



Extracto del documento del consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) para la vacunación en niños con Trasplante de progenitores Hemopoyéticos

María José Mellado Peña 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 **en 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 Tomas Ramos Amador y M^a Elena Santolaya Pablos.

INTRODUCCIÓN

Al igual que en los trasplantes de órganos sólidos, se ha conseguido un aumento sin precedentes de supervivencia en pacientes trasplantados de médula ósea y precursores hematopoyéticos y de igual manera las Organizaciones Internacionales recomiendan guías de actuación para proteger a los niños frente a enfermedades inmunoprevenibles¹.

FUNDAMENTOS DE LA VACUNACIÓN EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HE-MOPOYÉTICOS (TPH)

Las infecciones son la causa más frecuente de morbilidad en pacientes con TPH y, como en otros niños inmunodeprimidos, la protección proporcionada por las vacunas constituye un pilar primordial en la prevención de estas enfermedades.

Después de recibir un TPH, se produce un estado de inmunodepresión que facilita las complicaciones infecciosas, a la vez que condiciona una peor respuesta a las inmunizaciones. La situación de inmunodepresión depende tanto de la enfermedad subyacente como del tipo de trasplante. En los trasplantes alogénicos, la inmunodepresión está causada por el régimen condicionante (quimioterapia y radioterapia), la terapia inmunosupresora que se administra después del trasplante y la reacción injerto contra huésped (EICH). En los trasplantes autólogos, no se produce reacción injerto contra huésped al no existir disparidad antigénica, la inmunodepresión depende solamente del régimen de acondicionamiento y del tratamiento inmunosupresor pos-trasplante²⁻⁴.

La inmunodepresión en los TPH puede durar meses, incluso años. La reconstitución inmune en trasplantes autólogos es más rápida que en los alogénicos. La recuperación de los





neutrófilos tarda 2-4 semanas, dependiendo del tipo del injerto, mientras que los linfocitos tardan varios meses. El orden de recuperación es: células NK+, linfocitos TCD8+, linfocitos B y, por último, linfocitos TCD4+⁴. Los linfocitos T tienen una primera fase de aumento por la expansión de la población de linfocitos T de memoria, procedentes del donante que son fundamentalmente CD8+, y condiciona un cociente CD4+/CD8+ que se mantiene durante meses⁴. El aumento de CD4+ se debe a regeneración tímica, y se acompaña de ampliación del repertorio de estas células. En los niños tarda 6-9 meses después del TPH, pero en adultos puede no completarse hasta los 2 años⁴. La existencia de EICH prolonga el tiempo de recuperación y es posible encontrar deficiencias de inmunidad hasta 2 años después del trasplante.

La reconstitución de linfocitos B, por regeneración de precursores linfoides, se completa 3-12 meses después del TPH, pero persisten déficits funcionales que alargan la inmunodeficiencia humoral, especialmente si hay EICH⁴. Aunque las concentraciones de IG suelen ser normales en 3-6 meses después TPH, las IG2 e IG4, isotipos ligados a respuesta a Ag polisacáridos, pueden estar disminuidas hasta 18-24 meses²⁻⁴.

Las alteraciones inmunitarias en periodo post-trasplante disminuyen la respuesta a la mayoría de vacunas, especialmente de polisacáridos, pero aún así se obtienen respuestas protectoras en muchos pacientes²⁻⁵. La recuperación de respuestas vacunales tiene lugar a partir del 6º mes post-trasplante, momento en el que se puede comenzar la inmunización de los pacientes. La respuesta a Ag proteicos, aunque inferior que en sanos, es superior a las de polisacáridos no conjugados, y un alto porcentaje de receptores seroconvierte. En un estudio reciente, 100% de niños 1-18 años con TPH respondió con títulos Ac protectores al ser vacunados, a partir de los 12 meses, frente a tétanos, *Haemophilus influenzae b* (Hib), sarampión y meningococo. Un 92% alcanzó protección frente a los tres poliovirus y un 80% frente a los serotipos de

VNC7V, tras recibir dos dosis de vacuna⁶. Además de pobre respuesta a vacunas, los niños con TPH muestran pérdida de Ac vacunales port-TPH, y muchos llegan a hacerse seronegativos²⁻⁶, que afecta a Ac frente a todas las vacunas y puede ocurrir de forma muy rápida los dos primeros años²⁻⁶, precisamente cuando el niño es más susceptible a las infecciones. La pérdida de inmunidad ocurre en todos los tipos de trasplantes: alogénicos, autólogos y de células de cordón. La pérdida de Ac frente a Ag polisacáridos, junto con la incapacidad para responder a estos Ag por el desbalance de subclases de inmunoglobulinas condiciona un aumento de susceptibilidad a microorganismos como neumococo, Hib y meningococo. La incidencia de enfermedad neumocócica en estos pacientes es mucho más alta que en la población general y aumenta todavía más si hay EICH³. Se comprende la necesidad de poner al día los calendarios vacunales antes de llevar a cabo el trasplante. De hecho, hay una correlación positiva entre los títulos de Ac antes y después del trasplante, lo que sugiere que la inmunización pre-trasplante mejora la protección después de efectuar el injerto⁵. Las vacunas de microorganismos vivos no se deberían administrar ni al candidato a TPH ni al donante, en el mes previo al trasplante, por el riesgo de diseminación.

