos, se recomienda que estos pacientes

sean inmunizados con vacuna frente al VPH en niñas y niños de 9 o más años de edad. Preferiblemente, la vacunación se debería realizar antes del trasplante, pero si no fuera posible puede hacerse en el periodo pos-trasplante. No se sabe, si como sucede con otras vacunas, es necesario, por la posible pérdida de anticuerpos, administrar dosis de refuerzo.

### **Vacunación frente a neumococo**

La incidencia de enfermedad neumocócica invasora en personas que reciben un trasplante de órgano sólido se incrementa más de 10 veces con respecto a la población general, y la incidencia de enfermedad neumocócica no invasora es todavía más elevada. La vacunación frente a esta bacteria está, pues, fuertemente recomendada en esta población, de forma preferible antes del trasplante. Tanto las vacunas neumocócica conjugadas como la de 23 polisacáridos (VN23) son menos inmunógenas en los candidatos a trasplantes que en la población general, aunque una proporción notable de sujetos muestra un aumento significativo de anticuerpos tras la vacunación. Sorprendentemente, en adultos las respuestas a la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) y la VNP23 no parecen ser muy diferentes. Esto puede deberse a que los tratamientos inmunosupresores de los TOS deprimen la proliferación de los linfocitos T mediada por la interleukina-2, lo que podría alterar la respuestas a antígenos T dependientes como es el caso de las vacunas de polisacáridos conjugados.

Como sucede con otras vacunas, los títulos de anticuerpos frente a neumococo disminuyen de forma marcada en los 3 años siguientes al trasplante.

Por todo lo anterior, se recomienda la vacunación frente a neumococo utilizando pautas mixtas de vacunación (Tabla 1) .

### **Recomendaciones para la inmunización de niños con trasplantes de órganos sólidos**

#### **1. Periodo pretrasplante**

- a. Cuando una persona es considerada candidata a un TOS se debería verificar su estado de vacunación. En ese momento, se recomienda elaborar un plan de vacunaciones, que se irá evaluando en cada visita.
  
- b. Si por la urgencia del caso no hay tiempo para poner al día los calendarios según las pautas vigentes, se recurrirá a esquemas acelerados.

- c. Las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas dentro del mes previo al trasplante.
- d. La vacuna triple vírica puede administrarse tan pronto como a los 6 meses de edad en los lactantes candidatos a trasplante. Si se prevé que el trasplante se lleve a cabo en un corto periodo de tiempo, la segunda dosis puede administrarse una vez transcurrido un mes desde la primera. Si el niño cumple 12 meses de edad y no se ha efectuado el trasplante, debería recibir dos dosis de triple vírica separadas por un intervalo mínimo de 8 semanas, siguiendo las normas generales de inmunización.
- e. Están indicadas la vacunación de hepatitis B y hepatitis A, que deberá llevarse a cabo tan pronto como se haga el diagnóstico de enfermedad crónica hepática. Después de la vacunación, se recomienda determinar los títulos de anticuerpos anti-HBs; si son < 10 mIU/ml, se administra una nueva serie de tres dosis con el doble de antígeno vacunal en cada dosis (< 1 año: 10 microgramos; 1-20 años: 20 microgramos; > 20 años: 40 microgramos).
- f. La vacunación frente a neumococo se llevará a cabo con esquemas mixtos.

## **2. Periodo postrasplante**

- a. Las vacunas de microorganismos vivos (varicela, sarampión, rubeola, parotiditis, vacuna oral frente a la fiebre tifoidea y fiebre amarilla) están contraindicadas.
- b. Las vacunas que no son de microorganismos vivos son seguras, aunque cabe esperar una menor respuesta inmune. En general los calendarios vacunales pueden continuarse a partir de los 6 meses del trasplante, cuando el estado inmunitario es estable.
- c. Aunque la vacunación frente a la polio esté al día, es recomendable que todos los pacientes reciban una dosis de refuerzo de VPI a partir de los 6 meses después del trasplante.
- d. Aunque la vacunación frente a difteria, tétanos y tosferina esté al día, es recomendable administrar una dosis de refuerzo con las vacunas DTPa o dTpa,

dependiendo de la edad del niño, a partir de los 6 meses después del trasplante. Posteriormente, se administrarán dosis de refuerzo cada 10 años.

- e. Se recomienda una dosis de hepatitis B, a partir de los 6 meses del trasplante, aunque el niño esté bien vacunado.
- f. Debe realizarse la vacunación anual frente a la gripe según la edad del niño.
- g. Está indicada la vacunación frente a neumococo, si no se ha realizado antes del trasplante, utilizando esquemas combinados (Tabla 1).
- h. Se recomienda, cuando sea posible, realizar serologías periódicas para verificar la inmunogenicidad de las vacunas. En el caso de la hepatitis B y de la hepatitis A, la determinación de anticuerpos se hace cada 1-2 años.

#### **Bibliografía recomendada**

1. Abuali MM, Arnon R, Posada R. An update on immunizations before and after transplantation in the pediatric solid organ transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 700-77.
2. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant* 2008; 8: 9-14.
3. Campbell AL, Harold BC. Immunization of pediatric solid-organ transplantation candidates: immunizations in transplant candidates. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 652-61.
4. Chow J, Golan Y. Vaccination of solid-organ transplantation candidates. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1550-6.
5. Cordero E, Manuel O. Influenza Vaccination in solid-organ transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant* 2012; 17: 601-8.
6. Danzinger-Isakov L, Kumar D, and the AST infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: S258-S262.
7. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 357-364.

8. Eckerie I, Rosenberg KD, Zwahlen M, Junghanss T. Serologic vaccination response after solid organ transplantation: a systematic review. *PLOS ONE* 2013; 8: e56974;
9. Gangappa S, Kokko K, Carlson LM, Gourley T, Newell KEA, Pearson TC, et al. Immune responsiveness and protective immunity after transplantation. *Transplant Int* 2008; 21: 293-303.
10. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Green K, Prasad GVR, Siegal D, et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients -10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant* 2007; 7: 1209-1214.
11. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Immunization in transplantation: review of the recent literature. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 543-8.
12. Stark K, Günter M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet* 2002; 359: 957-65.
13. Urschel S, Cremer S, Birnbaum J, DallaPoza R, Fuchs A, Jäger G, et al. Lack of serologic immunity against vaccine-preventable diseases in children after thoracic transplantation. *Transplant Int* 2010; 23: 619–627.
14. Memoli MJ, Athota R, Reed S, Czajkpwski L, Bristol T, Proudfoot, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs non immunocompromised hosts. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 214-24.
15. Miller MA, Rathore MH. Immunization in special populations. *Adv Pediatr* 2012; 59: 95-136.

