



## Extracto del documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y el comité asesor de vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV- AEP) para la vacunación en niños con Trasplante de órganos sólidos (TOS)

María José Mellado en representación de los autores

María José Mellado Peña, David Moreno-Pérez, Jesús Ruiz Contreras, Teresa Hernández-Sampelayo Matos, María Luisa Navarro Gómez y Grupo de Colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de la AEP de Vacunas en niños inmunodeprimidos: Daniel Blázquez Gamero, Milagros García Hortelano, Luís Ignacio González Granados, Antoni Noguera Julián, Esmeralda Núñez Cuadros, Jesús Saavedra Lozano.

Revisores Externos: José Tomás Ramos Amador y M<sup>a</sup> Elena Santolaya Pablos.

### INTRODUCCIÓN

Actualmente observamos un aumento sin precedentes de la supervivencia en niños con inmunodeficiencias adquiridas, definidas como pérdida anatómica o funcional de los componentes celulares o humorales de la respuesta inmune, que ocurren secundariamente a enfermedades o a su tratamiento. Ejemplo de éstas son la infección VIH, las secundarias a agentes inmunosupresores, radioterapia utilizados en tratamiento del cáncer, pacientes trasplantados de médula ósea, precursores hematopoyéticos o de órganos sólidos. Organizaciones internacionales recomiendan guías de actuación para proteger a los niños frente a enfermedades inmunoprevenibles<sup>1-3</sup>.

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

Los niños sometidos a un TOS tienen aumentado el riesgo de padecer complicaciones infecciosas, por ello es primordial su correcta inmunización, así como a sus convivientes. En candidatos a TOS la respuesta a vacunas está disminuida, dependiendo del tipo y grado de enfermedad, pero en cualquier caso es superior a la que se obtiene post-trasplante<sup>4-7</sup>. Después del trasplante hay siempre una situación de inmunodepresión secundaria al uso de fármacos destinados a evitar el rechazo del injerto que puede ser vitalicia<sup>5,6,8</sup>. Por tanto se recomienda vacunar antes de realizar el trasplante y lo más pronto posible antes de que la enfermedad de base avance<sup>4-7,9,10</sup>. Una vez realizado el trasplante las respuestas a





vacunas van a ser sub-óptimas,<sup>4-6,8</sup> aunque algunos niños alcanzan títulos protectores. En el período pos-trasplante muchos sujetos previamente inmunes pierden los anticuerpos (Ac) y se vuelven susceptibles a las infecciones.<sup>4-7</sup> Actualmente hay suficiente evidencia para asegurar que las vacunas no facilitan el rechazo del injerto y que las vacunas que no son de microorganismos vivos son seguras en personas transplantadas.<sup>4-7,9</sup> Las vacunas con microorganismos vivos están contraindicadas en período pos-trasplante y deben evitarse el mes previo al trasplante.

**Vacuna frente a gripe:** la infección por virus de la gripe en receptores TOS cursa con morbitmortalidad más alta que en población general y puede, además, causar rechazo del injerto, siendo la excreción viral más prolongada que en población general.<sup>4-7</sup> Los datos sobre su inmunogenicidad en niños con TOS son escasos.<sup>5,6</sup> Algunos estudios en adultos con trasplante hepático o renal, las tasas de seroprotección tras vacunación han sido >90%, similares a los sanos, pero en otros trabajos la respuesta es notablemente más baja que en población general.<sup>5,6</sup> Estas diferencias se deben a distintas enfermedades de base y grados de inmunosupresión. Aunque no se conoce la efectividad frente a gripe con vacunas anti-gripales, dada su seguridad en pacientes transplantados<sup>4-7</sup> y su beneficio potencial, la vacunación anual frente a gripe está indicada tanto en candidatos a TOS como en los que ya han recibido el injerto.<sup>4-7,9,10</sup>

**Vacuna frente a virus Hepatitis B (VHB):** la infección por VHB cursa de forma más rápida y más grave en pacientes con TOS que en inmunocompetentes, evolucionando muchas veces a enfermedad hepática terminal.<sup>4-6</sup> La inmunogenicidad de las vacunas frente a VHB en candidatos adultos a trasplante de hígado, es menor que en la población general, sobre todo en cirrosis avanzada (< 50% seroconvierte después de vacunarse).<sup>5,6</sup> Duplicando las dosis del antígeno, se logran mayores tasas de seroconversión. Después del trasplante, la inmunidad de la vacuna disminuye todavía más con tasas de seroconversión inferiores al 25%, además, los títulos caen por debajo de niveles protectores más rápidamente y las dosis de refuerzo también producen respuestas subóptimas.<sup>4-7</sup>

