



ANALES DE PEDIATRÍA

www.elsevier.es/anpediatr



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

## Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos

M.J. Mellado Peña\*, D. Moreno-Pérez, J. Ruíz Contreras, T. Hernández-Sampelayo Matos y M.L. Navarro Gómez, grupo de colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de la AEP<sup>◇</sup>

Unidad de Enfermedades Infecciosas y Tropicales Pediátricas, Servicio de Pediatría, Hospital Carlos III, Madrid, España

Recibido el 12 de junio de 2011; aceptado el 14 de junio de 2011

### PALABRAS CLAVE

Asplénicos;  
Enfermedades crónicas;  
Inmunodeficiencias;  
Inmunosupresores;  
Trasplantados;  
Vacunación;  
Viajero inmunocomprometido, Virus de la inmunodeficiencia humana

**Resumen** La vacunación de lactantes, niños y adolescentes inmunocomprometidos es un aspecto fundamental en el seguimiento de esta compleja patología en las unidades específicas pediátricas, siendo muy importante su adecuado empleo como herramienta preventiva, pues determina en gran medida la morbimortalidad de estos pacientes.

Este documento, elaborado conjuntamente entre dos de las entidades que habitualmente están más implicadas en el abordaje de los niños inmunocomprometidos —la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría—, recoge las recomendaciones en vacunas en estas situaciones especiales, reflejo de un consenso meditado para actualizar el calendario vacunal más adecuado en esta población.

El consenso recoge detalladamente las indicaciones de vacunación en niños: receptores de trasplante de órganos sólidos y de progenitores hematopoyéticos; pacientes con inmunodeficiencias primarias; asplénicos; inmunocomprometidos no trasplantados; enfermos crónicos y niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, abordando además las vacunas recomendadas en menores viajeros con inmunodeficiencias.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmellado.hcii@salud.madrid.org (M.J. Mellado Peña).

<sup>◇</sup> Listado del grupo de colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de la AEP, Anexo 1.

## KEYWORDS

Asplenic;  
Chronic illness;  
Immunodeficiencies;  
Human  
immunodeficiency  
virus infection;  
Immunosuppressive  
therapy;  
Transplants;  
Vaccination

## Consensus document by the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases and the advisory committee on vaccines of the Spanish Paediatrics Association on vaccination in immunocompromised children

**Abstract** Vaccination in immunocompromised infants, children and adolescents is a major aspect in the follow-up of this complex pathology in specific Paediatric Units. Vaccination is also an important prevention tool, as this can, to a certain extent, determine the morbidity and mortality in these patients.

This consensus document was jointly prepared by Working Groups of the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases and the Advisory Committee on Vaccines of the Spanish Paediatric Association, who are usually involved in updating the management of vaccinations in immunocompromised children, and reflects their opinions. The consensus specifically summarises indications for vaccination in the following special paediatric populations: Solid organ and haematopoietic transplant-recipients; primary immunodeficiency; asplenic children; non-previously transplanted immunocompromised patients; chronically ill patients; HIV-infected children and also the vaccines recommended for immunodeficient children who travel.

© 2011 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

En las últimas décadas del siglo xx, y en la primera del siglo xxi, estamos asistiendo a un aumento sin precedentes, debido a la mayor supervivencia, de niños y adultos con alteraciones congénitas o adquiridas del sistema inmunitario. Las inmunodeficiencias primarias generalmente son hereditarias e incluyen enfermedades en las que hay un déficit total o funcional de alguno de los componentes humorales y /o celulares que son responsables de la respuesta inmunitaria. Las inmunodeficiencias secundarias suelen ser adquiridas y se definen como la pérdida total o funcional de los componentes celulares o humorales de la respuesta inmunitaria, que ocurre debido a enfermedades o a su tratamiento. Ejemplos de estas son la inmunodeficiencia adquirida por infección por el VIH o las secundarias a agentes inmunosupresores (IS) o radioterapia utilizados en el tratamiento del cáncer, en pacientes trasplantados de médula ósea, precursores hematopoyéticos (TPH) o con trasplante de órganos sólidos (TOS). Además, cada vez son más frecuentes los casos de niños con inmunosupresión secundaria a enfermedades crónicas o sistémicas que son tratados con medicamentos de alto poder inmunosupresor, como los corticoides sistémicos o los nuevos tratamientos biológicos (p. ej., anti-TNF)<sup>1</sup>. El grado de inmunosupresión en general se relaciona con los fármacos utilizados y su dosis, suele ser reversible y el paciente recupera su capacidad inmunitaria cierto tiempo después de suspendida la medicación.

Actualmente se sabe que, salvo advertencias puntuales con ciertas vacunas, los niños inmunocomprometidos deben ser inmunizados de la forma más optimizada posible, ya que se benefician del efecto protector de las vacunas, aceptando que supone un reto, tanto para su sistema inmunitario como para el profesional que las indica. Es muy recomendable disponer de guías de vacunación para niños inmunocomprometidos, así como consultar con expertos en casos complejos. Un resumen de las directrices generales en vacunación en niños inmunocomprometidos se señala a continuación<sup>2,3</sup>.

## Vacunación individualizada

Es imprescindible dada la heterogeneidad de la población inmunodeficiente, sus características clínicas y su variación a lo largo del tiempo en función de la evolución de la enfermedad de base y de los tratamientos aplicados. Es necesario ajustarse estrictamente a las recomendaciones específicas de cada vacuna para cada situación concreta.

## Elección del momento óptimo de vacunación

Inmunizar precozmente, si es posible antes que la inmunodeficiencia progrese (p. ej., VIH). En niños en tratamiento inmunosupresor, hay que elegir el momento más adecuado para vacunar teniendo en cuenta que la respuesta inmunitaria es adecuada entre 2 semanas antes de iniciar el tratamiento y un periodo entre 3 y 12 meses después de suspendida la inmunosupresión. Si es posible, debe reducirse o suspenderse transitoriamente la terapia inmunosupresora para poder vacunar, aprovechando ese momento para completar las pautas, empleando incluso calendarios acelerados.

## Evitar vacunas con microorganismos vivos atenuados

En general, están contraindicadas en pacientes con inmunodepresión grave por el riesgo de replicación y desarrollo de enfermedad por las cepas vacunales.

## Vacunas inactivadas e inmunización pasiva

No plantean problemas de seguridad ni tolerancia. Se administrarán siguiendo los calendarios de vacunación de los niños sanos. Se tendrá en cuenta que la mayor parte de estas vacunas (frente a DTPa, hepatitis B, hepatitis A, gripe, neumococo, meningococo e Hib) son menos inmunógenas en inmunocomprometidos que en la población general, por lo

que a veces son necesarias dosis mayores de antígeno y/o dosis de refuerzo.

### Monitorización de respuesta inducida por vacunas

Los pacientes inmunodeprimidos presentan una menor respuesta a las vacunas. Si es posible, se deben determinar los anticuerpos séricos a las 4-6 semanas de la vacunación, para evaluar la respuesta inmunitaria y programar nuevas inmunizaciones, sobre todo en caso de exposición.

### Vacunas adicionales en inmunodeprimidos

Se debe tener en cuenta su necesidad y beneficio añadido sobre el calendario oficial, en función del tipo de inmunodeficiencia que presenten. Así, los niños con asplenia anatómica o en alteraciones del sistema de complemento deben ser vacunados frente a neumococo y meningococo si no estuviesen incluidas en su calendario oficial. También está indicada la vacuna antigripal a partir de los 6 meses de edad en todos los niños con inmunodeficiencias congénitas y adquiridas. Se repetirá anualmente para prevenir la gripe y sus complicaciones.

### Protección indirecta mediante vacunación en convivientes

Una forma indirecta pero muy eficaz de proteger a los niños inmunodeprimidos es mediante la vacunación de los convivientes, sobre todo de los hermanos, si no existen contraindicaciones específicas. Está indicado vacunar anualmente con la vacuna antigripal inactivada a todos los convivientes. También se vacunará a los contactos familiares, si está indicado por edad y estado de susceptibilidad, con vacuna triple vírica, varicela y rotavirus. En áreas del mundo donde aún se realice vacunación por vía oral frente a polio, estaría contraindicada su administración en los convivientes, en los que se recomienda vacunar a los contactos intrafamiliares con vacuna de polio inactivada (VPI) parenteral, por el riesgo de contagio al paciente inmunocomprometido y que pueda desarrollar una poliomielitis vacunal al usar vacuna de polio oral que contiene virus vivo atenuado.

Se recomienda a los lectores la revisión del documento completo, donde se recoge detalladamente el modo de actuación ante las formas más frecuentes de inmunopresión primaria y secundaria, así como un apartado final de resumen de las pautas comunes de vacunación en estos pacientes. El documento aborda cada una de las situaciones específicas y trata de clarificar las actuaciones recomendadas para la vacunación de niños inmunodeprimidos y, desde el punto de vista práctico, se distribuye en apartados independientes: *a)* receptores de trasplante de órganos sólidos; *b)* receptores de progenitores hematopoyéticos; *c)* pacientes con inmunodeficiencias primarias; *d)* niños con asplenia; *e)* inmunosuprimidos no trasplantados; *f)* niños con enfermedades crónicas; *g)* infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, y *h)* menores viajeros con inmunodeficiencias.

## Vacunas en niños con trasplante de órganos sólidos

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

Los pacientes sometidos a un TOS tienen un aumento del riesgo de presentar complicaciones infecciosas, por lo que se considera primordial su correcta inmunización, así como en sus convivientes. En las personas candidatas a un TOS, la respuesta a las vacunas está disminuida, dependiendo del tipo y grado de enfermedad, pero en cualquier caso es superior a la que queda tras el trasplante<sup>4-7</sup>. Después del trasplante existe siempre una situación de inmunopresión, secundaria al uso de los fármacos destinados a evitar el rechazo del injerto, que puede ser vitalicia<sup>5,6,8</sup>. Por todo lo anterior, se recomienda que las inmunizaciones se lleven a cabo 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, la respuesta a las vacunas va a ser subóptima<sup>4-6,8</sup>, aunque algunos niños alcanzan títulos protectores. En el período post-trasplante, muchos sujetos previamente inmunes pierden los anticuerpos y quedan susceptibles a las infecciones<sup>4-7</sup>.

Aunque en algún momento se ha planteado la posibilidad de que las vacunas pudieran facilitar el rechazo del injerto, actualmente hay suficiente evidencia para asegurar que esto no sucede y que las vacunas que no son de microorganismos vivos son seguras en las personas trasplantadas<sup>4-7,9</sup>. Las vacunas vivas están contraindicadas desde un mes previo al trasplante y en el período post-trasplante.

En la [tabla 1](#) se exponen las recomendaciones para la inmunización de los niños con TOS.

### Vacunación frente al virus de la hepatitis B

La infección por VHB cursa de una forma más rápida y más grave en los pacientes con TOS que en las personas inmunocompetentes, evolucionando, muchas veces, a enfermedad hepática terminal<sup>4-6</sup>. La inmunogenicidad de las vacunas frente a VHB en candidatos adultos a un trasplante de hígado es menor que en la población general, sobre todo en los pacientes con cirrosis avanzada, en los que menos de un 50% seroconvierte después de la vacuna<sup>5,6</sup>. Doblando la dosis de antígeno se logran tasas mayores de seroconversión. Después del trasplante, la inmunidad de la vacuna disminuye aún más, con tasas de seroconversión inferiores al 25%. Además, los títulos caen por debajo de los niveles protectores más rápidamente y las dosis de refuerzo también producen respuestas subóptimas<sup>4-7</sup>. De todo lo anterior, se deduce la importancia de asegurar la vacunación antes del trasplante, utilizando incluso, esquemas acelerados. Véase el apartado 8.1.

### Vacunación frente al virus de la hepatitis A

Está indicada en todos los pacientes 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>. En España, la mayoría de los niños y adultos jóvenes son susceptibles a esta enfermedad, por lo que es primordial la vacunación en todos los menores candidatos

**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
- Las vacunas de virus vivos contraindicadas desde un mes previo al trasplante
- La triple vírica puede adelantarse a los 6 meses en lactantes candidatos a TOS. Si el trasplante está próximo, administrar la segunda dosis al mes de la primera. Si a los 12 meses de edad, aún no se ha trasplantado: administrar 2 dosis de triple vírica separadas por intervalo mínimo de 6 semanas, según pauta habitual
- Están indicadas vacunas VHB/VHA, en cuanto se diagnostique enfermedad crónica hepática. Recomendado determinar títulos anti-HBs, si < 10 mU/ml, nueva serie de 3 dosis con doble Ag vacunal en cada dosis (< 1 a: 10  $\mu$ ; 1-20 a: 20  $\mu$ ,  $\geq$  20 a: 40  $\mu$ )<sup>4</sup>
- Vacuna anual de gripe al paciente y a sus convivientes en domicilio y mantener al día calendarios vacunales vigentes
- Si hay susceptibles a varicela, vacunar a los contactos intradomiciliarios. No vacunar al paciente, por ser una vacuna de virus vivos
- 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, rubéola, parotiditis, fiebre tifoidea oral y fiebre amarilla) están contraindicadas
- Son seguras vacunas que no son de microorganismos vivos. Recomendable 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
- Se recomienda serología periódica para verificar inmunogenicidad. En HVB/A cada 1-2 años
- Debe vacunarse anualmente de gripe a familiares que conviven en domicilio y actualizar los calendarios. Si existen contactos intradomiciliarios susceptibles a varicela, vacunar

a TOS. La inmunogenicidad depende del estadio de la enfermedad hepática, siendo mucho menor en la cirrosis descompensada<sup>5,6</sup>. En niños con enfermedad hepática crónica, la respuesta parece ser mejor que en adultos, y casi un 90% de ellos adquiere títulos seroprotectores ( $\geq$  20 mU/ml). Esta diferencia se debe probablemente a la distinta naturaleza de las enfermedades que causan hepatopatía terminal en niños y adultos. La respuesta a la vacuna post-trasplante es menor que en el periodo pretrasplante. Además, se produce una disminución rápida de los títulos de anticuerpos en los 2 años siguientes al trasplante<sup>6</sup>. Véase el apartado 8.2.