## **VACUNACIÓN DE NIÑOS EN TRATAMIENTO CON CORTICOIDES**

El grado de inmunosupresión inducido por un tratamiento de mantenimiento con corticoides va a depender de la dosis y de la duración empleadas, de la vía de administración, así como de la enfermedad de base y los efectos adicionales de otros inmunosupresores asociados.

Existen unos supuestos terapéuticos, universalmente aceptados por la mayoría de las guías, en los cuales se deben evitar las vacunas de virus atenuados hasta pasados al menos de 1 a 3 meses del fin del tratamiento, por motivos de seguridad y de inmunogenicidad/eficacia clínica.

Esos supuestos en los que se consideran que las dosis son realmente inmunosupresoras, son las siguientes dosis (de prednisona; o dosis equivalente para resto de fármacos corticoideos):

- $\geq 2$  mg/kg/día durante  $\geq 14$  días
- $\geq 1$  mg/kg/día durante  $\geq 28$  días
- En mayores de 10 kg:  $\geq 20$  mg/día durante  $\geq 14$  días

En adultos, en tratamiento corticoideo de más de 60 mg/día durante al menos 1 semana, se retrasa, al menos, 3 meses la administración de vacunas atenuadas, aunque algunas guías, como la australiana, lo rebajan a 1 mes.

Las vacunas inactivadas, aunque son seguras en estos casos, en la mayoría de las ocasiones van a inducir una menor respuesta inmunológica, por lo que, en caso de ser posible, se pospondrá la vacunación un mes después de la finalización del tratamiento corticoideo. Es deseable si es posible no administrarlas en el mes previo antes de comenzar el mismo.

En caso de pautas inmunosupresoras muy prolongadas, a pesar de generar una menor respuesta inmunitaria, se recomienda la administración de las vacunas inactivadas del calendario oficial, así como la vacunación antineumocócica siguiendo pautas mixtas (Tabla 1) y antigripal anual. Aquellas vacunas que hayan sido administradas durante estos tratamientos, se recomienda su nueva administración, idealmente 3 meses después de finalizar dicha pauta.

Los niños con síndrome adrenogenital o que reciben dosis fisiológicas sustitutivas, así como los que reciben corticoides inhalados, tópicos o locales (ej. intraarticulares, oculares, etc.) o sistémicos a días alternos con preparados de vida media corta, pueden recibir vacunas, tanto atenuadas como inactivadas sin problemas. Sin embargo, si existe evidencia clínica o analítica de inmunosupresión sistémica, se recomienda no vacunar hasta pasado al menos un mes de la interrupción del tratamiento corticoideo.

### **Bibliografía recomendada**

1. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical Circumstances. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds.). Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 111-214.
2. CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011; 60(RR02): 1-64. Disponible en <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>
3. Australian Immunisation Handbook. 10th Edition, 2013 (NHMRC). Groups with special vaccination requirements. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3>
4. Canadian Immunization Guide 2013. Evergreen Edition: Vaccination of specific populations. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php>
5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58: e44–e100.

## VACUNACIÓN EN NIÑOS EN TRATAMIENTO CON FARMACOS BIOLÓGICOS Y MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

### Introducción

Se incluyen en este grupo de fármacos los siguientes:

- **Fármacos modificadores de la enfermedad (FME):** metotrexate, ciclosporina, azatioprina, neflunomida, sulfasalazina, ciclofosfamida, etc.

- **Fármacos biológicos:** anti-IL-1 (anakinra, canakinumab), anti-IL-6 (tocilizumab), anti IL-12 y anti IL-23 (ustekinumab), anti-TNF alfa (etanercept, infliximab, adalidumab, certolizumab pegol, golimumab, etc.), inhibidores de los linfocitos B (rituximab, bilimumab).

La inmunosupresión secundaria a anticuerpos monoclonales (especialmente anti-TNF) aún es poco conocida, pero podría ser importante en determinadas situaciones. Ni los FME convencionales, como metotrexate o azatioprina, ni los anti-TNF parecen tener un impacto relevante en la respuesta a las vacunas, mientras que, datos preliminares muestran que abatacept y rituximab podrían inducir una menor respuesta inmunológica.

Estos tratamientos tienen su mayor impacto en la inmunidad celular, aunque también puede verse afectada la producción de anticuerpos. Algunos estudios han demostrado una respuesta inmune alterada frente a vacunas inactivadas en pacientes que reciben inmunosupresores durante largos periodos de tiempo, pero los títulos que se consiguen suelen ser suficientes para proteger a la mayoría de los individuos, de ahí su recomendación. Las vacunas mejor estudiadas en este tipo de pacientes son las antineumocócicas, las antigripales y las antihepatitis B.

Las vacunas inactivadas frente a la gripe son seguras y efectivas en personas con enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedades reumáticas, aunque su inmunogenicidad puede disminuir cuando el paciente está siendo tratado con fármacos anti-TNF $\alpha$  o con rituximab. Sin embargo, el tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina no merma de forma significativa la inmunogenicidad de las vacunas inactivadas frente a la gripe. El comportamiento de otras vacunas es similar, y una proporción elevada de sujetos en tratamiento con estos fármacos alcanza títulos protectores. El tocilizumab y los anticuerpos contra el receptor de la IL-6, utilizados para el tratamiento de la artritis reumatoide, tampoco

disminuyen de forma marcada la inmunogenicidad de las vacunas inactivadas frente a la gripe.

La seguridad y eficacia de las vacunas vivas atenuadas administradas al mismo tiempo que los inmunomoduladores recombinantes o anticuerpos monoclonales frente a linfocitos B (rituximab) no se conoce bien, recomendándose, hasta que existan más datos, su no utilización en pacientes durante estos tratamientos. El uso de vacunas atenuadas en pacientes con dosis bajas de metotrexate ( $\leq 0,4$  mg/kg/semana,) de azatioprina ( $\leq 3$ mg/kg/día) o de mercaptopurina ( $\leq 1,5$  mg/kg/día) sí parece ser segura, existiendo mayor experiencia con triple vírica.

Siempre que sea posible deben administrarse todas las vacunas del calendario de vacunación a cualquier sujeto antes de iniciar un tratamiento inmunosupresor, incluyendo neumococo y atenuadas entre otras.

