

I- Vacunación en grupos de riesgo

1. INMUNODEFICIENCIAS

1.1. Introducción y generalidades de vacunación

Luis Carlos Urbiztondo Perdices y Eva Borràs López

La alteración de la inmunocompetencia puede deberse a inmunodeficiencias primarias o secundarias a una enfermedad subyacente y/o a estar recibiendo un tratamiento inmunosupresor. Estas personas tienen un riesgo más elevado de sufrir infecciones graves, algunas de ellas prevenibles mediante vacunación. La aplicación de inmunoprofilaxis activa o pasiva o quimioprofilaxis, así como un buen cumplimiento del calendario de vacunaciones sistemáticas y de las vacunas indicadas según la patología de base, es fundamental en estas personas¹.

Las personas inmunocomprometidas son una población heterogénea, ya que varían tanto en el grado de inmunosupresión como en la susceptibilidad a la infección. Tanto la seguridad como la efectividad de las vacunas en este grupo de población dependen de la naturaleza y del grado de inmunosupresión². Además, en una persona concreta el grado de inmunosupresión puede variar con el tiempo, lo que requiere un abordaje dinámico. En la vacunación de personas con inmunodeficiencias hay dos factores fundamentales a tener en cuenta: la tolerancia y seguridad de las vacunas y la respuesta inmune inducida por la vacuna.

En la tabla 1 se clasifican las inmunodeficiencias primarias y secundarias según el grado de inmunosupresión en dos grupos, de alto y de bajo nivel, según los criterios de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, que pueden ser de utilidad para el personal sanitario³.

Dada la heterogeneidad de las personas con inmunodeficiencias y la variabilidad de los tratamientos y la evolución clínica, es aconsejable valorar la vacunación de manera individualizada y elegir el momento más adecuado para vacunar, a ser posible de forma precoz, inmediatamente después de hacer el diagnóstico o antes de que la enfermedad progrese (por ejemplo, en infección por VIH o insuficiencia renal crónica). Este momento es muy importante, ya que la respuesta es mejor si las vacunas se administran cuando la inmunidad está más conservada.

En pacientes que deben iniciar tratamiento inmunosupresor, siempre que sea posible, deben administrarse las vacunas indicadas antes de iniciar la terapia:

- Las vacunas atenuadas deben administrarse al menos un mes antes del inicio del tratamiento³. Una vez establecida la inmunosupresión, las vacunas atenuadas están, en general, contraindicadas. En general, no se recomienda su administración hasta haber pasado al menos 3 meses desde el cese del tratamiento inmunosupresor (un mes en el caso de corticoides) o mayor y (al menos 6 meses después de la terapia con anticuerpos anti-células B)¹. (Ver apartado [1.3.1. Tratamiento con inmunosupresores](#)).
- Las vacunas inactivadas son seguras en las personas con inmunodeficiencias^{2,3,4,5}. Con determinados fármacos (p.e. rituximab) es necesario un intervalo de tiempo tras su administración para conseguir una efectividad adecuada de las vacunas administradas. (Ver apartado [1.3.1. Tratamiento con inmunosupresores](#)).

En personas con inmunodeficiencias que presenten una posible exposición al virus de la rabia se recomienda: tener un cuidado especial en el lavado de la herida y administrar una pauta completa de vacunación con 5 dosis (0, 3, 7, 14 y 21-28 días) así como de inmunoglobulina antirrábica en todos los casos, incluso aunque se haya vacunado previamente⁶. Siempre que sea posible, se realizará serología (anticuerpos neutralizantes) a

las 2-4 semanas tras la finalización de la serie para valorar la necesidad de administrar una dosis adicional de vacuna⁷.