### Vacunación frente a la gripe

La infección por el virus de la gripe en receptores de trasplantes cursa con una morbilidad más alta que en la población general y puede, además, causar rechazo del injerto, siendo la excreción viral más prolongada que en la población general<sup>4,7</sup>. Los datos sobre la inmunogenicidad de esta vacuna en niños con TOS son escasos<sup>5,6</sup>. En algunos estudios llevados a cabo en adultos con trasplante hepático o renal, las tasas de seroprotección tras la vacunación han sido superiores al 90%, similares a las de adultos sanos, pero en otros trabajos la respuesta es notablemente más baja que en la población general<sup>5,6</sup>. Estas diferencias se deben, probablemente, a la enfermedad de base y a los diferentes grados de inmunosupresión. En cualquier caso, aunque no se conozca la efectividad de la vacunación frente a la gripe, dada la seguridad de estas en los pacientes trasplantados<sup>4,7</sup> y su beneficio potencial, la vacunación anual está indicada tanto en los candidatos a un TOS como en las personas que ya han recibido el injerto<sup>4,7,9,10</sup>, así como en sus convivientes. Véase el apartado 8.3.

### Vacunación frente a neumococo

La incidencia de enfermedad neumocócica invasora en personas que reciben un TOS es 10 veces más alta que en población general y la incidencia de enfermedad neumocócica no invasora es aún más elevada<sup>11</sup>, por lo que la vacunación está muy recomendada en estos pacientes<sup>4,7,10,11</sup>. Como con todas las vacunas, se recomienda la inmunización pretrasplante, siempre que sea posible. Tanto las vacunas neumocócicas conjugadas como la no conjugada de 23 polisacáridos (VNC-23v) son menos inmunógenas en los candidatos a trasplante que en la población general<sup>4</sup>, aunque una proporción significativa de sujetos muestra un aumento de anticuerpos tras la vacunación con VNC-23v. Sorprendentemente, en adultos, la respuesta a la vacuna conjugada heptavalente (VNC-7v) y la VNC-23v son similares<sup>7</sup>. Esto puede deberse a que los tratamientos inmunosupresores de los TOS deprimen la proliferación de los linfocitos T inducida por la interleucina-2<sup>5,6</sup>, lo que podría alterar la respuestas a Ag T dependientes, como es el caso de las vacunas conjugadas. Como sucede con otras vacunas, los títulos de anticuerpos frente a neumococo disminuyen notablemente en los 3 años siguientes al trasplante<sup>6</sup>. Véase el apartado 8.4.

### Vacunación frente al virus del papiloma humano

Aunque no hay estudios de inmunogenicidad en esta población, y dado que son vacunas inactivadas, se recomienda que

estos pacientes sean inmunizados con una de las dos vacunas comercializadas<sup>3,9,10</sup>. Véase el apartado 8.10.

## Vacunación en niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos

Las infecciones son la causa más frecuente de morbimortalidad en los pacientes con TPH y, como en otras personas inmunodeprimidas, 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 la quimioterapia y/o radioterapia, utilizada para el acondicionamiento pre-trasplante, la terapia inmunosupresora post-trasplante y la reacción injerto contra huésped. En los trasplantes autólogos, no se produce reacción injerto contra huésped al no existir disparidad antigénica y la inmunodepresión depende solamente del régimen de acondicionamiento (quimioterapia y/o radioterapia) y del tratamiento inmunosupresor post-trasplante<sup>12-14</sup>.

La inmunodepresión en los TPH puede durar meses e incluso años. La reconstitución inmunitaria en los trasplantes autólogos es más rápida que en los alogénicos. La recuperación de los neutrófilos tarda entre 2-4 semanas, mientras que los linfocitos tardan en recuperarse varios meses. El orden de recuperación es: células NK+, linfocitos TCD8+, linfocitos B y, por último, linfocitos TCD4+. Los linfocitos T tienen una primera fase de aumento debida a la expansión de linfocitos T de memoria, fundamentalmente CD8+, lo que condiciona un cociente CD4+/CD8+ alterado que se mantiene durante meses. El aumento de los CD4+ se debe, sobre todo, a la regeneración tímica con ampliación del repertorio de estas células. En los niños tarda entre 6-9 meses después del trasplante, pero en adultos puede no completarse hasta los 2 años<sup>14</sup>. La existencia de EICH prolonga el tiempo de recuperación y es posible encontrar deficiencias de la inmunidad hasta 2 años después del trasplante.

La reconstitución de linfocitos B, por regeneración desde precursores linfoides, suele completarse entre 3-12 meses después del trasplante, pero siguen persistiendo déficits funcionales que pueden alargar el periodo de inmunodeficiencia humoral, especialmente si hay EICH<sup>14</sup>. Aunque las concentraciones de inmunoglobulinas suelen ser normales entre los 3-6 meses después del trasplante, las subclases IG2 e IG4, los isotipos a los que va ligada preferentemente la respuesta a Ag polisacáridos, pueden estar disminuidas hasta 18-24 meses<sup>12-14</sup>.

Las alteraciones inmunitarias en el periodo post-trasplante disminuyen la respuesta a la mayoría de las vacunas, especialmente a las de polisacáridos, pero aun así se obtienen respuestas protectoras en muchos pacientes<sup>12-15</sup>. En general, la recuperación de las respuestas vacunales tiene lugar a partir del sexto mes post-trasplante, momento en el que se puede comenzar la inmunización de los pacientes. La respuesta a los Ag proteicos, aunque

inferior a la de las personas sanas, es superior a la de polisacáridos no conjugados, y un alto porcentaje de los receptores seroconvierte. En un estudio reciente, prácticamente el 100% de niños de 1 a 18 años con TPH respondió con títulos protectores de anticuerpos 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 cada uno de los serotipos de la VNC-7V, tras recibir dos dosis de esta vacuna<sup>16</sup>. Además de la incapacidad para responder de forma óptima a las vacunas, los pacientes que reciben un TPH acusan una pérdida de anticuerpos vacunales después del trasplante, de forma que muchos de ellos llegan a hacerse seronegativos<sup>12-16</sup>. La pérdida afecta a los Ac frente a todas las vacunas; puede ocurrir de forma muy rápida en los dos primeros años<sup>12-16</sup>, precisamente cuando el niño es más susceptible a las infecciones. Aunque puede haber diferencias, 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 EICH crónica<sup>13</sup>. Se comprende pues 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 injerto<sup>15</sup>. Las vacunas de microorganismos vivos no se deberían administrar 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 que se debe llevar a cabo una vacunación completa con todas las inmunizaciones sistemáticas<sup>12-15,17</sup>. La respuesta a las vacunas es significativa a partir de los 6 meses del trasplante. Recientemente, se ha llegado un consenso entre expertos europeos, estadounidenses y canadienses<sup>14</sup>, que recomienda iniciar la revacunación a los 6 meses del trasplante, a diferencia de la Guía del CDC del año 2000, que recomendaba las vacunaciones a partir de los 12 meses del trasplante<sup>17</sup> (tabla 2). La vacuna triple vírica (sarampión/rubéola/parotiditis [SRP]), que contiene microorganismos vivos atenuados, no debe administrarse hasta al menos 18-24 meses post-trasplante, siempre y cuando no exista EICH y el niño no esté recibiendo tratamiento inmunosupresor. A partir de esta edad, la vacuna es segura<sup>12-16</sup>.

Con el injerto, se transfiere al receptor algún grado de inmunidad procedente del donante (inmunidad de adopción). De hecho, la mayoría de las células T circulantes en los meses siguientes al trasplante son células T de memoria, probablemente derivadas de las células T del injerto<sup>12-15,18</sup>. Estas células contienen el repertorio frente a los Ag con los que tuvo contacto 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 forma de inmunidad y potenciar la respuesta a las mismas vacunas en el receptor<sup>18</sup>. Por último, como en

**Tabla 2** Recomendaciones para la vacunación de niños con TPH

Vacuna	Tiempo post-TPH para iniciar la vacunación	Número de dosis <sup>a</sup>
Difteria, tétanos, tos ferina <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>
Gripe inactivada	4-6 meses	1 o 2 <sup>d</sup>
Sarampión/rubéola/parotiditis <sup>e</sup>	24 meses	2
Virus del papiloma humano	6-12 meses	3
Hepatitis A	6-12 meses	2

<sup>a</sup> El intervalo entre las dosis debe ser al menos 2 meses.

<sup>b</sup> Se prefiere la DTPa para cualquier edad, aunque también puede administrarse la dTpa en los niños mayores de 7 años.

<sup>c</sup> Se administran 3 dosis de vacuna neumocócica conjugada 13 valente y una cuarta dosis de la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos. Para pacientes con EICH crónica que responden mal a la vacuna de 23 polisacáridos, la cuarta dosis puede ser de la vacuna conjugada 13-valente.

<sup>d</sup> Dos dosis (cada año) en niños menores de 9 años. Una dosis anual en los mayores de esta edad.

<sup>e</sup> Siempre y cuando no exista enfermedad injerto contra huésped.

Modificado de international Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies<sup>3</sup>.

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 los familiares susceptibles la vacunación frente a varicela.

### Vacunación frente a gripe

La gripe causa una elevada morbimortalidad en los pacientes con TPH<sup>19</sup>. La respuesta a la vacuna está disminuida en los pacientes con TPH, pero en una proporción no despreciable de pacientes se obtienen respuestas protectoras<sup>12-14,19</sup>. Véase el apartado 8.3.

### Vacunación frente a neumococo, *Haemophilus influenzae b* y meningococo

Tiene una especial relevancia, dado el aumento de susceptibilidad a estas bacterias. La respuesta a la VNnC-23 v es menor que la observada con vacuna conjugada<sup>12,14</sup> y esta última tiene además la capacidad de inducir memoria inmunológica. Véanse los apartados 8.4., 8.5. y 8.6.

### Vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina acelular

La respuesta a los toxoides diftéricos y tetánicos, aunque menor que en los pacientes sanos, alcanza una magnitud protectora en muchos receptores de un TPH. La respuesta a tos ferina es inferior cuando se utiliza la dTpa comparado con DTPa, posiblemente por la menor carga antigénica de dTpa<sup>14</sup>. Aunque la DTPa no está indicada en niños mayores de 7 años, es probable que en los niños con TPH sea la idónea para vacunar frente a difteria, tétanos y tos ferina. Véase el apartado 8.11.

### Vacunación frente a virus del papiloma humano

No hay ninguna experiencia en estos pacientes, pero dada la seguridad de las vacunas frente a VPH 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. Véase el apartado 8.10.

### Vacunación en niños con inmunodeficiencias primarias

Debido al alto riesgo de infecciones recurrentes y graves que presentan los pacientes afectados de inmunodeficiencias primarias (IDP), debemos conseguir el mayor grado de protección posible mediante ciertas medidas preventivas. Las IDP representan un grupo muy heterogéneo respecto a la susceptibilidad a infecciones y la respuesta a inmunizaciones. La eficacia, la seguridad y las contraindicaciones de las diferentes vacunas dependerán del tipo y el grado de inmunosupresión de cada entidad<sup>20-22</sup>.

### Vacunas en niños con inmunodeficiencias humorales

#### Riesgo de infecciones en inmunodeficiencias primarias humorales más frecuentes

Estos pacientes presentan riesgo elevado de infección grave por bacterias capsuladas y de meningoencefalitis por enterovirus. No todas las entidades incluidas en las IDP comportan el mismo grado de inmunosupresión, y para cada grupo, haremos consideraciones específicas en cuanto a vacunas (tabla 3).

#### Vacunación en pacientes con inmunodeficiencias humorales

Las vacunas inactivadas son seguras y están recomendadas en estos pacientes. A pesar de producir deficiente o nula respuesta humoral, son capaces de inducir respuestas celulares que pueden resultar parcialmente protectoras<sup>23,24</sup>. En casos que esté indicado tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IGIV), la vacunación debe realizarse cuando la cifra de inmunoglobulinas séricas se encuentre en valle, es decir, unos días antes de la siguiente dosis de IGIV, evitando así la interferencia y mejorando la respuesta inmunitaria<sup>25</sup>. Las vacunas especialmente indicadas en estos pacientes se muestran en la (tabla 3), y son:

**Tabla 3** Peculiaridades de la vacunación en las IDP más frecuentes

Grupo	Tipo inmunodeficiencia	Contraindicadas	Específicamente indicadas	Efectividad
Humoral	Déficit grave de Ac	Triple vírica, varicela, VPO, rotavirus Bacterias vivas	Neumococo, meningococo y gripe	Dudosa con cualquier vacuna. IGIV interfiere con triple vírica y varicela
	Enfermedad de Bruton, I. variable común Déficit parcial de AC	Ninguna	Ninguna	Todas probablemente efectivas, aunque respuesta parcialmente atenuada
Celular/combinada	Déficit IgA y subclases de IgG ID combinada severa, síndrome de Di George completo Defectos parciales (la mayoría de síndrome de Di George, síndrome de Wiscott-Aldrich, ataxia-telangiectasia)	Todas las vacunas vivas Considerar administración de triple vírica	Neumococo y gripe	Dudosa con cualquier vacuna
Complemento	Fraciones iniciales (C1-C4), tardías (C5-C9), properdina, factor B	Ninguna	Neumococo, meningococo, y gripe	Todas las vacunas rutinarias son efectivas
Fagocito-Sis	Enfermedad granulomatosa crónica, síndrome de hiper IgE, déficit moléculas de adhesión	Vacunas vivas bacterianas	Varicela, neumococo y gripe	Todas las vacunas rutinarias son efectivas

Vacunas virus vivos: triple vírica, varicela, VPO y rotavirus.

Vacunas bacterias vivas: BCG, tifoidea Ty21a.

Modificado de American Academic of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases<sup>24</sup>.

### Vacuna frente a gripe

Recomendada la vacunación anual en mayores de 6 meses y en los convivientes. La vacunación de contactos domiciliarios cobra especial importancia en niños menores de 6 meses que no deben recibir vacuna antigripal<sup>26</sup>. Véase el apartado 8.3.

### Vacuna frente a neumococo, *Haemophilus influenzae b* y meningococo C<sup>26</sup>

Indicada la vacuna antineumocócica conjugada, preferentemente VNC-13v, y no conjugada, VNnC-23v.<sup>26</sup> Véase los apartados 8.4., 8.5. y 8.6.