Los tratamientos con inmunosupresores o con inmunomoduladores biológicos están asociados con un riesgo de reactivación de hepatitis B en portadores crónicos y con cuadros graves de varicela en personas seronegativas que se infecten durante el tratamiento.

Antes del inicio de estos tratamientos (idealmente, lo antes posible tras el diagnóstico de la enfermedad autoinmune o inflamatoria en la que pueden ser usados) se debe:

- Descartar el estado de portador crónico de hepatitis B, tratar adecuadamente a los portadores crónicos, y completar la vacunación o revacunar frente a hepatitis B a los que no sean inmunes.
- Detectar a los niños mayores de 9 meses seronegativos para varicela y aplicarles una pauta completa de vacunación (dos dosis separadas al menos 4 semanas), siendo la segunda dosis administrada, al menos, 4 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor.

Se recomienda la vacunación frente a la hepatitis A en aquellos pacientes con fármacos hepatotóxicos, sobre todo metotrexate o tocilizumab, ya que tienen riesgo de hepatitis A fulminante. Existen datos favorables de inmunogenicidad en pacientes con estos inmunosupresores vacunados con 2 dosis (0, 6 meses).

Se recomienda la vacunación frente a VPH en niños y niñas con tratamiento

inmunosupresor desde los 9 años de edad con 3 dosis.

Se recomienda consultar con el médico especialista del paciente si se encuentra con un brote o su enfermedad está mal controlada. En algunos casos, podría ser más apropiado retrasar la administración de las vacunas hasta que se consiga un mejor control de la enfermedad.

### **PACIENTES CON ENFERMEDADES INFLAMATORIAS CRÓNICAS Y ENFERMEDADES REUMÁTICAS CON TERAPIA INMUNOSUPRESORA**

En estos pacientes se deberían seguir las recomendaciones generales aplicables a los pacientes inmunodeprimidos. Pueden recibir las vacunas inactivadas, incluyendo la vacunación anual frente a la gripe, y se deberían evitar las vacunas vivas. No obstante, algunas guías recomiendan la administración de la vacuna de la varicela si el niño es susceptible y solo tiene inmunosupresión leve. Se recomienda llevar a cabo la vacunación frente al neumococo con esquemas mixtos secuenciales (Tabla 1). Ninguna vacunación que esté indicada debe retrasarse o suspenderse por el temor a desencadenar un brote de la enfermedad, ya que varios estudios han comprobado que este hecho no se produce.

Para una mejor respuesta inmune, las vacunas inactivadas deberían aplicarse, al menos, 2 semanas antes del inicio del tratamiento, o a partir de los 3 meses después de finalizar el tratamiento con alguno de estos fármacos. Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas hasta que hayan transcurrido, al menos, 3 meses de la finalización de un tratamiento (6 meses tras un tratamiento con adalimumab, certolizumab pegol, infliximab, rituximab o ustekinumab).

### **PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Deben recibir las vacunas inactivadas según calendario, haciendo especial énfasis en la vacunación antineumocócica en pauta secuencial y la antigripal anual.

En general, se recomienda determinar los títulos de las vacunas víricas atenuadas y vacunar si son insuficientes, al menos, 4-6 semanas antes de iniciar el tratamiento (incluso 12 semanas para el caso de la varicela). Se evitará su administración durante el tratamiento con corticoides a las dosis previamente expuestas, azatioprina, metotrexate o terapias

biológicas (infiximab/adalimumab) o hasta 3 meses después de la suspensión. En los niños susceptibles a la varicela, puede administrarse la vacuna frente a esta enfermedad, incluso si están recibiendo tratamiento frente a la misma, siempre y cuando no tenga ninguno de los criterios de inmunodepresión intensa referidos anteriormente.

Se recomienda especialmente la vacunación frente a la hepatitis A, dada la especial predisposición de estos pacientes a padecer problemas hepáticos derivados de su enfermedad o de la medicación.

Se debe medir la respuesta frente a la hepatitis B al mes de la última dosis, por la posibilidad de una peor respuesta, y si no existen títulos adecuados, revacunar con el doble de la dosis o con la vacuna anti-VHB con 40 mcg (Fendrix®). Si es necesario, se puede emplear la vacuna combinada VHB y VHA (Twinrix®).

### **PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ECULIZUMAB**

El eculizumab se utiliza para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna y en el síndrome hemolítico-urémico atípico. Es un anticuerpo monoclonal frente a la proteína del complemento C5, por lo que inhibe la activación de los factores terminales del complemento.

Debido a su mecanismo de acción, el eculizumab aumenta el riesgo de infección invasiva por bacterias encapsuladas: meningococo de cualquier serogrupo, *Haemophilus influenzae* tipo b y neumococo. Por tanto, se recomienda seguir las mismas pautas específicas de vacunación seguidas en pacientes con asplenia/hipoesplenia.

### **Bibliografía recomendada**

1. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical Circumstances. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds.). Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2012. p. 111-214.
2. CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2011; 60(RR02): 1-64.  
Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>
3. Australian Immunisation Handbook. 10th Edition, 2013 (NHMRC). Groups with special

vaccination requirements. Disponible en:  
<http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3>

