

**Vacunas en niños inmunocomprometidos.**  
*Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica 2025.*  
*Noviembre 2025*

**Vaccines in immunocompromised pediatric patients.**  
*Consensus of Latin American Pediatric Infectious Diseases Society.*  
*November 2025*

María Elena Santolaya<sup>1,12</sup>, Fernando Bazzino<sup>2,12</sup>, María Verónica Contardo<sup>3,12</sup>, Gabriela Ensinck<sup>4,12</sup>,  
 Fabianne Carlesse<sup>5,12</sup>, Tanya Díaz Cadena<sup>6,12</sup>, Griselda Escobedo-Meléndez<sup>7,12</sup>, Dolores Freire Jijón<sup>8,12</sup>,  
 Miguel Galicchio<sup>4</sup>, Eduardo López-Medina<sup>9,12</sup>, Cecilia Piñera<sup>10</sup> y José Marcó del Pont<sup>11,12</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Centro de Investigación Clínica Avanzada (CICA), Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Hospital Británico, Sanatorio Americano. Montevideo, Uruguay.

<sup>3</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Dr. Roberto del Río, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>4</sup>Hospital de Niños Víctor J Vilela, Secretaría de salud Pública. Rosario, Argentina.

<sup>5</sup>Instituto de Oncología Pediátrica, Departamento de Pediatría, Universidad Federal de São Paulo. São Paulo, Brasil.

<sup>6</sup>Secretaría de Salud del Estado de Querétaro. Querétaro, México.

<sup>7</sup>Hospital Civil de Guadalajara, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jalisco, México.

<sup>8</sup>Hospital Solca Guayaquil, Universidad de Guayaquil. Guayaquil, Ecuador.

<sup>9</sup>Centro de Estudios en Infectología Pediátrica-CEIP: Departamento de Pediatría. Universidad del Valle y Clínica Imbanaco. Grupo Quironsalud. Cali, Colombia.

<sup>10</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

<sup>11</sup>Hospital Italiano. Buenos Aires, Argentina.

<sup>12</sup>Comité de Infecciones en Niños Inmunocomprometidos, Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE).

## Índice

	<b>Pág.</b>
Resumen / Abstract .....	650
Conceptos generales de la vacunación en niños inmunocomprometidos .....	650
Errores innatos de la inmunidad .....	655
Asplenia/hiposplenia anatómica y funcional .....	660
Cáncer .....	662
Trasplante de órganos sólidos .....	665
Trasplante de precursores hematopoyéticos .....	669
Uso de corticosteroides y otros inmunosupresores .....	672
Uso de medicamentos biológicos .....	675
Pacientes viviendo con VIH e hijos de madres VIH (+) .....	678
Niño inmunocomprometido viajero .....	680
Contactos cercanos de pacientes inmunocomprometidos .....	684

### Correspondencia a:

María Elena Santolaya De Pablo  
 msantola@uchile.cl

## Resumen

Los pacientes con alteración del sistema inmune presentan una mayor susceptibilidad a adquirir infecciones, incluidas aquellas provocadas por agentes inmunoprevenibles. Es de suma relevancia evitar retrasos en los esquemas de vacunación de los pacientes inmunocomprometidos, ponerlos al día lo antes posible, idealmente cuatro semanas antes de iniciar las distintas terapias inmunosupresoras, con estrategias basadas en el individuo, considerando en algunos casos el uso de esquemas acelerados y/o dosis adicionales, si corresponde. Las vacunas inactivadas pueden administrarse de manera segura, aunque su respuesta inmune en algunos escenarios pueda ser subóptima, la recomendación es vacunar y no posponer la aplicación de vacunas por tiempos prolongados esperando intervalos sin terapia inmunosupresora. En el caso de las vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados (VMVA), que habitualmente se encuentran contraindicadas en estos pacientes, cada vez existe más información favorable a su uso, lo que permitirá evaluar su riesgo-beneficio de manera individual, siempre evitando su uso en las fases de inmunosupresión profunda. Para organizar el esquema de vacunación, se deben considerar los intervalos de dosis, los esquemas acelerados autorizados, la coordinación con los vacunatorios, las aprobaciones vigentes dependiendo de los países y sus contraindicaciones. Es relevante educar a los equipos de salud para que se hagan activamente los reportes de efectos adversos, de manera de proveer una vacunación segura optimizando los resultados de immunogenicidad. El objetivo de este documento es orientar a los equipos clínicos que atienden pacientes pediátricos con distintos tipos de compromiso del sistema inmune, para mantener al día los esquemas de vacunación, con un enfoque personalizado.

*Palabras clave:* vacunas; inmunización; pediatría; inmunocomprometidos.

## Abstract

Patients with compromised immune systems are more susceptible to infections, including those caused by vaccine-preventable agents. It is extremely important to avoid delays in the vaccination schedules of immunocompromised patients and update them as soon as possible, ideally four weeks before starting immunosuppressive therapies. This approach is tailored to the individual patient, and in some cases, considers the use of accelerated schedules and/or additional doses, if appropriate. Inactivated vaccines can be safely administered, even if their immune response may be suboptimal in some settings. The recommendation is to vaccinate and not postpone vaccination for prolonged periods, waiting for intervals without immunosuppressive therapy. In the case of live attenuated vaccines, which are usually contraindicated in these patients, there is increasing information favorable to their use, which will allow for an individual risk-benefit assessment, always avoiding their use in phases of deep immunosuppression. To organize the vaccination schedule, dose intervals, authorized accelerated schedules, coordination with vaccination centers, current approvals depending on the country, and contraindications must be considered. It is important to educate healthcare teams to actively report adverse effects, ensuring safe vaccination while optimizing immunogenicity results. The objective of this document is to guide clinical teams caring for pediatric patients with different types of immune system compromise to keep vaccination schedules up-to-date, with a personalized approach.

*Keywords:* vaccines, immunization; pediatrics; immunocompromised.

## Conceptos generales de la vacunación en niños inmunocomprometidos

Maria Elena Santolaya

### Consideraciones generales

Los pacientes con alteración del sistema inmune presentan una mayor susceptibilidad a adquirir infecciones, incluidas aquellas provocadas por agentes inmunoprevenibles. Por esta razón, diversas guías enfatizan la importancia de tener al día el esquema establecido en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) respectivo y complementarlo con una evaluación personalizada de cada caso y de sus contactos cercanos. Para esto, es fundamental que durante los controles del paciente se revise el cumplimiento del correspondiente calendario de vacunación, con tres objetivos: evitar retrasos, administrar

las vacunas antes de iniciar la inmunosupresión -si eso es posible- y no suspender las vacunas por temor a rechazo de órganos o exacerbación de enfermedades de base. La evidencia actual ha demostrado que es preferible la protección parcial *versus* la ausencia de protección, por lo que se debe aclarar la percepción errada de subestimar los beneficios de las vacunas aun cuando son administradas durante estados de inmunosupresión.

Existen pocos estudios con evidencia de eficacia y seguridad para los distintos grupos de niños inmunocomprometidos, por lo que habitualmente las recomendaciones de vacunación en estas poblaciones son extrapoladas de algunos grupos de pacientes inmunocomprometidos a otros, lo que debe ser considerado por el médico tratante. Es importante y necesario que el equipo de salud que atiende estos niños sea cauto y flexible, para establecer estrategias de vacunación efectivas.

El objetivo de este documento es entregar información y orientación respecto de las recomendaciones actuales para estos grupos de riesgo acorde a su grado de in-

munosupresión, guiando la vacunación de los distintos pacientes pediátricos inmunocomprometidos con el propósito de disminuir la morbimortalidad por enfermedades inmunoprevenibles.

## Grado de inmunosupresión

El grado de inmunosupresión de los pacientes puede ser categorizado como alto o bajo.

Se considera que tienen *alto* grado de inmunosupresión los pacientes con inmunodeficiencia combinada severa, los que se encuentran en quimioterapia activa contra el cáncer, aquellos en el período de dos meses post trasplante de órgano sólido (TOS) y de 100 días post trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), los pacientes con enfermedad de injerto contra hospedero, los receptores de terapia CAR-T, la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) con linfocitos T CD4 < 200 céls/mm<sup>3</sup> o < 15%, la terapia con corticosteroides con dosis diaria equivalente ≥ a 20 mg de prednisona durante ≥ 14 días, los que reciben terapia biológica inmunomoduladora (anti factor de necrosis tumoral (FNT)-α, anti-CD20) y los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis o diálisis peritoneal (Tabla 1).

Por otro lado, se considera que tienen *bajo* grado de inmunosupresión los pacientes con infección por VIH asintomáticos con CD4 entre 200 y 499 céls/mm<sup>3</sup> o 15-24%, los usuarios de bajas dosis de corticosteroides por > 14 días o en terapia en días alternados, la terapia con metotrexato < 0,4 mg/kg/semana, con azatioprina < 3 mg/kg/día o con 6-mercaptopurina < 1,5 mg/kg/día (Tabla 1).

## ¿Cuándo vacunar y cuál esquema usar en inmunocomprometidos?

Idealmente, las vacunas se deben administrar previo al inicio de la terapia inmunosupresora, al menos dos semanas antes para las vacunas inactivadas y cuatro semanas antes para las vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados (VMVA). Para ajustarse a estos plazos, se deben considerar diversos factores, como la enfermedad de base, el tipo de inmunosupresión y su duración, tipo de vacunas a utilizar y sus intervalos recomendados, entre otros, por lo que el esquema deberá diseñarse “a la medida del paciente”. Las interrupciones del programa de vacunación no requieren reiniciar esquemas completos, sino solo completar las dosis faltantes, acorde a lo establecido inicialmente. Si un paciente requiere actualizar su calendario de vacunación, es necesario conocer su edad, qué vacunas ha recibido, cuáles le faltan, en qué condición de salud está, cuánto tiempo hay para vacunarla antes del inicio de la inmunosupresión, cuáles son las aprobaciones

vigentes al momento de la actualización del calendario y, finalmente, si existen contraindicaciones para vacunarla. La administración de vacunas a intervalos de tiempo menores del mínimo aceptado pueden afectar la inmunogenicidad; sin embargo, existen esquemas acelerados que pueden indicarse en pacientes en los que se requiera mayor premura. Las vacunas que contienen VMVA no se deben indicar simultáneamente con inmunoglobulinas (IG), lo que podría disminuir su inmunogenicidad cuando se administran dentro de dos semanas antes o hasta 11 meses después de recibir algún preparado de IG, ya fuese estándar o hiperinmune, por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. Es recomendable que el especialista se contacte con el equipo vacunador e indique el esquema acorde a las necesidades del paciente y a su tratamiento (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación del grado de compromiso del sistema inmune

### Grado alto de inmunosupresión<sup>a</sup>

- Inmunodeficiencia combinada severa
- Tratamiento activo con quimioterapia y/o radioterapia
- Receptores de trasplante de órgano sólido hasta dos meses post trasplante
- Receptores de TPH, hasta los 100 días post-trasplante o pacientes con enfermedad de injerto contra hospedero
- Receptores de terapia CAR-T
- Infección por VIH con linfocitos T CD4 < 15% en niños ≤ 5 años de edad
- Infección por VIH con linfocitos T CD4 < 200/mm<sup>3</sup> o < 15% en niños > de 5 años de edad
- Terapia con corticosteroides<sup>b</sup>:
  - a) Prednisona o equivalente: ≥ 2 mg/kg/día por ≥ 14 días, ≥ 1 mg/kg/día por ≥ 28 días; ≥ 20 mg/día en niños mayores de 10 kg de peso por ≥ 14 días
- Terapia biológica inmunomoduladora o anticuerpos monoclonales inmunosupresores: anti-FNTα (infliximab, adalimumab, certolizumab, etanercept y golimumab), anti-linfocitos B CD20 (rituximab), anti-linfocitos T (alemtuzumab), inhibidores de IL-6R (sarilumab, toclizumab), IL-17A (secukinumab), IL-12/23 (ustekinumab), IL-23 (guselkumab), IL-1 (canakinumab), IL-1R (anakinra), IL-4/13 (dupilumab), IL-5 (mepolizumab), anti-factor estimulador de linfocitos B (BLYS, belimumab) e inhibidores de JAK.
- Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis o diálisis peritoneal

### Grado bajo de inmunosupresión

- Infección por VIH asintomáticos y con linfocitos T CD4 > 15% en niños ≤ 5 años de edad
- Infección por VIH con linfocitos T CD4 ≥ 200 céluas/mm<sup>3</sup> y ≥ 15% en niños > de 5 años de edad
- Dosis de corticosteroides < a 2 mg/kg/día por ≥ 14 días, o quienes reciben terapia con corticosteroides en días alternados
- Metrotrexato con dosis < 0,4 mg/kg/sem o < 15 mg/m<sup>2</sup>/semana, o azatioprina a dosis de < 3 mg/kg/día o con 6-mercaptopurina a dosis de < 1,5 mg/kg/día

Abreviaturas: CAR-T, linfocitos T con receptor de antígeno químérico (CAR-T, en inglés); IL, interleuquina; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; FNTα, factor de necrosis tumoral alfa (TNF, en inglés). <sup>a</sup>En los niños categorizados con grado alto de inmunosupresión, las vacunas con microorganismos vivos atenuados están contraindicadas. <sup>b</sup>Corticosteroides < 14 días (excepto bolo), dosis más bajas, terapia de sustitución fisiológica, terapia tópica, intraarticular o en aerosol no contraindican la administración de vacunas vivas atenuadas. Modificado de American Academy of Pediatrics. Red Book 2024-2027. 33rd Edition.

**Tabla 2. Lista de cotejo para optimizar la protección de la vacunación de los pacientes pediátricos inmunocomprometidos**

- Identificar al niño inmunocomprometido y clasificar su grado de inmunosupresión en alto o bajo
  - Actualizarse continuamente en las recomendaciones
  - Revisar la cartilla de vacunación o registro nacional de inmunizaciones, recolectar información y documentar
  - Informar a los padres o tutores sobre riesgos y discutir/recomendar la vacunación
  - Mantener comunicación con el equipo de especialistas que atienden al niño en su enfermedad de base
  - Anticipar el periodo de menor inmunosupresión
- Realizar un plan personalizado de esquemas de inmunización, que incluya:
- Esquema acelerado
  - Dosis altas de vacunas
  - Mayor número de dosis de vacunas
  - Intervalos más cortos entre las dosis de vacunas
  - Dosis de refuerzo repetidas
  - Vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados (VMVA), si están permitidas
  - Monitorear y dar seguimiento de la administración de VMVA
  - Educar sobre la urgencia de acudir a consulta si presenta exantema o fiebre en el período de las siguientes 4 semanas
  - Revisar al niño al menos en una ocasión post vacunación para identificar reacciones adversas
  - Realizar monitoreo serológico si está indicado
  - Documentar la respuesta inmunológica a la vacuna
  - Documentar protección contra sarampión y varicela
  - Guiar el momento de dosis de refuerzo
  - Actualizar la vacunación de los contactos cercanos del niño inmunocomprometido

Tomado de: Pitter LF, Posfay-Barbe KM. Vaccination of immunocompromised children—an overview for physicians. *Eur J Pediatr*, 2021; 180: 2035-47. DOI: 10.1007/s00431-021-03997-1

## Seguridad

Existen pocas contraindicaciones para vacunar a un paciente inmunocomprometido, siendo estas muy específicas y de baja frecuencia, por lo que no indicar vacunas debería ser siempre una excepción. La única contraindicación absoluta aplicable a todas las vacunas es la historia de anafilaxia a algún componente de ellas.

Las vacunas inactivadas son seguras y pueden utilizarse, independiente del grado de inmunosupresión; sin embargo, su inmunogenicidad pudiera verse afectada, lo que amerita evaluarlas caso a caso, para eventuales controles de respuesta inmune específica (Tabla 3, pág. 5) o dosis de refuerzo. Por su parte, las VMVA (BCG, polio oral, rotavirus, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, fiebre amarilla, dengue y vacuna intranasal contra la influenza) están formalmente contraindicadas. En situaciones epidemiológicas particulares se evaluará su riesgo/beneficio por un especialista, para su eventual uso en casos excepcionales. Otras contraindicaciones, como enfermedad aguda febril grave, transfusión reciente de sangre o plasma y uso de IG podrían solucionarse al diferir la vacunación para disminuir el impacto en la inmunogenicidad. La Tabla 4 muestra los conceptos generales de la vacunación en niños inmunocomprometidos.

## Lecturas recomendadas

1. Miller K, Leake K, Sharma T. Advances in vaccinating immunocompromised children. *Curr Opin Pediatr*. 2020 Feb; 32(1): 145-50. doi: 10.1097/MOP.0000000000000846.
2. Mohamed K, Rzymski P, Islam MS, Makuku R, Mushtaq A, Amjad Khan, et al. COVID-19 vaccinations: The unknowns, challenges, and hopes. *J Med Virol*. 2022 Apr; 94(4): 1336-49. doi: 10.1002/jmv.27487.
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies GE, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014 Feb; 58(3): 309-18. doi: 10.1093/cid/cit730.
4. Marinho AKBB. Vaccination in children with immune-mediated disorders. *J Pediatr (Rio J)*. 2023 Mar-Apr; 99 Suppl 1(Suppl 1): S62-S69. doi: 10.1016/j.jped.2022.11.008.
5. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, Minden K, Uziel J, Toplak N, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis*. 2023 Jan; 82(1): 35-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222574.
6. Furlong E, Kotecha RS. Lessons learnt from influenza vaccination in immunocompromised children undergoing treatment for cancer. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Mar; 7(3): 199-213. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00315-7.

**Tabla 3. Recomendaciones de monitoreo serológico posterior a la vacunación en niños inmunocomprometidos**

Patología / agente causal	Tipo de vacuna	Indicación de monitoreo serológico	Prueba	Medida
Difteria	Toxoide	Respuesta a la vacuna e indicación de refuerzo	Neutralización de toxina	0,01-0,1 IU/mL
Tétanos	Toxoide		Neutralización de toxina	0,01-0,1 IU/mL
Tos ferina	Proteínas	No hay indicación	ELISA	No se ha definido
Polio	Virión inactivado	No se indica de rutina	Neutralización	Dilución 1/4 -1/8
Influenza	Subunidad	No se indica de rutina	ELIH	Dilución 1/320
Hepatitis A	Virión inactivado	No se indica de rutina	ELISA	10-20 UI/mL
Hepatitis B	Subunidad	Respuesta inmune a la vacuna e indicación de refuerzo	ELISA	10 UI/L (protección) >100-1.000 UI/L (óptimo)
Virus papiloma humano	Subunidad	No hay indicación	ELISA	No se ha definido
SARS CoV-2	Subunidad	No hay indicación	ELIH por anticuerpos neutralizantes	No se ha definido
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Inactivada Conjugada	Documentar protección en contexto de riesgo alto	ELISA	0,15 ng/mL (conjugado)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Inactivada Conjugada	Para indicación de refuerzo	ELISA específico del serotipo EOF específico del serotipo	0,35 µg /mL Dilución 1/8 (es diferente según serotipo)
<i>Neisseria meningitidis</i>	Inactivada Conjugada	No hay indicación	ELISA Test bactericida	2 µg /mL Dilución 1/4
Sarampión	Virión vivo atenuado	Documentar protección en contexto de riesgo alto	Ensayo de micro neutralización ELISA	120 mIU /mL 150-200 mUI /mL
Parotiditis	Virión vivo atenuado	No hay indicación	Neutralización	No se ha definido
Rubéola	Virión vivo atenuado	Documentar protección previa al embarazo	Inmunoprecipitación	10-15 mUI /mL
Varicela	Virión vivo atenuado	Documentar protección en contexto de riesgo alto	Neutralización ELISA	Dilución 1/64 5 UI /mL

ELISA: ensayo inmunoenzimático; ELIH: ensayo de inhibición de la hemaglutinación; EOF: ensayo de opsonización fagocítica. \*La documentación de respuesta a la vacuna deberá realizarse 4-8 semanas posteriores a la administración de la última dosis del esquema.