### Vacuna frente a polio y virus del papiloma humano

Está recomendada la vacuna frente a la polio inactivada en el paciente y en sus convivientes. No existe experiencia con vacunas frente a VPH en pacientes con inmunodeficiencias primarias, pero está recomendada, aunque la inmunogenicidad podría no ser adecuada. Véase los apartados 8.10. y 8.12.

### Contraindicaciones y advertencias especiales

No se recomiendan vacunas de virus vivos, en caso de inmunodeficiencias humorales tipo déficit grave de Ac (tabla 3)<sup>23,24</sup>, ya que se ha comprobado que la IGIV polivalente interfiere seriamente con la respuesta inmunológica a la triple vírica (incluso administrada en valle)<sup>25</sup> y posiblemente ocurra lo mismo con la vacuna de la varicela. Sin embargo, en aquellos pacientes en los que se haya administrado por

el beneficio posible de la respuesta de tipo celular no se han descrito complicaciones graves. En pacientes con déficit de IgA o subclases de IgG, no existe contraindicación para vacunas de virus vivos (tabla 3). Respecto a la vacuna frente a rotavirus, no se dispone de datos de seguridad ni eficacia en este grupo de pacientes. Las vacunas de bacterias vivas atenuadas, tales como BCG y tifoidea oral, están contraindicadas.

### Vacunación en niños con inmunodeficiencias celulares o combinadas

Los pacientes de este grupo son especialmente susceptibles a patógenos intracelulares, principalmente virus, así como algunas bacterias, hongos y parásitos. Las vacunas inactivadas incluidas en el calendario vacunal<sup>26</sup> se pueden administrar en estos niños. Sin embargo, no existen estudios de inmunogenicidad (presumiblemente debe ser baja) ni seguridad en este tipo de IDP; pero dado el alto riesgo de enfermar con complicaciones, están indicadas, incluidas la antineumocócica y la gripe anual (tabla 3). Están contraindicadas las vacunas de microorganismos vivos, como polio oral, triple vírica, BCG, varicela o fiebre amarilla, ya que existe riesgo alto de enfermedad diseminada. Sin embargo, existen algunos defectos parciales de células CD4, como el síndrome de Di George, en los que se debe considerar la vacunación con triple vírica y contra la varicela, ya que el beneficio supera al riesgo de contraer la enfermedad<sup>21</sup> (tabla 3). No se dispone de datos de vacuna frente a

rotavirus ni ensayos clínicos en niños inmunocomprometidos, pero se han notificado casos de gastroenteritis asociada a virus vacunal en niños con ID combinada grave en la fase post-comercialización<sup>20</sup>.

### Vacunas en niños con defectos de la fagocitosis

Esta IDP se caracteriza por mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas y fúngicas. Pueden administrarse tanto vacunas inactivadas (VI) como vacunas vivas atenuadas (VVA). De hecho, está especialmente indicada la vacuna frente a varicela por la posibilidad de complicaciones asociadas. La única contraindicación la constituyen las vacunas de bacterias vivas atenuadas, como la vacuna de fiebre tifoidea oral y principalmente BCG, ya que se han descrito casos de diseminación de la vacuna BCG; incluso tras varios años de su administración<sup>22</sup> en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

### Vacunas en los déficits del complemento

Los déficits de complemento se asocian con un riesgo aumentado de infecciones por bacterias capsuladas, por lo que existen algunas vacunas especialmente indicadas en este grupo: meningococo, neumococo y Hib, además de indicación de vacuna antigripal anual (tabla 3). No existe, por tanto, contraindicación para ningún tipo de vacuna; sin embargo, hay que tener en cuenta que la respuesta puede disminuir con el tiempo.

### Algunas consideraciones generales en niños con inmunodeficiencias primarias

- Existe un grupo de IDP en las que está indicado el tratamiento sustitutivo con IGIV, principalmente en aquellas con déficit grave de Ac y algunas inmunodeficiencias combinadas graves. A pesar del efecto protector de la IGIV frente a enfermedades inmunoprevenibles, se debe insistir en la administración de VI en este grupo de riesgo, donde se espera aumentar los niveles de protección mediante respuesta celular, vigilando la posible interferencia entre administración de IGIV y vacunas<sup>23-25</sup>.
- En los pacientes que reciben IGIV debemos considerar que no es necesario verificar el estado de seroprotección tras vacunación ya que es difícil discernir qué Ac proceden de la administración exógena de IGIV. Por tanto, la determinación de Ac post-vacunales no se recomienda por su baja rentabilidad y la escasa repercusión en la decisión de revacunación.

### Recomendaciones en convivientes de pacientes con inmunodeficiencias primarias

Todos los miembros de la familia deben estar inmunizados con la vacuna triple vírica para evitar la exposición del paciente. Las personas susceptibles a varicela con contacto estrecho con inmunocomprometidos deben ser inmunizadas frente a varicela, evitando el contacto 4-6 semanas tras la vacunación o, en caso de aparición de exantema, hasta que este desaparezca. Todos los convivientes deberán además ser vacunados anualmente frente a la gripe. Esta medida es aplicable también al personal sanitario que cuida a estos pacientes. El rotavirus vacunal se excreta en heces en el 9%

de los vacunados en los 7 días posteriores a la primera dosis, de ahí la posibilidad de transmisión a contactos seronegativos y la necesidad de establecer precauciones higiénicas cuando se vacunen individuos en contacto con IDP.

### Vacunación en niños con asplenia/hipoesplenismo

El riesgo de desarrollar una infección grave es elevado en pacientes con asplenia o hipoesplenismo (A/H), especialmente en los primeros 5 años de vida. Por tanto, es fundamental optimizar la vacunación, precozmente, tras el diagnóstico, sobre todo frente a bacterias capsuladas. No existe ninguna contraindicación especial en cuanto a vacunaciones. Si es posible, ante una esplenectomía programada, deben administrarse las vacunas indicadas al menos 2 semanas previas a la intervención.

### Asplenia/hipoesplenismo y riesgo de infecciones

Asplenia se define como la ausencia de bazo. La causa más frecuente es la esplenectomía, sobre todo por hiperesplenismo o por traumatismo grave<sup>26</sup>. La asplenia congénita es más rara y suele asociarse a otras malformaciones, sobre todo cardíacas. Los pacientes con A/H presentan mayor riesgo de infecciones graves y fulminantes, fundamentalmente por microorganismos capsulados: neumococo, meningococo, Hib, siendo menos frecuentes otros, como bacilos gramnegativos<sup>23,24,26</sup>. El más frecuente y preocupante por su especial virulencia es el neumococo, causante de la mitad de las infecciones graves en estos pacientes. Los factores de riesgo más importantes para enfermedad neumocócica son: edad (máximo riesgo primeros 5 años de vida), enfermedad de base (mayor riesgo en hematológicas que en post-traumáticas) y el tiempo transcurrido tras la esplenectomía (mayor en los primeros 3 años)<sup>26</sup>. La mortalidad secundaria a sepsis en A/H es del orden del 50-70%, sobre todo en < 2 años<sup>26</sup>.

### Vacunaciones recomendadas

Vacuna frente a gripe: la vacuna antigripal inactivada está recomendada anualmente en niños A/H desde los 6 meses de edad<sup>23,24,26,27</sup>, pues reduce el riesgo de infecciones bacterianas secundarias, incluidas las neumocócicas. Puede llegar a disminuir hasta en un 54% el riesgo de mortalidad en personas esplenectomizadas<sup>28</sup>. Véase el apartado 8.3.

### Vacuna frente a neumococo

Muy recomendada en estos pacientes, con pautas secuenciales de VNC-13 v y VNnC-23 v. Véase el apartado 8.4.

### Vacuna frente a *Haemophilus influenzae b* y meningococo C

No se ha establecido la eficacia de las distintas vacunas antimeningocócicas en niños con A/H que deben seguir la vacunación habitual de nuestro medio con cualquiera de los preparados conjugados existentes<sup>29-31</sup>. Véanse los apartados 8.5 y 8.6.

### Vacuna frente a varicela

Recomendada para pacientes con A/H a partir de los 12 meses de edad<sup>26</sup>, ya que la varicela predispone a

infecciones bacterianas, no solo cutáneas, sino también respiratorias, incluidas las infecciones por neumococo. Véase el apartado 8.8.

#### Otras vacunas

Aunque no existen estudios de seguridad en pacientes con A/H, no hay ningún motivo para contraindicar otras vacunas, como rotavirus (véase el apartado 8.9.), VHB-VHA (véanse los apartados 8.1. y 8.2.) o VPH (véase el apartado 8.10.). El simple hecho de evitar infecciones menores que pudieran confundir o evolucionar a infección potencialmente grave constituye un buen motivo para optimizar al máximo el potencial inmunitario mediante vacunas.

### Vacunación en niños inmunosuprimidos no trasplantados: pacientes con cáncer

La inmunodeficiencia en niños con cáncer se debe a la enfermedad de base, así como al tratamiento que reciben, quimioterapia y/o radioterapia. El grado de inmunodeficiencia varía con la edad, el tipo de cáncer y la intensidad de la quimioterapia. En los últimos años la quimioterapia y la radioterapia para tratar el cáncer se han intensificado, utilizándose protocolos muy inmunosupresores, que convierten a estos pacientes en inmunodeprimidos, con riesgo de perder la inmunidad frente a vacunas administradas previas a la quimioterapia<sup>32</sup>. Posteriormente a la quimioterapia, el paciente puede volver a responder a vacunas, debido a la recuperación completa de la inmunidad humoral, así como de la memoria inmunitaria<sup>33</sup>.

La mayoría de los niños en el momento del diagnóstico de cáncer presentan función inmunitaria conservada, con concentración total de inmunoglobulinas normal y niveles adecuados de Ac específicos frente a Ag vacunales. En general, los pacientes que han recibido las vacunas antes del comienzo del cáncer muestran una correcta inmunidad, excepto los pacientes con linfoma de Hodgkin, linfoma de Burkitt y sarcomas, que presentan linfopenia significativa, además de alteración de los linfocitos T de manera precoz.

El inicio de la quimioterapia conlleva una rápida afectación del sistema inmunitario. Los fármacos que más alteración producen son: ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, fludarabina y corticoides. La quimioterapia suele producir depleción de linfocitos, afectándose los NK, CD3+ y CD4+. También se producen defectos de función, favoreciéndose la muerte celular y la inhibición de su actividad. La producción de inmunoglobulinas IgM e IgA puede verse también afectada, alterándose menos la producción de IgG. Las Ig vuelven a sintetizarse normalmente al pasar de terapia de inducción a terapia de mantenimiento. La quimioterapia limita la capacidad de mantener títulos de Ac protectores para Ag vacunales, así como para responder a vacunas administradas durante el tratamiento. También son más frecuentes las reacciones adversas con VVA. Los niños más pequeños tienen un mayor riesgo de perder Ac específicos debido a que el repertorio de linfocitos, especialmente el de células plasmáticas de médula ósea, es más vulnerable a la quimioterapia. Además, los niños más pequeños tardan más tiempo tras la quimioterapia en reconstituir los linfocitos de memoria. No obstante, los linfocitos B suelen volver a cifras normales después de 3 meses de terminar la quimioterapia.

En el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) la recuperación de linfocitos B se produce a partir del mes. Los linfocitos T CD8+ y CD4+ y las cifras totales de inmunoglobulinas tardan más tiempo en normalizarse.

### Inmunogenicidad, seguridad y eficacia de las vacunas en niños con cáncer

#### Vacuna frente a virus de la hepatitis A y B

Es obligado inmunizar a estos pacientes frente a VHA, ya que se detecta alta prevalencia de Ac frente a este virus. La vacuna frente a VHA ha demostrado ser inmunógena y segura, con tasas de eficacia del 89% un mes después de la segunda dosis. La vacuna frente a VHB es segura e inmunógena, incluso si se administra durante la terapia de mantenimiento. Se ha demostrado una eficacia del 94, l 90 y el 74% en los pacientes con tumores sólidos, leucemia y linfoma, respectivamente. Se ha objetivado protección clínica incluso en pacientes inmunizados sin respuesta inmune. Véanse los apartados 8.1. y 8.2.

#### Vacuna frente a gripe inactivada

La gripe cursa con mayor morbilidad en niños con cáncer, siendo los pacientes con LLA sometidos a quimioterapia de inducción los que presentan mayor probabilidad de infección grave. El riesgo de padecer una infección grave persiste hasta 6 meses después de finalizada la quimioterapia. La vacunación es segura y bien tolerada, y la eficacia se estima entre el 45 y el 100%, dependiendo de los virus vacunales, con peor respuesta para el subtipo influenza A H1N1 e influenza B<sup>34</sup>. A pesar de que la vacuna no es tan eficaz como en la población inmunocompetente, la morbilidad en niños con cáncer justifica la inmunización. Es muy importante proteger a los niños inmunizando a los contactos, siendo fundamental la vacunación del personal sanitario. Una vez terminada la quimioterapia, la eficacia es mayor pasado el primer mes. Véase el apartado 8.3.

#### Vacuna frente a neumococo

La infección neumocócica es frecuente en pacientes con cáncer. En ocasiones, como en la enfermedad de Hodgkin, el paciente, además, sufre una esplenectomía, lo que unido a la inmunodeficiencia grave lo hace más vulnerable a una infección neumocócica grave. La respuesta a la vacuna neumocócica es mejor si se administra antes de iniciar la quimioterapia y en pacientes con tumores de cabeza y cuello la respuesta a la vacuna es mejor antes de la radioterapia. No obstante, se pueden generar Ac en pacientes esplenectomizados con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin, aunque la respuesta se mantiene incompleta durante años después de finalizar la quimioterapia. Se recomienda inmunizar frente a neumococo a pacientes con linfoma tan pronto como se pueda, antes de iniciar la quimioterapia; si esto no es posible, se debe inmunizar durante la quimioterapia y administrar dosis de refuerzo al finalizar. Igualmente, es deseable inmunizar frente a neumococo antes de iniciar radioterapia. Véase el apartado 8.4.