4. Canadian Immunization Guide 2013. Evergreen Edition: Vaccination of specific populations. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php>
5. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: e44–100.
6. *Chin Med J (Engl)*. 2015 Mar 20; 128(6): 835-8. doi: 10.4103/0366-6999.152683. Effects of immunosuppressants on immune response to vaccine in inflammatory bowel disease. Cao Y, Zhao D, Xu AT, Shen J, Ran ZH.
7. Rahier JF, Moutschen M, Van Gompel A, Van Ranst M, Louis E, Segaert S, et al. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology* 2010; 49: 1815-27.
8. Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1231-8.
9. Fleurier A, Pelatan C, Willot S, Ginies JL, Breton E, Bridoux L, et al. Vaccination coverage of children with inflammatory bowel disease after an awareness campaign on the risk of infection. *Dig Liver Dis* 2015; 47: 460-4.
10. Malhi G, Rumman A, Thanabalan R, Croitoru K, Silverberg MS, Hillary Steinhart A, et al. Vaccination in Inflammatory Bowel Disease Patients: Attitudes, Knowledge, and Uptake. *J Crohns Colitis*. 2015 Apr 23. pii: jjv064
11. Westra J, van Assen S, Wilting KR, Land J, Horst G, de Haan A, Bijl M. Rituximab impairs immunoglobulin (Ig)M and IgG (subclass) responses after influenza vaccination in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178:40-7.
12. Askling HH, Rombo L, van Vollenhoven R, Hallén I, Thörner Å, Nordin M, et al. Hepatitis A vaccine for immunosuppressed patients with rheumatoid arthritis: a prospective, open-label, multi-centre study. *Travel Med Infect Dis*. 2014;12:134-42.
13. Bingham CO 3rd, Rizzo W, Kivitz A, Hassanali A, Upmanyu R, Klearman M. Humoral immune response to vaccines in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab: results of a randomised controlled trial (VISARA). *Ann Rheum Dis*. 2015;74:818-22.
14. Hua C, Barnetche 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;66:1016-26.
15. Heijstek MW, Kamphuis S, Armbrust W, Swart J, Gorter S, de Vries LD, et al. Effects of the live attenuated measles-mumps-rubella booster vaccination on disease activity in patients with juvenile idiopathic arthritis: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309:2449-56.
  16. Russell AF, Parrino J, Fisher CL Jr, Spieler W, Stek JE, Coll KE, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects on chronic/maintenance corticosteroids. *Vaccine*. 2015 May 8.
  17. Kobayashi I, Mori M, Yamaguchi K, Ito S, Iwata N, Masunaga K, et al. Pediatric Rheumatology Association of Japan recommendation for vaccination in pediatric rheumatic diseases. *Mod Rheumatol*. 2015;25:335-43.
  18. Soybilgic A, Onel KB, Utset T, Alexander K, Wagner-Weiner L. Safety and immunogenicity of the quadrivalent HPV vaccine in female Systemic Lupus Erythematosus patients aged 12 to 26 years. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2013;11:29.
  19. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, et al. Increased risk of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014;13:730-5.

## VACUNACIÓN DE LOS NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN

### Introducción

El síndrome de Down (SD) comporta una variedad de anomalías inmunológicas en los compartimentos humoral y celular. Corresponden a diversas variantes de los distintos elementos que participan en la respuesta inmunitaria, sobre todo de la específica (linfocitos, inmunoglobulinas), aunque sin la uniformidad que caracteriza a las inmunodeficiencias primarias catalogadas. Los conocimientos actuales la contemplan como una anomalía intrínseca al síndrome, siendo más improbable o marginal el efecto de una senescencia precoz del sistema inmunitario, paralela a un precoz envejecimiento. Concentran la principal responsabilidad de la elevada morbimortalidad de las personas con SD por enfermedades infecciosas, sobre todo del tracto respiratorio, especialmente durante sus primeros 5 años de vida y en edades avanzadas, cada vez más alcanzables. Otros factores inherentes o asociados al síndrome contribuyen a ello: sus frecuentes contactos con otros pacientes con discapacidad funcional neurológica en centros de educación o atención especial, la acendrada afectividad que comporta su fenotipo conductual y la frecuente coexistencia de anomalías de los aparatos cardíaco y respiratorio, tanto congénitas como adquiridas.

Las infecciones del tracto respiratorio (ITR) representan en este momento la segunda causa de muerte en niños con SD –tras las debidas a cardiopatías congénitas– y la primera de las tasas de hospitalización, recaídas y complicaciones. Otras infecciones, como las gastrointestinales, cursan a menudo con una especial intensidad, recurrencias o cronicidad. Los niños con SD hospitalizados por sepsis sufren un 30% más de mortalidad que los demás en similares condiciones.

Un buen número de estas enfermedades son inmunoprevenibles. La tolerancia general de las vacunaciones es similar a la de la población general. Su inmunogenicidad, en cambio, puede ser subóptima y menos duradera. Las respuestas inmunógenas a diferentes antígenos vacunales son dispares, probablemente debido a la heterogeneidad de las deficiencias inmunitarias propias del síndrome. La frecuente coexistencia de comorbilidades –obesidad, celiaquía, diabetes mellitus– puede contribuir a la reducción de la efectividad de ciertas vacunas, como la de la hepatitis B. Es necesario que estos conocimientos sustenten las recomendaciones más apropiadas para las personas con SD y que se reflejen en su calendario de vacunaciones.

Se comentan a continuación las que cabe considerar en niños con SD en relación a las enfermedades prevenibles mediante vacunas, advirtiendo de que algunas de ellas cuentan con insuficientes pruebas objetivas y están basadas en datos indirectos y presunciones que se estiman razonables.

### **Hepatitis B**

En los niños con SD si se produce la infección es habitual la tendencia a la cronicidad y elevada contagiosidad. Se ha atribuido a una respuesta específica humoral ineficiente, en particular de la IgG1, y a déficits funcionales de los linfocitos T y células NK. La vacunación induce en estos niños tasas de seroconversión del 93 al 100% y avala el criterio de que la población Down no debe actualmente considerarse como un grupo especial al formular las estrategias vacunales frente a la hepatitis B. Se recomienda el control serológico (anti-HBs) a los 9-12 meses de edad en los lactantes vacunados para plantear la revacunación en caso de una insuficiente respuesta humoral.

### **Sarampión, rubeola, parotiditis**

La vacuna triple vírica (SRP) induce tasas de seroconversión del 100% frente al sarampión y a la parotiditis en adultos con SD seronegativos institucionalizados. En niños y adolescentes con SD vacunados con SRP un pequeño porcentaje (9%) puede no presentar seroconversión frente a la rubeola, por lo que el control serológico sería razonable ante la posible necesidad de dosis adicionales o revacunación.

### **Neumococo**

Las infecciones del tracto respiratorio constituyen la principal causa de morbimortalidad por enfermedades infecciosas en las personas con SD. El neumococo es uno de sus principales agentes causales y les confiere una especial gravedad. Se conoce poco sobre la respuesta inmunológica de los niños con SD a estas infecciones. Investigaciones recientes relacionan la frecuente gravedad de las neumonías neumocócicas con un incremento de la respuesta del tejido pulmonar a una sobreproducción de IL-10. Por otra parte, el neumococo es un agente etiológico principal de la sepsis en niños, especialmente graves en los afectados de SD. De ahí la recomendación importante de vacunación antineumocócica sistemática de estos niños.