**Tabla 4. Conceptos generales de la vacunación en niños inmunocomprometidos**

Vacuna/ microorganismo	Tipo de vacuna	Esquema habitual / Otros esquemas	Observaciones	Consideraciones en inmunocomprometidos (IC)
BCG <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Viva atenuada	RN (dosis única)		Contraindicada en IC
Hexavalente Hepatitis B (VHB) Difteria(D) Tétanos(T) <i>Bordetella pertussis</i> (Pa) <i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib) Poliovirus (VPI)	Inactivada: - Recombinante - Toxoide - Toxoide - Acelular - Conjugada, inactivada Virus inactivado	2-4-6 m, refuerzo a los 18 m. Edad mínima: 6 semanas. Intervalo mínimo entre dosis: 4 semanas 4-6 meses para última dosis. Edad máxima: 6 años 11 meses (Desde 7 años usar vacunas para cada microorganismo por separado)	Contraindicaciones: - Absoluta: antecedente de anafilaxia tras administración de componente DTPa - Vacunación con componente pertussis: contraindicado en caso de presentarse encefalopatía de etiología desconocida dentro de 7 días de administrada la vacuna o en encefalopatía convulsiva progresiva. Se debe utilizar DT. dTpa: contiene dosis menores de toxoides	Sin contraindicación en IC Considerar administración de vacuna hexavalente o pentavalente (DTPa-IPV- Hib) en niños IC entre 7 y 18 años que requieren: - Revacunación completa (ej. TPH) - Vacuna contra Hib (en caso de no estar disponible en otra presentación) - Niños con VIH, cáncer o TOS, que re quieren ≥ 2 componentes de la vacuna
Hepatitis B (VHB)	Inactivada Recombinante	RN (independiente de peso nacimiento) 0-1 y 6 meses Dosis: 5 -10 o 20 µg.	Alternativa: 0, 7 y 21 días + 12 meses o 0, 14 y 28 días + 12 meses.	Sin contraindicación en IC En pacientes de mayor riesgo confirmar respuesta inmune a la vacuna.

DTPa/ dT/ dTpa Difteria Tétanos <i>Bordetella pertussis</i>	Inactivada - toxoide - toxoide - acelular	Tres dosis como esquema primario. Refuerzos después de 5-10 años.	-DTPa uso en < 7 años. -dTpa desde los 4 años	Sin contraindicación en IC
<i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib)	Inactivada Conjugada	0,1-2, 6 meses		Sin contraindicación en IC Indicada si hay > riesgo de infección por bacterias capsuladas, cada 5 años.
Poliovirus (VPI)	Virus inactivado	0, 1, 2, 6 meses		Sin contraindicación en IC
<i>Streptococcus pneumoniae</i> 13 V (VNC 13) 15 V (VNC 15) 20 V (VNC 20)	Inactivada Conjugada	VNC13: 2-4 m, refuerzo a los 12 m (2+1). Si está disponible: VNC 15: 2+1 VNC 20: 3+1 Edad mínima: 6 semanas. Intervalo mínimo entre dosis: 4 sem y 8 sem para refuerzo.	En esquema incompleto de 13V: administrar dosis de 15-20 V sin reiniciar esquema. Niños <b>sin</b> vacunas antineumocócicas: 2-6 meses: 2-4-6 meses + 12 a 15 meses. 7-12 meses: 0-2 meses + 12 a 15 meses. 12-24 meses: 0-2 meses. 2-5 años: dos dosis VNC (13, 15 o 20) (0-2 meses). 6-18 años: una dosis VNC (13, 15 o 20).	Sin contraindicación en IC RN prematuros e IC reciben 3era dosis a los 6 meses. Niños IC con esquema completo VNC13 o VNC15: Se indica 1 dosis de VNC 20 o de VNP 23 (en > 2 años) 2 meses después, más un último refuerzo de VNP 23 a los 5 años. Niños IC con esquema completo VNC 20, no requieren refuerzo
<i>Streptococcus pneumoniae</i> Neumocócica polisacárida 23V (VNP 23)	Inactivada Polisacárida	Desde los 2 años. 1 dosis dos meses post VNC 13 o VNC 15.	No se recomiendan más de 2 dosis.	Sin contraindicación en IC Repetir por una vez a los 5 años.
<i>Neisseria meningitidis</i> serogrupo B	Inactivada proteica Recombinante	(4CMenB) Esquema habitual: 2-4 m + refuerzo 12 a 18 m. En > 12 m: 0-2 m. > 10 años: 0-1 m.	Vacuna (FHbpMenB): aprobada para >10 años, 2 dosis separadas por 6 m o 3 dosis: 0, 1-2, y 6 m en caso de alto riesgo.	Sin contraindicación en IC Recomendada en IC, según epidemiología regional Refuerzo a los 2 a 3 años si persiste el riesgo
<i>Neisseria meningitidis</i> serogrupos ACWY Meningocócica tetravalente (Men ACWY)	Inactivada Conjugada	Men ACWY-TT: < 12 m: 0-2 m + refuerzo después de los 12 m ≥ 12 m: una dosis. Edad mínima: 6 semanas.	Men ACWY-CRM: < 6 m: 2-4-6 + 1 refuerzo después de los 12 meses. 7-23 m: 0-2 m. (2 <sup>a</sup> dosis después de los 12 m) > 2 años: 1 o 2 dosis según riesgo.	Sin contraindicación en IC En IC se recomienda repetir: < 7 años: cada 3 años. ≥ 7 años: cada 5 años.
Hepatitis A (VHA)	Virus inactivado	Desde los 18 meses Esquema habitual: 2 dosis separadas por 6 m		Sin contraindicación en IC
Triple viral Sarampión rubéola parotiditis	Virus atenuado	Esquema habitual: 12-36 m. Edad mínima: 12 meses	Esquema acelerado: 2 dosis separadas por al menos 1 mes.	Contraindicada en IC No contraindicada en contacto de IC
Varicela Virus varicela zoster	Virus atenuado	Esquema habitual: 12-36 m. Edad mínima: 12 meses	Esquema acelerado: 2 dosis separadas por al menos 3 meses.	Contraindicada en IC No contraindicada en contacto de IC
Herpes zoster - Atenuada - Inactivada	Virus atenuado Virus inactivado (recombinante adyuvantada)	Una dosis, uso en adultos. Dos dosis (1-2 m). Edad mínima: 18 años.		Atenuada: Contraindicada en IC Inactivada: Indicada en IC
Fiebre amarilla	Virus atenuado	Desde los 18 meses Edad mínima y máxima: 9 meses-60 años		Contraindicada en IC No contraindicada en contacto de IC.
Virus papiloma humano (VPH)	Inactivada ADN recombinante: Bivalente Tetravalente y Nonavalente	Esquema habitual: 9 a 14 años: 1 dosis nonavalente, 2 dosis bivalente y tetravalente ≥ 15 años: 3 dosis Edad mínima: 9 años.	Bivalente (serotipos 16,18) Tetravalente (+ 6,11) Nonavalente (+ 31,33, 45, 52,58)	Sin contraindicación en IC En IC indicar 3 dosis de cualquiera de las tres presentaciones: 0-2-6 meses.

SARS CoV-2	Inactivada	Desde los 6-12 meses según formulación.	Esquema según la recomendación de la autoridad sanitaria regional y vacuna disponible.	Sin contraindicación en IC
Influenza Tri o tetravalente (2 subtipos A y 1 o 2 subtipos B)	Virus inactivado	Primera administración: 2 dosis en menores de 8 años. Luego una dosis anual. Edad Mínima: 6 meses.	En grupos objetivo durante periodo de circulación de influenza.	Vacuna inactivada: Sin contraindicación en IC Vacuna atenuada de administración nasal: contraindicada en IC
MPOX Viruela símica	Virus vivo atenuado, no replicante	Dos dosis en pacientes de alto riesgo	Según recomendación de la autoridad sanitaria regional.	Sin contraindicación en IC
Rotavirus monovalente (MV) o pentavalente (PV)	Virus vivo atenuado	MV: 2 dosis antes de los 6 meses PV: 3 dosis antes de los 8 meses. Intervalo mínimo: 4 semanas Edad Mínima: 6 semanas.	Pequeño riesgo de generar invaginación intestinal, menor a la enfermedad natural.	Contraindicada en IC. No contraindicada en contacto de IC, evitar manipulación de pañales.
Dengue	Virus vivo atenuado	2 dosis separadas por 3 m Edad mínima: 4 años Edad máxima: según el país (60 años o sin límite de edad)	Eficacia y seguridad no se han estudiado en pacientes inmunocomprometidos	Contraindicada en IC No contraindicada en contacto de IC

## Errores innatos de la inmunidad

Gabriela Ensinck y Miguel Galicchio

### Consideraciones generales

Los errores innatos de la inmunidad (EII) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que afectan el número y/o la función de componentes del sistema inmune. En la actualidad se considera que existen más de 485 genes asociados a EII según IUIS: *International Union Immunology Society* 2022, con diferentes grados de deterioro inmunitario, lo que dificulta establecer recomendaciones universales con respecto a la inmunización. Su prevalencia es de 1/5.000-1/10.000 recién nacidos vivos y varía según el tipo de defecto, edad, sexo y ubicación geográfica. Comprenden defectos de la inmunidad adaptativa, innata, inmunodeficiencias con fenotipos característicos, trastornos con desregulación inmune, síndromes autoinflamatorios, defectos del fagocito, del complemento y falla medular.

La seguridad y efectividad de las vacunas dependen de la naturaleza y el grado de compromiso del sistema inmune. Al identificar el EII y la gravedad del compromiso inmunológico, se evaluará la inmunización sobre la base del beneficio en relación al riesgo que esto implique (Tabla 4, pág 5). La bibliografía sobre este tema es escasa

y no existen en la actualidad estudios clínicos controlados que avalen las recomendaciones.

Se sugiere siempre tener en cuenta los siguientes puntos:

- La inmunización en estos pacientes requiere de una evaluación individual de la relación riesgo-beneficio para garantizar la mayor protección con el menor número de eventos adversos.
- Las mejores vacunas son las que estimulan el desarrollo de plasmocitos de larga vida con producción de anticuerpos de alta afinidad y linfocitos B de memoria.
- Las vacunas inactivadas son seguras y pueden ser efectivas en estos pacientes.
- Las vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados (VMVA) en general están contraindicadas, pueden no ser protectoras y generar enfermedad asociada a la inmunización.
- Los esquemas de vacunación difieren en algunas de estas condiciones, como el uso de dosis adicionales de vacuna (*Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*), de vacunas con mayor contenido antigénico (hepatitis B en dosis altas) o el uso de vacunas más allá de la edad recomendada (vacuna conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo b después de los 5 años de edad).
- Se sugieren controles serológicos y títulos de anticuerpos post-vacunales en aquellos EII primarios con variable respuesta de anticuerpos (Tabla 3, pág 5).

- En general, en pacientes con EII con terapia de reemplazo con IG, se postergan las vacunas del Programa Nacional de Inmunizaciones-PNI, asumiendo que las IG poseen títulos de anticuerpos protectores, con excepción de la vacuna contra hepatitis B, influenza y SARS CoV-2.
- Es relevante que los contactos cercanos de niños inmunocomprometidos estén debidamente vacunados.

## Inmunodeficiencias que afectan la inmunidad adaptativa (celular y humoral)

Las inmunodeficiencias combinadas comprenden un subgrupo heterogéneo de EII que afectan en número y/o funcionalidad a los linfocitos T y B. De acuerdo al defecto genético, el compromiso de estos componentes puede variar en su gravedad. A su vez, los pacientes pueden o no tener manifestaciones sindromáticas extra inmunológicas. Pueden ser divididas para su mejor manejo en dos grupos:

### • **Inmunodeficiencia combinada severa (IDCS)**

La IDCS es una de las formas más graves de EII y constituye una urgencia inmunológica. Si bien se han descrito varios genes que pueden dar este fenotipo, todas las formas de IDCS comparten la ausencia (cuantitativa y/o cualitativa) de linfocitos T, impactando en la inmunidad celular. A su vez, se acompaña de compromiso de la inmunidad humoral, mediada por los linfocitos B, que pueden estar afectados en forma intrínseca o bien como consecuencia de la falta de colaboración de linfocitos T-B. El compromiso de las células NK es variable, dependiendo del defecto genético. Los pacientes son susceptibles a todo tipo de patógenos (bacterias, virus, hongos, parásitos), por lo que una infección en ellos representa un gran riesgo. El tratamiento de elección es el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) y hasta que eso se efectúe, los niños recibirán terapia de reemplazo con IG y quimioprofilaxis contra tuberculosis en pacientes vacunados con BCG al nacer, además de profilaxis contra otros microorganismos, dependiendo de la epidemiología local. El TPH y la terapia génica son las únicas opciones terapéuticas curativas. En países desarrollados se ha comenzado a utilizar el *screening* neonatal de IDCS, considerando que el diagnóstico y tratamiento precoz mejoran el pronóstico. Si el diagnóstico no es oportuno, la mayoría de los niños fallecen por infecciones durante el período previo al trasplante.

Actualmente, Latinoamérica presenta dos dificultades distintivas: los países de la región utilizan vacuna BCG al nacer y la implementación del *screening* neonatal para EII es una excepción. Esto pone en riesgo a los niños con IDCS de desarrollar diseminación de BCG, lo que ocurre en 51-65% de los pacientes con IDCS. Otras dificultades

que se suman son la falta de infraestructura médica y la falta de donantes que hacen más difícil el tratamiento y la sobrevida de estos pacientes.

### Recomendaciones

- Terapia de reemplazo con IGIV a dosis sustitutiva: 600-800 mg/kg cada 21/28 días o IG subcutánea (IGSC) 100-200 mg/kg/semana.
- Contraindicación absoluta de VMVA, dado que pueden generar enfermedad por el agente vacunal.
- En caso de recibir BCG, se recomienda búsqueda exhaustiva de diseminación del bacilo e inicio de tratamiento según las recomendaciones.
- El uso de vacunas inactivadas no está recomendado en general en niños con IDCS por la falta de respuesta.

### • **Inmunodeficiencias combinadas no severas e inmunodeficiencias combinadas sindromáticas**

Se incluyen aquí un grupo de patologías y síndromes muy diferentes entre sí. Todos presentan compromiso de LT y LB menos profundo que la IDCS. Ejemplos son el síndrome de hiper IgM ligado al cromosoma X, la ataxia telangiectasia, el síndrome de DiGeorge y el síndrome de Wiskott-Aldrich, entre otros.

### Recomendaciones

- En general, las VMVA están contraindicadas de manera absoluta hasta la valoración por el equipo de Inmunología/Infectología. La recomendación de VMVA en pacientes con déficit de LT está determinada por el recuento de linfocitos T CD3 y CD4 (Tabla 5), además de la respuesta linfocitaria proliferativa a mitógenos y la respuesta post vacunal a un antígeno proteico. En la Tabla 6 se resumen los criterios utilizados para establecer la inmunocompetencia del paciente con el fin de poder recibir estas vacunas.
- Pueden usarse vacunas inactivadas, aunque su efectividad es variable.
- Se ha establecido con especial énfasis la recomendación de vacuna para el virus papiloma humano (VPH) cuadrivalente o nonavalente, según disponibilidad, para las siguientes entidades: deficiencias de DOCK8, STK4, NEMO, CD40, CD40L, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, síndrome de Netherton y linfopenia CD4 idiopática.

## Deficiencias predominantemente de anticuerpos

Estas inmunodeficiencias se caracterizan por anomalías en el número y/o función de los linfocitos B, que conduce a una alteración en la cantidad y/o funcionamiento de los anticuerpos. Las manifestaciones clínicas más comunes

**Tabla 5. Valores absolutos normales (percentil 5-95) de recuento de linfocitos T CD3+ y linfocitos T CD4+ según edad**

Edad	2-3 meses	4-11 meses	12-23 meses	2-6 años	7-17 años	Adultos
Linfocitos T CD3+	2.070-6.540	2.280-6.450	1.460-5.440	1.610-4.230	1.400-2.000	960-2.600
Linfocitos T CD4+	1.460-5.116	1.690-4.600	1.020-3.600	900-2.860	700-1.100	540-1.660

Adaptado de Stein ER, Ochs H, Wilkenstein J. Inmunology Disorders in Infants and Children. 5.a ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004.

**Tabla 6. Lista de cotejo de criterios orientados a la indicación de vacunas con microorganismos vivos atenuados en pacientes con deficiencia de linfocitos T**

Para la indicación de vacunas con componentes vivos atenuados se requieren 4/4 criterios:

- 1. Constatar que el recuento de linfocitos T CD3 sea  $\geq$  Pc 5, en números absolutos para la edad.
- 2. Constatar que el recuento de linfocitos T CD4 sea  $\geq$  Pc 5, en números absolutos para la edad.
- 3. Constatar que la respuesta linfocitaria proliferativa a mitógenos (fitohemaglutinina PHA) sea  $> -2$  DE para la edad.
- 4. Constatar una buena respuesta post vacunal al toxoide tetánico u otro antígeno proteico.

La contraindicación absoluta de vacunas con componentes vivos atenuados requiere 3/3 criterios:

- 1. Constatar que el recuento de linfocitos T CD3 es  $<$  Pc 5, en números absolutos para la edad.
- 2. Constatar que el recuento de linfocitos T CD4 es  $<$  Pc 5, en números absolutos para la edad.
- 3. Constatar que la respuesta linfocitaria proliferativa a mitógenos (PHA) es  $< -2$  DE para la edad.

Aun en presencia de los tres últimos criterios mencionados, en circunstancias de excepción y sometidos a la determinación del especialista inmunólogo, en aquellos pacientes con compromiso inmunitario celular que mantienen respuestas post vacunales frente a toxoide tetánico u otro antígeno proteico, podrían indicarse vacunas con microorganismos vivos atenuados, siempre y cuando el beneficio potencial exceda los riesgos estimados.

- Realizar un plan personalizado de inmunización, que incluya las vacunas inactivadas que el paciente tiene pendientes por administrar como las vacunas especiales que requiera por su compromiso inmunológico
- Realizar monitoreo serológico si está indicado para documentar la respuesta inmune a la vacuna
- Actualizar la vacunación de los niños y adultos que viven con el niño con inmunodeficiencia celular

Pc5: percentil 5; DE: desviación estándar.

son las infecciones bacterianas recurrentes. De acuerdo a la necesidad de terapia de reemplazo con IG se pueden clasificar en dos grupos:

- *Deficiencias predominantemente de anticuerpos con terapia de reemplazo con IG.* Incluyen la agammaglobulinemia, la inmunodeficiencia común variable (IDCV) y el síndrome de hiper IgM. En estos casos las VMVA están contraindicadas y, debido a la situación epidemiológica relacionada con la tuberculosis en cada país, la indicación de BCG quedará a criterio del especialista.
- *Deficiencias predominantemente de anticuerpos sin terapia de reemplazo con IG.* Incluyen el déficit selectivo de IgA (DSA), déficit específico de anticuerpos, déficit de subclases de IgG e hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. En estos casos está contraindicada la vacuna oral para poliomielitis (VPO) y la vacuna a virus atenuado de influenza. Existen datos limitados respecto al uso de VMVA vía oral (rotavirus,

Ty21a) en DSA. Las vacunas inactivadas son seguras y deben administrarse según el PNI vigente, aunque la efectividad es variable. En algunos casos, se indica realizar controles serológicos para evaluar la respuesta post vacunal (Tabla 3, pág. 5) a fin de documentar títulos protectores y valorar refuerzos. Las vacunas especiales recomendadas se detallan en la Tabla 7.