#### Vacuna frente a Haemophilus influenzae b

La infección por Hib en pacientes con cáncer es menos grave que la que produce el neumococo, pero es recomendable

inmunizarlos frente a este microorganismo, ya que el riesgo de padecer la infección es seis veces superior que en niños sanos. Existe experiencia en seguridad y eficacia de esta vacuna, pues fue la primera conjugada sintetizada. La respuesta de Ac es menor que en el niño sano y está directamente relacionada con la duración y la intensidad de la quimioterapia. La inmunogenicidad es mayor si la vacuna se administra a partir de los 3 meses después de haber finalizado la quimioterapia. Véase el apartado 8.5.

#### **Vacuna frente a meningococo**

La vacunación en estos pacientes es poco eficaz y menos del 50% de los niños responden a la inmunización, según estudios realizados en niños en terapia de mantenimiento o que habían finalizado la quimioterapia entre 3-18 meses antes de la vacuna. Véase el apartado 8.6.

#### **Vacuna frente a sarampión-rubéola-parotiditis**

A partir de 3-6 meses de finalizar la quimioterapia la respuesta a esta vacuna en general no difiere de la del niño sano. Ya que es una vacuna viva atenuada, no debe administrarse durante la quimioterapia por riesgo de efectos secundarios graves. Los niños pequeños pueden presentar mayor daño inmunitario tras quimioterapia, habiéndose observado en algunos pacientes respuesta inmunitaria a esta vacuna únicamente con Ac de baja avidéz. Véase el apartado 8.7.

#### **Vacuna frente a varicela**

En niños con LLA la administración de esta vacuna es segura e inmunógena un año después de encontrarse en remisión, con cifras de linfocitos  $> 700/\text{mm}^3$  y plaquetas  $> 100.000/\text{mm}^3$ . Si la inmunización se realiza durante la terapia de mantenimiento, esta debe suspenderse una semana antes de la administración de la vacuna y reiniciarla una semana después. Se deben administrar dos dosis de vacuna separadas 3 meses. Se produce respuesta en el 85% tras la primera dosis y en el 75% de los no respondedores tras la segunda dosis. En niños con tumores sólidos, esta vacuna también es segura e inmunógena. Únicamente se ha descrito en algún paciente con linfoma desarrollo de varicela grave tras inmunización, en pacientes con linfoma en terapia de mantenimiento. Véase el apartado 8.8.

#### **Vacuna frente a difteria y tétanos**

En pacientes con cáncer, la quimioterapia produce disminución de la inmunidad frente a estos antígenos. Se describe un 41% de pacientes con quimioterapia por leucemia sin protección frente a tétanos. Por ello, debe reinmunizarse a los menores post-tratamiento<sup>34</sup>. Se demuestra respuesta a vacunación, tanto en quimioterapia de mantenimiento como en niños que finalizaron la quimioterapia, si bien hay que considerar que la mayor eficacia se obtiene al administrar esta vacuna después de 3 meses de finalizada la quimioterapia. Véase el apartado 8.11.

#### **Vacuna frente a tos ferina**

La eficacia de esta vacuna es mayor si se administra después de 3-6 meses post-quimioterapia. El efecto *booster* produce respuesta inmunógena con títulos protectores, aunque se

han observado títulos de Ac menores que en niños sanos. Véase el apartado 8.11.

#### **Vacuna frente a polio inactivada**

Después de finalizar la quimioterapia, se encuentran títulos de Ac protectores en el 62-100% de los sujetos. La revacunación de polio en pacientes que han tenido cáncer, por mayor seguridad, debe hacerse con VPI, habiéndose demostrado buena respuesta inmunitaria. Aunque no se recomienda la vacunación en niños con cáncer con vacuna de polio oral atenuada, los pacientes inmunizados con esta vacuna no demostraron más efectos adversos neurológicos que la población sana. Se recomienda el uso de VPI en los contactos estrechos de pacientes oncológicos. Véase el apartado 8.12.

#### **Propuesta de esquema de vacunación en niños con cáncer**

En general, cualquiera de las vacunas que se indican durante los primeros años de vida no debería administrarse en pacientes sometidos a quimioterapia intensiva por cáncer. Existen escasos datos de seguridad de las vacunas atenuadas y se asume una falta de eficacia en esta situación de profunda inmunodepresión. La propuesta vacunal depende de si ha sido posible o no, completar el esquema de inmunización antes de iniciar la quimioterapia. En pacientes que completaron el esquema vacunal probablemente será suficiente administrar una dosis de refuerzo de las vacunas administradas prequimioterapia, 3 meses después de finalizarla para vacunas inactivadas y 6 meses después para vacunas vivas atenuadas. La vacuna de la gripe se administrará en cualquier periodo de quimioterapia. El niño que no completó el esquema vacunal debería, idealmente, recibir revacunación completa al finalizar quimioterapia<sup>35</sup> (tabla 4).

#### **Vacunación en pacientes inmunosuprimidos no trasplantados y con enfermedades crónicas**

La inmunodepresión inducida por IS y quimioterapia va a depender de la dosis y del agente utilizado. En este sentido, la utilización de Ac monoclonales (especialmente anti-TNF) puede producir una inmunodepresión poco conocida, pero que podría ser importante<sup>36</sup>. Además, algunas enfermedades, como la insuficiencia renal crónica o la desnutrición, pueden producir de una forma indirecta una alteración de la inmunidad. La determinación del grado de alteración de la inmunidad es muy importante a la hora de la inmunización de un niño, porque muchas infecciones prevenibles con vacunas son más graves en personas con ID. Así, es importante la administración de las vacunas inactivadas frente a influenza anual, Hib, neumococo y meningococo<sup>3</sup>; pudiéndose administrar con seguridad a niños ID y con enfermedades crónicas. También es importante la administración de una dosis de VNC-23v a partir de los 2 años. La mayoría de las vacunas van a inducir una menor respuesta inmunológica<sup>37</sup>, pudiendo ser necesario reinmunizar cuando se recupere la inmunidad<sup>1</sup>. En la tabla 5, se muestra el calendario vacunal recomendado en niños ID o con enfermedad crónica.

**Tabla 4** Propuesta de vacunación en niños con cáncer

Vacuna	Calendario incompleto prequimioterapia	Calendario completo prequimioterapia
SRP	Dos dosis separadas por 3 meses después de 6 meses de finalizar quimioterapia	Una dosis de refuerzo después de 6 meses de finalizar quimioterapia
VVZ	Dos dosis separadas por 3 meses en remisión 1 año y > 700 leucocitos y > 100.000 plaquetas Si periodo epidémico y mantenimiento, suspender quimioterapia una semana pre y post-vacuna	Una dosis refuerzo en remisión 1 año y > 700 leucocitos y > 100.000 plaquetas Si mantenimiento, una semana pre y post vacuna sin quimioterapia
DT	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
Tos ferina	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
IPV	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
Hib	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
Neumococo	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
Meningococo	Esquema completo 3 meses post-quimioterapia	Una dosis refuerzo 3 meses post-quimioterapia
Influenza	Dos dosis si < 9 años	Una dosis
Hepatitis A	Dos dosis separadas por 6 meses	Una dosis
Hepatitis B	Esquema 0-1,2-6, 12 meses	Dos dosis separadas por 6 meses

DT: difteria, tétanos; Hib: *Haemophilus influenzae*; IPV: polio inactivada; SRP: sarampión, rubéola, parotiditis; VVZ: virus varicela zóster.

Las vacunas de VVA, en general, no deberían administrarse a sujetos con alteración de la inmunidad y su eficacia y seguridad en pacientes que reciben inmunomoduladores o Ac monoclonales no se conoce, por lo que, por ahora, no debería utilizarse en pacientes con estos tratamientos<sup>1,37,38</sup>. Las personas en contacto estrecho con niños con cáncer y otros niños de riesgo deberían recibir las vacunas habituales del calendario vacunal, incluidas la gripe inactivada anual y las VVA, excepto la vacuna de polio oral (no disponible en España), *Salmonella typhi* Ty21 y *Bacillus* de Calmette-Guérin<sup>37</sup>.

### Vacunación en pacientes con corticoides

Se conoce que los corticoides producen disminución de la capacidad inmunitaria, pero no se sabe con exactitud cuáles son la dosis y el periodo de administración que determina inmunosupresión. Se considera dosis inmunosupresora de prednisona: > 2 mg/kg o, en mayores de 10 kg, > 20 mg/día, siempre que se administre durante un periodo superior a 2 semanas. Estas dosis son lo suficientemente inmunosupresoras como para no confiar en la seguridad de la administración de VVA. El empleo de corticoides no es una contraindicación

**Tabla 5** Recomendaciones generales de administración de algunas vacunas en condiciones especiales

Vacuna	Tratamiento inmunosupresor	Enfermedad crónica <sup>a</sup>	Hepatopatía	Enfermedad renal
Tdpa	✓	✓	✓	✓
Hib <sup>b</sup>	✓			
Meningococo <sup>c</sup>	✓			
Neumococo <sup>d</sup>	✓	✓	✓	✓
VVZ	X	✓	✓	✓
VPH	✓	✓	✓	✓
VHB <sup>e</sup>	✓	±	✓	✓
VHA <sup>e</sup>	±	±	✓	±
SRP	X	✓	✓	✓
Influenza	✓	✓	✓	✓

SRP: sarampión, rubéola y parotiditis; Tdpa: tétanos, difteria y pertussis acelular; VHA: vacuna frente a virus de la hepatitis A; VHB: vacuna frente a virus de la hepatitis B; VPH: vacuna frente a virus del papiloma humano; VVZ: vacuna varicela zóster; X: contraindicada.

<sup>a</sup> Incluye diabetes mellitus, cardiopatía y enfermedad pulmonar crónica.

<sup>b</sup> Administrar siempre en < 5 años. En ≥ 5 años considerar en caso de que exista algún factor de riesgo, como enfermedad de células falciformes, esplenectomía o síndrome nefrótico.

<sup>c</sup> Considerar en niños > 2 años con asplenia funcional o anatómica y con déficit de complemento, o en adolescentes en residencias de estudiantes.

<sup>d</sup> Se refiere a la vacuna conjugada. Administrar una dosis de P23V y un recuerdo a los 5 años en niños > 2 años de alto riesgo, como casos de asplenia, implante coclear, pérdida de líquido cefalorraquídeo, cardiopatía crónica, diabetes mellitus, hepatopatía, enfermedad pulmonar crónica o pacientes en tratamiento IS.

<sup>e</sup> La vacuna del VHB se administra de forma universal a toda la población en España. Ambas vacunas podrían administrarse en cualquier otra situación aunque no sea de alto riesgo.

para la administración de VVA cuando se han utilizado durante un corto periodo (< 2 semanas) o a una dosis baja (<20 mg de prednisona diaria o su equivalente), administrados a días alternos con preparaciones de vida media corta, a dosis de mantenimiento fisiológico (terapia de sustitución), de forma tópica (piel, conjuntivas o inhalada o por vía intraarticular o inyección en tendones)<sup>24</sup>.

No hay evidencia de aumento de reacciones adversas a las VVA en personas con tratamiento esteroideo inhalado y no se justifica retrasar la vacunación. Los corticoides empleados a dosis superiores a las dosis fisiológicas pueden reducir la respuesta inmunitaria a las vacunas. Se recomienda esperar 3 meses tras la finalización del tratamiento con dosis altas de corticoides sistémicos durante más de 2 semanas, antes de administrar VVA.

### Vacunación en pacientes con fibrosis quística

Enfermedad hereditaria donde la afectación pulmonar es la principal causa de morbi-mortalidad. Recomendaciones sobre vacunación en fibrosis quística (FQ):

#### Vacuna frente a gripe

No hay evidencia de que esta vacuna produzca beneficio en pacientes con FQ. No obstante, dado que las infecciones por virus respiratorios se han implicado como causa frecuente de exacerbación de la enfermedad pulmonar, se recomienda la vacunación anual con vacuna inactivada<sup>39</sup>. Véase el apartado 8.3.

#### Vacuna frente a neumococo

Recomendada a todos los pacientes con FQ por el perfil riesgo-beneficio favorable en esta población. Véase el apartado 8.4.

#### Palivizumab

Estudios retrospectivos en niños < 24 meses sugieren eficacia de este anticuerpo monoclonal en FQ, aunque en el momento actual no puede hacerse una recomendación definitiva sobre el uso de palivizumab en estos sujetos.

### Vacunación en pacientes con nefropatía crónica

Los pacientes con enfermedad renal terminal presentan una respuesta reducida a vacunas por el efecto inmunosupresor de la uremia. Se ha comprobado que personas en diálisis presentan títulos de Ac más bajos tras la vacunación y una incapacidad de mantener títulos adecuados con el tiempo; sin embargo, otros estudios demuestran buena respuesta en niños en diálisis o trasplante renal<sup>40</sup>. Vacunas recomendadas en niños enfermos renales crónicos:

#### Vacuna frente a virus de la hepatitis B

A pesar de la disminución de la respuesta inmunitaria y de la baja prevalencia de esta infección en pacientes en hemodiálisis (0,12%), se aconseja la vacunación en pacientes en diálisis. Las recomendaciones para mejorar la respuesta inmunitaria tras la vacuna de VHB en estos niños, incluyen:

1. Doblar la dosis de vacuna. No existe una recomendación para niños, aunque algunos expertos sugieren aumentar la dosis al igual que en adultos<sup>24</sup>.
2. Administrar una dosis extra (p. ej., a los 0, 1, 2 y 6 meses).
3. Administrar un refuerzo en el caso de disminución del título de Ac.
4. Mejorar la respuesta inmunitaria por medio del modo de administración (intradérmica; en deltoides) o el uso de adyuvantes como el AS04 comercializado con algún preparado comercial para pacientes > 15 años en diálisis o prediálisis.
5. Iniciar la vacunación lo antes posible tras detectar la insuficiencia renal<sup>24</sup>.
6. Control de Ac post-vacunales, 1-2 meses después, y en caso de fracaso (títulos  $\leq 10$  U/l), administrar otras 3 dosis, sin otras medidas adicionales<sup>24</sup>.
7. En caso de disminución de niveles de Ac < 10 U/l tras una respuesta inicial adecuada o tras la infección, administrar una única dosis extra.

#### Vacuna frente a virus de la hepatitis A

Indicada en niños con hepatopatía o neuropatía crónica o candidatos a trasplante renal. Véase el apartado 8.2.