Por tanto es vital asegurar la vacunación del menor antes del TOS, utilizando incluso esquemas acelerados. En general, se recomienda por ser más inmunógena, la pauta habitual de 0, 1 y 6 meses, pero si hay inminencia del trasplante, pueden utilizarse pautas aceleradas: 0, 7 y 21 días; 0, 10, 21 días; y 0, 1 y 2 meses, aunque otras pautas diferentes son también viables.<sup>5-7</sup> Entre 1- 3 meses después de completar vacunación, se recomienda determinar títulos (Ac) comprobando la respuesta inmune del sujeto y valorando la necesidad de dosis adicionales.

**Vacuna frente a virus Hepatitis A (VHA):** Indicada en todos los niños con TOS.<sup>4-7,11</sup> Los pacientes con enfermedad hepática crónica, particularmente aquéllos con hepatitis C crónica tienen un riesgo muy alto de fallo hepático fulminante si adquieren una hepatitis A.<sup>4-7</sup> La vacunación se lleva a cabo con dos dosis de vacunas separadas por 6 y 12 meses. La inmunogenicidad depende del estadio de la enfermedad hepática, siendo menor en la cirrosis descompensada.<sup>5,6</sup> En niños con enfermedad hepática crónica la respuesta parece ser mejor que en adultos, 90% adquiere títulos seroprotectores ( $\geq 20$  mIU/ml). Esta diferencia se debe a la distinta naturaleza de las enfermedades que causan hepatopatía terminal en niños y adultos. No hay experiencia de vacunación frente a VHA con esquemas acelerados, pero es aconsejable que el niño que espera un TOS pueda recibir las dos dosis de la vacuna con un intervalo menor de 6 meses si se prevé que el trasplante tenga lugar próximamente. La respuesta a la vacuna post-trasplante es menor que en período pre-trasplante y, además, se produce una disminución rápida de títulos de Ac en los dos años siguientes al trasplante.<sup>6</sup> Al igual que en la vacunación frente a VHB, se recomienda determinar títulos de Ac entre 1-3 meses después de la vacunación, administrando una dosis de refuerzo si es preciso.

**Virus frente a papiloma humano (VPH):** los pacientes inmunodeprimidos que se infectan por VPH tienen un riesgo elevado (entre 20 y 100 veces más) de padecer cáncer cervical y ano-genital que la población general y, aunque no hay estudios de inmunogenicidad en esta población, como no son vacunas de virus vivos atenuados, se recomienda que sean





inmunizados con una de las dos vacunas de VPH.<sup>3,9,10</sup> Preferiblemente la vacunación se debería realizar antes del trasplante, pero si no es posible puede hacerse post-trasplante. No se sabe, si puede ser útil administrar dosis extra de refuerzo por la posible pérdida de Ac.

**Vacunación frente a neumococo:** la incidencia de enfermedad neumocócica invasora en personas que reciben un TOS es 10 veces más alta que en la población general y la incidencia de enfermedad neumocócica no invasora es aún más elevada.<sup>11</sup> La vacunación, está pues, muy recomendada en esta población.<sup>4-7,10,11</sup> Como en todas las vacunas se recomienda la inmunización pre-trasplante siempre que sea posible. Tanto la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7V) como la de 23 polisacáridos (23PS) son menos inmunógenas en candidatos a TOS que en población general,<sup>4</sup> aunque una proporción significativa de sujetos muestra un aumento de Ac tras la vacunación. Sorprendentemente, en adultos las respuestas a la VNC7V y la 23PS son similares, posiblemente los tratamientos inmunosupresores deprimen la proliferación de linfocitos T inducida por la interleukina-2,<sup>5,6</sup> que altera la respuesta a Ag T dependientes, como es el caso de la VNC7V. Como en otras vacunas, los títulos de Ac-neumococo disminuyen notablemente en los 3 años siguientes al trasplante.<sup>6</sup>

En el momento actual, se dispone de vacunas neumocócicas conjugadas heptavalente, 10-valente (VCN10V) y 13-valente (VCN13V) y dada la severidad de la enfermedad neumocócica invasora, y que la VNC13V proporciona la mayor protección y es la que se debe utilizar en esta población con esquemas mixtos con la VNC13V y la 23PS. Los menores de 2 años, que no hayan sido vacunados con VNC13V, como parte de su calendario, deben recibir las dosis de esta vacuna correspondientes a su edad, según el esquema general de vacunación. En mayores de 2 años, no vacunados previamente con VNC13V, se administrarán dos dosis separadas por un intervalo mínimo de 8 semanas. Una vez que hayan completado la vacunación se recomienda la administración de dos dosis de vacuna neumocócica VCN23PS. La primera dosis de VNC23PS debe separarse de la VNC13V por un intervalo

mínimo de 8 semanas y la segunda se administra 5 años más tarde. En la tabla, se exponen las recomendaciones generales para la inmunización de los niños con TOS.