La vacunación frente al neumococo en estos niños induce anticuerpos protectores en un porcentaje significativamente inferior al del grupo control de niños sanos, traduciendo una respuesta menor, pero no deficiente, apoyando la recomendación de su uso en los niños con SD a la edad adecuada. Los resultados de estos trabajos evocan la necesidad de conocer mejor la inmunogenicidad de las vacunas antineumocócicas conjugadas en las personas con SD.

### **Gripe**

El *Down Syndrome Medical Interest Group* (DSMIG), entidad de referencia para los cuidados de las personas con SD, incluye su vacunación universal frente a la gripe como una recomendación *fuerte*. Las peculiaridades somáticas e inmunitarias propias del síndrome predisponen a la enfermedad y favorecen un curso grave y complicado. Se han señalado últimamente como factores agravantes un insuficiente número de células T reguladoras y la producción de altos niveles de citocinas proinflamatorias.

Los estudios disponibles sobre la vacunación antigripal en el SD muestran, comparativamente con los controles, respuestas humorales equivalentes en adultos y solo marginalmente inferiores en niños y adolescentes. En síntesis, las vacunas antigripales actualmente indicadas en niños no les proporcionan siempre los niveles de protección deseables, lo que puede acentuarse en los afectos de SD. A pesar de lo cual, la vacunación universal de los niños con SD, a partir de los 6 meses de vida, puede aportarles beneficios, aunque quizás precisen una adaptación de las pautas de vacunación actuales.

### **Hepatitis A**

El SD no comporta un riesgo incrementado de infección por el virus de la hepatitis A (VHA), a diferencia de lo comprobado para el del VHB y estos niños “no deben ser tratados como un grupo especial para las recomendaciones de la vacuna” frente al VHA.

Sin embargo, la posibilidad de una coinfección con una hepatitis B crónica, no infrecuente en los niños con SD, multiplicaría el riesgo de una forma grave o fulminante de hepatitis A. La mejor estrategia para estos niños es iniciar la vacunación sistemática frente a la hepatitis A a los 12 meses de vida.

### **Otras enfermedades inmunoprevenibles**

No se dispone de estudios sobre las **vacunaciones frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), rotavirus, varicela, meningococo y papilomavirus humano** en el SD. Algunas de ellas forman parte de todos los calendarios de vacunaciones sistemáticas infantiles, sin que la trisomía 21 represente una excepción. La experiencia muestra que se toleran bien y ni su composición ni las características inmunitarias del síndrome las contraindican e incluso apoyan su recomendación.

Las **vacunaciones frente a varicela y rotavirus** están integradas en los calendarios de vacunaciones sistemáticas de numerosos países. Algunos, como Australia y Nueva Zelanda, las recomiendan y financian para los niños con SD, al considerar que sus defectos inmunitarios y constitucionales les confieren un riesgo incrementado de gravedad clínica.

### **Conclusiones**

Las disfunciones inmunitarias de los niños con SD, asociadas a sus defectos estructurales, les condicionan una morbilidad significativamente superior a la habitual, sobre todo por infecciones respiratorias y durante los primeros 5 años de vida. La conceptualización del síndrome como una “condición de riesgo” para enfermedades inmunoprevenibles, requiere asegurarles el acceso a un calendario de vacunaciones de máximos, que abarque la indicación sistemática de vacunas consideradas de uso selectivo para la población infantil general. Es una recomendación *fuerte*, la cual, junto a la eventualidad de una respuesta subóptima a algunas vacunas, respalda la necesidad de su estricto cumplimiento y la ocasional adopción de medidas complementarias. Entre éstas merecen considerarse algunas sugeridas por estudios recientes: a) confirmación sistemática de la respuesta sérica a la vacunación frente a la hepatitis B; b) indicación de una dosis de VNP23 a partir de los 2 años de edad, tras la inmunización sistemática con VNC13 del lactante; c) potencial utilidad de una dosis adicional de vacuna anti tosferina ante una exposición a esta enfermedad, de forma individual o colectiva; d) posible interés de la administración precautoria de inmunoglobulina hiperinmune antitetánica junto a una dosis vacunal de refuerzo, en caso de sospecha de contaminación de una herida aun no inequívocamente tetanígena; y e) sustitución de las actuales vacunas antigripales de indicación infantil por vacunas adyuvadas en cuanto estén autorizadas para niños.

**Calendario de vacunaciones recomendado en niños con síndrome de Down**

VACUNAS	Edad en meses						Edad en años		
	0	2	4	6	12-15	15-18	2-3	4-6	11-12
Hepatitis B <sup>1</sup>	HB	HB	HB	HB					
DTPa		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa / Tdpa	Tdpa
Poliomielitis		VPI	VPI	VPI		VPI			
<i>H. influenzae b</i>		Hib	Hib	Hib		Hib			
Meningococo C		MenC			MenC				MenC
Neumococo <sup>3</sup>		VNC	VNC	VNC	VNC		VNP23 <sup>4</sup>		
Triple vírica					SRP		SRP		
VPH <sup>5</sup>									VPH
Rotavirus		RV (2-3d) <sup>6</sup>							
Varicela					Var		Var		
Gripe				Gripe anual					
Hepatitis A <sup>7</sup>					HA		HA		

- ❶ De acuerdo con la pauta vigente en cada país A cualquier edad, en ausencia de vacunación previa, se administrará una serie de 3 dosis (0, 1 y 6 meses). ❷ Dosis de refuerzo durante la vida adulta, siguiendo la pauta de cada país; asegurar la recepción total mínima de 5 dosis. ❸ Vacunación antineumocócica con las vacunas conjugadas desde los 2 meses hasta los 5 años de vida (en grupos de riesgo hasta los 17 años), ❹ Una dosis única de VNP23 a partir de los 2 años de vida, como mínimo 8 semanas después de la última dosis de VNC. En caso de inmunodeficiencia grave, administrar una 2.<sup>a</sup> y última dosis de VNP23 a los 5 años de la primera. En mayores de 5 años, se considerará administrar una dosis de VCN13 a quienes no la hayan recibido previamente. ❺ En niñas. ❻ 2-3 dosis según la vacuna utilizada. ❼ La 2.<sup>a</sup> dosis, a los 6-12 meses de la 1.<sup>a</sup>.