#### Vacuna frente a gripe

Parece tener un impacto en la hospitalización y la mortalidad, y se recomienda anualmente en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Véase el apartado 8.3.

#### Vacuna frente a neumococo

La respuesta está disminuida, especialmente a los 6-12 meses de edad. Sin embargo, niños con síndrome nefrótico en tratamiento con dosis altas de prednisona responden adecuadamente a esta vacuna. Se recomienda tanto en niños con enfermedad renal terminal como en síndrome nefrótico. Véase el apartado 8.4.

#### Vacuna frente a varicela

Aunque hay pocos datos, se recomienda en niños no inmunes con enfermedad crónica avanzada. Véase el apartado 8.8.

#### Vacuna frente a virus del papiloma humano

Aunque hay pocos datos, parece segura y debería considerarse en niñas, especialmente en aquellas en espera de trasplante renal. Véase el apartado 8.10.

#### Vacuna frente a tétanos

Aunque hay resultados dispares, la mayoría de los sujetos en diálisis desarrollan Ac frente a tétanos, por lo que parece efectiva y de debe inmunizar. Véase el apartado 8.11.

### Vacunación en enfermedad hepática crónica

Dada la gran morbimortalidad de una hepatitis viral aguda en pacientes con hepatopatía crónica o trasplante hepático, se recomienda la vacunación frente a VHB y VHA, especialmente en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C, enfermedad avanzada o riesgo de progresión. Existe buena respuesta frente a ambas vacunas en niños a

pesar de hipertensión portal. Se recomienda la vacunación frente a neumococo. Administrar las vacunas frente a Hib y meningococo previo a esplenectomía, junto a tétanos, difteria y pertussis acelular, así como vacuna anual de gripe. No se recomienda la determinación de la respuesta inmunitaria de forma rutinaria; se debe realizar para el VHB en pacientes con enfermedad avanzada y en aquellos con riesgo aumentado de adquirir esta infección, como pacientes en hemodiálisis.

### **Vacunación en niños con enfermedades autoinmunitarias y en tratamiento con inmunosupresores o productos biológicos**

Los menores con lupus eritematoso sistémico (LES) o artritis reumatoide (AR) tienen mayor riesgo de infección debido a una alteración inmunológica por la enfermedad o por el tratamiento IS. Las vacunas de neumococo, influenza y VHB son las mejor evaluadas en estos pacientes<sup>41</sup>. Siempre que sea posible, deben administrarse todas las vacunas del calendario vacunal y este debe actualizarse en cualquier sujeto antes de iniciar un tratamiento IS<sup>1</sup>. Aquellos niños vacunados las 2 semanas previas a recibir tratamiento IS o durante dicho tratamiento, posiblemente deban revacunarse a los 3 meses de suspenderlo<sup>1</sup>.

### **Vacunación durante el tratamiento inmunosupresor**

#### **Vacunas de virus vivos atenuados**

No administrar ningún tipo de VVA entre 2 semanas antes y 3 meses después de un tratamiento IS<sup>1</sup>. No se conoce su eficacia y seguridad en pacientes en tratamiento con inmunomoduladores o mediadores inmunitarios recombinantes, pero dado que algunos Ac monoclonales, especialmente anti-TNF, inducen reactivación de tuberculosis y predisponen a infecciones oportunistas, no se recomienda su administración a pacientes con estos tratamientos<sup>1</sup>.

#### **Vacuna de virus inactivados**

Algunos estudios han demostrado respuesta inmunitaria disminuida frente a vacunas de VI en pacientes que reciben IS, durante largos periodos, aunque los títulos que se consiguen suelen ser suficientemente protectores. Por ello, aunque se desconocen su eficacia y seguridad en muchas circunstancias, se recomiendan en estos pacientes.

### **Vacunas en lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide**

La eficacia de las vacunas en pacientes con LES podría ser menor que en sujetos sanos<sup>42</sup>. Los conceptos presentados valdrían para otras enfermedades crónicas en tratamiento IS:

#### **Vacuna frente a virus de la hepatitis B**

La inmunidad frente a VHB es especialmente importante en pacientes que van a iniciar tratamiento IS, debido a la posibilidad de una reactivación fulminante. Esta vacuna es

bien tolerada, pero al no estar completamente demostrada su eficacia en paciente con LES, deberían medirse los títulos post-vacunación<sup>42</sup>. Véase el apartado 8.1.

#### **Vacuna frente a gripe**

Algunos estudios han objetivado menor porcentaje de infecciones en pacientes con AR o LES y en niños con enfermedad reumática, tras la vacunación con influenza. Algunos estudios han demostrado menor seroconversión tras la vacuna en pacientes con LES con algún tipo fármaco antirreumático modificador de enfermedad (FARME). De nuevo, los fármacos anti-TNF parecen tener menor impacto en la respuesta inmune frente a esta vacuna que rituximab. Véase el apartado 8.3.

#### **Vacuna frente a neumococo**

Se han observado títulos de Ac tras vacunación, similares en pacientes recibiendo IS convencionales o corticoides, en comparación con sujetos sanos, aunque en algunos estudios se ha visto una respuesta insuficiente. La introducción de los nuevos FARME para el tratamiento de las enfermedades reumáticas ha inducido investigaciones respecto a los efectos de estos agentes en la respuesta inmunitaria de las vacunas. Algunos estudios observan una menor respuesta de Ac tras administrar la vacuna antineumocócica en pacientes con anti-TNF. No existe apenas información sobre la eficacia de la VNC. Un estudio en niños con artritis idiopática juvenil objetivó una buena respuesta con la VNC-7v, siendo menor con antagonistas del TNF<sup>43</sup>. Está poco estudiado el efecto vacunal asociado con abatacept y rituximab, pero parece que rituximab induce depleción prolongada de células B y podría disminuir la producción de Ac tras la vacunación, aunque está en estudio. Véase el apartado 89.4.

#### **Vacuna triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis) y virus de la varicela zóster**

Estudios en niños con artritis idiopática juvenil han demostrado que ambas vacunas se pueden administrar de forma segura en estos pacientes, incluso en tratamiento con FARME. Véanse los apartados 8.7 y 8.8.

En cuanto a la seguridad de las vacunas en estos pacientes, se ha sugerido un aumento de actividad de las enfermedades autoinmunitarias o reumáticas tras la vacunación, aunque estudios prospectivos, controlados, no lo han confirmado<sup>41,42</sup>. La mayoría de los estudios están basados en pacientes con enfermedad estable. Se debe evitar la vacunación en pacientes con enfermedad activa, especialmente nefritis. En recién nacidos de madres en tratamiento IS, se ha demostrado que infliximab atraviesa la placenta y puede detectarse en sangre de lactantes a los 6 meses. Así, estos niños no deberían recibir VVA, incluida la del rotavirus. Algunos autores recomiendan determinar Ac frente a vacunas a los 7 meses y revacunar en caso necesario<sup>38</sup>. En resumen, sólo existen estudios pequeños que hayan analizado la inmunogenicidad de las vacunas en estos pacientes, sin resultados uniformes, mientras que ni los FARME convencionales ni los antagonistas de TNF parecen tener un impacto relevante en ella, abatacept y rituximab podrían inducir una menor respuesta inmunitaria.

## Vacunación en enfermedad inflamatoria intestinal

Se considera que la mayoría de los pacientes con EI desarrollan una buena respuesta inmune, variable según el tratamiento IS, sin aumento de la actividad de la enfermedad<sup>38</sup>. Por tanto, se deben administrar las vacunas inactivadas según calendario, especialmente las de influenza, neumococo y meningococo, con determinación previa de Ac para el VHA y el VHB. Se recomienda determinar Ac frente a VVZ antes del tratamiento inmunomodulador y reinmunizar si los títulos son bajos, al menos 4-6 semanas antes del mismo o 12 semanas si se trata de VVZ.

### Vacuna frente a virus de la hepatitis B

Se recomienda medir la respuesta de Ac frente a VHB al mes de la última dosis<sup>38</sup> y revacunar con el doble de dosis o con la vacuna combinada VHB y VHA si no existen títulos adecuados. Véase el apartado 8.1.

### Vacuna frente a virus de la hepatitis A

Dos dosis con un recuerdo a los 10 años. Véase el apartado 8.2.

### Vacuna frente a gripe

Vacuna eficaz y segura en niños con esta patología. Véase el apartado 8.3.

### Vacuna frente a virus del papiloma humano

Administrar a todas las niñas  $\geq 9$  años<sup>38</sup>. Véase el apartado 8.10.

## Vacunación en pacientes desnutridos

A pesar de la falta de análisis adecuados, una reciente revisión de 58 estudios en niños objetivó un efecto mínimo de la desnutrición o del aporte de micronutrientes a niños desnutridos, en la respuesta a vacunas<sup>44</sup>. Se vio una mínima reducción de la respuesta tras la BCG (menor porcentaje de Mantoux positivo), fiebre amarilla, sarampión, polio oral y meningococo polisacárida. Así, parece adecuada la inmunización de niños malnutridos, pero conviene ser cauto y analizar el posible riesgo-beneficio de las VVA por la posible inmunodeficiencia y una probable peor respuesta asociada.

## Vacunación en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

En niños infectados por el VIH, el riesgo de desarrollar enfermedades infecciosas inmunoprevenibles con vacunas es mayor que en niños sanos, incluso a pesar de terapia antirretroviral (TAR). Por ello, las sociedades internacionales recomiendan vacunar a estos niños con el calendario habitual modificado<sup>1-3,24</sup>, incluso antes de iniciar el TAR y teniendo presente que el tratamiento antiviral no va a resaturar la inmunidad a la vacunación previa.

Los niños que empezaron TAR cuando eran lactantes pueden retener una mejor funcionalidad inmunitaria y responder mejor a vacunas, pero la mejoría de la respuesta a vacunas y la recuperación de linfocitos B y T con TAR no se

correlacionan necesariamente con desarrollo de respuesta protectora y tampoco aseguran que esta no desaparezca con el tiempo, incluso consiguiendo CD4 normales.

La respuesta vacunal puede ser inadecuada por un daño irreversible del sistema inmunitario y, aunque el valor de linfocitos CD4 referido a la edad es un excelente marcador del estatus inmunológico en niños VIH, no se conoce cuál es el dintel mínimo para una correcta respuesta inmunitaria. Así, lactantes recién diagnosticados pueden tener valores de CD4 muy por encima de la normalidad pero con mala funcionalidad, lo cual puede alterar la respuesta a vacunas, respondiendo con títulos subóptimos en primovacunación y con pérdida de células de memoria.

Las vacunas son bien toleradas en niños con VIH y confieren protección<sup>45</sup>, pero la administración de algunas vacunas de virus o bacterias vivas se ha asociado con riesgo de enfermedad diseminada y, por tanto, no se recomiendan en niños con inmunodeficiencia establecida (BCG, triple vírica o varicela). El aumento de la supervivencia de los menores conlleva invariablemente una pérdida de los Ac protectores en el tiempo, que puede aumentar la susceptibilidad a infecciones inmunoprevenibles.

Actualmente, las recomendaciones de iniciar TAR en cuanto se diagnostica al lactante de VIH propicia vacunarlos durante el primer año de vida, presentando buena respuesta a antígenos proteicos pero con peor respuesta a antígenos polisacáridos, y exponiéndoles a infecciones frecuentes por bacterias encapsuladas, si no se vacunan precozmente. Niños nacidos antes del TAR, que tuvieron bajos CD4, no consiguen la misma respuesta a vacunas y el mismo nivel de memoria inmunológica a pesar del TAR eficaz. Esta es la misma situación que presentan los menores nacidos en países en desarrollo y que se diagnostican de VIH en nuestro medio. En estos dos grupos de pacientes debe valorarse revacunación y comprobar la respuesta vacunal, preferiblemente tras normalizar situación inmunológica<sup>46</sup>.

Al planear el calendario de vacunaciones en niños con VIH se deben considerar la edad y la situación inmune, y si reciben TAR<sup>47</sup>. Establecer puntos de corte de seguridad de CD4, para el desarrollo de una respuesta inmunitaria apropiada, es un objetivo prioritario en estos pacientes. Entre los factores predictores de recuperación funcional, el nadir de CD4 parecía el mejor marcador pronóstico de reconstitución inmunitaria, pero actualmente se considera un mejor predictor de respuesta a vacunas el valor de CD4 en el momento de la vacunación. La edad y la carga viral (CV) son también factores independientes de inmunorreconstitución. El control y el seguimiento vacunal en centros especializados de VIH pediátricos se han asociado también con una mejor tasa de seroprotección.

## Calendario vacunal recomendado y peculiaridades de las vacunas en los menores infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana

### Vacuna frente a virus de la hepatitis B

Niños con buen control inmuno-viroológico presentan mejor respuesta a la vacuna frente al VHB, tanto en primovacunación como en revacunación. Los vacunados antes del TAR pierden los títulos protectores paulatinamente y el nivel de protección tras la revacunación con 3 dosis se relaciona con CV indetectables, aunque los títulos protectores también

desaparecerán evolutivamente<sup>48</sup>. Por ello, probablemente deban recomendarse dosis dobles de vacunas para niños infectados por VIH mayores de 2 años. Véase el apartado 8.1.

#### **Vacuna frente a virus de la hepatitis A**

Vacuna de virus inactivados recomendada en todos los niños infectados por el VIH, especialmente en coinfectados con VHB/VHC, por riesgo de hepatitis fulminante durante la primoinfección por el VHA. No se conoce la pauta óptima para conseguir una respuesta inmunitaria duradera. La inmunización estándar con 2 dosis produce bajos niveles de Ac protectores en la mayoría de los niños con VIH, por ello se recomienda una tercera dosis, que aumenta la tasa de protección y los hace más duraderos. Véase el apartado 8.2.

#### **Vacuna frente a gripe estacional**

A pesar de que la inmunogenicidad es baja, se debe recomendar, en periodo estacional, al niño infectado y a todos los contactos. Véase el 8.3.

#### **Vacuna frente a neumococo, *Haemophilus influenzae b* y meningococo C**

Las tres están altamente recomendadas; no existe contraindicación para su administración<sup>49</sup>. Véanse los apartados 8.4., 8.5. y 8.6.