Tabla 1. Inmunodeficiencias según el grado de inmunosupresión

Inmunosupresión de alto nivel
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunodeficiencia primaria combinada de linfocitos B y T (por ejemplo, inmunodeficiencia combinada grave) • Quimioterapia oncológica • Recepción de agentes quimioterápicos (p.e. ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato) y combinaciones de fármacos inmunosupresores para enfermedades reumatológicas • Infección por VIH y recuento de linfocitos T-CD4 <200 células/mm³ en personas ≥14 años o un porcentaje de linfocitos T-CD4 <15% en personas de 1 a 13 años de edad • Terapia diaria de corticoides a una dosis de 20 mg (o ≥2 mg/kg/día en pacientes <10 kg de peso) de prednisona o equivalente, durante ≥14 días • Terapia con determinados inmunomoduladores biológicos, como los antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa -TNF-α- (por ejemplo, adalimumab, certolizumab, infliximab, etanercept y golimumab), anticuerpos monoclonales antilinfocitos B (por ejemplo, rituximab) o anticuerpos monoclonales antilinfocitos T (por ejemplo, alemtuzumab) • Durante los 2 primeros meses posteriores al trasplante de un órgano sólido • Dentro de los 2 primeros meses posteriores a un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Frecuentemente, las personas receptoras de TPH pueden tener alto grado de inmunosupresión durante un período mucho más prolongado, dependiendo del tipo de trasplante (el tiempo es mayor en el caso de alotrasplantes), el tipo de donante y el origen de las células madre y las complicaciones posteriores al trasplante, como enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) y su tratamiento
Inmunosupresión de bajo nivel
<ul style="list-style-type: none"> • Infección con VIH sin síntomas y un recuento de linfocitos T-CD4 ≥200 células/mm³ en personas ≥14 años, o un porcentaje de linfocitos T-CD4 ≥15% en personas de 1 a 13 años de edad • Recepción durante ≥14 días de una dosis diaria inferior de corticoides sistémicos que la que ocasiona inmunosupresión de alto nivel, o quienes reciben terapia de corticoides a días alternos • Recepción de metotrexato a dosis de ≤0,4 mg/kg/semana, azatioprina a dosis de ≤3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina a dosis de ≤1,5 mg/kg/día

Fuente: Adaptado de 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host³

Las personas vacunadas durante las 2 semanas anteriores al inicio del tratamiento inmunosupresor o durante el propio tratamiento, deben considerarse como posibles no respondedores. Por este motivo, se podría valorar si repetir estas vacunaciones o realizar serología específica^{2,8}.

Asimismo, la vacunación debe complementarse con otras estrategias de prevención, como la vacunación de los convivientes y del personal sanitario que los atiende.

1.2. Deficiencias inmunitarias primarias/congénitas

Inmunodeficiencias primarias - José Miguel Armona Aquerreta

Defectos del sistema complemento - Saúl Barreales Soto, Luis Carlos Urbiztondo Perdices y Eva Borràs López

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) comprenden un conjunto muy heterogéneo de síndromes habitualmente causados por mutaciones genéticas diversas, muchas de las cuales son hereditarias. El rasgo que las define es la ausencia o deficiencia en alguno de los componentes del sistema inmune (SI) innato o adaptativo.

Aunque las manifestaciones clínicas de las IDP suelen ser precoces, algunas formas son de aparición tardía, como las agammaglobulinemias ligadas al cromosoma X diagnosticadas en personas adultas y ciertas variedades de inmunodeficiencia combinada grave, como la deficiencia de adenosina-deaminasa, que se ha descrito en pacientes cuya sintomatología comenzó después de los 20 años de edad^{9,10}.

Las IDP son habitualmente hereditarias, congénitas y de origen genético¹¹ y su incidencia oscila entre 1/10.000 y 1/100.000 de los nacidos vivos, exceptuando la deficiencia aislada de la inmunoglobulina A (IgA), que se sitúa entre 1/200 y 1/1.000. Estudios realizados en EEUU muestran que la prevalencia de las IDP podría llegar a 1 caso por 1.200 habitantes, siendo la inmunodeficiencia variable común (IDVC) el diagnóstico más frecuente, después del déficit de IgA¹². En el Registro Español de Inmunodeficiencias Primarias, las alteraciones más frecuentes en 2001 fueron la deficiencia de IgA e IDVC, seguidas de inmunodeficiencia combinada grave y defectos de predominio de linfocitos T, deficiencias de complemento, agammaglobulinemia ligada al cromosoma X y la enfermedad granulomatosa crónica¹³.