**Bibliografía recomendada**

1. Corretger Rauet JM. Vacunaciones y calendario de vacunaciones en el síndrome de Down. *Vacunas* 2012; 13: 112-7.

2. Corretger Rauet JM, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunaciones en el niño con Síndrome de Down. Rev Pediatr Aten Primaria 2014; 16: 159-67
3. Documento FCSD/DOWN ESPAÑA. Calendario de vacunaciones en personas con síndrome de Down, 2012. Rev Med Int Sindr Down 2011; 15(3): 45-47
4. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. Clin Exp Immunol 2009; 156: 189-93.
5. Wats R, Vyas H. An overview of the respiratory problems in children with Down's syndrome. Arch Dis Child 2013; 98: 812-7.
6. Garrison MM, Jeffres H, Chistakis DA. Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. J Pediatr 2005; 147: 748-52 .
7. Nisihara R, De Bem RS, Negreiros PH, Utiyama SR, Oliveira NP, Amarante H. Low hepatitis B vaccine response in children with Down syndrome from Brazil. Child Care Health Dev 2014; 40(4): 607-9.
8. Li Volti S, Mattina T, Mauro L, Blanch S, Alfuso S, Ursino A, et al. Safety and effectiveness of an acellular pertussis vaccine in subjects with Down's syndrome. Child's Nerv Syst 1996; 12: 100-2.
9. Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME, Kulk DJ, van Hoogstraten INW, van Furth AM. Frequency of lower respiratory tract infections in relation to adaptative immunity in children with Down syndrome compared to healthy siblings. Acta Paediatr 2012; 101: 862-7.
10. Broers CJ, Gemke RJ, Morré SA, Weijerman ME, van Furth AM. Increased production of interleukin-10 in children with Down syndrome upon *ex vivo* stimulation with *Streptococcus pneumoniae*. Pediatr Res 2014; 75(1-1): 109-13.
11. Kusters MA, Manders NC, de Jong BA, van Hout RW, Rijkers GT, de Vries E. Functionality of the pneumococcal antibody response in Down syndrome subjects. Vaccine 2013; 31: 6261-5.
12. Ferreira CA, Leite JC, Taniguchi A, Vieira SM, Pereira-Lima J, Reverbel da Silveira T. Immunogenicity and Safety of an Inactivated Hepatitis A Vaccine in Children with Down Syndrome. J Ped Gastroent Nutr 2004; 39: 337-40.

## VACUNACIÓN DE CONVIVIENTES DE PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS O CON PATOLOGÍAS DE BASE

### Introducción

Los pacientes inmunodeprimidos o con patologías de riesgo constituyen un grupo muy heterogéneo. Dependiendo de la enfermedad de base o del correspondiente tratamiento, pueden presentar grados variables de inmunodepresión y de susceptibilidad a la infección. Además, tales circunstancias son variables en el tiempo para un mismo paciente, lo que obliga a un abordaje dinámico y continuado de cada caso.

Los convivientes de estos pacientes tampoco son un grupo homogéneo, ya que en el entorno familiar pueden convivir personas con diferente grado de susceptibilidad y de riesgo potencial.

Los convivientes de pacientes con patologías de riesgo deben haber recibido todas las vacunas recomendadas para su edad, incluidas las vacunas atenuadas. Ninguna vacuna de las actualmente disponibles, incluidas o no en los calendarios oficiales, están contraindicadas en convivientes de pacientes de riesgo, salvo las vacunas orales frente a la poliomielitis (VPO) y *Salmonella typhi*, que sí deben evitarse en los convivientes de pacientes inmunodeprimidos.

Es también fundamental la vacunación correcta de otros contactos de los pacientes de riesgo, especialmente del personal sanitario, los compañeros y docentes en el medio escolar y en el caso de pacientes institucionalizados, tanto los cuidadores como el resto de los residentes.

No se deben perder las oportunidades de vacunar a estos contactos. Cuando deban llevarse a cabo pautas de rescate o puesta al día que incluyan 2 o más dosis de una misma vacuna, deben administrarse con el intervalo válido más corto posible con el objeto de alcanzar el nivel óptimo de protección lo antes posible.

### Recomendaciones

A continuación se muestran recomendaciones concretas que son orientativas, ya que siempre se necesita una evaluación individualizada. Las vacunas implicadas son: gripe, triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis), varicela, Tdpa (tétanos, difteria y

tosferina de baja carga antigénica), hepatitis A, hepatitis B, meningococo C y B, *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo y rotavirus.

### **Gripe**

Los pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo presentan con mayor frecuencia cuadros clínicos de gravedad y complicaciones de la enfermedad. Se recomienda la vacunación antigripal anual de todas las personas mayores de 6 meses de edad, que convivan con pacientes de riesgo, incluyendo los inmunodeprimidos.

La vacuna antigripal intranasal no está contraindicada en estas situaciones en los convivientes, pero los receptores de la vacuna deben intentar evitar, en lo posible, el contacto estrecho con personas gravemente inmunodeprimidas (p. ej., receptores de trasplantes de médula ósea que requieren aislamiento) durante 1-2 semanas después de la vacunación. La incidencia máxima de excreción del virus vacunal tiene lugar 2-3 días después de la vacunación según los estudios clínicos. En circunstancias en las que sea inevitable el contacto con personas gravemente inmunodeprimidas, el posible riesgo de transmisión del virus vacunal contra la gripe debe evaluarse frente al riesgo de adquirir y transmitir cepas salvajes del virus influenza. Se recuerda que para la EMA la edad autorizada es de 2 a 18 años y para la FDA de 2 a 49 años.

### **Triple Vírica: Sarampión, Rubeola y Parotiditis**

Se debe vacunar a todos los contactos susceptibles mayores de 12 meses de edad (o antes en caso de brotes y otras situaciones especiales). La pauta debe ser de 2 dosis, con un intervalo mínimo de 4 semanas.

### **Varicela**

Se debe vacunar a todos los contactos susceptibles mayores de 12 meses de edad (o a partir de los 9 meses en caso de brotes y otras situaciones especiales), tal y como se recomienda en todas las guías. La pauta consiste en 2 dosis, con un intervalo mínimo de 4 semanas.

Las vacunas frente a la varicela representan un riesgo casi nulo de transmisión horizontal desde los convivientes sanos vacunados a sus contactos con patología de riesgo. El vacunado frente a la varicela que presenta un exantema vacunal debe evitar el contacto con

el paciente hasta su resolución, aunque solo se ha descrito de forma excepcional la existencia de virus vacunal viable en esas lesiones.

### **Tétanos, Difteria y Tosferina**

Se recomienda la actualización de todos los convivientes, incluyendo los adolescentes y adultos.