#### **Vacuna frente a sarampión, rubéola, parotiditis**

Los niños infectados por VIH presentan riesgo de enfermedad grave por estas infecciones. Por ello, es vital la protección vacunal, asegurando que no desarrollen enfermedad vacunal, que puede ocurrir si se vacunan en situación de inmunodeficiencia. El CDC y las sociedades europeas recomiendan vacuna triple vírica en niños VIH que presenten al menos 15% de CD4. Véase el apartado 8.7.

#### **Vacuna frente a varicela**

El riesgo de enfermedad grave por el VVZ salvaje recomienda la vacuna universalmente en Europa y Estados Unidos; indicada en niños VIH mayores de 12 meses en estadios clínicos del CDC: N, A o B, CD4  $\geq$  15% y no inmunes frente a varicela. Se recomiendan 2 dosis con un intervalo mínimo de 3 meses. La vacunación de niños con VIH entre 1-8 años con CD4 > 15% no modifica significativamente la CV ni los CD4, y es segura e inmunógena, desarrollando Ac protectores al año de la segunda dosis en el 83% de los casos y respuesta positiva de mitógenos a los antígenos vacunales en el 83%. La vacuna presenta una efectividad del 82% frente a varicela y del 100% frente a herpes zóster en niños infectados por el VIH<sup>50</sup>. En niños con VIH mayores de 8 años y adolescentes que no estén gravemente inmunodeprimidos, la protección se estima similar a la de los pequeños. Los niños con VIH no vacunados, que no han padecido varicela, deben evitar la exposición a varicela y a herpes zóster, recomendándose la inmunización pasiva con una dosis de IG específica, idealmente en las 96 h post-exposición, o al menos en los primeros 10 días. La alternativa es Ig inespecífica por vía intravenosa (400 mg/kg/dosis única) en las primeras 96 h tras la exposición. No se conoce la utilidad de antivirales para prevenir la varicela o el herpes zóster en esta población. Véase el apartado 8.8. Existe una vacuna

tetravalente SRP/VZ no disponible en nuestro medio, con concentración de Ag de parotiditis mayor que en SRP, lo que la hace especialmente interesante en estos pacientes, pero su seguridad y eficacia en niño VIH no están determinadas, y en niños sanos se asocia a mayor riesgo de convulsión febril, por lo que no se recomienda.

#### **Vacuna frente a rotavirus**

No se conoce la prevalencia de infección por rotavirus en niños con VIH, pero al igual que en sanos, es una causa importante de diarrea, incluso en países desarrollados. La disponibilidad de una vacuna eficaz y segura en niños sanos hace recomendarla en lactantes con VIH, y parece también segura y eficaz para prevenir la enfermedad grave. Véase el apartado 8.9.

#### **Vacuna frente a virus del papiloma humano**

Las dos vacunas frente a VPH comercializadas son eficaces, protegen de la infección persistente por VPH y evitan la evolución de lesiones precancerosas. Se administra en niñas a partir de los 11 años de edad, aunque se puede contemplar a partir de los 9 años. Un beneficio potencial sería la vacunación de varones VIH, que diseminan el VPH por vía sexual, y protegería también del cáncer genital en hombres. Aunque los CDC han incluido en su calendario la opción de vacunar a varones sanos con vacuna tetravalente, no hay recomendaciones en varones VIH. Véase el apartado 8.10.

#### **Vacuna frente a tétanos/difteria**

Son vacunas seguras de toxoides inactivados, pero con durabilidad de respuesta limitada. La respuesta a tétanos es más potente y duradera, pero la respuesta a difteria disminuye con el tiempo. Véase el apartado 8.11.

#### **Vacuna frente a tos ferina**

La vacuna acelular tiene pobre inmunogenicidad, sobre todo si valores bajos de CD4, incluso la respuesta a dosis *booster* en niños mayores recibiendo TAR puede no ser protectora comparada con sanos. Es decir, la memoria inmunológica tras la primovacuna es subóptima y la reconstitución inmunitaria conferida por el TAR, incompleta. Adolescentes infectados no protegidos pueden ser fuente de infección para lactantes convivientes, siendo muy recomendable dosis *booster* en adolescentes, junto con difteria y tétanos (dTpa). Véase el apartado 8.11.

#### **Vacuna frente a polio**

La respuesta en niños con VIH a la vacuna inactivada depende del estatus inmunológico. Véase el apartado 8.12.

#### **Vacuna frente a BCG**

Vacuna de bacterias vivas atenuadas frente a tuberculosis. No recomendada en nuestro medio. La OMS, en países en vías de desarrollo, no la recomienda universalmente en niños con VIH por el riesgo de enfermedad diseminada por *M. bovis* por la inmunodepresión; sólo en situaciones especiales.

Las recomendaciones de cuándo realizar estudio del estado de seroprotección frente a vacunas en niños con VIH, las normas de vacunación según la situación inmunitaria y los distintos escenarios de vacunación en niños con VIH<sup>51,52</sup> se detallan en las [tablas 6-8](#).

**Tabla 6** Recomendaciones de vacunación en niños VIH según situación inmunitaria

1. Lactantes recién diagnosticados, independientemente de CD4, deberían iniciar vacunación habitual a las 8 semanas de vida. Todos ellos estarán idealmente con TARGA<sup>a</sup>; pero si no consiguen niveles protectores, se revacunarán a los 6 meses de tener los CD4 normalizados
2. Lactantes sin TARGA: recibirán vacunación a pesar de que estén inmunodeprimidos, por riesgo de enfermedad invasiva por neumococo o Hib. Tras recuperar CD4 con TARGA, esperar al menos 8-12 semanas, realizar estudio de seroprotección y revacunar si procede y asegurar posteriormente la respuesta vacunal
3. Niños mayores con CD4 conservados y sin criterios de inicio de TARGA, vacunar lo antes posible, mientras la respuesta inmunitaria esté conservada
4. Niños mayores con CD4 bajos deberán iniciar TARGA y conseguir normalizar los niveles de CD4; esperando un periodo no bien definido, posiblemente no inferior a 24 semanas, como se considera en la retirada de profilaxis frente a *Pneumocystis*
5. Niños en situación de inmunodepresión, posiblemente sin protección vacunal adecuada, tampoco tendrán buena respuesta a vacunas; procurar la inmunorreconstitución antes de vacunar y vigilar situaciones de riesgo de exposición, en cuyo caso debe administrarse profilaxis o, si CD4 > 15%, una dosis vacunal
6. Niños con situación inmunitaria estable y con control virológico tras TARGA, pero que fueron inmunizados mientras recibían terapias subóptimas (no TARGA) o con niveles bajos de CD4, testar respuesta a vacunas para valorar su estado de seroprotección

<sup>a</sup> Actualmente todos los < 12 meses, independientemente de estatus clínico, inmunológico o virológico, deben recibir TARGA, por el elevado riesgo de progresión a sida y muerte, ya que los CD4 en menores de un año no son buenos marcadores de progresión.

## Vacunaciones en niños viajeros inmunodeprimidos

Antes de iniciar un viaje en niños con deterioro inmunológico, se debe valorar si las condiciones del viaje, los fármacos que toman o los tratamientos específicos del viaje, vacunaciones, quimioprofilaxis frente a malaria o tratamiento médico para la diarrea del viajero pueden administrarse con total seguridad en su destino. Se debe considerar si estas recomendaciones para el viaje pueden desestabilizar su enfermedad o si en el país de destino existe un riesgo elevado de contraer una enfermedad especialmente grave para él<sup>53</sup>.

La situación inmunológica del niño viajero es fundamental para la vacunación relacionada con los viajes. En algunos casos en que los viajeros no puedan tolerar las vacunas recomendadas y/o los fármacos para la quimioprofilaxis del paludismo, puede ser necesario incluso modificar el itinerario del viaje, evitando las zonas de mayor riesgo, alterar las actividades previstas si pueden provocar algún daño o

**Tabla 7** Estudio del estado de seroprotección frente a vacunas en niños con VIH

1. Los títulos protectores mínimos (OMS) pueden no ser óptimos para niños VIH
2. Niños con VIH presentan escasa respuesta a vacunas recibidas antes del TARGA
3. Durante TARGA, se consiguen Ac protectores y repuesta linfoproliferativa a la revacunación, pero esto no asegura la duración de la protección en el tiempo
4. El momento de iniciar TARGA en relación con la edad, la inmunosupresión y el estatus frente a primovacunación son factores determinantes de respuesta vacunal
5. Niños vacunados con calendario habitual cuando ya estaban con TARGA y buena situación inmunitaria: realizar estudio de protección vacunal a 4-6 años de edad
6. Niños mayores que iniciaron TARGA con nadir bajo de CD4 o niños inmigrantes con calendarios incompletos/desconocidos, lo habitual es una protección subóptima  
Testar a los 4 y 11 años, esperar al menos 6 meses tras TARGA y reconstitución inmunitaria
7. Recomendado testar a todos los adolescentes, antes de transferir a la consulta de adultos
8. Se recomienda testar al menos una vez todos los Ag vacunales. Si no es posible, se recomienda testar como testigos: tétanos, sarampión, rubéola, VVZ y VHB
9. Es aconsejable estudiar, además, la respuesta vacunal a Hib y neumococo

**Tabla 8** Escenarios de vacunación en niños infectados por el VIH

Tras resultado de respuesta a vacunas se plantean tres situaciones:

1. Niveles protectores adecuados y situación inmunitaria conservada (estadio 1 del CDC los 6 meses previos): No es necesaria la revacunación. Niño inmigrante: es necesario inmunizar frente a los antígenos que no hayan recibido (Hib, PNC meningococo C)
2. Sin niveles protectores adecuados pero situación inmunitaria conservada: puede considerarse revacunar o dosis *booster*, pero deben confirmarse niveles protectores tras cualquiera de las dos estrategias
3. Niño con inmunodepresión y sin niveles protectores frente a vacunas: la mejor opción es esperar la reconstitución inmunitaria después de TARGA eficaz, 6 meses con CD4 normales y entonces revacunación completa
4. Todos los grupos presentan riesgo de padecer enfermedades transmisibles en situación de exposición o epidemias y deben recibir la inmunoprofilaxis pasiva correspondiente (sarampión, varicela, VHA) y valorar una dosis extra de vacuna cuando sea posible ante un contacto. En caso de convivencia con enfermedad por Hib o meningococo, deberán recibir la misma profilaxis antibiótica que los niños sanos

**Tabla 9** Vacunas en el niño viajero inmunodeprimido

	VIH y CD4 > 200/mm <sup>3</sup>	VIH/sida CD4 < 200/mm <sup>3</sup>	Inmunodepresión severa no VIH	Asplenia
BCG	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	X
Triple vírica (SRP) <sup>a</sup>	Precaución o recomendado	Contraindicado o precaución	Contraindicado	X
Fiebre tifoidea oral (T y 21 a)	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	X
Fiebre amarilla <sup>b</sup>	Precaución	Contraindicado	Contraindicado	X
Hepatitis A <sup>c</sup>	X	X	X	X
Gripe inactivada	Recomendado	Recomendado	Recomendado	Recomendado
Encefalitis japonesa <sup>d</sup>	X	X	X	X
Encefalitis centroeuropea	X	X	X	X
Meningococo PNC13V, PS23	X	X	X	Recomendado
Rabia	X	X	X	X
Fiebre tifoidea (Vi) parenteral	X	X	X	X
Cólera (WC/rBS)	X	X	X	X

X: indicada vacunación igual que en niños sanos.

<sup>a</sup> Triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis): debe considerarse en aquellos niños infectados por el VIH con CD4 > 200/mm<sup>3</sup> o 15%, cuando no presentan inmunidad frente a sarampión. La inmunoglobulina puede ser administrada para una protección a corto plazo si existe riesgo elevado y para aquellos que esta contraindicada la vacuna.

<sup>b</sup> Fiebre amarilla. Véase el texto.

<sup>c</sup> Hepatitis A: se recomendará de forma rutinaria a todos los niños y adolescentes viajeros a zonas endémicas.

<sup>d</sup> Encefalitis japonesa: la nueva vacuna (virus inactivados) no está indicada en los menores de 18 años.

incluso aplazar el viaje, dependiendo de la tolerancia personal del viajero de riesgo<sup>53-55</sup>.

### Situaciones inmunológicas que no contraindican un viaje

Los viajeros incluidos en uno de los siguientes grupos no se consideran inmunocomprometidos y pueden viajar, como cualquier otro niño, aunque la naturaleza de la enfermedad subyacente siempre debe tenerse en cuenta<sup>53,55</sup>.

1. Viajeros que reciben tratamiento con corticoides en las siguientes circunstancias:
  - Terapia diaria o en días alternos en tratamientos a corto o largo plazo con < 20 mg de prednisona/día o su equivalencia.
  - Terapia alterna con preparados de acción corta en tratamientos a largo plazo.
  - Mantenimiento de dosis fisiológicas (terapia de reemplazo).
  - Inhaladores de esteroides o tópicos (piel, los oídos o los ojos).
  - Esteroides intraarticulares, en bursitis, o inyectados en el tendón.
  - Algunas recomendaciones internacionales consideran que el niño no está inmunodeprimido cuando ha transcurrido más de un mes del tratamiento con esteroides a dosis altas ( $\geq 20$  mg/día de prednisona o equivalente, más de 2 semanas). Algunos expertos recomiendan esperar 2 semanas antes de administrar la vacuna contra el sarampión después de haber recibido tratamiento de corto plazo (< 2 semanas) con dosis diaria o alterna  $\geq 20$  mg de prednisona o equivalente; otros autores, sin embargo, consideran a este paciente como inmunocomprometido.

2. Los pacientes VIH con > 500 linfocitos CD4.
3. Viajeros asintomáticos que terminaron la quimioterapia al menos 3 meses antes del viaje y si su enfermedad oncológica está en remisión.
4. Receptores de trasplante de médula ósea cuando ha transcurrido más de 2 años del trasplante, sin tratamiento inmunosupresor y sin EICH.
5. Viajeros con enfermedad autoinmunitaria sin tratamiento inmunosupresor (lupus, EII, AR o esclerosis múltiple).