## Enfermedades con desregulación inmune

Los EII con desregulación inmune incluyen cinco subgrupos:

- *Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (fHLH), con o sin hipopigmentación.*
- *Defectos con susceptibilidad al virus Epstein Barr (VEB),* incluyendo deficiencias de SAP y XIAP, que se comportan como inmunodeficiencias combinadas con predisposición a HLH.

- *Síndromes con autoinmunidad con/sin linfoproliferación*: síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLPA): asocian defecto funcional del linfocito B, con riesgo de infecciones bacterianas invasoras (*S. pneumoniae*). Una minoría presenta hipogammaglobulinemia y linfopenia T CD4
- *Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1* (APS-1/APECED): presentan riesgo de atrofia esplénica en 10-20%.
- *Enfermedades con desregulación y colitis*. Los pacientes afectados, además del compromiso inmune innato, agregan el conferido por la terapia inmunosupresora, necesaria en la mayoría de los casos. La indicación de cualquier vacuna es compleja y requiere consultar al especialista.

#### Recomendaciones

- En caso de requerir terapia de reemplazo con IG, se contraindican las VMVA, las que también están contraindicadas en todos los defectos que predisponen a HLH, porque pueden actuar como gatillantes del mismo. En los restantes defectos, se requiere consultar al especialista.
- Las vacunas inactivadas son seguras, pero no siempre efectivas.
- Los grupos con predisposición a infecciones y/o asplenía se benefician con vacunas especiales delineadas en la Tabla 7.

#### Defectos congénitos del fagocito (en número o función)

Comprenden tres grupos:

- *Neutropenias congénitas*. Los pacientes con neutropenias leves y moderadas ( $RAN \geq 500/\text{mm}^3$ ) no presentan mayor riesgo de efectos adversos a vacunas, por lo que estos pacientes pueden recibir su PNI completo. En pacientes con neutropenia profunda ( $RAN < 500/\text{mm}^3$ ) pueden administrarse todas las vacunas inactivadas y la aplicación de VMVA requiere consultar al especialista.
- *Defectos de motilidad*. Deficiencia de adhesión leucocitaria (DAL). Grupo de patologías con falla en la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, impidiendo el normal funcionamiento de los neutrófilos. Presentan retraso en la caída del cordón umbilical, infecciones graves sin formación de pus y leucocitosis con neutrofilia. Tienen contraindicación absoluta de VMVA, pudiendo recibir todas las vacunas inactivadas.
- *Defectos del estallido respiratorio* (enfermedad granulomatosa crónica: EGC); otros defectos no linfoides (GATA2 y proteinosis alveolar pulmonar).

Tabla 7. Vacunas recomendadas en pacientes con errores innatos de la inmunidad que no reciben terapia de reemplazo con inmunoglobulinas

Vacunas especiales	Recomendación
Influenza	Esquema habitual
SARS CoV-2	Esquema regional + refuerzo anual
Virus papiloma humano 4 o 9 valente*	Esquema de 3 dosis recomendado en IC
Herpes zoster inactivada recombinante	Recomendada en mayores de 18 años según esquema habitual
<i>N. meningitidis</i> serogrupo B 4C-MenB	Esquema recomendado en IC
<i>N. meningitidis</i> serogrupos ACWY Men ACWY	Esquema recomendado en IC
<i>S. pneumoniae</i> VNC13, VNC15, VNC20, VNP23	Esquema recomendado en IC

Referencias: \*Considerar iniciar a los 9 años cuando existan condiciones de base o factores que los hagan más vulnerables a adquirir la infección por VPH. 4C-MenB: Vacuna anti meningocócica recombinante serogrupo B. Men ACWY: Vacuna conjugada anti meningocócica; VNC13, VNC15, VNC20: vacuna conjugada 13 valente, 15 valente y 20 valente. VNP23: Vacuna polisacárida 23 valente.

La EGC es un trastorno de la actividad microbicida de los fagocitos, que predispone a infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes y graves. Estos pacientes pueden recibir todas las vacunas inactivadas y se contraindican en ellos las VMVA bacterianas (BCG y Ty21). Las VMVA virales requieren consultar al especialista.

#### Defectos en la inmunidad intrínseca e innata

Comprenden cinco grupos de entidades con características muy diferentes. En todos ellos las vacunas inactivadas son seguras, pero no siempre efectivas.

- *Susceptibilidad mendeliana a micobacterias*: Tienen contraindicadas las VMVA bacterianas: BCG, Ty21a. Para la indicación de VMVA virales se requiere consultar al especialista.
- *Enfermedades con predisposición a infecciones por VPH*: Las VMVA requieren consultar al especialista. Se recomienda esquema de tres dosis de vacuna VPH tetra o nonavalente, según disponibilidad, a partir de los 9 años.
- *Enfermedad con predisposición a infecciones virales graves*. Predisponen a infecciones graves por virus de la familia *Orthoherpesviridae*, influenza y SARS-CoV-2. Están contraindicadas todas las VMVA. Se recomienda especialmente aplicar esquema completo de vacuna contra influenza y SARS CoV-2.

- *Enfermedad con predisposición a infecciones bacterianas invasoras: S. pneumoniae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, N. meningitidis, H. influenzae tipo b.* Las VMVA requieren consultar al especialista antes de su aplicación. Se recomienda especialmente tener al día el esquema de vacunas conjugadas contra *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* (Tabla 4, pág. 5).
- *Enfermedad con predisposición a candidiasis mucocutánea crónica.* La aplicación de VMVA requiere consultar al especialista.

## Enfermedades autoinflamatorias

Grupo heterogéneo de EII, caracterizado por inflamación sistémica estéril o ante gatillantes particulares según sea la causa genética, que se presentan mayoritariamente en etapas tempranas de la vida. Se caracterizan por fiebre recurrente, asociada a elevación de reactantes de fase aguda y compromiso cutáneo, articular, intestinal y/o neurológico en grado variable, pudiendo tener intervalos asintomáticos. La vacunación es fundamental para evitar infecciones secundarias al tratamiento y a la patología en sí misma, considerando que en algunos casos la respuesta de anticuerpos podría ser defectuosa.

### Recomendación

- Completar esquema con vacunas inactivadas, idealmente previo al inicio del tratamiento inmunomodulador y en períodos de estabilidad clínica. La indicación de VMVA requiere consultar al especialista.

## Déficit de Complemento

Se han descrito deficiencias genéticas en todos los componentes del sistema de complemento. El tipo de compromiso clínico abarca la predisposición a infecciones bacterianas, predominantemente por microorganismos capsulados, y la autoinmunidad.

Los niños con deficiencias de los componentes del complemento pueden recibir todas las vacunas incluidas en el PNI, tanto inactivadas como VMVA, siendo todas seguras y efectivas. Son especialmente importantes las vacunas contra bacterias capsuladas: *S. pneumoniae* (vacuna conjugada de 13, 15 o 20 serotipos, vacuna polisacárida

de 23 serotipos, según la edad), *N. meningitidis* (vacuna conjugada contra serogrupos ACWY y recombinante frente al serogrupo B) y vacuna conjugada *H. influenzae* tipo b, además de vacuna anual contra la influenza.

## Lecturas recomendadas

1. Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Recomendaciones para el cuidado, prevención de infecciones y quimioprofilaxis en los errores innatos de la inmunidad. Arch Argent Pediatr 2024; e2023 10308 <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2023/v121n1a23.pdf>
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Boufisha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. J Clin Immunol 2018;38: 96-128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9.
3. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. J Clin Immunol. 2020; 40(1): 66- 81. doi: 10.1007/s10875-020-00758-x
4. Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Consenso sobre actualización de inmunizaciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias. Comité Nacional de Infectología y Grupo de Trabajo de Inmunología. Arch Argent Pediatr 2018; 116 Supl 2: S20-S33. [https://www.sap.org.ar/docs/pdf/consensos\\_consenso-sobre-actualizacion-de-inmunizaciones-en-pacientes-con-inmunodeficiencias-primarias-76.pdf](https://www.sap.org.ar/docs/pdf/consensos_consenso-sobre-actualizacion-de-inmunizaciones-en-pacientes-con-inmunodeficiencias-primarias-76.pdf)
5. Barkai G, Somech R, Stauber T, Barzilai A, Greenberger S. Bacille Calmette-Guerin (BCG) complications in children with severe combined immunodeficiency (SCID). Infect Dis (Lond). 2019; 51(8): 585-92. doi: 10.1080/23744235.2019.1628354.
6. Cocchi N, Jacobsen E M, Hoenig M, Schulz A, Schuetz C. BCG Disease in SCID: Three decades of experience in a Pediatric Transplant Center. J Clin Immunol. 2022; 42(1):195-8. doi: 10.1007/s10875-021-01143-y.
7. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holand S, et al. Human inborn errors of immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. J Clin Immunol. 2022 Oct; 42(7): 1473-507. doi: 10.1007/s10875-022-01289-3.
8. Martire B, Azzari C, Badolato R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, et al. Italian Network for Primary Immunodeficiencies (IPINET). Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). Vaccine. 2018 Jun 7; 36(24): 3541-54. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.01.061.

## Asplenia/hiposplenía anatómica y funcional

Tanya Díaz Cadena

### Consideraciones generales

El bazo es el mayor órgano linfático del cuerpo humano con funciones críticas dentro del sistema reticuloendotelial. Participa en la inmunidad innata y adquirida, en la producción de mediadores inflamatorios con capacidad para filtrar y fagocitar bacterias, en la hematopoyesis y en la destrucción de eritrocitos. Al ser un órgano muy vascularizado, su lesión ocasiona sangrado activo importante, por lo que las lesiones traumáticas del bazo pueden terminar en su extirpación quirúrgica, lo que permite la sobrevida del paciente pero lo somete a mayor riesgo de infecciones por bacterias capsuladas. También existen enfermedades que ocasionan un déficit en la función del bazo, las que generan un mayor riesgo de infecciones graves y sistémicas. Se denomina *asplenia* a la ausencia de bazo que puede ser congénita o adquirida, e *hiposplenia* a la disminución en la función o a una función defectuosa del mismo. La causa más común de asplenia es la extirpación quirúrgica por trauma o por trastornos sanguíneos como anemia de células falciformes, esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmune, entre otras.

Los avances terapéuticos con terapias inmunosupresoras o uso de anticuerpos monoclonales y el reconocimiento del riesgo asociado a la asplenia e hiposplenía, tales como infección, trombosis e hipertensión pulmonar, han modificado en las últimas dos décadas la indicación para realizar esplenectomía, intentando preservar el bazo cuando sea posible.

La asplenia/hiposplenía funcional o anatómica es un factor de riesgo para sepsis fulminante por microorganismos capsulados como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae* tipo b. En este grupo de pacientes de alto riesgo corresponde hacer la mejor prevención posible contra estos microorganismos, a través de la educación del paciente y su familia, vacunación y profilaxis antimicrobiana. Si bien el riesgo de sepsis por bacterias capsuladas es mayor los primeros tres a cinco años posteriores a la esplenectomía, se debe considerar que este riesgo puede persistir durante toda la vida.

Las vacunas recomendadas para pacientes con asplenia/hiposplenía incluyen: vacuna neumocócica conjugada 13, 15 o 20 valente, seguido de vacuna neumocócica polisacárida 23 valente en el caso de haber recibido vacuna 13 o 15 valente; vacuna meningocócica conju-

gada para los serogrupos ACWY vacuna meningocócica recombinante contra el serogrupo B y vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b, además de vacunas contra virus influenza inactivada, varicela y SARS CoV-2 (Tablas 8 y 9).

### Prevención de infecciones en pacientes con asplenia/hiposplenía.

Las estrategias de prevención están destinadas a evitar la sepsis fulminante. Es importante reconocer datos tempranos de respuesta inflamatoria sistémica y establecer protocolos de profilaxis antimicrobiana, vacunación y educación para el paciente y su familia.

La vacunación contra *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* tipo b puede ayudar a prevenir la sepsis fulminante; por lo tanto, se recomienda que todos los individuos asplénicos/hiposplénicos reciban vacunas frente a estos microorganismos. Si hay una esplenectomía programada, se recomienda vacunar al menos dos semanas antes del procedimiento quirúrgico. Si la esplenectomía es realizada de urgencia o incluso si las vacunas recomendadas previo a la esplenectomía programada no se realizaron antes de la misma, las vacunas deben administrarse lo antes posible siempre que la condición del paciente sea estable, idealmente antes de la alta hospitalaria (Tablas 8 y 9).

#### *Vacuna anti-Streptococcus pneumoniae*

La vacuna conjugada antineumocócica (13, 15 o 20 valente) debe iniciar su aplicación desde los dos meses de vida con un esquema de dos o tres dosis separadas entre ellas por uno o dos meses, y un refuerzo después de los 12 meses para otorgar una máxima protección inmunológica en los dos primeros años de vida, donde el riesgo de infección invasora es más alto. Luego de recibir un esquema de vacunación primario completo con vacunas conjugadas, se recomienda administrar vacuna polisacárida de 23 serotipos, a partir de los 2 años, al menos ocho semanas después de la última dosis de vacuna conjugada, repitiendo esta vacuna 5 años después por una única vez (Tabla 8), excepto en los niños que hayan recibido vacuna 20 valente, quienes no requieren refuerzo con vacuna polisacárida. La secuencia de administración de estas vacunas es importante para optimizar la respuesta inmunológica.

Siempre que sea posible, se prefiere iniciar la inmunización con vacunas conjugadas por su mayor capacidad fagocítica y de opsonización, siguiendo con vacunas polisacáridas, dependiendo de la edad del paciente, teniendo en cuenta que las vacunas polisacáridas provocan hiporrespuesta a dosis repetidas, pobre respuesta de anticuerpos y corta inmunidad (Tabla 4, pág. 5). En los pacientes que tienen un esquema incompleto

**Tabla 8. Vacunación a pacientes pre/post esplenectomía planificada**

Microorganismo	Tipo de vacuna	Esquema de vacunación en caso de no estar inmunizado
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	VNC 13/15/20*	1 dosis $\geq$ 2 semanas antes de la cirugía
	VNP23	1 dosis 2 meses después si recibió PCV 13 o 15 Revacunar una vez a los 5 años
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	Conjugada	1 dosis $\geq$ 2 semanas antes de la cirugía.
<i>Neisseria meningitidis</i>	Conjugada tetravalente	1 dosis $\geq$ 2 semanas antes de la cirugía, 1 dosis 2 meses después Revacunar cada 3- 5 años
	MenB recombinante	1 dosis $\geq$ 2 semanas antes de la cirugía 1 dosis 2 y 6 meses después Revacunar cada 2-3 años
Influenza	Inactivada	1 dosis anual
Varicela	Virus vivo atenuado	2 dosis separadas por 3 meses si no hay antecedente de vacuna o enfermedad
SARS CoV-2	Inactivada	Esquema según la recomendación de la autoridad sanitaria regional y vacuna disponible

\*VNC20 dosis única, sin refuerzo de VNPV23. Las formulaciones de MenB no son intercambiables. Se debe utilizar la misma formulación de MenB para cada dosis de la serie primaria y todas las dosis de refuerzo.

**Tabla 9. Lista de verificación para indicar vacunación en pacientes pre/post esplenectomía planificada**

- Revisar vacunas recibidas en cartilla de vacunación o registro nacional de inmunizaciones.
- Revisar esquema de vacunación contra microorganismos capsulados en pacientes con esplenectomía programada. En caso de no contar con esquema primario, administrar al menos dos semanas antes del procedimiento quirúrgico:
  - Vacuna contra *Streptococcus pneumoniae*: VNC13, VNC15 o VNC20 y dos meses después VNP23 (no es necesario si recibió VNC20).
  - Vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b
  - Vacuna contra *Neisseria meningitidis* conjugada tetravalente (ACWY)
  - Vacuna contra *Neisseria meningitidis* serogrupo B
- En caso de esplenectomía de urgencia o si las vacunas recomendadas pre-esplenectomía no se aplicaron, administrarlas lo antes posible, siempre que la condición del paciente sea estable, idealmente antes del alta hospitalaria.
- Revacunar a los 5 años por 1 vez contra *S. pneumoniae*, 3-5 años contra *N. meningitidis* conjugada tetravalente y 2-3 años contra MenB.
- Verificar formulación de MenB aplicada ya que no son intercambiables. Se debe utilizar la misma formulación de MenB para cada dosis de la serie primaria y todas las dosis de refuerzo.
- Aplicar anualmente vacuna contra influenza y SARS CoV-2
- Aplicar vacuna contra la varicela

de vacunación contra *S. pneumoniae*, se recomienda al menos una dosis de vacuna conjugada 13, 15 o 20 valente y una dosis de vacuna polisacárida 23 valente, si corresponde (Tabla 8).

#### **Vacuna anti-*Neisseria meningitidis***

Se recomienda vacuna conjugada tetravalente contra los serogrupos ACWY y vacuna recombinante contra serogrupo B.

La vacuna tetravalente contra serogrupos ACWY se indica en un esquema primario que incluya dos o tres dosis a partir de los dos meses de edad más un refuerzo a los 12-18 meses y un esquema de dos dosis separadas por ocho semanas en niños con asplenia/hiposplenía que sean

mayores de un año de vida, con refuerzo cada 3 a 5 años ante la persistencia del riesgo epidemiológico.

*Neisseria meningitidis* del serogrupo B tiene alta incidencia en países desarrollados como Estados Unidos de América, Reino Unido y países de la Unión Europea, así como en algunos países de América Latina, con tasas de letalidad de 10%. Resulta relevante contar con programas de vacunación infantil con vacuna recombinante contra el serogrupo B. Los niños entre 2 y 11 meses deben recibir esquema de dos dosis separadas por ocho semanas, con refuerzo a partir de los 12 meses. En niños entre 1 y 10 años, se recomiendan tres dosis separadas por ocho semanas entre sí. Está recomendado aplicar un refuerzo cada 2-3 años ante la persistencia del riesgo epidemiológico.

### **Vacuna conjugada anti *Haemophilus influenzae* tipo b**

La incidencia de casos de infección por *H. influenzae* tipo b ha disminuido considerablemente desde la introducción progresiva de la vacuna en la década de los noventa. Sin embargo, dado el riesgo de enfermedad invasora, la vacunación contra *H. influenzae* tipo b se recomienda fuertemente en esta población. Se debe aplicar vacuna conjugada a partir de los dos meses de edad, en dos o tres dosis separadas por dos meses, más un refuerzo a los 18 meses. En pacientes no inmunizados bajo 5 años de edad, se recomienda actualizar el esquema de vacunación para *H. influenzae* tipo b de acuerdo al PNI de cada país. Sobre los 5 años no inmunizados, se recomienda una única dosis. En lactantes esta vacuna está contenida en la combinación hexavalente, la que no es utilizable en pacientes sobre 6 años de edad.

### **Vacunas anti virus influenza y SARS CoV-2**

Se recomienda aplicación de vacuna contra influenza inactivada, dos dosis después de los 6 meses de edad y posteriormente de manera anual, tanto para el paciente con asplenia/hiposplenia como para los contactos cercanos. En cuanto a SARS CoV-2, los pacientes y sus contactos cercanos deben tener sus esquemas actualizados de acuerdo a los PNI de cada país.