**Tabla 1. Recomendaciones para la inmunización de niños con TOS.**<sup>4-7, 9,10</sup>

## 1. Periodo pretrasplante

- El estado de vacunación debe ser verificado en el momento que el niño es candidato a TOS y revisar estado vacunal hasta realizar el trasplante.
- Los calendarios vacunales deben estar al día en niños en espera de TOS. Si no hay tiempo de actualizarlo, es válido pauta acelerada o adelantar dosis.
- Vacunas de virus vivos contraindicadas el mes previo al trasplante.
- La triple vírica puede adelantarse a los 6 meses en lactantes candidatos a TOS. Si trasplante próximo, administrar la segunda dosis al mes de la primera. Si a los 12 meses de edad, aún no se ha trasplantado: dos dosis de triple vírica separadas por intervalo mínimo de 6 semanas, según pauta habitual.
- Indicadas vacunas VHB/VHA, en cuanto se diagnostique enfermedad crónica hepática. Determinar títulos anti-HBs, si <10mIU/mL, nueva serie de tres dosis con doble Ag vacunal en cada dosis (<1a:10 micr; 1-20a: 20mcr, 20a:40 micr)
- Vacuna anual de gripe a convivientes en domicilio y mantener al día calendarios vacunales vigentes; si hay susceptibles a varicela, vacunar
- Vacunación frente a neumococo se llevará a cabo con esquemas mixtos con VNC13V y 23PS (esta última se administra en > 2 años de edad).

## 2. Periodo postrasplante:

- Vacunas de microorganismos vivos (varicela, sarampión, rubeola, parotiditis, f. tifoidea oral y fiebre amarilla) están contraindicadas.
- Seguras vacunas que no son de microorganismos vivos. Continuar calendarios tras 6 meses del TOS, cuando el estado inmunitario es estable.





- Aunque la vacunación frente a polio esté al día, se recomienda una dosis de refuerzo de VPI a partir de los 6 meses post-trasplante.
- Aunque vacunación DTPa esté al día, administrar un refuerzo (DTPa o dtpa) según edad, tras 6 meses post-trasplante, luego un refuerzo cada 10 años
- Vacunación anual frente a la gripe, según las normas generales.
- Indicada vacuna PNC: esquemas mixtos (VCN13V, VCN10V, VCN7V) y PS23.
- Serología periódica para verificar inmunogenicidad. En HVB/A cada 1-2 años.
- Vacunar anualmente de gripe a familiares que conviven en domicilio y mantener al día los calendarios. si susceptibles a varicela, vacunar.

## REFERENCIAS

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) . General recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. (ACIP) MMWR 2011; 60:2:3-61
2. Canadian Immunization Guide Seventh Edition , 2006 : Immunization of Immunocompromised Persons. En <http://www.pha-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php>, consultado 04/02/2011.
3. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:6:1161-1178.
4. Chow J, Golan Y. Vaccination of solid-organ transplantation candidates. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1550-6.
5. Stark K, Günter M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet* 2002; 359: 957-65.
6. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 357-364.
7. Campbell AL, Harold BC. Immunization of pediatric solid-organ transplantation candidates: immunizations in transplant candidates. *Pediatr Transplant* 2005; 9: 652-661.
8. Gangappa S, Kokko K, Carlson LM, Gourley T, Newell KEA, Pearson TC, et al. Immune responsiveness and protective immunity after transplantation. *Transplant International* 2008; 21: 293-303.
9. Avery RK, Michaels M. Update on immunizations in solid organ transplant recipients: what clinicians need to know. *Am J Transplant* 2008; 8: 9-14.
10. Danzinger-Isakov L, Kumar D, and the AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: S258-S262.
11. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Green K, Prasad GVR, Siegal D, et al. Invasive pneumococcal disease in solid organ transplant recipients -10-year prospective population surveillance. *Am J Transplant* 2007; 7: 1209-1214.