### Condiciones médicas relacionadas con la inmunosupresión

Los viajeros inmunodeprimidos, a efectos prácticos de evolución clínica y requerimientos de inmunizaciones, se dividen en 4 grupos, según el mecanismo y el grado de supresión inmunológica. Las recomendaciones para la vacunación de los viajeros inmunodeprimidos se especifican en la [tabla 9](#).

#### Infección asintomática por el virus de la inmunodeficiencia humana

No deben recibir vacunas vivas atenuadas de virus o bacterias por el riesgo teórico de enfermedad sistémica grave, salvo la triple vírica y varicela, si los CD4 son > 15%. La respuesta a vacunas inactivadas puede ser subóptima. Para lograr una respuesta máxima vacunal con riesgo mínimo, se recomienda posponer el viaje y, por tanto, la vacunación, al menos 3 meses tras la reconstitución inmunitaria. A pesar de tasas de seroconversión y títulos de Ac menores que en niños sanos, responden con Ac protectores frente a la mayoría de las vacunas estudiadas<sup>53-55</sup>.

### **Enfermedades crónicas asociadas con un déficit inmunitario limitado**

Se incluyen: asplenia, enfermedad renal o hepática crónica (HVB, HVC), diabetes o déficit de complemento. Los pequeños viajeros con asplenia tienen mayor susceptibilidad a patógenos encapsulados bacterianos y aunque la respuesta vacunal puede ser subóptima, antes de un viaje debemos asegurarnos de que está correctamente vacunado contra meningococo, neumococo y Hib<sup>55</sup>.

### **Inmunodepresión grave no-virus de la inmunodeficiencia humana**

Se consideran viajeros con inmunodepresión severa aquellos con: leucemia o linfoma activo, carcinoma generalizado, anemia aplásica, EICH, inmunodeficiencia congénita, tratamiento con radioterapia o muy reciente, TOS o TPH en los 2 primeros años post-trasplante y trasplantados hace > 2 años, pero con tratamiento inmunosupresor.

### **Inmunodepresión grave por enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana/sida**

Imprescindible conocer el valor de linfocitos CD4 en niños VIH antes del viaje. Si el recuento de CD4 < 200/mm<sup>3</sup> o < 15% y están sin tratamiento antirretroviral, deben retrasar el viaje hasta iniciar terapia antirretroviral y conseguir la reconstitución inmunitaria, minimizando así los riesgos vacunales y evitando las enfermedades por reconstitución inmunitaria durante el viaje.

### **Inmunización en niños inmunocomprometidos viajeros**

Antes de iniciar el viaje, el niño inmunodeprimido, al igual que todos los niños viajeros, deberá tener actualizado su calendario vacunal habitual. Es un buen momento para administrar, incluso adelantar, dosis pendientes, si su situación inmunitaria lo permite<sup>53,55</sup>.

### **Vacuna contra fiebre amarilla**

Los niños viajeros con compromiso inmunológico severo no deben viajar a destinos con riesgo de contraer la FA. Si a pesar de esta recomendación, el niño precisara viajar a una zona endémica de FA (mapa: <http://www.who.int/ith/en/index.html>) y no puede administrarse la vacuna, es fundamental aplicar las medidas barrera para evitar picaduras de mosquitos. Estos viajeros precisan un certificado de exención de vacuna de FA que únicamente puede obtenerse en los centros de vacunación internacional acreditados por el Ministerio de Sanidad en nuestro país. A los niños con un déficit inmunológico leve o con infección asintomática por el VIH, debe recomendarse la vacuna frente a la FA y vigilar los posibles efectos adversos. Se recomienda un control serológico al mes de la vacunación, ya que la respuesta puede ser subóptima. Hay escasos datos sobre efectos adversos relacionados con la vacuna FA en inmunodeprimidos. Si la única razón para vacunar al niño viajero inmunodeprimido es el requisito legal para entrar en el país de destino, y no el riesgo real de contraer la enfermedad, el pediatra especializado puede realizar un certificado de exención de vacuna FA. Los padres deben ser advertidos de que este documento puede no ser aceptado por las autoridades sanitarias de

algunos países en la frontera, existiendo la posibilidad de que el niño no pueda entrar en el país de destino.

## **Resumen de las peculiaridades de la vacunación en niños inmunocomprometidos: vacunas, preparados y pautas recomendadas**

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

En general, se recomienda la pauta habitual de 0, 1 y 6 meses, por ser más inmunógena. En ciertos casos, en los que urge alcanzar el máximo de protección lo antes posible, como ocurre en situaciones con gran proximidad a un trasplante, pueden utilizarse diferentes pautas aceleradas: 0, 7 y 21 días; 0, 10, 21 días, y 0, 1 y 2 meses<sup>5-7</sup>. Para la primo-vacunación desde el periodo neonatal, existen tres pautas equivalentes: 0, 1, 6 meses/0, 2, 6 meses/2, 4, 6 meses, las dos primeras indicadas en hijo de madre HbsAg-positiva y todas adecuadas para hijo de madre HbsAg-negativa. Los hijos de madre HbsAg-positiva deben recibir la primera dosis de vacuna y 0,5 ml de inmunoglobulina anti-hepatitis B en las primeras 12 h de vida. La segunda dosis de vacuna entre 1-2 meses y la tercera a los 6 meses. Si se desconoce la serología materna, se administrará la primera dosis de vacuna las primeras 12 h de vida y, si resultara HbsAg-positiva, administrar la Ig anti-hepatitis B lo antes posible (siempre en primera semana de vida). Los niños y los adolescentes no vacunados según pautas anteriores recibirán, a cualquier edad, una pauta de 3 dosis: 0, 1, 6 meses. Entre 1 y 3 meses después de completar la vacunación, se recomienda determinar los títulos de anticuerpos, con mínimo nivel protector de 10 mU/ml. Se recomienda la medición periódica de Ac, especialmente si hay exposición a HbsAg. No existe un criterio unánime en cuanto a la actitud ante un niño vacunado que no tiene títulos protectores sobre administrar solo una dosis de refuerzo o pauta completa de 3 dosis; esta última opción parece asegurar mayor protección<sup>48</sup>.

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

La vacunación se lleva a cabo con 2 dosis de vacunas separadas por 6-12 meses. No hay experiencia de vacunación frente a VHA con esquemas acelerados en inmunodeprimidos. En cualquier caso, por ejemplo, el paciente que espera un TOS debe recibir 2 dosis de la vacuna con un intervalo menor de 6 meses, si se prevé que el trasplante tenga lugar próximamente.

Al igual que en la vacunación frente al VHB, se recomienda determinar títulos de anticuerpos entre 1 y 3 meses después de la vacunación, administrando una dosis de refuerzo si fuera necesario.

La administración conjunta de vacuna frente a VHA y VHB en un solo preparado es posible en niños mayores de un año no inmunes a ambos virus. La pauta es de 3 dosis: 0, 1 y 6-12 meses. La presentación de adultos es la ideal, pues lleva mayor concentración de antígeno de VHB y consigue una mejor respuesta inmunitaria.

### **Vacuna frente a la gripe**

Los preparados actualmente comercializados en nuestro medio aprobados para niños son vacunas inactivadas de

administración intramuscular. Se recomienda su empleo en todos los pacientes inmunodeprimidos y sus convivientes (así como cuidadores y sanitarios), pudiéndose iniciar la inmunización a partir de los 6 meses de edad, con dos dosis separadas por 4-6 semanas el primer año y, posteriormente, en dosis anual única antes del inicio de cada epidemia<sup>12-15,18</sup>. La inmunogenicidad que inducen estas vacunas es baja, sobre todo en niños pequeños, más si cabe si están inmunodeprimidos.

Los preparados disponibles contienen huevo y no deben administrarse en pacientes con antecedentes de anafilaxia al mismo. La vacuna antigripal intranasal, con virus vivos atenuados, que está pendiente de ser comercializada en Europa, ha demostrado mayor inmunogenicidad y efectividad frente a gripe que las vacunas inactivadas, pero actualmente están contraindicadas en inmunodeprimidos. En pacientes crónicos sin inmunodepresión (p. ej., cardiopatías, fibrosis quística, etc.) o pacientes con inmunodepresión leve (niños VIH bien controlados) podría ser una elección muy acertada.

### Vacunas antineumocócicas

En el momento actual, se disponen de dos vacunas neumocócicas conjugadas: 10-valente (VNC-10v) y 13-valente (VNC-13v). Dada la epidemiología actual de la enfermedad neumocócica invasora en España, la VNC-13v es de elección también en inmunocompetentes y en inmunodeprimidos, ya que proporciona la más amplia cobertura. La vacuna heptavalente (VNC-7v) ya ha dejado de comercializarse. Por otro lado, existe una vacuna no conjugada, de 23 serotipos (VNnC-23v), con mayor cobertura, pero con serotipos menos frecuentes en niños, que es mucho menos inmunógena que las conjugadas, y que solo puede administrarse a partir de los 24 meses de edad.

En estos pacientes, se pueden emplear esquemas mixtos con vacuna conjugada, preferiblemente con VNC-13v, y VNnC-23v<sup>23,24,26</sup>. La vacuna conjugada debe seguir el mismo esquema que para niños sanos, siempre con esquemas 3+1 (2, 4, 6 y 12-15 meses), aunque el esquema oficial vigente fuese 2+1. Los niños menores de 2 años que iniciaron vacunación con heptavalente pueden ir incorporando a su calendario la vacuna VNC-13v. Si la vacunación comienza cuando el niño es mayor de 12 meses, se recomienda un esquema vacunal con 2 dosis separadas al menos por 8 semanas, al igual que en niños de 24-59 meses, si no tiene antecedente de vacunación antineumocócica. Aquellos niños de entre 14 y 59 meses que hayan recibido esquema completo de VNC-7v o VNC-10v deben recibir una dosis de VNC-13v, administrada con, al menos, 2 meses de intervalo tras la última dosis de vacuna antineumocócica<sup>29,31</sup>. En pacientes muy inmunodeprimidos, puede valorarse la administración de 2 dosis, en estos casos, separadas por al menos 2 meses. El CDC extiende la edad de vacunación antineumocócica conjugada en niños inmunodeprimidos hasta los 18 años de edad<sup>31</sup>, dando la opción de proteger al menor con una dosis de VNC-13v. En mayores de 24 meses, no existe actualmente consenso en cuanto a la indicación de la vacunación conjugada, VNnC-23v, después de la última dosis de vacuna conjugada<sup>23-27,29,49</sup>. A nivel general, existen dudas sobre la necesidad de revacunación cada 5 años con VNC-23v<sup>23,24,26,27</sup> por posible

hiporrespuesta inmunitaria con dosis múltiples<sup>30</sup>. En el caso de niños infectados por el VIH, actualmente no se aconseja la revacunación con VNnC-23v<sup>56,57</sup>; en el resto de los niños inmunodeprimidos, puede optarse por una dosis a los 2 o 5 años tras terminar la serie conjugada, pero no se deben administrar más de 2 dosis totales<sup>31</sup>.

Si la primovacuna de VNC se produjo en situación de inmunodepresión, la revacunación completa debe ser considerada cuando se haya conseguido la reconstitución inmunitaria.

### Vacuna frente a *Haemophilus influenzae b*

La vacuna conjugada debe administrarse a partir de los 2 meses de edad, con esquema 2, 4, 6 y 12-15 meses, con vacunas combinadas al igual que el resto de niños sanos<sup>2,23,24,27,29</sup>. Se debe administrar además a cualquier edad en todo paciente no vacunado antes. Para niños de 12-59 meses que no están vacunados o han recibido sólo una dosis de vacuna conjugada antes de los 12 meses de edad, se recomiendan 2 dosis con intervalo de 2 meses. En > 59 meses con esta misma situación, se sugieren 2 dosis con intervalo de 2 meses<sup>27</sup>, aunque algunas guías recomiendan una dosis, independientemente del estado previo de vacunación.

En niños mayores con situación inmunitaria conservada, no vacunados previamente o que han esperado a estar inmunorreconstituidos con TAR, se debe administrar 3 dosis de Hib separadas 4 semanas. No hay datos sobre la edad límite para obtener beneficio vacunal, pero dada la gravedad de las infecciones por el Hib en inmunodeprimidos, se recomienda vacunar a todos los niños, posiblemente hasta los 18 años<sup>47</sup>.

### Vacuna frente a meningococo C

En caso de pacientes no vacunados previamente, deben recibir la pauta estándar frente a meningococo C según la edad al diagnóstico<sup>29</sup>: < 1 año: 2 dosis en el primer año de vida con un refuerzo a partir de los 12 meses; > 1 año: una dosis.

Si el niño no fue vacunado durante el primer año, debe ser inmunizado a cualquier edad con 2 dosis de vacuna, especialmente los adolescentes. No hay datos sobre la eficacia de la nueva vacuna conjugada tetravalente frente a meningococo A/C/Y/W135.

### Vacuna triple vírica

Se recomienda primovacuna a los 15 meses, pero puede administrarse entre los 12 y 18 meses, y una dosis de refuerzo a partir de los 3 años. En caso de primovacuna en niño mayor, la dosis *booster* puede administrarse tras un intervalo mínimo de un mes.

Se recomienda la confirmación serológica de la respuesta inmunitaria, siendo especialmente importante confirmar la protección frente a sarampión. En caso de seronegatividad, en ciertos inmunodeprimidos, como los niños con VIH con estado inmunitario aceptable (CD4 > 15% al menos los últimos 6 meses), se recomienda una tercera dosis. Esta situación es frecuente en adolescentes que iniciaron TAR cuando estaban muy inmunodeprimidos. En niños con VIH gravemente inmunocomprometidos, se recomienda inmunización pasiva con IG específica si existe exposición a

sarampión, independientemente del estado vacunal; estas situaciones son habituales en poblaciones inmigrantes con especial predisposición a presentar brotes. En situación de epidemia con alto riesgo y niño con VIH con buena situación inmunitaria, la vacuna puede administrarse a los 6-9 meses y los contactos familiares no inmunes deben ser vacunados. Posteriormente, se debe reiniciar la pauta vacunal completa, excluyendo la dosis administrada antes del año de vida. Los niños con VIH inmigrantes en su mayoría han recibido solo la vacuna monovalente de sarampión en lugar de SRP; la protección conferida a sarampión se relaciona con el estatus inmunológico en el momento de la vacuna. Estos datos apoyan la indicación de la revacunación y demuestran mejor respuesta a la dosis *booster* en niños que la reciben cuando ya están inmunorreconstituidos con TAR.