Después de efectuado el trasplante, lo más práctico es asumir que el niño es susceptible a todas las enfermedades inmunoprevenibles y hacer vacunación completa de inmunizaciones sistemáticas^{2-5,7}. La respuesta a vacunas es significativa tras 6 meses post-TPH. Recientemente, un consenso entre expertos europeos, estadounidenses y canadienses⁴, recomienda iniciar revacunación a los 6 meses del trasplante a diferencia de los CDC-2000, que recomendaba vacunar a partir de 12m del trasplante⁷ (Tabla). La vacuna triple vírica (sarampión/rubeola/parotiditis, SRP) no debe administrarse hasta al menos 18-24 meses post-TPH y cuando no exista EICH y el niño no esté recibiendo inmunosupresor. A partir de esta edad la vacuna es segura²⁻⁶.





Vacunación frente a neumococo, Hib y meningococo: Especial relevancia, por la susceptibilidad a estas bacterias. La respuesta a la VCN23PS es menor que a la vacuna conjugada VNC7V^{2,4} que produce respuestas en porcentaje importante de los TPH, e induce memoria inmunológica frente a los serotipos que contiene. Hoy disponemos de VNC10V y VNC13V y aunque sin experiencia, no hay razón para que sean menos inmunógenas que VNC7V en los niños con TPH. Al igual que en TOS, y considerando la epidemiología de la enfermedad invasora neumocócica, la VNC13V es la que puede proporcionar

un mayor protección y beneficio a los menores con TPH. La utilización de esquemas mixtos con 23PS, en niños > 2 años, amplía el rango de protección.

Vacuna frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTPa): La respuesta a los toxoides diftéricos y tetánicos, aunque menor que en niños sanos, alcanza magnitud protectora en muchos receptores de TPH. La respuesta a tos ferina es inferior cuando se utiliza dTpa que DTPa, posiblemente por la menor carga antigénica de dTpa⁴. Aunque IDTPa no

Tabla: Recomendaciones para la vacunación de niños con TPH

Vacuna	Tiempo post-TPH para iniciar la vacunación	Número de dosis*
Difteria, tétanos, tos ferina [#]	6-12 meses	3
Vacuna conjugada frente a Hib	6-12 meses	3
Meningococo C	6-12 meses	1
Polio inactivada	6-12 meses	3
Hepatitis B	6-12 meses	3
Neumocócica conjugada 13 valente	3-6 meses	3 o 4 [¥]
Gripe inactivada	4-6 meses	1 o 2 [‡]
Sarampión/rubeóla/parotiditis ^Ψ	24 meses	2
Papilomavirus humano	6-12 meses	3

* El intervalo entre la dosis debe ser al menos 2 meses.

[#] Se prefiere la DTPa para cualquier edad, aunque también puede administrarse la dTpa en los niños mayores de 7 años.

[¥] Se administran tres dosis de vacuna neumocócica conjugada 13 valente y una 4ª dosis de la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos. Para pacientes con EICH crónica que responden mal a la vacuna de 23 polisacáridos, la 4ª dosis puede ser de la vacuna conjugada 13 valente.

[‡] Dos dosis (cada año) en niños menores de 9 años. Una dosis anual en los mayores de esta edad.

^Ψ Siempre y cuando no exista enfermedad injerto contra huésped.





está indicada en niños > 7 años, es probable que en niños con TPH sea la idónea para vacunar frente a difteria, tétanos y tos ferina.

Vacuna frente a gripe: La gripe causa elevada morbimortalidad en pacientes con TPH, estimando la letalidad en 23%⁸. La respuesta a la vacuna está disminuida en pacientes con TPH, pero una proporción no despreciable de pacientes obtienen respuestas protectoras^{2-4,8}. Por tanto, la mayoría de las guías recomiendan la vacunación antigripal anual después del trasplante, generalmente a partir de los 4-6 meses^{2-5,7}.

Vacuna frente a VPH: No hay ninguna experiencia en VPH, pero dada la seguridad de las vacunas y la elevada prevalencia de cánceres ano-genitales en las personas inmunodeprimidas que se infectan por los serotipos considerados de alto riesgo, es recomendable vacunar a todos los receptores de TPH, siguiendo las normas de la ficha técnica de las vacunas.

Con el injerto se transfiere al receptor algún grado de inmunidad del donante (inmunidad de adopción). La mayoría de células T circulantes en los meses siguientes al trasplante son células T de memoria, probablemente derivadas de las células T del injerto^{2-5,9}. Estas células contienen el repertorio frente a Ags que recibió el donante. La puesta al día de los calendarios vacunales y la administración de dosis de refuerzo en el donante 3-4 semanas antes del trasplante, pueden mejorar esta inmunidad y potenciar la respuesta a vacunas en el receptor⁹. Por último, como en cualquier paciente inmunodeprimido, es de una importancia primordial proteger a los receptores de TPH mediante la vacunación de todos los familiares y personal sanitario encargado de su cuidado. Además de poner al día los calendarios vacunales, se recomienda la vacunación anual de la gripe y en familiares susceptibles vacunación frente a varicela.

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. Patel SR, Chisholm JC, Heath PT. Vaccinations in children treated with standard-dose cancer therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Clin N AM*. 2008; 55: 169-186.
3. Ljunman P, Engelhard D, De la Cámara R, Einsele H, Locasciulli A, Martino R. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35: 737-746.
4. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15: 1143-1238.
5. Johnston BL, Conly JM. Immunization for bone marrow transplant recipients. *Can J Infect Dis*. 2002; 13: 353-357.
6. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, *Haemophilus influenzae* type B, meningococcus C and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007; 44: 624-34.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. MMWR. 2000; 49(No. RR-10): 1-127.
8. Kunisaki KM, Janoff EN. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses. *Lancet Infect Dis*. 2009; 9: 493-504.
9. Storek J, Dawson MA, Lim LCL, Burman BE, Stevens-Ayers T, Viganego F, et al. Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33: 337-346.