### **Vacuna anti-varicela**

Nuestro grupo recomienda vacunar a los pacientes pediátricos con asplenia/hiposplenia con vacuna de varicela después de los 12 meses de edad, en un esquema de dos dosis separadas por al menos tres meses.

### **Vacunación de contactos**

Es importante considerar la vacunación de contactos directos, de manera de disminuir el riesgo de exposición a infecciones (Ver capítulo Vacunación de contactos, pág 36).

### **Lecturas recomendadas.**

1. Lenti MV, Luu S, Carselli R, Osier F, Ogwang R, Nnou O, et al. Asplenia and spleen hypofunction. Nat Rev Dis Primers. 2022 Nov 3; 8(1): 71. doi: 10.1038/s41572-022-00399
2. Squire JD, Sher M. Asplenia and hyposplenism: an underrecognized immune deficiency. Immunol Allergy Clin North Am. 2020; Aug;40(3): 471-83. doi: 10.1016/j.iac.2020.03.006.
3. Contou D, Coudroy R, Colin G, Tadié J, Cour M, Sonneville R, et al. HOPEFUL Study Group. Pneumococcal purpura fulminans in asplenic or hyposplenic patients: a French multicenter exposed-unexposed retrospective cohort study. Crit Care. 2020 Feb 26; 24(1): 68. doi: 10.1186/s13054-020-2769
4. Siu JHY, Pitcher MJ, Tull TJ, Velounias RL, Guesdon W, Montorsi L, et al. Two subsets of human marginal zone B cells resolved by global analysis of lymphoid tissues and blood. Sci Immunol. 2022 Mar 18; 7(69): eabm9060. doi: 10.1126/sciimmunol.abm9060.
5. Lee GM. Preventing infections in children and adults with asplenia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2020 Dec 4; 2020(1): 328-35. doi: 10.1182/hematology.2020000117. PMID: 33275684.
6. Dinis-Ferreira S, Lemos C, Caldeira M, Homem-Costa M, da Luz Brazão M, Aveiro F. Isolated congenital asplenia in an asymptomatic patient: A very rare diagnosis. Eur J Case Rep Intern Med. 2020 Feb 28; 7(4): 001429. doi: 10.12890/2020\_001429.
7. Luu S, Sheldon J, Dendle C, Ojaimi S, Jones P, Woolley I. Prevalence and distribution of functional splenic tissue after splenectomy. Intern Med J. 2020 May;50(5): 556-64. doi: 10.1111/imj.14621.

## **Cáncer**

*María Verónica Contardo*

### **Consideraciones generales**

Los niños con cáncer que han recibido tratamiento de quimioterapia, radioterapia o terapia biológica presentan secundariamente defectos de la inmunidad humoral y celular, que determinan una disminución de la protección contra los microorganismos incluidos en las vacunas propias del Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI). En estos pacientes se ha demostrado que la recuperación de las funciones inmunitarias se produce entre 6 y 12 meses después de finalizadas las terapias propias del cáncer. Esto plantea un riesgo de infecciones graves que se puede minimizar revacunando a los pacientes, durante y después de finalizado el tratamiento, según sea el microorganismo a prevenir.

Dado que el cáncer infantil requiere de un inicio rápido del tratamiento, en general no es posible completar los esquemas de vacunación en los niños al momento del diagnóstico de la enfermedad oncológica. Tampoco se recomienda su vacunación durante las fases de quimioterapia intensa (inducción/consolidación), dado que la respuesta inmune es subóptima. La excepción a esta recomendación es la vacunación contra el virus de la hepatitis B (VHB) en áreas de alta endemidad y en niños no inmunizados, en que se recomienda usar vacuna recombinante VHB 20 µg: 0, 14 y 28 días, lo que resulta en tasas de seroconversión de 23,8 a 30-35% después de una o dos dosis; unido a vacuna estacional de influenza inactivada y vacuna contra SARS CoV-2 (Tabla 10).

Tabla 10. Vacunas recomendadas para niños con cáncer según la etapa del tratamiento

Fase de tratamiento	Recomendación	Dosis
Fase de inducción/ consolidación	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VHB recombinante (solo si no ha recibido vacuna)</li> <li>- Influenza inactivada anual</li> <li>- SARS CoV-2</li> </ul>	Vacunación con esquema acelerado
Fase de mantención	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Influenza inactivada anual</li> <li>- SARS CoV-2</li> <li>- Neumocócica conjugada (si no tiene esquema primario)</li> </ul>	Esquema recomendado en IC
3-6 meses posterior al fin del tratamiento	<p>Si no ha recibido esquema inicial: indicar esquema completo, de lo contrario indicar un refuerzo de las siguientes vacunas inactivadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- DTPa/ dTpa</li> <li>- Polio inactivada</li> <li>- <i>H. influenzae</i> tipo b</li> <li>- VNC 13,15 o 20 valente + VNP 23</li> <li>- MenACWY y MenB</li> <li>- Virus de hepatitis B</li> <li>- Virus de hepatitis A</li> <li>- Virus papiloma humano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- VNC (13, 15 o 20) + refuerzo VNP23 a las 8 semanas.</li> <li>- Niños que recibieron VNC 20 valente no requieren refuerzo de VNP 23</li> </ul>
6 meses posterior al fin del tratamiento	<p>Si no ha recibido esquema inicial: indicar esquema completo, de lo contrario indicar un refuerzo de las siguientes vacunas atenuadas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Virus varicela zoster</li> <li>- Sarampión, rubéola, parotiditis</li> <li>- Fiebre amarilla</li> </ul>	Esquema recomendado en IC.

Durante la fase de mantención, se recomienda la vacunación contra influenza, SARS CoV-2 y *Streptococcus pneumoniae*, por el alto riesgo de infección, más aún si se considera la reincorporación de los niños a establecimientos de educación. La tasa de respuesta durante esta etapa de tratamiento es de 30 a 80% para vacuna de influenza y 86-100% para vacuna neumocócica conjugada (Tabla 10).

Una vez finalizado el tratamiento de la enfermedad oncológica, el deterioro de la respuesta inmune persiste durante tres a seis meses, debido al efecto de la quimioterapia sobre los linfocitos B en desarrollo, las células B de memoria y las células plasmáticas, resultando en una disminución variable de la tasa de seroprotección otorgada por las diferentes vacunas, como son las anti difteria, tos ferina, tétanos, poliomielitis, *Haemophilus influenzae* tipo b, VHB, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, hepatitis A, *Neisseria meningitidis* de los diversos serogrupos y vacunas de indicación regional según la realidad epidemiológica en cada país. Es importante destacar que la memoria de las vacunas recibidas previo al tratamiento del cáncer no está abolida, lográndose el restablecimiento de la seroprotección generalmente con una dosis de refuerzo.

Considerando estos antecedentes, recomendamos la administración sistemática de dosis de refuerzo a los tres o seis meses después de terminar el tratamiento del cáncer, para todas las vacunas del PNI en niños que hayan estado completamente vacunados antes de la quimioterapia. Otra alternativa, más compleja de implementar universalmente, es evaluar los títulos de anticuerpos específicos contra las vacunas recibidas previo al tratamiento del cáncer y, en caso de ser insuficientes, administrar refuerzos (Tabla 3, pág. 5).

En los pacientes que no completaron su esquema de vacunación antes de la quimioterapia, se recomienda la administración de refuerzos de las vacunas ya administradas. Los refuerzos deben incluir vacuna contra difteria, tétanos, tos ferina, polio inactivada, *H. influenzae* tipo b, *S. pneumoniae* conjugada, *N. meningitidis* conjugada frente a serogrupos ACWY y recombinante frente a serogrupo B, hepatitis B, hepatitis A, virus papiloma humano, influenza estacional inactivada, vacuna frente a SARS CoV-2, varicela, sarampión, rubéola, parotiditis y fiebre amarilla, esta última en regiones donde es parte del PNI. En los pacientes con vacunas no administradas previo a la terapia de la enfermedad oncológica, se recomienda la administración de las vacunas faltantes, en esquemas completos según la edad.

**Tabla 11. Lista de verificación para optimizar la vacunación de los niños con cáncer**

- Confirmar etapa de tratamiento (inducción, consolidación, mantención, seguimiento) y tiempo transcurrido desde que lo completó.
- Confirmar enfermedades inmunoprevenibles que puede haber presentado previamente (varicela, sarampión)
- Revisar vacunas recibidas con cartilla de vacunación o Registro Nacional de Inmunizaciones
- Confirmar que cumpla con condiciones hematológicas para recibir vacunación:
  - o Recuento de plaquetas  $> 50.000 / \text{mm}^3$
  - o Recuento de linfocitos  $> 1.000 / \text{mm}^3$
  - o Recuento de neutrófilos  $> 500 / \text{mm}^3$
- Revisar si está recibiendo otros inmunosupresores diferentes a la quimioterapia estándar (ej. terapias biológicas)
- Realizar un plan personalizado de inmunización, que incluya tanto las vacunas pendientes como las que requieran refuerzos
- Vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados, permitidas solo después de 6 meses de finalizada la quimioterapia
- Vacunas inactivadas, idealmente 3 meses después de finalizada la quimioterapia
- Realizar monitoreo serológico si está indicado para documentar la respuesta a la vacuna
- Actualizar la vacunación de los niños y adultos que viven con el niño con cáncer

Para la vacunación se recomienda que el paciente cuente con al menos un recuento de linfocitos  $> 1.000/\text{mm}^3$ , neutrófilos  $> 500/\text{mm}^3$  y plaquetas  $> 50.000/\text{mm}^3$  (Tabla 11).

Para la vacunación con preparados a base de virus vivos atenuados: varicela, sarampión, rubéola, parotiditis y fiebre amarilla, se recomienda esperar entre seis meses y un año de remisión desde finalizado el tratamiento del cáncer.

## Vacunación de los contactos

Es importante considerar la vacunación de contactos directos, de manera de disminuir el riesgo de exposición a infecciones de los pacientes con enfermedades oncológicas. Esto es especialmente importante en varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, influenza y SARS CoV-2. (Ver capítulo Vacunación de contactos, pág. 36).

## Lecturas recomendadas

1. Zignol M, Peracchi M, Tridello G, Pillon M, Fregonese F, D'Elia R, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer*. 2004;101(3): 635-41. doi: 10.1002/cncr.20384.
2. Yetgin S, Tunc B, Koc A, Toksoy HB, Ceyhan M, Kanra G. Two booster dose hepatitis B virus vaccination in patients with leukemia. *Leuk Res* 2001; 25: 647-9. doi: 10.1016/s0145-2126(00)00101-6.
3. Al-Jadiry MF, Al-Khafagi M, Al-Darraji AF, Al-Saeed RM, Al-Badri SF, Al-Hadad SA. High incidence of hepatitis B infection after treatment for paediatric cancer at a teaching hospital in Baghdad. *East Mediterr Health J* 2013; 19: 130-4. PMID: 23516822
4. Ek T, Mellander L, Andersson B, Abrahamsson J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high-risk group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 461-8. doi: 10.1002/pbc.20255
5. Lehrnbecher T, Schubert R, Behl M, Koenig M, Rose MA, Koehl U, et al. Impaired pneumococcal immunity in children after treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol*. 2009; 147(5): 700-5. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07903.x.
6. Nilsson A, De Milito A, Engström P, Nordin M, Narita M, Grillner L, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics*. 2002; 109(6): e91. doi: 10.1542/peds.109.6.e91.
7. Lehrnbecher T, Schubert R, Allwinn R, Dogan K, Koehl U, Grütter HP. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia: a pilot study comparing different schedules. *Br J Haematol*. 2011; 152(6): 754-7. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08522.x.

## Trasplante de órganos sólidos

José Marcó del Pont

### Consideraciones generales

La prevención de infecciones es de suma importancia para los pacientes que se encuentran en programas de trasplantes de órganos sólidos (TOS). La infección en estos pacientes produce una mayor morbilidad y mortalidad en el pre y en el post trasplante y uno de los mecanismos importantes de prevención es la inmunización adecuada, que tiene por objetivo disminuir la morbimortalidad por enfermedades inmunoprevenibles.

Las normas que se deben cumplir con estos pacientes son:

- Puesta al día de las vacunas contempladas en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) como aquellas no incluidas, antes que el paciente ingrese en estado de inmunosupresión.
- Los pacientes inmunocomprometidos post TOS no deben recibir vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados (VMVA), por lo que es fundamental administrarlas al menos un mes previo al trasplante.
- Las vacunas inactivadas, recombinantes, subunidades, polisacáridas, conjugadas, toxoides y las IG pueden ser administradas a todo paciente inmunocomprometido, si bien la respuesta a cada vacuna puede ser subóptima.
- Es importante, para algunas vacunas (Tabla 3, pág. 5), determinar anticuerpos post-vacunación dado que estos pacientes tienen una menor respuesta en relación a los hospederos normales, como así también

una pérdida temprana de anticuerpos. De existir esta hiporespuesta o pérdida temprana de la protección, se podrá plantear la revacunación o el cambio en la vía de administración.

- -Cuando se recibe una transfusión de sangre, hemoderivados o immunoglobulina intravenosa (IGIV) se deberá esperar entre 8-11 meses para aplicar VMVA (Tabla 12).
- Puesta al día de las vacunas incluidas en el PNI de cada país antes que el paciente ingrese en estado de inmunosupresión.
- Puesta al día de las vacunas incluidas en el PNI de cada país para los posibles donantes de órgano.
- Los pacientes que reciben tratamiento con agentes biológicos o anticuerpos monoclonales anti linfocitos B tienen una inmunodeficiencia más prolongada. El intervalo de tiempo hasta la restauración de la inmunocompetencia es variable (ver capítulo Uso de medicamentos biológicos , pág. 27).
- La administración de antimicrobianos no altera la respuesta inmunológica a las vacunas, excepto a la vacuna oral contra fiebre tifoidea. La administración de antivirales no altera la respuesta a la vacuna de influenza inactivada, en cambio el uso de aciclovir o valaciclovir puede inhibir la respuesta a la vacuna contra varicela. En este caso se sugiere suspender la medicación 24 horas antes, y reiniciarla dos semanas después de haber aplicado la vacuna.
- Es necesario diferenciar una *contraindicación* de una *precaución* para administrar determinada vacuna, lo que implica posergarla, considerando que muchas veces estas razones son temporales, pudiendo administrar las vacunas más tarde, cuando la condición que conduce a una precaución ya no existe.

Tabla 12. Intervalos sugeridos entre la administración de inmunoglobulinas y vacunas que contienen virus vivos atenuados

Indicación	Vía de administración	Dosis	Intervalo (meses)
Profilaxis contacto hepatitis A	IM	0,1 mL/kg (16,5 mg IgG/kg)	6
	IM	0,2 mL/kg (33 mg IgG/kg)	6
Profilaxis sarampión	IM	0,5 mL/kg (max 15 mL)	6
	IV	400 mg/kg	6
Profilaxis de varicela	IV	400 mg/kg	8
Tratamiento de reemplazo en EII	IV	300-400 mg/kg	8
Tratamiento púrpura trombocitopénico	IV	400 mg - 1.000 mg/kg	8-10
Tratamiento de enfermedad Kawasaki	IV	2.000 mg/kg	11
Usuario IG sub cutánea en intervalo regular (cada 1-4 semanas)	SC	--	≥ 8

Fuente: Red Book 33 ed. 2024-2027 (ACIP).

## Etapa pre trasplante

Previo al trasplante se debe revisar el historial de vacunación y de exposición a distintos microorganismos, poniendo énfasis en la importancia de tener el PNI al día. Esto permitirá una adecuada protección, especialmente en los primeros seis meses post trasplante. De ser posible, se recomienda medir la respuesta de anticuerpos, cuando esto sea pertinente, para definir la necesidad de dosis de refuerzo. Se ha reportado en un grupo de pacientes en hemodiálisis que solo 26% tenían títulos protectores para sarampión, rubéola, parotiditis, hepatitis B, difteria y tétanos un mes antes del trasplante. Es importante además que los pacientes en lista de espera reciban VMVA (sarampión, rubéola, parotiditis, varicela) hasta cuatro semanas antes de realizar el trasplante. Si el paciente está recibiendo alguna medicación inmunosupresora debemos evitar la aplicación de todas las VMVA.

### Vacunas que deben indicarse en la etapa pre trasplante (Tablas 13 y 14)

*Streptococcus pneumoniae*: Recomendable aplicar vacunas conjugadas contra 13, 15 o 20 serotipos, seguido de vacuna polisacárida 23 valente, si el paciente recibió vacuna 13 o 15 valente. La vacuna 23 valente se usa desde los 2 años de edad y se recomienda una segunda y única dosis a los cinco años de la primera aplicación de las vacunas conjugadas.

*Hepatitis A*: En los pacientes que no hubieran recibido esta vacuna previa al TOS, se recomienda aplicar dos dosis separadas por seis meses. En regiones de alta endemia se sugiere realizar serología previa con IgG anti virus de hepatitis A en niños mayores de 6 años antes de aplicar la vacuna, considerando que un porcentaje de ellos podría haber tenido exposición previa al virus.

*Varicela*: Es una vacuna que contiene un virus vivo, aplicable a partir de los 12 meses de edad, en dos dosis espaciadas por tres meses y como mínimo separadas por un mes. Es conveniente vacunar por lo menos cuatro semanas antes del trasplante. Si un paciente ha recibido la vacuna contra la varicela e ingresa a pre trasplante, se debe administrar profilaxis peri y post trasplante con aciclovir intravenoso o valaciclovir oral.

*Influenza*: Se debe aplicar desde los 6 meses de vida, anualmente en el otoño y mientras dure la circulación del virus influenza. La primera vacunación es con dos dosis, separadas por cuatro semanas; los vacunados previamente reciben una dosis anualmente.

*Neisseria meningitidis*: Esquema con vacuna conjugada ACWY y vacuna recombinante contra meningococo B.

*Haemophilus influenzae* tipo b: Aquellos pacientes que no hubieran recibido la vacuna conjugada anti *H. influenzae* tipo b deberán recibir dos dosis previo al trasplante.

*Virus papiloma humano*: De acuerdo al PNI de cada país. Los pacientes inmunocomprometidos tienen un mayor riesgo de cursar con enfermedad grave con mayor morbimortalidad y menor eliminación viral, por lo que es importante su vacunación.

Los donantes deben recibir las mismas vacunas que los receptores de acuerdo a los PNI de cada país.

## Etapa post trasplante

La inmunización post trasplante es necesaria para proteger a aquellos pacientes que no fueron vacunados en la etapa pre trasplante, los que no lograron títulos protectores y los que perdieron sus anticuerpos durante la etapa post trasplante.

Se indican vacunas después de tres a seis meses del trasplante, en pacientes sin evidencias de rechazo del órgano transplantado, que estén en una condición estable, con buena funcionalidad del órgano transplantado y recibiendo bajas dosis de inmunosupresión y de corticosteroides. Como excepción, la vacuna contra influenza puede indicarse después de un mes de efectuado el trasplante si la situación epidemiológica así lo requiere.

Es importante considerar que están contraindicadas todas las VMVA y que ante la presencia de rechazo de órganos debemos evitar cualquier tipo de estimulación antigénica, incluido el uso de vacunas.