Se recomienda la vacunación a todas las mujeres gestantes desde la semana 27 a la 36, preferentemente en la semana 31 o 32. Se puede administrar hasta el final del embarazo o incluso después del parto, si bien es menos efectivo. Si es posible, también se recomienda la estrategia del nido.

### **Hepatitis A**

Se recomienda la vacunación de contactos susceptibles mayores de 12 meses, con pauta de 2 dosis, con un intervalo mínimo de 6 meses. Se dispone de una vacuna combinada, hepatitis A y B, con una pauta de 3 dosis, para aquellos casos en que se precise la administración de las 2 vacunas.

### **Hepatitis B**

El riesgo de transmisión horizontal en el medio familiar es relativamente bajo. Aún así, se recomienda vacunar a todos los contactos susceptibles desde cualquier edad, con una pauta de 3 dosis (0, 1, 6 meses).

### ***Haemophilus influenzae b (Hib), Neumococo y Meningococo***

No es estrictamente necesario vacunar a los convivientes susceptibles, pero se puede realizar un esfuerzo especial e individualizado con aquellas personas, especialmente en edad pediátrica, que convivan con pacientes con asplenia anatómica o funcional, inmunodeficiencia congénita como el déficit de complemento y properdina.

### **Rotavirus**

Aunque esta vacuna no es estrictamente necesaria en convivientes de inmunodeprimidos, en caso de administrarse a lactantes convivientes, se debe guardar precaución, cuidando especialmente el lavado adecuado de las manos después de tener contacto con las heces del vacunado –por ejemplo, al cambiar los pañales–, durante, al menos, durante 7-10 días después de la vacunación, principalmente tras la primera dosis.

### Bibliografía recomendada

1. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS (eds.). Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2012 p. 111-214.
2. Campins-Martí M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, Goncé-Mellgren A, Bayas-Rodríguez JM, Salleras-Sanmartí L. Whooping cough in Spain. Current epidemiology, prevention and control strategies. Recommendations by the Pertussis Working Group. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 240-53.
3. CDC. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2011; 60(RR02): 1-64. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>
4. CDC. Vaccine Information for Adults. Recommended vaccines for healthcare workers. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/hcw.html>
5. Danzinger-Isakov L, Kumarb D and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transpl* 2009; 9(suppl 4): S258-62. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-6143.2009.02917.x/pdf>
6. Esposito S, Fumagalli M, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 1199-209.
7. Australian Immunisation Handbook. 10th Edition, 2013 (NHMRC). Groups with special vaccination requirements. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3>
8. Canadian Immunization Guide 2013. Evergreen Edition: Vaccination of specific populations. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php>
9. Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. 12th Edition, 2012 (CDC). <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html#chapters>
10. Yellow Book. Travelers' Health 2014 (CDC) <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/table-of-contents>

## **VACUNACIÓN EN SITUACIONES DE CATÁSTROFES NATURALES (TERREMOTOS, MAREMOTOS, INUNDACIONES, HURACANES, ....)**

Los desastres naturales (terremotos, ciclones, tsunamis, inundaciones, erupciones volcánicas, otros...) ocurren permanentemente en todo el mundo. En los últimos años han sido los causantes de la muerte de más de 3 millones de personas y han afectado de manera negativa a unas 800 millones de personas adicionales.

Sin lugar a dudas un desastre natural, afecta inmediatamente a la salud pública, por lo que la vigilancia y la epidemiología juegan un papel importante, siendo el tema de interés para esta revisión; el control de las enfermedades transmisibles, situación que amenaza con descontrolarse tras un evento de esta naturaleza.

La densidad demográfica, los desplazamientos de población, la desorganización de los servicios de salud existentes y de los programas ordinarios de salud pública, son los principales factores que inciden para un aumento de la probabilidad de la transmisión de enfermedades.

A pesar del gran impacto de estos fenómenos, hasta el momento las evaluaciones de las vigilancias epidemiológicas arrojan datos de que una respuesta con vacunación masiva no impactaría positivamente en contener enfermedades inmunoprevenibles.

Hay conceptos establecidos de qué requisitos debe tener una vacuna para que pueda ser efectiva ante un desastre y entre los que merecen destacarse: que posea comprobada eficacia, alta seguridad y baja reactogenicidad, preferiblemente se administre en pauta de dosis única, que ofrezca protección rápida y duradera en todas las edades, que haya adecuada disponibilidad para vacunar a la población en riesgo y que tenga un bajo costo, siendo este el aspecto menos importante.

Sin lugar a dudas, lo más importante es que en cualquier región, país o comunidad tengan una cobertura buena, preferiblemente elevada, de todas las vacunas rutinarias, y si hay un esquema ampliado para todas las edades, ayudará a evitar o disminuir en mayor escala la aparición de brotes de enfermedades prevenibles.

No obstante todo lo anterior, debemos ser conscientes sobre las situaciones reales que se presentan o crean el verdadero escenario tras un desastre en cuanto a las vacunas, algunas de ellas serían:

- gran presión para que las autoridades inicien vacunaciones masivas sin una evaluación epidemiológica adecuada
- incapacidad inmediata de poder hacer una buena vigilancia epidemiológica
- desconocimiento del estado de la cadena de frio y la disponibilidad de las vacunas y de material para su aplicación.
- la mayoría de los niños estarán sin sus tarjetas de vacunación a mano.
- no información veraz sobre la cobertura vacunal de la población afectada (no censo de niños menores de 5 años, ni de embarazadas, ni de ancianos).
- donación de vacunas, usualmente las menos indicadas en estos casos.

Todos los puntos anteriores y otros más que se presentan tras el fenómeno catastrófico deberán tenerse en cuenta y se deberá realizar lo más rápido posible un diagnóstico de cada uno de dichos aspectos.

Se tendrá que realizar una evaluación de las condiciones epidemiológicas de las enfermedades inmunoprevenibles antes del desastre, siempre considerando las características propias de la región o país afectado, los lineamientos de las organizaciones internacionales (OMS/OPS, CDC) y las coberturas vacunales.

Modernamente debemos tener presente que las coberturas actuales y el esquema de vacunación para niños de 5 años, han mejorado y se han ampliado de manera muy importante en la última década. Un ejemplo es que en Latinoamérica, por causa de las campañas masivas de vacunación contra sarampión y rubeola en los últimos 13 años, han permitido la desaparición del Síndrome de Rubeola Congénito, además de escasas situaciones con el sarampión (desde el 2002 no hay circulación endémica de sarampión y desde el 2009 de rubeola). La incorporación cada vez más frecuente en muchos países de programas de inmunización para adolescentes, embarazadas y ancianos han impactado positivamente en la epidemiología de estas enfermedades. Es posible que lo anterior pudiese evitar situaciones complejas de enfermedades prevenibles tras desastres naturales.