### Vacuna frente a varicela

Son necesarias 2 dosis, habitualmente a los 12-15 meses y 3 años<sup>29</sup>. En pacientes en los que fuera importante adquirir una inmunidad adecuada lo antes posible (p. ej., niños con VIH, situación pretrasplante), puede administrarse la segunda dosis antes. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas, aunque se recomienda, en menores de 13 años, un intervalo de 3 meses<sup>29</sup>. Se insiste en vacunar frente a varicela a todos los contactos susceptibles de pacientes inmunodeprimidos. Actualmente existen dos vacunas frente a la varicela en nuestro medio: una disponible de «uso hospitalario», quedando su dispensación restringida a los servicios de farmacia de hospital para pacientes de riesgo y sus contactos, y la otra disponible en el canal farmacéutico extrahospitalario para su utilización en atención primaria. No existe ninguna variación de la eficacia, la inmunogenicidad ni la seguridad de ambas vacunas.

### Vacuna frente a rotavirus

Actualmente solo se haya disponible en España y aprobada por la AEMPS la vacuna pentavalente, para la que hay que administrar 3 dosis, separadas al menos por 4 semanas entre cada una de ellas. Se recomienda iniciar la pauta a las 6 semanas de vida: primera dosis obligada entre 6-12 semanas, administrando la última dosis antes de las 32 semanas antes del trasplante y con situación inmunitaria conservada, no recomendándose en inmunocomprometidos. La vacunación de contactos de inmunodeprimidos no está contraindicada, pero es una situación de precaución, en la que deben optimizarse las medidas higiénicas en cuanto al manejo de las heces en el niño vacunado, sobre todo la primera semana tras la primera dosis.

### Vacunas frente a virus del papiloma humano

Los pacientes inmunodeprimidos que se infectan por el VPH tienen un riesgo mucho más elevado (entre 20 y 100 veces más) de padecer cáncer cervical y ano-genital que la población general, por lo que está indicada en todos ellos.

Son vacunas inactivadas. Actualmente existen dos preparados, uno bivalente (serotipos 16 y 18) y otro tetravalente (6, 11, 16 y 18). De estas, la vacuna bivalente contiene un adyuvante (AS04) que la hace más inmunógena; sin embargo,

la vacuna tetravalente aumentaría la cobertura a los serotipos VPH 6 y 11. En niñas mayores de 11 años que vayan a recibir un trasplante, la vacunación se debe realizar preferiblemente antes de este, pero si no es posible puede hacerse en el periodo post-trasplante. Podría iniciarse a los 9 años y, en cualquier caso, preferentemente antes del inicio de las relaciones sexuales. Ya existen datos de inmunogenicidad y seguridad favorables en pacientes con VIH, incluso a partir de 7 años. Se recomienda un *catch-up* vacunal para todas las adolescentes no vacunadas, entre 13 y 26 años, aunque el nivel de protección alcanzado se va a relacionar con el grado de inmunodepresión.

El esquema recomendado es de tres dosis (0, 2 y 6 meses). No se sabe, si como sucede con otras vacunas, puede ser útil administrar dosis extra de refuerzo por la posible pérdida de anticuerpos.

### Vacuna frente a Td-DTPa-Tdpa

Se recomiendan 3 dosis de DTPa como primovacuna (2, 4 y 6 meses), igual que en el calendario habitual, y 2 refuerzos, a los 18 meses y entre los 4 y los 6 años de vida. A los 14 años, y una vez cada 10 años, se recomienda la revacunación con la dosis de adulto, Td o, preferentemente, con dTpa (con dosis de tos ferina diferente de la de los niños). En pacientes inmunodeprimidos debe realizarse serología periódica y reinmunizar si se pierde la protección.

### Vacuna frente a virus de la polio

Los niños primovacunados con 3 dosis deben recibir un *booster* a los 18 meses y una quinta dosis a los 4 años o después. La protección vacunal disminuye con el tiempo, independientemente del número de dosis recibidas. Ni los pacientes ni los contactos deben recibir vacuna de la polio oral, si bien esta vacuna ya no está disponible en Europa.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Agradecimientos

Agradecimiento a la revisión externa realizada por el Dr. José Tomas Ramos Amador, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, y la Dra. María Elena Santolaya de Pablos, Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital Dr. Luis Pablo Mackenna, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile.

### Anexo 1.

Coordinadora: María José Mellado Peña.

1. Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP):
  - María José Mellado Peña: Unidad de Patología Infecciosa y Tropical Pediátrica y Consejo al niño viajero, Hospital Carlos III, Madrid.
  - David Moreno-Pérez: Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias, Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga.

- Teresa Hernández-Sampelayo Matos: Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón, Madrid.
  - María Luisa Navarro Gómez: Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón, Madrid.
2. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP).
    - David Moreno-Pérez.
    - Jesús Ruiz Contreras: Servicio de Enfermedades Infecciosas Pediátricas e Inmunodeficiencias, Hospital 12 de Octubre, Madrid.
  3. Comité de vacunación infantil de la Comunidad de Madrid
    - Jesús Ruiz Contreras.
    - Teresa Hernández-Sampelayo Matos.
  4. Experto externo de SEIP para el CAV-AEP.
    - María Luisa Navarro Gómez.

Grupo de colaboradores del Documento de Consenso de SEIP-CAV de la AEP en vacunas en niños inmunodeprimidos:

- Daniel Blázquez Gamero: Servicio de Enfermedades Infecciosas Pediátricas e Inmunodeficiencias, Hospital 12 de Octubre, Madrid.
- Milagros García Hortelano: Experto externo del CAV, Unidad de Patología Infecciosa y Tropical Pediátrica y Consejo al niño viajero, Hospital Carlos III, Madrid.
- Luis Ignacio González Granados: Servicio de Enfermedades Infecciosas Pediátricas e Inmunodeficiencias, Hospital 12 de Octubre, Madrid.
- Antoni Noguera Julián: Unitat d'Infectologia, Servei de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona.
- Esmeralda Núñez Cuadros: Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias, Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga.
- Jesús Saavedra Lozano: Unidad de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Materno-Infantil Gregorio Marañón, Madrid.

## Bibliografía

1. Centers for Disease Control, 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 [consultado 4 Feb 2011]. Disponible en: <http://www.phaspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-eng.php>.
3. International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1161-78.
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;16:357-64.
7. Campbell AL, Harold BC. Immunization of pediatric solid-organ transplantation candidates: immunizations in transplant candidates. *Pediatr Transplant*. 2005;9:652-61.

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, the AST Infectious Diseases Community of Practice. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *Am J Transplant*. 2009;9:S258-62.
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;7:1209-14.
12. Patel SR, Chisholm JC, Heath PT. Vaccinations in children treated with standard-dose cancer therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Clin N Am*. 2008;55:169-86.
13. 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;35:737-46.
14. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storer J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:1143-238.
15. Johnston BL, Conly JM. Immunization for bone marrow transplant recipients. *Can J Infect Dis*. 2002;13:353-7.
16. Patel SR, Ortín M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, et al. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, *Haemophilus influenzae* type B, meningococcus C and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis*. 2007;44:624-34.
17. 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.
18. Storek J, Dawson MA, Lim LCL, Burman BE, Stevens-Ayers T, Viganego F, et al. Efficacy of donor vaccination before hematopoietic cell transplantation and recipient vaccination both before and early after transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:337-46.
19. 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.
20. Patel NC, Hertel PM, Estes MK, De la Morena M, Petru AM, Noroski LM, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med*. 2010;362:314-9.
21. Al-Sukaiti N, Reid B, Lavi S, Al-Zaharani D, Atkinson A, Roifman CM, et al. Safety and efficacy of measles, mumps, and rubella vaccine in patients with DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:868-9.
22. Kusuvara K, Ohga S, Hoshina T, Saito M, Sasaki Y, Ishimura M, et al. Disseminated bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis in a patient with gp91phox- chronic granulomatous disease 25 years after vaccination. *Eur J Pediatr*. 2009;168:745-7.
23. National Health and Medical Research Council. Australian Government. Groups with special vaccination requirements. En: *The Australian Immunisation Handbook*. 9th ed. Last update: July 2009 [consultado 20 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au>.
24. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Immunization in Special Clinical Circumstances. *Immunocompromised children 2009 Report, Red Book*. 28th ed.

Cómo citar este artículo: Mellado Peña MJ, 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 inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc)*. 2011. doi:10.1016/j.anpedi.2011.06.008

- Elk Grove Village, IL, USA; American Academy of Paediatrics. p. 72-86.
25. Siber GR, Werner BG, Halsey NA, Reid R, Almeida-Hill J, Garrett SC, et al. Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. *J Pediatr.* 1993;122:204-11.
  26. Marès Bermúdez J, Van Esso Arbolave D, Moreno-Pérez D, Arístegui Fernández J, Ruiz Contreras J, González Hachero J, et al. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2011. *An Pediatr.* 2011;74:132.e1-19.
  27. Marès Bermúdez J, Van Esso Arbolave D, Arístegui Fernández J, Ruiz Contreras J, González Hachero J, Merino Moína M, et al. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: Recomendaciones 2010. *An Pediatr (Barc).* 2010;72:433.e1-17.
  28. Bernaola Iturbe E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, De Juan Martín F, Diez Domingo J, Garcés Sánchez M, et al. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría: Recomendaciones 2009. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:72-82.
  29. Price V, Blanchette V, Ford-Jones E. The prevention and management of infections in children with asplenia. *Infect Dis Clin N Am.* 2007;21:697-710.
  30. Health Protection Agency. Guidance on minimising infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Last update: 22 October 2009 [consultado 6 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.hpa.org.uk>.
  31. Langley JM, Dodds L, Fell D, Langley GR. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990-2002. *BMC Infect Dis.* 2010;10:219.
  32. Brodtman DH, Rosenthal DW, Redner A, Lanzkowsky P, Bonagura VR. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *J Pediatr.* 2005;146:654-61.
  33. Van Tilburg CM, Sanders EA, Rovers MM, Wolfs TF, Bierings MB. Loss of antibodies and response to (re-)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia.* 2006;20:1717-22.
  34. Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and hemophilus influenzae type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:967-72.
  35. Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine.* 2010;28:3278-84.
  36. Deepe Jr GS, Smelt S, Louie JS. Tumor necrosis factor inhibition and opportunistic infections. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 3:S187-8.
  37. Tamma P. Vaccines in immunocompromised patients. *Pediatr Rev.* 2010;31:38-40.
  38. Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, Farraye FA. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1231-8.
  39. Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD001753.
  40. Laube GF, Berger C, Goetschel P, Leumann E, Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2002;17:638-42.
  41. Gluck T, Muller-Ladner U. Vaccination in patients with chronic rheumatic or autoimmune diseases. *Clin Infect Dis.* 2008;46:1459-65.
  42. O'Neill SG, Isenberg DA. Immunizing patients with systemic lupus erythematosus: a review of effectiveness and safety. *Lupus.* 2006;15:778-83.
  43. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V, Trachana M, Pratsidou-Gertsi P, Tritsoni M, et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine.* 2010;28:5109-13.
  44. Savy M, Edmond K, Fine PE, Hall A, Hennig BJ, Moore SE, et al. Landscape analysis of interactions between nutrition and vaccine responses in children. *J Nutr.* 2009;139:2154S-218S.
  45. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children, in Vaccinating HIV-infected children Review. *The Lancet Infectious Diseases.* 2004. <http://infection.thelancet.com>.
  46. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis.* 2010;10:630-42.
  47. Rigaud M, Borkowsky W, Muresan P, Weinberg A, Larussa P, Fenton T, et al., Pediatrics AIDS Clinical Trials Group P1006 Team. Impaired immunity to recall antigens and neoantigens in severely immunocompromised children and adolescents during the first year of effective highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis.* 2008;198:1123-30.
  48. Simani OE, Leroux-Roels G, François G, Burnett RJ, Meheus A, Mphahlele MJ. Reduced detection and levels of protective antibodies to hepatitis B vaccine in under 2-year-old HIV positive South African children at a paediatric outpatient clinic. *Vaccine.* 2009;27:146-51.
  49. Bliss SJ, O'Brien KL, Janoff EN, Cotton MF, Musoke P, Coovadia H, et al. The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis.* 2008;8:67-80.
  50. Son M, Shapiro ED, LaRussa P, Neu N, Michalik DE, Meglin M, et al. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. *J Infect Dis.* 2010;201:1806-10.
  51. Lange CG, Lederman MM, Medvik K, Asaad R, Wild M, Kalayjian R, et al. Nadir CD4+ T-cell count and numbers of CD28+CD4+ T cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection. *AIDS.* 2003;17:2015-23.
  52. Ghosh S, Feyen O, Jebran AF, Huck K, Jetzek-Zader M, Bas M, et al. Memory B cell function in HIV-infected children-decreased memory B cells despite ART. *Pediatr Res.* 2009;66:185-90.
  53. Jong EC, Freedman DO. The immunocompromised traveler. En: CDC Health Information for International Travel 2010. [consultado 15/1/2011]. Disponible en: <http://www.nc.cdc.gov/travel/yellowbook/2010/chapter-8/immunocompromised-traveler.aspx>.
  54. García López Hortelano M, Mellado Peña MJ, Martín Fontelos P. Viajes internacionales con niños. En: De Juanes JR, editor. Recomendaciones generales y vacunas. 3.ª ed. Madrid: Viajes Internacionales; 2008. p. 333-56.
  55. Vaccine-preventable diseases and vaccines. En: Internacional Travel and Health 2010. World Health Organization 2010. [consultado 6/2/2011]. Disponible en: <http://www.who.int/ith/ITH2010chapter6.pdf>.
  56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention of pneumococcal disease among infants and children - Use of 13-valent pneumococcal vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59(R-11):1-18.
  57. Russell FM, Carapetis JR, Balloch A, Licciardi PV, Jenney AWJ, Tikoduadua L, et al. Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial. *Vaccine.* 2010;28:3341-9.