### Vacunas que deben indicarse en la etapa post trasplante (Tablas 13 y 14)

*Hepatitis B*: Realizar serología, previo a plantear la revacunación, con el fin de determinar el título de anticuerpos protectores. En pacientes no respondedores ( $< 10 \text{ mUI/mL}$ ) se indicará revacunar con el doble de la dosis habitual y posteriormente repetir la serología. Una alternativa válida para los pacientes que no responden es la administración de la vacuna por vía intradérmica. Los pacientes respondedores deben ser controlados con nueva serología para determinar la necesidad de revacunación (Tabla 3, pág. 5).

*Hepatitis A*: Aplicar cuando corresponda si el paciente no está inmunizado y es seronegativo, con esquema de dos dosis, separadas por seis meses. Si recibió una sola dosis se indica completar el esquema.

*Streptococcus pneumoniae*: Vacuna conjugada 13, 15 o 20 valente, de acuerdo a su disponibilidad. En niños mayores de dos años se indica vacuna polisacárida 23 valente por una vez luego de cinco años de haber recibido vacuna conjugada 13 o 15 valente.

Tabla 13. Vacunas recomendadas en niños con trasplante de órganos sólidos

Vacuna	Recomendación Pretrasplante	Recomendación Postrasplante
BCG	No	No
DPT / dT / DPTa/dTpa	Sí	Sí
<i>H. influenzae</i> tipo b	Sí	Sí
Poliomielitis. Vacuna a virus vivo atenuada oral	No	No
Poliomielitis. Vacuna virus inactivado	Sí	Sí
Influenza inactivada	Sí	Anual
<i>S. pneumoniae</i> (esquema secuencial)	Sí	Sí
Hepatitis B	3 dosis, 0-1-2 m	Según anti-HBsAg cada 1-2 años
Hepatitis A	0-6 m	Sí, si la serología es negativa o tiene esquema incompleto
Trevírica o sarampión	Sí, hasta 4 semanas pretrasplante	No
Varicela*	Sí, 2 dosis, hasta 4 semanas pretrasplante	No
<i>N. meningitidis</i>	Sí	Sí
Virus papiloma humano	Sí	Sí, tres dosis
Rotavirus	Sí, de acuerdo a edad	No
SARS CoV-2	Sí	Sí
Fiebre amarilla	Sí, hasta 4 semanas pretrasplante	No

Tabla 14. Lista de verificación para optimizar la vacunación de los niños con trasplante de órgano sólido

Etapa pre trasplante:

- Confirmar en qué etapa del pre trasplante se encuentra el paciente, qué tipo de trasplante se realizará y si tendrá donante vivo o cadáver.
- Confirmar enfermedades que puede haber presentado previamente (varicela, sarampión)
- Revisar vacunas recibidas con cartilla de vacunación o Registro Nacional de Inmunizaciones
- Revisar si está recibiendo otros inmunosupresores (ej. corticosteroides, terapias biológicas)
- Realizar un plan personalizado de esquemas de inmunización que incluya puesta al día de las vacunas programáticas como administración de vacunas no programáticas que estén indicadas previo al trasplante, antes de que el paciente ingrese en estado de inmunosupresión
- Realizar monitoreo serológico si está indicado para documentar la respuesta inmune a la vacuna
- Poner al día las vacunas en el potencial donante
- Actualizar la vacunación de los niños y adultos contactos cercanos del paciente

Etapa post trasplante:

Tener en cuenta:

- Que hayan transcurrido entre 3 y 6 meses del trasplante
  - Sin evidencia de rechazo de órgano
  - Condición del paciente estable
  - Buena funcionalidad del órgano transplantado
  - Que el paciente se encuentre recibiendo bajas dosis de inmunosupresión y bajas dosis de corticosteroides.
  - Vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados, están en general contraindicadas
  - Pueden considerarse en pacientes estables por 6 meses, que reciben dosis mínimas de inmunosupresores (tacrolimus, micofenolato, corticosteroides, etc.), que no han tenido rechazo del órgano transplantado
  - Vacunas inactivadas  $\geq$  2 meses después del trasplante de órgano sólido
  - Realizar monitoreo serológico para documentar la respuesta inmune a las vacunas
- Recordar que, aunque un paciente esté adecuadamente vacunado puede no estar adecuadamente protegido

*Influenza:* Vacunación anual con vacuna inactivada. Está contraindicada la vacuna nasal que contiene virus vivo atenuado. De estar expuesto al virus de la influenza, se podrá plantear la profilaxis con medicación antiviral (oseltamivir).

*Virus papiloma humano:* Se sugiere esquema de tres dosis (Tabla 4, pág. 5).

*Neisseria meningitidis:* De acuerdo a la epidemiología local, indicar esquema con vacuna conjugada ACWY y vacuna recombinante contra meningococo B.

Algunos pacientes pueden ser esplenectomizados durante la cirugía de su TOS. En ese caso deben recibir vacuna conjugada contra *N. meningitidis* ACWY y recombinante contra serogrupo B, además de vacuna conjugada contra *H. influenzae* tipo b y contra *S. pneumoniae*, conjugada o polisacárida, de acuerdo a la edad del paciente. Un buen esquema de vacunación se complementa con profilaxis antimicrobiana en pacientes esplenectomizados.

*Virus respiratorio sincicial (VRS):* No hay experiencia en la administración de vacuna contra el VRS en pediatría, es una vacuna indicada en población adulta y se sugiere en los contactos cercanos de niños inmunocomprometidos. Los receptores de TOS tienen un mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, por lo que algunos expertos sugieren el uso de anticuerpos monoclonales.

*Dengue:* Existen dos vacunas comercializadas; al momento de la publicación de este documento se dispone de una de ellas en América Latina, compuesta por virus vivos atenuados, por lo que está contraindicada en este grupo de pacientes.

*Herpes zoster:* Hay dos formulaciones de vacunas disponibles para la prevención del herpes zoster, indicadas en mayores de 18 años: la vacuna inactivada de glicoproteína E recombinante, indicada en inmunocomprometidos, y la VMVA, contraindicada en esta población.

## Manejo de pacientes con trasplante de órganos sólidos en situaciones de riesgo epidemiológico

*Sarampión:* ante un contacto con sarampión el niño que ha sido receptor de un TOS deberá recibir dentro de las 72 horas del contacto IG estándar, 0.5 ml/kg IM.

*Varicela:* ante un contacto con varicela se recomienda administrar IG hiperinmune contra virus varicela zoster dentro de las 96 horas del contacto, con un máximo de 10 días. Una segunda opción es administrar aciclovir 40 a 80 mg/kg/día por vía oral en cuatro tomas diarias, a partir del día ocho del contacto con el caso índice, durante 5 a 7 días.

*Donantes vivos.* La vacunación a los posibles donantes de órganos (hígado o riñón) deberá cumplir el mismo esquema que los receptores si son susceptibles. Las vacunas con virus vivos deben aplicarse hasta cuatro semanas previas al trasplante. La vacunación contra la influenza es importante cuando el trasplante se realiza durante la temporada de circulación del virus.

*Vacunación de contactos.* Los contactos directos del paciente sometido a TOS deben estar adecuadamente vacunados. Para más detalle ver capítulo Vacunación de contactos (Pág. 36).

## Lecturas recomendadas

1. Santolaya ME, Villena R, López Medina E, Piñera C. Capítulo 18. Inmunizaciones en niños y adolescentes inmunocomprometidos. Manual de Vacunas de Latinoamérica. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Cuarta Edición. 2021. pág. 483-506. <https://slipe.org/web/manualdevacunas2021/>
2. Abuali MM, Arnon R, Posada R. An update on immunizations before and after transplantation in the pediatric solid organ transplant recipient. *Pediatric Transplant* 2011; 15: 770-7. doi: 10.1111/j.1399-3046.2011.01593.x.
3. Danziger-Isakov L, Kumar D; AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4: 311-7. doi: 10.1111/ajt.12122.
4. Stark K, Günther M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet* 2002; 359: 957-65. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08028-5.
5. Danziger-Isakov L, Kumar D, AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Amer J Transplant* 2009;9 Suppl 4: S258-62. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02917.x.
6. Stark K, Günther M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet*. 2002; 359(9310): 957-65. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08028-5.
7. Kano H, Mizuta K, Sakakihara Y, Kato H, Miki Y, Shibuya N, et al. Efficacy and safety of immunization for pre- and post-liver transplant children. *Transplant*. 2002 Aug 27; 74(4): 543-50. doi: 10.1097/00007890-200208270-00020.

# Trasplante de precursores hematopoyéticos

Eduardo López-Medina

## Consideraciones generales

Los niños sometidos a un trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) presentan deficiencias del sistema inmune celular y humoral que se desarrollan progresivamente después del trasplante y que los predisponen a un riesgo elevado de infecciones oportunistas y adquiridas en la comunidad. Los factores que influyen en el riesgo de infección son el tipo de trasplante, la fuente de células hematopoyéticas, el tipo de acondicionamiento, el tiempo transcurrido post-TPH y la presencia de enfermedad de injerto contra hospedero (EICH), así como su intensidad y tratamiento.

En general, los pacientes post-TPH se consideran inmunológicamente equivalentes a los individuos no vacunados, en consecuencia, deben recibir un esquema de vacunación completo, adhiriéndose a los PNI de cada país y a la epidemiología local. Antes del trasplante, los donantes deben tener su esquema de vacunación al día, evitando las vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados (VMVA), como sarampión, rubéola, parotiditis y varicela durante las cuatro semanas previas a la recolección de células hematopoyéticas.

Los candidatos a recibir un TPH deben recibir todas las vacunas recomendadas según el PNI de cada país y

acorde a su grado de compromiso inmunológico por su enfermedad de base y su tratamiento. Las VMVA deben administrarse al menos cuatro semanas y las vacunas inactivadas al menos dos semanas antes del inicio del régimen de acondicionamiento. Con posterioridad al trasplante, las recomendaciones generales indican el inicio de la vacunación seis meses después del TPH (con excepción de vacunas contra *Streptococcus pneumoniae* que pueden iniciarse tres meses post TPH, de acuerdo a la epidemiología). Dependiendo de las condiciones específicas del hospedero y la naturaleza de la terapia inmunosupresora en curso el inicio de la vacunación podrá postergarse hasta doce meses post TPH (Tablas 15 y 16).

### Vacuna anti *Streptococcus pneumoniae*

Considerando el riesgo elevado de infecciones neumocócicas invasoras después del trasplante, se recomienda iniciar la vacunación con la vacuna neumocócica conjugada (VNC) de 13, 15 o 20 serotipos entre tres y seis meses post-TPH. Este plazo puede ampliarse dependiendo de la presencia de EICH grave, hipogammaglobulinemia significativa ( $< 3 \text{ g/L}$ ) o administración de rituximab en los seis meses previos. Para pacientes bajo los 18 años que se han sometido a un TPH, se recomienda administrar cuatro dosis de VNC, las tres primeras dosis con cuatro semanas de diferencia, y la cuarta dosis al menos seis meses después de la tercera dosis o 12 meses después del TPH, lo que ocurra más tarde. Si reciben un esquema con tres dosis de VNC 13 o 15 valente, se debe administrar una dosis única de vacuna polisacárida de 23 serotipos al menos un año posterior al TPH, por una vez, lo que no se requiere si los pacientes recibieron VNC 20.

Tabla 15. Vacunas recomendadas en niños con trasplante de precursores hematopoyéticos

Vacunas	Meses												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	24
<i>S. pneumoniae</i> conjugada 13-15 o 20 valente			3 + 1 dosis										
DTPa										3 dosis			
<i>H. influenzae</i> tipo b										3 dosis			
Polio inactivada										3 dosis			
Virus hepatitis B										3 dosis			
Virus hepatitis A										2 dosis			
<i>N. meningitidis</i> conjugada ACWY										2 dosis			
<i>N. meningitidis</i> B										2 dosis			
Influenza										1 o 2 dosis			
Virus papiloma humano										3 dosis			
Sarampión, rubéola, parotiditis											2 dosis		
Varicela											2 dosis		
SARS CoV-2						3 + 1 dosis							

**Tabla 16. Lista de verificación para optimizar la vacunación de los niños con trasplante de precursores hematopoyéticos**

- Tiempo transcurrido desde el TPH de al menos 6 meses (excepto para *Streptococcus pneumoniae*, según riesgo)
- Paciente no recibe quimioterapia<sup>a</sup>
- Paciente no ha recibido un anticuerpo monoclonal anti CD20 en los últimos 6 meses<sup>a</sup>
- Paciente no tiene enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) moderada a grave<sup>a,b</sup>
- Paciente no ha recibido inmunoglobulina IV (IGIV) en los últimos 2 meses<sup>a</sup>
- Realizar un plan personalizado de esquemas de inmunización
  - Vacunas inactivadas, idealmente después de 6 meses del TPH
  - Vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados, permitidas solo después de 24 meses del TPH
- Realizar monitoreo serológico si está indicado para documentar la respuesta a la vacuna
- Actualizar la vacunación de los niños y adultos que viven con el niño con TPH

<sup>a</sup>En caso de no cumplir con esta condición (pacientes en quimioterapia, receptores de anticuerpos monoclonales anti CD20 en los últimos 6 meses, con EICH moderado-grave, receptores de IVIG en los últimos dos meses), se debe reconsiderar la vacunación 12 meses post-TPH.

<sup>b</sup>En caso de que el paciente tenga EICH inactiva, se podrá iniciar esquema de vacunación cuando tenga recuento de CD4 > 200/uL y CD19 > 20/uL. Si no cumple estos criterios, se considerará vacunar a los 9 a 12 meses post-TPH.

### ***Vacuna anti *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), DTPa, polio inactivada y virus de la hepatitis B (vacuna Hexavalente)***

La vacunación contra *H. influenzae* tipo b, utilizando una vacuna conjugada ligada a toxinas modificada de *Clostridium tetani* o *Corynebacterium diphtheriae* puede iniciarse seis meses posterior al TPH. Para minimizar el número de inyecciones, se sugiere administrar vacuna hexavalente, que combina Hib con vacunas contra difteria, tétanos y toxina acelular (DTPa), polio inactivada y hepatitis B recombinante. Se recomienda vacuna hexavalente desde los seis meses después del trasplante, en tres dosis, espaciadas entre uno y dos meses. En caso de no recibir vacuna hexavalente, los pacientes deben iniciar la serie de vacunación contra el virus de la hepatitis B seis meses posterior al trasplante. En cuanto a la protección contra difteria, tétanos y toxina acelular, se recomiendan vacunas DTPa sobre las vacunas dTpa debido a que esta última contiene una dosis más baja de toxoide diftérico, tétánico y antígenos de *Bordetella pertussis*, lo que pudiera generar una respuesta inmune subóptima.

### ***Vacuna anti hepatitis A***

La infección por el virus de la hepatitis A puede ser grave, especialmente en niños mayores y adolescentes. Para garantizar una inmunidad protectora prolongada, se recomiendan dos dosis, iniciando seis meses después del TPH, con seis meses de intervalo.

### ***Vacuna anti *Neisseria meningitidis****

A partir de los seis meses posterior al trasplante, se recomienda administrar al menos dos dosis de vacuna

meningocócica conjugada ACWY y dos dosis de vacuna recombinante contra el serogrupo B, siguiendo las pautas nacionales de vacunación específicas por edad. Es importante considerar en esta indicación la epidemiología local.

### ***Vacuna anti influenza***

Los pacientes que se han sometido a un TPH tienen un mayor riesgo de experimentar complicaciones asociadas con la influenza; alrededor de un tercio de los pacientes desarrollan una infección respiratoria baja. Estudios observacionales indican que la vacunación contra la influenza disminuye el riesgo de infecciones del tracto respiratorio inferior y las hospitalizaciones en esta población de pacientes. Los niños entre los seis meses y ocho años de edad, que reciben la vacuna inactivada contra la influenza por primera vez después del trasplante deben recibir una segunda dosis, al menos cuatro semanas después de la dosis inicial. Para niños mayores de nueve años, que rutinariamente reciben una dosis única cada año, se puede considerar una segunda dosis administrada cuatro semanas después de la primera, particularmente en aquellos con EICH grave o recuento bajo de linfocitos. En caso de un brote comunitario, la vacuna inactivada contra influenza se puede administrar tres meses tras el trasplante, con una segunda dosis tres a cuatro semanas después.

### ***Vacuna anti virus papiloma humano (VPH)***

La infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más prevalente en el mundo y tiene el potencial de provocar lesiones premalignas o neoplasias malignas invasoras que afectan tanto las superficies cutáneas como

las mucosas. Las personas inmunocomprometidas tienen un mayor riesgo de desarrollar lesiones pre malignas y cáncer asociado al VPH debido al compromiso en la respuesta inmune. Actualmente, hay disponibilidad de tres vacunas contra el VPH, de dos, cuatro y nueve serotipos: vacuna bivalente, tetravalente y nonavalente, respectivamente. De estar disponible, se recomienda indicar vacuna nonavalente, que ofrece protección contra los tipos de VPH responsables de las verrugas genitales y tiene el potencial de prevenir alrededor de 90% de los casos de cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano. Existen datos limitados sobre la eficacia de los regímenes de dosis única o doble en pacientes pediátricos receptores de TPH, por lo que se recomienda un esquema de tres dosis para personas de 9 a 26 años, con la primera dosis entre seis y 12 meses posteriores al TPH, seguida de una segunda dosis uno a dos meses después y una dosis final a los seis meses.

#### ***Vacuna anti sarampión, rubéola, parotiditis (Tresvírica)***

A los pacientes receptores de TPH, idealmente se les debe realizar pruebas para determinar los títulos de anticuerpos contra sarampión 24 meses posteriores al TPH. Se recomienda la vacunación con vacuna tresvírica para sarampión, rubéola y parotiditis, con dos dosis separadas por cuatro semanas, en pacientes con serología negativa para sarampión, sin EICH, sin recaída de la enfermedad de base, sin terapia inmunosupresora y sin tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en los ocho a 12 meses previos (Tabla 12, pág. 17). Si no es posible la determinación de anticuerpos, se indica la vacunación cuando se cumplen los demás criterios señalados.

#### ***Vacuna anti varicela***

Los pacientes inmunocomprometidos sin evidencia de inmunidad contra el virus varicela zoster tienen un riesgo elevado de desarrollar varicela y sus complicaciones. Considerando que se trata de una vacuna que contiene un virus vivo atenuado, su administración está contraindicada en niños con alto grado de inmunosupresión. Se recomienda para personas seronegativas, que no presenten EICH ni compromiso inmunológico, al menos 24 meses posterior al TPH, en un programa de dos dosis espaciadas por tres meses, con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre cada dosis. Esta vacuna no debe administrarse a pacientes que hayan recibido IGIV en los últimos ocho a 11 meses por la posible interferencia con los anticuerpos neutralizantes (Tabla 12, pág. 17).

#### ***Vacuna anti SARS CoV-2***

Los pacientes post TPH-tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves por SARS CoV-2. Las

recomendaciones se basan en datos disponibles de las vacunas actualizadas de ARNm. Niños desde los seis meses de vida deben recibir tres dosis espaciadas por al menos cuatro semanas, más un refuerzo seis meses después de terminar la serie primaria. Si no hay disponibilidad de vacunas ARNm, considerar la administración de vacunas de otras plataformas. En caso de alta circulación viral podría iniciar la vacunación tres meses post TPH.