En el 2011 el Grupo SAGE de OPS, hizo una revisión de este tema y concluyó que no se disponían de las herramientas para la toma de decisiones de la manera más objetiva posible en cuanto a la vacunación, tras desastres naturales. En este sentido solo se

vislumbraba la posibilidad de uso de la vacuna contra sarampión en las edades comprendidas entre 6 meses y 14 años. Esto hizo que en el 2012 revisaran esta situación a profundidad y sugieren que la toma de decisiones deberá seguir los siguientes 3 pasos o criterios:

- 1.- Identificar y calificar el riesgo de una enfermedad inmunoprevenible
- 2.- Evaluar las vacunas y la posibilidad de uso de forma masiva
- 3.- Evaluar obstáculos y factores facilitadores existentes

Tras el análisis de estos factores mencionados, se decidirá o no la implementación de las vacunas. Siguen reiterando que las vacunaciones masivas no son obligatorias tras cada desastre natural, pero en caso de que por el marco para la toma de decisiones pueden concluir con la necesidad de realizarlas. Citan vacunas que deben priorizarse y otras a considerar para su uso bajo estas condiciones.

Además de estos 3 criterios para la toma de decisión, la OPS (el grupo SAGE) considera que si hay un fracaso en las medidas sanitarias y por ende un aumento progresivo de los casos, que pudieran terminar en brote o epidemia, también se justificaría el uso masivo de vacunas.

Las vacunas con carácter prioritario: para evitar la reintroducción del virus, serian: vacuna contra sarampión, vacuna contra rubeola, vacuna contra la polio. Vacuna contra fiebre amarilla si hay riesgo de transmisión urbana y vacunas contra tétanos (T o TD), al principio del evento.

Vacunas a considerar que no están dentro del programa de vacunación: vacuna contra el cólera, vacuna contra la fiebre tifoidea, vacunas antimeningocócicas y vacuna contra la hepatitis A.

Es importante destacar que el uso de la vacuna contra la hepatitis A para contener brotes reportados y el éxito, en algunos países, de la vacunación universal en edades pediátricas con una sola dosis, hacen a esta vacuna acercarse a las características de cumplir los criterios para poder usarse en estos casos más que otras vacunas.

En cuanto a la vacuna contra el meningococo vale la pena resaltar el advenimiento de nuevas vacunas conjugadas tetravalentes, incluyendo serotipos que antes no se disponían

además de disminuir la edad de la administración, independientemente de esto deberá siempre valorarse la situación epidemiológica del momento.

Además, dada las características de alta transmisibilidad del virus del rotavirus en condiciones normales deberá tenerse en cuenta, aunque no hay experiencia de su uso en estas emergencias y además la limitación de la edad para su administración. En las Américas la mayoría de los países usan rutinariamente esta vacuna por lo que es vital siempre mantener altas coberturas de todas las vacunas del esquema público a todas las edades.

Por último, si la función administrativa es adecuada, se puede aprovechar el momento para continuar los programas rutinarios mediante la vacunación de los grupos de edad apropiados, medida con la que ayuda a dar respuestas a las presiones sociales.

**Recomendaciones de la Unidad de Inmunización Integral de la Familia de la OPS/OMS, Departamento de Salud Familiar, Género y Línea de Vida (IM/FGL)**

- 1) Asegurar que todas las personas desplazadas y/o personas en albergues (adultos y niños), incluyendo a los trabajadores de salud de los albergues, así como a los socorristas humanitarios internacionales (trabajadores de organizaciones internacionales, miembros de iglesias filantrópicas) estén vacunados contra sarampión/rubéola y polio.
- 2) Intentar mantener la vacunación de rutina con el esquema básico, ya que una reducción de coberturas en el medio plazo podría resultar en un resurgimiento de enfermedades prevenibles por vacunación que ya habían sido controladas y/o erradicadas, tales como el sarampión, la rubéola, la polio, la tosferina, la difteria y el tétanos.
- 3) Evaluar los daños en la cadena de frío y la pérdida de biológicos y consumibles (jeringas).
- 4) Implementar el uso temporal de cajas frías para asegurar que se conserven las vacunas en las áreas afectadas, así como su distribución, siempre que haya hielo disponible.
- 5) Usar refrigeradores fotovoltaicos para el almacenamiento de vacunas y la producción de hielo, garantizando que haya baterías suficientes.

6) Iniciar la recuperación de la cadena de frío (compra de refrigeradores, termómetros, termostatos).

7) Si la cadena de frío lo permite, reponer las vacunas incluidas en los esquemas nacionales de vacunación inmediatamente.

### **Bibliografía recomendada**

1- Recomendación de vacunas en situaciones de desastres.

[http://www.disasterinfo.net/desplazados/documentos/escuelasaludable/18aiepivacunacion.htm#\\_ftn14](http://www.disasterinfo.net/desplazados/documentos/escuelasaludable/18aiepivacunacion.htm#_ftn14)

2- Guía de Vigilancia epidemiológica en emergencias y desastres. Elaborado por el Ministerio de Salud Subsecretaría de Salud Pública División de Planificación Sanitaria Departamento de Epidemiología. Santiago de Chile, Diciembre 2010

3- Impacto de los desastres en la Salud pública. Noji, Eric K., ed. Impacto de los desastres en la salud pública Bogotá, Colombia: Organización Panamericana de la Salud, 2000 .

4- Los desastres naturales y la protección de la salud. Organización Panamericana de la Salud. Los desastres naturales y la protección de la salud. Washington, D.C.: OPS, ©2000. xi, 131 p. —(Publicación Científica, 575)

5- Administración Sanitaria de Emergencia con Posterioridad a los Desastres Naturales (OPS). Publicación Científica No. 407 Organización Panamericana de la Salud Oficina sanitaria Panamericana, oficina regional de la Organización Mundial de la Salud

6- Public health issues in disasters. Eric K. Noji, MD, MPH. Crit Care Med 2005; 33: S29 - S33

7- Grupo Técnico Asesor Sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación. XXI Reunión: “Vacunación: una responsabilidad compartida” Quito, Ecuador, 3-5 de julio de 2013

8- Vacunación en situaciones de desastre.

<http://emergency.cdc.gov/disasters/immunizations.asp>