#### **Lecturas recomendadas**

1. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58: 309-18. doi: 10.1093/cid/cit816.
2. Shigayeva A, Rudnick W, Green K, Chen DK, Demczuk W, Gold WL, et al. Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Invasive pneumococcal disease among immunocompromised persons: Implications for vaccination programs. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 139-47. doi: 10.1093/cid/civ803.
3. ACIP Updates: Recommendations for use of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in children - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023; 72: 1072. doi: 10.15585/mmwr.mm7239a5.
4. Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. European Conference on Infections in Leukaemia group. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19: e200-e212. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30600-5.
5. Piñana JL, Pérez A, Montoro J, Giménez E, Gómez MD, Lorenzo I, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A cross-sectional, prospective, observational study. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 1894-903. doi: 10.1093/cid/ciy792.
6. Hewavisenti RV, Arena J, Ahlenstiel CL, Sasson SC. Human papillomavirus in the setting of immunodeficiency: Pathogenesis and the emergence of next-generation therapies to reduce the high associated cancer risk. *Front Immunol* 2023; 14: 1112513. doi: 10.3389/fimmu.2023.1112513.
7. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis C, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 2015; 64: 300-4. PMCID: PMC4584883
8. Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin North Am* 2019; 33: 593-609. doi: 10.1016/j.idc.2019.02.007.

## Uso de corticoesteroides y otros fármacos inmunosupresores

Dolores Freire

### Consideraciones generales

Se consideran medicamentos inmunosupresores aquellos que alteran el sistema inmune, principalmente los linfocitos T y B, tanto funcional como numéricamente. Su uso a largo plazo está asociado a un riesgo incrementado de infecciones bacterianas, virales y fúngicas así como a una respuesta disminuida a la vacunación. Si bien la vacunación mitiga significativamente estos riesgos, la seguridad y la efectividad de las vacunas en personas que reciben estas terapias depende de la naturaleza e intensidad de la inmunosupresión causada por ellas. Así mismo se debe considerar la enfermedad de base que motivó su uso.

Se considera una terapia inmunosupresora a:

- Corticoesteroides en altas dosis por tiempo prolongado.
- Moléculas pequeñas: Unión a las inmunofilinas, como los inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus); los inhibidores de la síntesis de nucleótidos, como micofenolato de mofetilo, leflunomida y antimetabolitos (azatioprina)
- Proteínas, tales como anticuerpos que producen depleción de linfocitos B, T o ambos; anticuerpos polyclonales, como globulina antitimocítica; anticuerpos monoclonales, como anti-CD3, anti-CD52, anti-CD20 (rituximab); anticuerpos que no producen depleción y proteínas de fusión: humanizados o quiméricos anti-CD25 (basiliximab), CTLA4-Ig (belatacept).
- Inmunoglobulina intravenosa.
- Inhibidores de C5: pexelizumab, eculizumab.
- Inhibidores de proteasa: bortezomib.
- Terapia dirigida a receptores de antígenos quiméricos de células T (CAR-T).

Se describe su uso en enfermedades inflamatorias inmunomediadas como artritis reumatoidea, el espectro de espondiloartritis, enfermedades del tejido conectivo, enfermedades cutáneas inflamatorias –psoriasis y dermatitis atópica– enfermedad inflamatoria intestinal, asma, enfermedades neurológicas autoinmunes como esclerosis múltiple, cáncer, trasplante de órganos sólidos (TOS), enfermedad injerto contra hospedero (EICH) posterior al trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), entre otras condiciones.

Con el fin de emitir recomendaciones para la administración de vacunas, se considera el escenario de ofrecerlas antes, durante y después de la administración de dichas terapias.

### Tiempo de administración

#### *Antes de la terapia inmunosupresora*

El estado vacunal se debe revisar para personas en quienes se pueda anticipar una inmunosupresión o quienes tienen una condición que pueda llevar a un estado de compromiso inmunológico. Idealmente, todas las vacunas acordes con la edad y sus refuerzos deben ser administradas antes de la terapia inmunosupresora de modo que se logre inmunogenicidad óptima. Si bien las vacunas inactivadas se pueden administrar de manera segura en cualquier momento previo, durante o luego de la inmunosupresión, se recomienda que sea al menos dos semanas antes del inicio de la terapia para optimizar la inmunogenicidad. En el caso de vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados (VMVA), estas deben ser administradas al menos cuatro semanas antes de la inmunosupresión para reducir el riesgo de enfermedad causada por las mismas vacunas.

#### *Durante o posterior a la terapia inmunosupresora*

Si no es posible completar las inmunizaciones antes del inicio de la terapia inmunosupresora, se recomienda esperar al menos tres meses desde la finalización de la terapia para la administración de vacunas inactivadas o de VMVA. Sin embargo, este intervalo puede variar según el tipo e intensidad del tratamiento, enfermedad de base y urgencia de la vacunación (post exposición o manejo de brotes) y puede ser tan temprano como cuatro semanas después de terminar el uso de corticoesteroides (Tablas 17 y 18).

### Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas se pueden administrar, de ser necesario, durante la inmunosupresión en la mayoría de los casos. Si el riesgo de exposición es bajo o la inmunosupresión es transitoria, las vacunas inactivadas se pueden retrasar temporalmente hasta que el paciente esté menos inmunocomprometido. Es posible que sea necesario repetir las dosis cuando el paciente ya no esté inmunocomprometido, a menos que se pueda demostrar respuesta a través de medición de títulos de anticuerpos (Tabla 3, pág. 5). La vacuna contra la influenza inactivada es segura e inmunogénica y debe administrarse durante la temporada de influenza en todos los pacientes. La inmunización contra *Streptococcus pneumoniae* de 13,

**Tabla 17. Recomendación de vacunas con microorganismos vivos atenuados en pacientes pediátricos usuarios de corticosteroides y otros inmunosupresores**

Medicamento	Mecanismo de acción	Dosis inmunosupresora	Recomendación de vacunas que contienen microorganismos vivos atenuado con dosis inmunosupresoras
Ciclosporina	Inhibidores de la calcineurina	> 2,5 mg/kg/día	Dosis < y/o 2 niveles consecutivos < 100 ng/mL: vacunación recomendada. Dosis >: vacunación 3 meses post suspensión
Tacrolimus	Inhibidores de la calcineurina	> 1,5 mg/día	Dosis < y/o 2 niveles consecutivos < 8 ng/mL: vacunación recomendada. Dosis >: vacunación 3 meses post suspensión
Azatioprina	Análogos de purinas	> 3 mg/kg/día	Dosis <: recomendada. Dosis >: vacunación 3 meses post suspensión
6-Mercaptopurina	Análogos de purinas	> 1,5 mg/kg/día	Dosis <: recomendada
Ciclofosfamida oral	Agente alquilante	> 2,0 mg/kg/día	Vacunación 3 meses post suspensión
Leflunomida	Inhibidor de la síntesis de nucleótidos	≥ 0,5 mg/kg/día o > 20 mg/día	Vacunación no recomendada Considerar vacunación sin intervalo post suspensión.
Micofenolato de mofetilo	Inhibidor de la síntesis de nucleótidos	≥ 30 mg/kg/día o > 1.000 mg/día	Vacunación 3 meses post suspensión
Metotrexato (MTX)	Antagonistas del folato	0,4 mg/kg/semana o ≥ 15 mg/m <sup>2</sup> /semana o ≥ 25 mg/semana	Vacunación no recomendada. Considerar vacunación en pacientes con dosis < a 20 mg/semana sin intervalo. Dosis >: vacunación 1 mes post suspensión.
Cloroquina	Antimaláricos		Vacunación recomendada
Hidroxicloroquina	Antimaláricos		Vacunación recomendada sin considerar intervalo
Apremilast	Inhibidor fosfodiesterasa		Vacunación recomendada
Prednisona	Corticosteroides	> 2 mg/kg/día o > 20 mg/día si > 10 kg por > 14 días	Dosis menores o por < 14 días: vacunación recomendada Terapia inhalada o local: vacunación recomendada
Metilprednisolona	Corticosteroides	Pulsos 10-30 mg/kg/dosis por 3 días	Vacunación 1 mes post suspensión
Sulfasalazina	Sulfas		Vacunación recomendada sin intervalo
Tofacitinib	Inhibidores JAK		Vacunación no recomendada Vacunación 2 semanas post suspensión
Baricitinib	Inhibidores JAK		Vacunación no recomendada Vacunación 3 meses post suspensión
Ruxolitinib	Inhibidores JAK		Vacunación no recomendada Vacunación 3 meses post suspensión

\*En uso de corticosteroides inhalados y tópicos es segura la administración de vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados.

**Tabla 18. Lista de verificación para vacunación en niños usuarios de corticosteroides y otros fármacos inmunosupresores.**

- Revisar vacunas recibidas con cartilla de vacunación o registro nacional de inmunización.
- Verificar medicamento (s) recibido(s), dosis e intervalo para categorizar grado de inmunosupresión <sup>a</sup>
- Verificar en aquellos medicamentos que aplique si cuenta con concentraciones séricas para categorizar grado de inmunosupresión.
- Vacunas inactivadas: pueden ser administradas de manera segura antes, durante o posterior al tratamiento, para mayor inmunogenicidad:
  - o Dos semanas previo al inicio de terapia.
  - o Tres meses posteriores al finalizar la terapia<sup>b</sup>
- Vacunas con microorganismos vivos atenuados: No indicadas en caso de dosis inmunosupresoras<sup>c</sup>
  - o Cuatro semanas previo al inicio de terapia.
  - o Tres meses posteriores a suspensión<sup>d</sup>
- Realizar monitoreo serológico si está indicado para documentar respuesta inmune a la vacuna
- Actualizar la vacunación de los contactos niños y adultos que viven con el paciente

<sup>a</sup>Los corticosteroides tópicos, inhalados, reemplazo fisiológico o inyección local (intraarticular) no se consideran inmunosupresores. <sup>b</sup>En el caso de corticosteroides sistémicos, vacunar cuatro semanas tras finalizar la terapia. <sup>c</sup>En ciertos casos se considera administración de refuerzo de sarampión, rubéola, parotiditis y varicela según el fármaco y dosis utilizada. <sup>d</sup>Para corticosteroides sistémicos, vacunar cuatro semanas tras finalizar la terapia. En el caso de otros inmunosupresores, un mes post suspensión de metotrexato y dos semanas post suspensión para tofacitinib.

15 o 20 serotipos, según disponibilidad, se recomienda en todos los pacientes no vacunados. En el caso de la vacuna contra el virus papiloma humano (VPH), esta debe administrarse siguiendo las indicaciones habituales para la edad, utilizando siempre un esquema de tres dosis.

### Vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados

Las VMVA -BCG, rotavirus, virus de polio oral, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela, fiebre amarilla y dengue- generalmente están contraindicadas durante el uso de medicamentos biológicos, salvo en pacientes que usen dosis bajas, en que se debe consultar a un experto para realizar una cuidadosa evaluación riesgo-beneficio. En ciertos casos se considerará la administración de refuerzo de vacunas anti sarampión, rubéola, parotiditis y varicela según el fármaco y dosis utilizada (Tablas 17 y 18).

### Corticoesteroides

#### Vacunas inactivadas durante la terapia con corticoesteroides

Las vacunas inactivadas se pueden administrar aun cuando los pacientes estén con corticoesteroides a largo plazo o se pueden diferir temporalmente hasta que se hayan descontinuado, si se espera adherencia en regresar para la vacunación. No se deben evitar estas vacunas por preocupación de exacerbación de condiciones inflamatorias o inmunomediadas.

#### Vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados durante la terapia con corticoesteroides

La recomendación depende de la potencia, vía y duración de la terapia.

- Las VMVA pueden administrarse inmediatamente luego de descontinuar dosis altas de corticoesteroides si la duración de la terapia fue menor a 14 días. Si la terapia fue mayor a 14 días se debe esperar cuatro semanas una vez suspendido el fármaco.
- La terapia con corticosteroides no es una contraindicación para inmunización con VMVA si esta es de corta duración (< 14 días), de dosis bajas a moderadas (< 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente o < 20 mg/día en niños con peso > a 10 kg), uso en días alternos, administración tópica, inhalada o como inyección local (articulación). Una excepción es la vacuna inhalatoria contra influenza que contiene microorganismos vivos atenuados, contraindicada en personas con asma que reciban corticoesteroides inhalados en dosis altas.

- Los niños que reciben dosis bajas o moderadas de corticoesteroides sistémicos o locales y tienen una enfermedad que es inmunosupresora por sí misma, como lupus eritematoso sistémico, o que reciben otro medicamento inmunosupresor no deben recibir VMVA durante la terapia, a menos que el beneficio supere el riesgo.

### Otros fármacos inmunosupresores

En cuanto a otros medicamentos inmunosupresores no biológicos, se evalúa el grado de inmunosupresión que provocan según su naturaleza, dosis utilizada o concentraciones plasmáticas (Tabla 17). Para optimizar la inmunogenicidad de vacunas inactivadas en condiciones inmunomediadas se sugiere la administración dos semanas antes de iniciar la inmunosupresión. Las VMVA se deben evitar en pacientes con terapia inmunosupresora, excepto por el refuerzo de sarampión, rubéola y parotiditis y la vacunación contra varicela en situaciones especiales (metotrexato a dosis bajas).

### Lecturas recomendadas

1. McInnes IB, Gravallese EM. Immune-mediated inflammatory disease therapeutics: past, present and future. *Nat Rev Immunol* 2021; 21(10): 680-6. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00603-1>
2. Jansen MHA, Rondaan C, Legger GE, Minden K, Uziel Y, Toplak N, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Ann Rheum Dis* 2023; 82: 35-47. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-222574.
3. Papp KA, Haraoui B, Kumar D, Marshall JK, Bissonnette R, Bitton A, et al. Vaccination guidelines for patients with immune-mediated disorders on immunosuppressive therapies. *J Cutan Med Surg* 2019; 23: 50-74. doi: 10.1177/1203475418811335.
4. Marinho AKBB. Vaccination in children with immune-mediated disorders. *J Pediatr (Rio J)* 2023; 99 (Suppl 1): S62-S69. doi: 10.1016/j.jped.2022.11.008.
5. Shane AL. American Academy of Pediatrics. [Section I. Active and Passive Immunization. Immunization and other considerations in immunocompromised children.] In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. *Red Book: 2021 Report of the Committee on Infectious Diseases*. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2021. Pages 72-86.
6. Kroger A, Bahta L, Hunter P. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Centers Dis Control Prev*. 2022. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>

## Uso de medicamentos biológicos

María Verónica Contardo

### Consideraciones generales

Los pacientes con enfermedades reumatólogicas autoinmunes son más susceptibles a complicaciones infecciosas durante el curso de su enfermedad. La introducción de productos biológicos ha sido un logro importante en el tratamiento de estas patologías, pero se ha hecho evidente un mayor riesgo de infección asociado con estas terapias.

Algunas infecciones pueden prevenirse mediante vacunación; sin embargo, es importante conocer cuál es el mejor momento para su administración, considerando tanto la seguridad, a pesar de que la mayoría de los estudios han demostrado un perfil de seguridad adecuado, con efectos secundarios leves y transitorios, como la inmunogenicidad, que dependerá del grado de compromiso de la respuesta inmune. Existen escasos estudios sobre la eficacia de las vacunas en estos pacientes, por lo que generalmente las recomendaciones se basarán en la generación de una respuesta serológica protectora.

Si se anticipa el estado de inmunosupresión y el niño cuenta con estabilidad clínica, siempre será mejor indicar las vacunas antes, en que la respuesta inmune será mejor y disminuirá el riesgo de infecciones durante la terapia. Esto es especialmente importante cuando se administran productos biológicos que agotan los linfocitos B, dado que la respuesta humorar que se produce durante su uso es muy deficiente. Con otros agentes biológicos, como anti-FNT, tocilizumab y abatacept, la vacunación se puede administrar durante la terapia con inmunogenicidad variable, considerando que siempre será mejor tener una respuesta baja que no tenerla. Si bien las vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados (VMVA), consideradas potencialmente infectantes, no tienen riesgo de desarrollar enfermedad por virus o bacterias vacunales previo a recibir la terapia inmunosupresora, deberá evaluarse si el paciente presenta estabilidad clínica de su patología de base que le permita recibirlas. De recibir una VMVA, se deberá esperar cuatro semanas para el inicio de la terapia biológica después de la vacunación. En general, la inmunización con VMVA durante la terapia biológica está contraindicada.

Es fundamental confirmar que los pacientes cuentan con todas las vacunas consideradas para su edad dentro del PNI correspondiente a cada país. De lo contrario, se debe realizar una puesta al día, considerando la vacunación acelerada (con intervalos mínimos), además de asociar las vacunas recomendadas para su patología y terapia en particular. En general, las vacunas específicas que deben

recibir estos pacientes y las consideraciones de su uso están indicadas en las Tablas 19 y 20:

#### ***Vacuna anti Streptococcus pneumoniae***

Está fuertemente recomendada, incluyendo la vacuna neumocócica conjugada 13, 15 o 20 valente y en mayores de dos años una dosis de vacuna neumocócica polisacárida 23 valente si recibieron la vacuna conjugada de 13 o 15 serotipos.

#### ***Vacuna anti difteria, tétanos, pertussis (acelular) (DTPa)***

Administrar como en la población general, considerando además uso de IG antitetánica en pacientes con alto riesgo de infección que reciben depresores de linfocitos B, independiente de su estado vacunal.

#### ***Vacuna conjugada anti Haemophilus influenzae tipo b***

A pesar de que los datos son insuficientes se sugiere administrar una dosis de refuerzo a los cinco años de edad.

#### ***Vacuna anti virus papiloma humano (VPH)***

Indicada en mayores de nueve años. Los pacientes con terapias inmunosupresoras tienen más riesgo de infección por VPH que no sea controlada por el sistema inmune y progrese a cáncer. Se recomienda esquema de tres dosis.

#### ***Vacuna anti Neisseria meningitidis***

Dependerá de la situación epidemiológica local. En general se sugiere usar vacuna meningocócica conjugada para serogrupos ACWY y vacuna recombinante contra serogrupo B, en una estrategia de protección combinada. El número de dosis será el indicado de acuerdo a la edad. La recomendación internacional es revacunar luego de tres a cinco años si se mantiene el riesgo epidemiológico de enfermedad meningocócica invasora.

#### ***Vacuna anti hepatitis B***

Vacunación convencional con tres dosis (0-1-6 meses) en caso de disponer de tiempo previo al inicio de la terapia biológica, con control de anticuerpos anti-HBsAg tres meses post vacunación, considerándose protector un título  $> 10 \text{ UI/mL}$ . Es posible usar un esquema acelerado (0, 7, 21 días) ante la premura de usar el medicamento biológico, controlando anticuerpos anti-HBsAg uno a dos meses post término de la vacunación, más un refuerzo de la vacuna a los 12 meses.

#### ***Vacuna anti hepatitis A***

Algunas terapias predisponen a un mayor riesgo de hepatitis A fulminante. Se recomienda vacunar a los pacientes contra hepatitis A utilizando un esquema de dos dosis separadas por seis meses.

Tabla 19. Vacunación en niños usuarios de terapia biológica

Mecanismo de acción	Terapia biológica (TB)	Infecciones/etiologías descritas en pediatría	Consideraciones especiales	Tiempo de espera para administrar vacunas vivas atenuadas, post término de la TB
FNT $\alpha$	Infliximab Adalimumab Etanercept Golimumab Certolizumab	IRA alta, neumonía, abscesos, varicela, micosis endémicas, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Mycobacterium avium</i>	La mayoría de los estudios informan inmunogenicidad durante la TB. Alta transferencia al feto.	6 - 12 meses
IL-1	Anakinra Canakinumab	Reactivación de VHS, varicela, IRA alta	Canakinumab moderada a alta transferencia al feto.	4 semanas
IL-6	Tocilizumab (TCZ) Sarilumab	Varicela, celulitis, IRA alta, IRA baja	Inmunogenicidad frente a <i>S. pneumoniae</i> e influenza > al 70%. Inmunogenicidad < si TCZ se combina con metotrexato. TCZ: baja transferencia al feto.	4 semanas.
CD28 (CD80/86)	Abatacept	IRA alta	Baja inmunogenicidad frente a <i>S. pneumoniae</i> e influenza	4 semanas
CD20	Rituximab (RTX)	Infecciones virales (virus BK, CMV, adenovirus), neumonía, empiema, mastoiditis, <i>Salmonella</i> spp., <i>Candida</i> spp.	Vacunar antes de comenzar RTX, o 6 meses después, confirmando circulación de LB y esperando 4 semanas para el próximo curso de RTX. RTX: moderada a alta transferencia al feto.	6 a 12 meses.
C5	Eculizumab Ravulizumab	<i>Neisseria meningitidis</i>	Administrar vacuna MenACWY y 4CmenB previo a la administración. Durante el tratamiento: respuesta inmune insuficiente.	No administrar fármaco hasta 2 semanas post vacuna.
Factor estimulador de Linfocitos B	Belimumab		Inmunogenicidad a <i>S. pneumoniae</i> , tétanos e influenza no afecta. Se recomienda vacunación.	
IgE	Omalizumab			Sin contraindicación de vacunas.

Abreviaturas: FNT- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral-alfa; IL: interleuquina; CD: marcador de diferenciación; JAK: Janus Kinasa; IRA: infección respiratoria aguda; VVZ: virus varicela zoster; CMV: citomegalovirus.

Tabla 20. Lista de verificación para optimizar la vacunación de los niños usuarios de terapias biológicas

- Revisar vacunas recibidas con cartilla de vacunación o Registro Nacional de Inmunizaciones
- Confirmar enfermedades que puede haber presentado previamente (varicela, sarampión)
- Confirmar fecha de administración del tratamiento
- Revisar si está recibiendo otros inmunosupresores diferentes a la terapia biológica
- Realizar un plan personalizado de esquemas de inmunización, que incluya las vacunas programáticas que tiene pendiente por administrar, como las vacunas que requiere por estar inmunocomprometido
  - Vacunas en base a microrganismos vivos atenuados se deben administrar idealmente 4 semanas antes de iniciar terapia biológica. Posterior a su administración, vacunar solo después de pasada la vida media del fármaco (intervalo de 1 dosis de la terapia biológica). Luego de vacunar, esperar 4 semanas para volver a administrar la terapia biológica
  - Vacunas inactivadas, idealmente administrar 2 semanas antes de la terapia biológica. De no ser posible, administrar durante la terapia considerando que puede presentar menor inmunogenicidad.
- Realizar monitoreo serológico si está indicado para documentar la respuesta a la vacuna
- Actualizar la vacunación de los niños y adultos que viven con el niño con terapia biológica

### **Vacuna anti influenza**

La vacuna inactivada aplicada de forma anual está fuertemente recomendada, dado que los pacientes en terapia biológica tienen mayor riesgo de infección respiratoria grave y muerte por virus influenza.

### **Vacuna anti SARS CoV-2**

Se recomienda la vacunación con cobertura de virus circulantes para disminuir el riesgo de infección respiratoria grave, de acuerdo a la edad del paciente.

### **Vacuna anti varicela**

En pacientes inmunocomprometidos la varicela es potencialmente más grave que en la población general, por lo que se recomienda la inmunización con dos dosis espaciadas por ocho a 12 semanas. Dado que la vacuna contiene virus vivo atenuado, debe administrarse antes de la terapia biológica. El esquema acelerado es con dos dosis separadas por cuatro semanas. La vacuna está contraindicada una vez que el paciente haya recibido la terapia inmunosupresora; sin embargo, puede considerarse su vacunación en pacientes que reciben anti FNT $\alpha$ , anti IL 1 y anti IL 6.

### **Vacuna anti polio**

La vacuna anti polio inactivada se considera segura en pacientes con inmunosupresión. La vacuna anti polio oral contiene virus vivo atenuado y debe evitarse en esta población por el riesgo de desarrollar polio por vacuna.

### **Vacuna anti sarampión, rubéola y parotiditis**

Dado que contiene virus vivos atenuados, está contraindicada una vez que el paciente haya recibido la terapia inmunosupresora. Sin embargo, no está contraindicado administrar la segunda dosis de vacuna tresvírica contra estos microorganismos en pacientes que reciben tratamiento con anti FNT $\alpha$ , anti IL 1 y anti IL 6.

### **Vacuna anti fiebre amarilla**

Debe ser considerada en regiones donde existe el riesgo de infección. Debido a que contiene virus vivo atenuado, está contraindicada una vez que el paciente ha recibido la terapia inmunosupresora.

### **Vacuna anti tuberculosis**

La vacuna BCG está contraindicada en pacientes inmunocomprometidos usuarios de productos biológicos por el riesgo de infección diseminada relacionada a su uso.

### **Vacunación de los contactos**

Es importante considerar la vacunación de contactos directos, de manera de disminuir el riesgo de exposición

a infecciones de los pacientes inmunocomprometidos. Esto es especialmente importante en varicela, sarampión, rubéola, parotiditis, influenza y SARS CoV-2 (Ver capítulo Vacunación de contactos, pág. 36).

### **Lecturas recomendadas**

1. Vijenthira A, Gong I, Betschel SD, Cheung M, Hicks LK. Vaccine response following anti-CD20 therapy: a systematic review and meta-analysis of 905 patients. *Blood Adv* 2021; 5: 2624-43. doi: 10.1182/bloodadvances.2021004629.
2. Diehl SA, Schmidlin H, Nagasawa M, Blom B, Spits H. IL-6 triggers IL-21 production by human CD4+ T cells to drive STAT3-dependent plasma cell differentiation in B cells. *Immunol Cell Biol* 2012; 9: 802-11. doi: 10.1038/icb.2012.17.
3. Mori S, Ueki Y, Hirakata N, Oribe M, Hidaka T, Oishi K. Impact of tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 2006-10. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201950.
4. Mori S, Ueki Y, Akeda Y, Hirakata N, Oribe M, Shiohira Y, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1362-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202658.
5. Ribeiro AC, Laurindo IM, Guedes LK, Saad CG, Moraes JC, Silva CA, et al. Abatacept and reduced immune response to pandemic 2009 influenza A/H1N1 vaccination in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 476-80. doi: 10.1002/acr.21838.
6. Bingham CO 3rd, Looney RJ, Deodhar A, Halsey N, Greenwald M, Codding C, et al. Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab: results from a controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 64-74. doi: 10.1002/art.25034.
7. Crnkic Kapetanovic M, Saxne T, Jönsson G, Truedsson L, Geborek P. Rituximab and abatacept but not tocilizumab impair antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R171. doi: 10.1186/ar4358.
8. Chatham WW, Wallace DJ, Stohl W, Latinis KM, Manzi S, McCune WJ, et al. BLISS-76 Study Group. Effect of belimumab on vaccine antigen antibodies to influenza, pneumococcal, and tetanus vaccines in patients with systemic lupus erythematosus in the BLISS-76 trial. *J Rheumatol* 2012; 39: 1632-40. doi: 10.3899/jrheum.111587.
9. Schäfer A, Kovacs MS, Eder A, Nigg A, Feuchtenberger M. Janus kinase (JAK) inhibitors significantly reduce the humoral vaccination response against SARS-CoV-2 in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 3707-14. doi: 10.1007/s10067-022-06329-2.
10. Castro-Moraga ME. Aspectos infectológicos del uso de terapias biológicas en pediatría. *Rev Chil Reumatol* 2023; 39: 53-9. https://doi.org/10.58450/rrc.v39i2.74

## Niños y adolescentes viviendo con VIH

Cecilia Piñera

### Consideraciones generales

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es uno de los problemas de salud pública más relevantes en la actualidad. Según información de la OMS al 2023, cerca de 40 millones de personas viven con VIH; de ellas, 1,4 millones corresponden a niños bajo los 15 años, que acumulan 12% de los fallecidos asociados a VIH/SIDA. En Latinoamérica existen aproximadamente 2,2 millones de personas que viven con VIH (PVVIH), de los cuales 100.000 tienen menos de 15 años. La vacunación es una herramienta esencial en la prevención de enfermedades infecciosas, especialmente en poblaciones vulnerables como los niños y adolescentes que viven con VIH, que tienen mayor riesgo de infecciones debido al compromiso de su sistema inmune.

### Inmunogenicidad y seguridad de vacunas en niños que viven con VIH

Las PVVIH experimentan una respuesta retardada y más débil a la mayoría de las vacunas, comparadas con la población general. Las tasas de seroconversión son subóptimas, lo que junto a una inmunogenicidad menor y menos duradera, aumenta la susceptibilidad a infecciones por microorganismos inmunoprevenibles. La principal alteración inmunológica que ocurre en los pacientes infectados es la depleción de linfocitos T ayudadores (LT CD4+) sistémicos y en sistema linfoides y la activación crónica del sistema inmune, que se traduce en una desregulación inmunológica y un estado de inmunodeficiencia. Además, en la mayoría de los países desarrollados, los hijos de madre con infección por VIH no reciben lactancia materna, disminuyendo además la inmunidad pasiva dada por ella.

La terapia antirretroviral (TARV) produce mejoría de la inmunosupresión, primariamente a través de la generación de linfocitos T *naive*, más que la expansión de LT de memoria, como sucede en los adultos, pero no logra corregir el daño en la respuesta de los linfocitos B de memoria ni mejorar la vida media de las células plasmáticas. Estos factores explican el marcado aumento del riesgo en PVVIH a infecciones por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b, *Neisseria meningitidis*, *Salmonella Typhi*, virus influenza, virus varicela-zoster, hepatitis A, o la progresión acelerada en

infecciones por virus de hepatitis B, hepatitis C, virus papiloma humano y la reactivación del virus varicela-zoster, incluso estando en TARV.

Por otro lado, la seguridad de las vacunas en niños con VIH se ha reportado en varios estudios, sin describirse mayor número de reacciones serias con vacunas en comparación con el resto de la población. Las vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados (VMVA), formalmente contraindicadas en pacientes intensamente inmunocomprometidos (categoría inmunológica CDC etapa 3 o recuentos de LT CD4+  $\leq 15\%$  o  $200 \text{ céls/mm}^3$  en niños mayores de 6 años), poseen una información creciente que permite evaluar su riesgo beneficio de manera individual y, en general, pueden indicarse en categorías inmunológicas 1 y 2 (inmunosupresión leve a moderada) o en pacientes con recuento de LT CD4+  $> 200$  o  $350 \text{ céls/mm}^3$  en niños mayores de seis años. Se ha observado una elevación transitoria de la carga viral de VIH frente a las inmunizaciones, que no tiene repercusión clínica, más frecuente de observar en pacientes sin TARV.

Como estrategias preventivas, es necesario implementar el acceso universal a TARV en niños y adolescentes y la administración de vacunas para control de enfermedades inmunoprevenibles. Por este motivo, debemos procurar mantener el calendario de vacunas completo y actualizado, evitando el retraso en esquemas de vacunación y poniéndolo al día lo antes posible, incluyendo a sus familiares y contactos cercanos.

### Indicación de vacunas

Los niños y adolescentes que viven con VIH deben recibir todas las vacunas inactivadas según los PNI de cada país, manteniendo los calendarios al día (Tabla 21). Es recomendable inmunizar a la edad mínima de aprobación de las distintas vacunas inactivadas, anticipando la protección que confieren, y completar los esquemas con las dosis según la evidencia para cada vacuna, para lograr una inmunogenicidad mejor y más precoz. Es así como se recomienda el uso de vacunas meningocócicas conjugadas a partir de los dos meses de edad, esquema de dos dosis de vacuna de hepatitis A y esquema de tres dosis de vacuna frente a VPH. Es recomendable la determinación de anticuerpos protectores luego de completar los esquemas primarios, particularmente en hepatitis B (Tabla 3, pág. 5).

Se logra mayor inmunogenicidad cuando la vacunación ocurre con LT CD4+  $> 15\%$  ( $> 200 \text{ céls/mm}^3$ ), con viremia controlada por la TARV (idealmente carga VIH indetectable). Considerar dosis de refuerzo si las vacunas se administraron en condiciones de compromiso grave de la inmunidad o altos valores de viremia. Es preferible no acelerar esquemas, porque podrían ser menos inmunogé-

**Tabla 21. Consideraciones especiales de vacunación en niños y adolescentes viviendo con VIH**

Vacuna	Comentarios	Consideraciones en adolescentes viviendo con VIH
BCG	Contraindicada en inmunosupresión o paciente sintomático. Considerar según epidemiología regional de tuberculosis en pacientes en TARV	
Hepatitis B	Si madre HBsAg (+) administrar antes de 12 horas de vida junto con IgG VHB.	Sólo si anticore total y HBsAg son negativos. Usar doble dosis (40 ug)
Hexavalente: polio inactivada, difteria, pertussis, tétanos, <i>H. influenzae</i> y hepatitis B	Vacuna de polio oral está contraindicada.	dTpa Refuerzo cada 10 años
Neumocócica conjugada (VNC)	Se recomienda esquema secuencial de VNC 13, 15 o 20 valente, seguida de VNP 23 valente en caso de haber recibido vacuna de 13 o 15 serotipos	Dosis única a partir de los 2 años de edad
Meningocócica conjugada 4 valente y meningocócica serogrupo B.	Recomendada de acuerdo a epidemiología regional.	Idealmente con LT CD4 > 200 cel/ml
Sarampión, rubéola, parotiditis (tres-vírica)	Sólo en inmunosupresión leve o moderada y asintomáticos, idealmente con carga viral VIH indetectable.	
Hepatitis A	Recomendada	No se requiere si usuario/a es seropositivo VHA o antecedente clínico de hepatitis A
Varicela	Solo en inmunosupresión leve a moderada mantenida > 6 meses, en TARV, asintomático y carga viral VIH indetectable.	Individuos seronegativos. Sólo con recuento LT CD4+ > 200 cel/ml y carga viral VIH indetectable
Rotavirus	Administrar solo en niños sin inmunosupresión severa.	
Virus papiloma humano	Sin contraindicación en inmunosupresión severa. Recomendada, con esquema de 3 dosis	Recomendada. Aprobada hasta los 45 años
Fiebre amarilla	De acuerdo a epidemiología regional. Residentes de zonas endémicas o viajeros hacia zonas de riesgo. Contraindicada en inmunosupresión moderada a severa o LT CD4+ ≤ 15% en mayores de 6 años.	Con LT CD4+ > 500, carga viral VIH indetectable. Se puede considerar su uso con LTCD4+ entre 200 y 499 cel/ml. Contraindicada con inmunodeficiencia profunda (LT CD4+ < 200 cel/ml) y en mayores de 60 años
Influenza inactivada	Recomendada en esquema anual	Recomendada en esquema anual
SARS-CoV-2	Según la recomendación de la autoridad sanitaria regional y la vacuna disponible. Recomendada	Según la recomendación de la autoridad sanitaria regional y la vacuna disponible. Recomendada
Nirsevimab Anticuerpo monoclonal contra virus respiratorio sincicial	Según la recomendación de la autoridad sanitaria regional y la epidemiología de VRS	
mPox	Según recomendación de la autoridad sanitaria regional y contexto epidemiológico.	Recomendada, independiente del recuento LT CD4+
Herpes zoster recombinante	Dos dosis, desde los 18 años Vacuna que contiene virus vivo atenuado está contraindicada	Sólo en seropositivos o con antecedente clínico de varicela o zoster, > 18 años. Idealmente con LT CD4+ > 200 cel/ml. Vacuna viva atenuada contraindicada

nicos en esta población. También es necesario tener en cuenta la posibilidad de coinfecciones en este grupo de pacientes, donde la protección con vacunas cobra mayor importancia: coinfección con hepatitis B, tuberculosis, mpox, VPH, entre otras.

Las VMVA se pueden administrar en pacientes con TARV adherentes al tratamiento, con recuento de LT CD4 > 15% (o LT CD4 > 200 céls/mm<sup>3</sup> en niños mayores de seis años), idealmente con viremia controlada. Están formalmente contraindicadas en pacientes intensamente

inmunocomprometidos (LT CD4 ≤ 25% en lactantes y < 15% en niños mayores de seis años), aunque estas vacunas poseen una información creciente que permite evaluar su riesgo beneficio de manera individual. Es así como las VMVA como rotavirus, sarampión, rubéola, parotiditis, varicela y fiebre amarilla podrán ser administradas según su estado inmunitario, a diferencia de polio oral, que está formalmente contraindicada.

La vacuna BCG requiere una consideración especial en los niños viviendo con VIH, en que se debe evaluar

riesgo beneficio de acuerdo a la epidemiología regional. Esta vacuna con bacilos vivos atenuados protege contra la tuberculosis, una de las infecciones más comunes en individuos con VIH. Su administración se recomienda en países donde la tuberculosis es endémica y se considera parte del esquema de vacunación infantil. La OMS el año 2018 cambió su recomendación de uso de esta vacuna en PVVIH, que estaba históricamente contraindicada, balanceando el riesgo de tuberculosis diseminada vs. el riesgo de síndrome de reconstitución inmune por BCG o BCG diseminada. El riesgo de BCG diseminada se ha estimado en 400 a 1.300 casos por 100.000 dosis de BCG y es más frecuente si el niño se encuentra inmunocomprometido por el VIH. Actualmente la OMS recomienda la vacunación universal con una dosis de BCG al nacer en lugares con alta endemia de tuberculosis y/o lepra. Para recién nacidos de madres con estatus VIH desconocido, o hijos de madre VIH conocida, igualmente se recomienda porque los beneficios superan los riesgos. Para un recién nacido con sospecha de infección vertical por VIH se recomienda diferir la BCG hasta después del inicio de TARV y hasta lograr un adecuado estado inmune (LT CD4 > 25%) y viremia controlada. En los niños que viven con VIH estando en TARV, adherentes, que tienen una carga viral de VIH indetectable y un recuento de LT CD4+ adecuado, la vacuna BCG puede administrarse de acuerdo con la normativa local. Sin embargo, en niños con VIH avanzado que presentan inmunosupresión intensa, la vacunación con BCG está contraindicada debido al riesgo de desarrollar una enfermedad diseminada. Cada país debe realizar una recomendación local de esta indicación según su endemia de TBC, considerando los riesgos y beneficios de esta VMVA. Los efectos secundarios a la vacuna BCG pueden incluir reacciones en el sitio de inyección o, en raras ocasiones, linfadenitis. Es esencial seguir un monitoreo adecuado después de la vacunación.

## Vacunación de los contactos

Es importante considerar la vacunación de contactos directos, de manera de disminuir el riesgo de exposición a infecciones de los pacientes que viven con VIH (Ver capítulo Vacunación de contactos, pág. 36).

## Lecturas recomendadas

1. HIV statistics, globally and by WHO region, 2024. Disponible en: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0482-who-ias-hiv-statistics\\_aw-1\\_final\\_ys.pdf?sfvrsn=61d39578\\_3](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0482-who-ias-hiv-statistics_aw-1_final_ys.pdf?sfvrsn=61d39578_3).
2. CDC. (2022). Vaccines for Children with HIV. In CDC Health Information. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-pediatric->

- opportunistic-infections/recommended-immunizations-schedule.
3. European Aids Clinical Society EACS Guidelines v12.1. Part 4.4: Immunizations in Persons with HIV. Disponible en: <https://eacs.sanfordguide.com/eacs-part1/eacs-section4/vaccination>
  4. Samaha H, Yigitkanli A, Naji A, Kazzi B, Tanios R, Dib SM, et al. Burden of vaccine-preventable diseases in people living with HIV. *Vaccines* 2024; 12: 780. <https://doi.org/10.3390/vaccines12070780>
  5. World Health Organization. BCG vaccine: WHO position paper, February 2018- Recommendations. *Vaccine* 2018; 36(7): 3408-10. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/who-wer9308-73-96>.
  6. Kilapandal Venkatraman SM, Sivanandham R, Pandrea I, Apetrei C. BCG vaccination and mother-to-infant transmission of HIV. *J Infect Dis* 2020; 222: 1-3. doi: 10.1093/infdis/jiz385.
  7. Dunlevy HA, Johnson SC. Routine and special vaccinations in people with HIV. *Top Antivir Med* 2024; 32: 411-9. PMID: 39141919; PMCID: PMC11293607.

## El niño inmunocomprometido viajero

Fernando Bazzino

### Consideraciones generales

Los pacientes inmunocomprometidos constituyen un grupo creciente dentro del conjunto total de viajeros. Gracias a la utilización de tratamientos que permiten un control más eficaz de sus distintas enfermedades de base, llegan a ser 1,6 a 4,2% del total de viajeros a destinos exóticos. El asesoramiento a este grupo específico debe garantizar que realice el viaje de manera segura, manteniendo el control de su enfermedad de base y minimizando el riesgo de adquirir enfermedades infecciosas inmunoprevenibles durante el mismo.

La evaluación previa al viaje en pacientes inmunocomprometidos debe realizarse en una Unidad de Medicina del Viajero de forma coordinada con el médico especialista que maneja su enfermedad de base. La vacunación constituye uno de los aspectos más sobresalientes a tener en cuenta, no solo por lo específico de cada vacuna, sino también por lo particular de cada paciente, en relación a su enfermedad de base y estado inmunitario.

### Características específicas en el viajero inmunocomprometido

Como grupo en especial, tiene características particulares que pueden interferir con el objetivo primario de protegerlo contra enfermedades inmunoprevenibles:

- Respuestas subóptimas a las vacunas: Las personas inmunocomprometidas pueden presentar respuestas inmunitarias reducidas a las vacunas, lo que da como resultado tasas más bajas de seroconversión y duraciones más cortas de inmunidad protectora en comparación con las personas sanas. Esta respuesta disminuida subraya la importancia de la vacunación temprana y la estrecha vigilancia del estado inmunológico.
- Vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados (VMVA) vs. vacunas inactivadas: Es posible que las personas inmunocomprometidas no puedan recibir VMVA debido a problemas de seguridad. En tales casos, se deben explorar opciones alternativas, como vacunas inactivadas o inmunización pasiva, para garantizar una protección adecuada contra enfermedades específicas.
- Momento de vacunación: Lo ideal es que las vacunas se administren al menos cuatro semanas antes del viaje para permitir una adecuada respuesta inmunitaria y optimizar la protección. Sin embargo, pueden ser necesarios ajustes en el calendario de vacunación según el estado inmunológico del individuo y sus planes de viaje.

## Abordaje y asesoramiento en el paciente inmunocomprometido que viaja

Es crucial tener en cuenta una serie de recomendaciones específicas:

- Evaluación de riesgo individualizada: realizar una evaluación de riesgo exhaustiva para cada viajero inmunocomprometido, considerando su condición médica, el grado de supresión inmune, destino de viaje, actividades planificadas y riesgos potenciales de exposición a agentes infecciosos.
- Considerar la situación epidemiológica y las actividades de riesgo en el país de destino: Es esencial evitar interacciones farmacológicas o contraindicaciones derivadas de la enfermedad de base.
- Colaboración con especialistas: es relevante la colaboración entre el médico tratante de su enfermedad de base, el infectólogo y el experto en medicina del viajero.
- Evaluar cuidadosamente la administración de vacunas indicadas para el destino específico del viajero.
- Recomendar vacunas inactivadas antes del inicio del compromiso de la inmunidad e idealmente cuatro a seis semanas antes del viaje, con el fin de asegurar una mejor respuesta inmune y proteger al paciente durante su viaje.

- Monitorear la respuesta serológica en casos de vacunación durante el periodo de inmunosupresión y valorar la revacunación al finalizar el tratamiento inmunosupresor, si es necesario (Tabla 3, pág. 5).
- Documentación y seguimiento: La documentación precisa de las vacunas administradas, las respuestas serológicas y cualquier contraindicación es esencial para controlar la protección del individuo.
- Aprovechar la entrevista de asesoría del paciente que viaja para actualizar las vacunas incluidas en el PNI de cada país, tomando en consideración el estado inmunológico del paciente. Adicionalmente, debe evaluarse la administración de las vacunas indicadas para el destino específico del viajero.

## Recomendaciones específicas (Tabla 22)

### *Vacuna anti hepatitis A*

Es una de las vacunas más frecuentemente prescritas al paciente que viaja a zonas endémicas. La pauta estándar de administración consta de dos dosis aplicadas con un intervalo de seis a 12 meses y confiere inmunidad al menos durante 30 años. Una sola dosis ha logrado el desarrollo de anticuerpos protectores en más de 95% de los adultos sanos, lo que se reduce a menos de 30% en pacientes con compromiso inmunológico, por lo que las dos dosis son imprescindibles para conferir una adecuada protección. Las tasas de seroconversión tras la vacunación frente a hepatitis A pueden variar según el tipo de fármacos inmunosupresores administrados, así como según las comorbilidades médicas del paciente. Si no hay margen de tiempo para hacer una vacunación adecuada con dos dosis antes del viaje y existe un riesgo de infección importante para el viajero, se recomienda desaconsejar el viaje. Como alternativa, se puede administrar IG intramuscular 0,02 ml/kg sola o en combinación con la vacuna (Tabla 12, pág. 17).

### *Vacuna anti fiebre tifoidea*

Es una de las enfermedades inmunoprevenibles más frecuentemente adquirida en los viajes. Se encuentran disponibles la vacuna que contiene bacterias vivas atenuadas, de administración vía oral, y la forma inactivada de administración parenteral. La primera está contraindicada en pacientes inmunocomprometidos, pudiendo administrarse en estos casos la vacuna parenteral inactivada, que confiere entre dos y tres años de protección frente a la fiebre tifoidea. Se recomienda su administración en viajes a zonas de alta endemidad de la enfermedad, si bien estos pacientes deben extremar las medidas para la prevención de infecciones transmitidas por agua y alimentos.

Tabla 22. Recomendación de vacunas en niños inmunocomprometidos que viajan

Vacuna	Número de dosis	Esquema	Observaciones
Anti hepatitis A	2 dosis, separadas por 6 meses	A partir de los 12 meses	
Anti fiebre tifoidea	1	A partir de los 2 años	Viaje a zonas del norte y oeste de África, sur de Asia, Indonesia y Perú
Anti rabia	Pre exposición: ID o IM: 0,7 y 28 días Post exposición: 0, 3 y 7 días o 0, 7 y 21 días	A partir de los 12 meses	Recomendada para viajes de más de 30 días en zonas de alto riesgo En post exposición, sumar IG anti rágica
Anti cólera	2 a 3 dosis	A partir de los 2 años	Se indica en forma excepcional a los viajeros a zonas epidémicas o de elevada endemidad
Polio inactivada	1 dosis de refuerzo	A partir de los 2 meses	En viajes de más de 4 semanas a zonas de riesgo
Anti <i>Neisseria meningitidis</i>	Vacuna conjugada ACWY: esquema de dos dosis más un refuerzo Vacuna serogrupo B: esquema de dos dosis más un refuerzo	A partir de los 2 meses	Exigida por Arabia Saudita a los peregrinos a la Meca. Exigida en algunos países como E.U.A., Canadá o Reino Unido para estudiantes universitarios
Anti fiebre amarilla	Dosis única	Recomendada entre los 9 meses y los 60 años	Virus vivo atenuado. Contraindicada en inmunocomprometidos
Anti encefalitis japonesa	2 dosis separadas por 4 semanas	A partir de los 2 meses	.Viajeros a zonas rurales con transmisión endémica, durante la estación de lluvias, principalmente en Japón, sudeste asiático y oeste del Pacífico
Anti dengue	2 dosis, separadas por 3 meses	A partir de los 4 años	Virus vivo atenuado. Contraindicada en inmunocomprometidos
dTpa	1		Refuerzo cada 10 años
mPox	2 dosis de 0,5 ml subcutánea	0-1 mes	Según normativa autoridad sanitaria y contexto epidemiológico. Independiente del recuento LTCD4+

### Vacuna anti rabia

La vacuna antirrábica está recomendada para viajes de larga estancia ( $> 30$  días), donde exista riesgo de exposición a animales y zonas donde no sea fácil el acceso a centros sanitarios. Si bien los viajeros inmunocomprometidos podrían no tener una respuesta inmunológica adecuada (títulos de anticuerpos  $> 0,5$  UI/mL), es razonable administrar en aquellos que presentan factores de riesgo durante el viaje. No hay datos que sugieran la necesidad de aplicar doble dosis o un esquema de vacunación distinto del aplicado para sujetos inmunocompetentes, de acuerdo a la disponibilidad de vacunas en cada país. En el caso de estar indicada la administración de IG humana antirrábica, esta debe administrarse a la vez o en los siete primeros días tras la administración de la primera dosis de vacuna.

### Vacuna anti cólera

La vacuna inactivada se limita para viajeros con destino a zonas endémicas de la cepa O-1. La vacuna actual no protege frente a otros responsables de la enfermedad del cólera, como *V. cholera* O-139. En el caso de viajeros

inmunocomprometidos, la vacuna puede no conferir protección completa.

### Vacuna anti polio

Se recomienda una dosis de refuerzo de vacuna inactivada parenteral en aquellos viajeros a países con circulación de virus polio salvaje o derivado de vacuna, así como a países con riesgo elevado de reintroducción del virus. En viajeros inmunocomprometidos está contraindicada la vacuna oral contra polio (VMVA). Además, se debe administrar la vacuna frente a polio inactivada a viajeros inmunocompetentes que viajen con pacientes inmunocomprometidos.

### Vacuna anti *Nesisseria meningitidis*

Las vacunas están indicadas en viajeros a áreas endémicas o epidémicas de enfermedad meningocócica invasora, como el cinturón del África subsahariano (especialmente en los meses secos de invierno, de diciembre a junio) y Arabia Saudita durante las peregrinaciones a la Meca (Hajj), donde se requiere la certificación oficial de la vacunación para ingreso al país. Son también candidatos

a vacunación anti meningocócica los mochileros, los que asisten a eventos multitudinarios y los que vivirán en alojamientos escolares o universitarios. Las vacunas disponibles en América Latina son la conjugada contra serogrupos ACWY, desde las seis semanas de vida, y la vacuna recombinante contra serogrupo B, donde existen dos formulaciones, una disponible desde los dos meses de edad y otra desde los 10 años (Tabla 4, pág. 5).

#### **Vacuna anti fiebre amarilla**

El virus de la fiebre amarilla es un flavivirus transmitido por mosquitos. La enfermedad es endémica en regiones de América del Sur y África subsahariana. Sus manifestaciones clínicas varían desde una enfermedad febril inespecífica leve hasta formas graves con manifestaciones hemorrágicas e ictericia. La vacuna contra la fiebre amarilla (virus vivo atenuado) se recomienda en una dosis única, subcutánea, a partir de los nueve meses de vida; está contraindicada en viajeros inmunocomprometidos debido al elevado riesgo de reacciones adversas graves (potencialmente mortales), como la enfermedad viscerotrópica y la enfermedad neurológica asociada a la vacuna. En situaciones donde es recomendable la vacunación, pero por la situación del paciente se encuentra contraindicada, se debe desaconsejar el viaje. Si aun así se opta por viajar, el grupo familiar debe ser informado sobre los riesgos existentes y la necesidad de extremar las precauciones frente a las picaduras de *Aedes aegypti* principal vector de la enfermedad en zonas urbanas y mosquitos de los géneros *Haemagogus* y *Sabathes* en zonas selváticas. En caso de viajar a un país donde se exige la presentación del certificado de vacunación, se puede expedir un certificado de exención de la vacunación por motivos sanitarios en los centros autorizados. Se puede administrar la vacuna frente a fiebre amarilla a viajeros inmunocompetentes que convivan con inmunocomprometidos, sin peligro de transmisión de la enfermedad.

#### **Vacuna anti encefalitis japonesa**

La encefalitis japonesa es una enfermedad transmitida por mosquitos que causa meningitis, encefalitis, convulsiones y otras alteraciones neurológicas que pueden dejar secuelas hasta en 50% de los pacientes. Está ampliamente distribuida por el Sudeste asiático y no tiene tratamiento específico. Se recomienda la vacuna inactivada frente a la encefalitis japonesa en dos dosis espaciadas por 28 días a viajeros inmunocomprometidos que viajen por un periodo superior a 30 días a determinados destinos de Asia, en

época de lluvias y si van a llevar a cabo actividades al aire libre.

#### **Vacuna anti dengue**

Existen dos vacunas comercializadas, una de ellas disponible en América Latina, compuesta por virus vivos atenuados. Esta vacuna está destinada a personas de 4 o más años que viajen a zonas de alta exposición al virus. En la actualidad, y a falta de más datos, se recomienda para viajeros frecuentes (cuatro veces o más al mismo sitio en un año) o de larga estancia a zonas endémicas (más de seis meses), siguiendo las recomendaciones de los centros de vacunación internacional. Se administra por vía subcutánea, en dos dosis con una separación de al menos tres meses. En aquellas personas que hayan recibido hemoderivados (IG, transfusión sanguínea), se recomienda esperar al menos seis semanas (preferiblemente tres meses) para administrar la vacuna. Al ser una VMVA está contraindicada en inmunocomprometidos, incluidos los que reciben tratamientos inmunosupresores, como quimioterapia o dosis altas de corticoesteroides administrados durante las cuatro semanas previas a la vacunación.

#### **Lecturas recomendadas**

1. Santolaya, ME., Villena, R., López Medina, E., Piñera, C. Capítulo 18. Inmunizaciones en niños y adolescentes inmunocomprometidos. Manual de Vacunas de Latinoamérica. Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Cuarta Edición. 2021. pág. 483-506. <https://slipe.org/web/manualdevacunas2021/>
2. Aung AK, Trubiano JA, Spelman DW. Travel risk assessment, advice and vaccinations in immunocompromised travellers (HIV, solid organ transplant and haematopoietic stem cell transplant recipients): A review. Travel Med Infect Dis 2015; 13: 31-47. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2014.12.007>.
3. Rivero Calle I, del Rosal Rabes T, Garrote Llanos E, Núñez Cuadros E, Navarro Gómez ML, Ramos Amador J, et al. 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 inmunocomprometidos. Anales de Pediatría 2023; 99: 403-21. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.11.004>.
4. Tarazona B, Díaz- Menéndez M, Mato Chaín G. El viajero internacional con inmunodepresión farmacológica: retos y oportunidades. Med Clin (Barc) 2018; 150: 233-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.08.011>

## Contactos cercanos de pacientes inmunocomprometidos

Maria Elena Santolaya

Los pacientes inmunocomprometidos tienen un riesgo mayor de presentar infecciones immunoprevenibles, por lo que debemos mantener su PNI actualizado y complementado, acorde a recomendaciones específicas, de manera dinámica y proactiva, cuidando además de vacunar a su entorno, buscando la protección directa e indirecta de esta población creciente de pacientes. Todas las personas que conviven con niños inmunocomprometidos deben estar al día con sus PNI, incluyendo vacunas inactivadas y vivas atenuadas.

### Algunas recomendaciones específicas (Tabla 23)

#### Polio

Los contactos de niños inmunocomprometidos deben siempre recibir vacuna inactivada. La vacuna de polio oral, con virus vivo atenuado, está contraindicada.

#### Influenza y SARS CoV-2

Es particularmente importante que los contactos cercanos de niños inmunocomprometidos reciban anualmente vacuna contra influenza y contra SARS CoV-2 (desde los seis meses de vida). La vacuna intranasal que contiene virus vivo atenuado contra la influenza está contraindicada.

#### Varicela

Los contactos de niños inmunocomprometidos deben recibir vacuna contra la varicela, indicada desde los 12 meses de vida. El riesgo de transmisión del virus vacunal a los pacientes inmunocomprometidos es mínimo. Si la persona vacunada contra varicela presenta exantema relacionado a la vacuna se recomienda cubrir las lesiones

hasta que todas se encuentren en etapa de costra y evitar el contacto con los niños inmunocomprometidos hasta que las lesiones desaparezcan. Algunos expertos indican profilaxis con aciclovir, lo que no es un consenso. No tiene indicación la IG.

#### Rotavirus

Puede ser administrada a los convivientes de pacientes inmunocomprometidos, extremando la higiene y el desecho adecuado de los pañales.

#### Sarampión, rubéola y parotiditis

Los contactos cercanos de niños inmunocomprometidos deben estar al día en su vacunación frente a sarampión, rubéola y parotiditis.

#### Salmonella Typhi

La vacuna oral, a microorganismos vivos atenuados, debe evitarse en los contactos cercanos de pacientes inmunocomprometidos.

### Lecturas recomendadas

1. Hartley C, Thomas T, Smith SK, Karnsakul W. Live-Attenuated Vaccines in pediatría Solid Organ Transplant. Vaccines, 2024; 12:376. doi:10.3390/vaccines12040376
2. Miller K, Leake K, Sharma T. Advances in vaccinating immunocompromised children. Curr Opin Pediatr. 2020 Feb; 32(1): 145-50. doi: 10.1097/MOP.0000000000000846.
3. Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballow M, Blaese RM, et al. Recommendations for live viral and bacteria vaciles in immunodeficient patients and their close contacts. J Allergy Clin Immunol. 2014 Apr;133(4): 961-6. doi: 10.1016/j.jaci.2013.11.043
4. Majeed A, Harris Z, Brucks E, Hinchman A, Farooqui AA, Tariq MJ, et al. Revisiting role of vaccinations in donors, transplant recipients, immunocompromised hosts, travelers, and household contacts of stem cell transplant recipients. Biol Blood Marrow Transplant. 2020 Feb;26(2): e38-e50. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.10.030.

**Tabla 23. Recomendaciones de vacunas en contactos cercanos de niños inmunocomprometidos**

Vacuna	Recomendación a contactos	Seguridad de vacunar a contactos	Precauciones/Comentarios
BCG	Recomendada	Segura	
Tresvírica: sarampión, rubéola, parotiditis	Recomendada	Segura	
Anti varicela	Recomendada	Segura	Si se desarrollan lesiones evitar contacto directo con el paciente inmunocomprometido hasta que evolucionen en costras.
Anti influenza inactivada	Recomendada	Segura	
Anti influenza viva atenuada	Contraindicada		
Anti SARS CoV-2	Recomendada	Segura	
Anti rotavirus	Recomendada	Segura	Evitar contacto con pañales 4 semanas post vacunación
Anti polio	OPV Contraindicada IPV recomendada		Preferir vacuna IPV
Anti fiebre tifoidea	Contraindicada		
Vacuna viva atenuada			
Anti fiebre amarilla	Depende de la situación epidemiológica	Segura	
Anti hepatitis A	Recomendada	Segura	
Anti hepatitis B	Recomendada	Segura	
Anti dengue	Recomendada	Segura	