A. Inmunodeficiencias congénitas transitorias

El SI cambia o evoluciona con la edad del individuo. En el SI inmaduro del recién nacido la respuesta a los antígenos polisacáridos está reducida, aunque la respuesta a los antígenos proteicos está intacta. Los anticuerpos IgG procedentes de la madre pueden persistir durante semanas o algunos meses en el lactante, coincidiendo con la maduración gradual de los linfocitos B a células plasmáticas capaces de sintetizar inmunoglobulinas propias. Mientras esta maduración tiene lugar se produce una hipogammaglobulinemia fisiológica, con niveles de IgG <400 mg/dl, entre los 3 y los 6 meses de edad aproximadamente.

Ciertas enfermedades del neonato o de la madre (tratamiento con inmunomoduladores o inmunoglobulinas biológicas que atraviesan la barrera placentaria durante el embarazo) pueden cursar o dar lugar a cuadros de inmunodeficiencia transitoria^{14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24}. Se recomienda no administrar ninguna vacuna viva en estos lactantes hasta al menos los seis primeros meses de vida (incluyendo vacuna frente a rotavirus).

Una adecuada vacunación de la mujer en la edad fértil con las vacunas recomendadas es la mejor manera de proteger al recién nacido, maximizando el beneficio proporcionado por el paso transplacentario de IgG materna.

B. Inmunodeficiencias primarias (IDP) humorales, celulares y combinadas

Las IDP se clasifican de acuerdo con su gravedad y la parte del SI predominantemente afectada. Dependiendo del sustrato genético de la IDP y del compartimento afectado, las manifestaciones clínicas y su gravedad suelen ser diferentes.

La consecuencia principal de las inmunodeficiencias es el aumento de la susceptibilidad a las infecciones, potencialmente más graves y con mayor riesgo de diseminación que en la población

inmunocompetente. Las infecciones tienden a repetirse, dañando gravemente los órganos, reduciendo la calidad de vida y en muchos casos acortándola¹⁰. Las personas con IDP presentan respuestas a las vacunas menos robustas y de duración más corta, existiendo además el riesgo de que se produzca una infección diseminada cuando se administran vacunas de microorganismos vivos^{1,25}.

- Inmunodeficiencias primarias humores o deficiencias de células B. La producción de anticuerpos está deteriorada debido a defectos moleculares intrínsecos de las células B o a defectos que comprometen la colaboración entre las células B y T²⁶. La inmunidad celular puede estar intacta. Se presentan infecciones persistentes, a menudo graves, del tracto respiratorio superior e inferior por bacterias capsuladas y virus^{27,28}. En la infancia se producen otitis medias recurrentes, sinusitis y neumonía. Lo mismo ocurre con las personas adultas, aunque la otitis media es menos común. Con frecuencia estas personas, tanto en la infancia como en la edad adulta, presentan diarrea crónica²⁹. La deficiencia de anticuerpos está inicialmente enmascarada por la IgG transplacentaria y el lactante no desarrolla hipogammaglobulinemia hasta después del tercer mes de vida^{9,10}.

La agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, la deficiencia selectiva de IgA y otras, pueden no ser identificadas en el período perinatal, ya que las células B pueden estar presentes y el inicio de la enfermedad se retrasa por la presencia de IgG materna y una inmunidad celular intacta.

- Inmunodeficiencias graves de células T. En estas IDP falta la actividad *helper* de los T-CD4 sobre los linfocitos B, dando lugar a las inmunodeficiencias combinadas graves. Los casos más graves se detectan en la infancia temprana por el déficit en la inmunidad celular.

Las IDP celulares dan lugar a infecciones recurrentes por microorganismos intracelulares, como micobacterias, virus (varicela, citomegalovirus), hongos (*Pneumocystis jirovecii*, *Candida*, *Aspergillus spp*) y protozoos (*Toxoplasma*, *Leishmania* y otros). Se produce anergia cutánea y las vacunas de microorganismos vivos atenuados, como por ejemplo varicela, pueden llegar a causar infecciones graves^{8,30,31}. Son frecuentes la diarrea, la malnutrición y retraso del crecimiento.

Las formas más leves de la inmunodeficiencia combinada pueden tener una presentación similar a las inmunodeficiencias humores primarias.

C. Defectos de la inmunidad innata

Ver más adelante, [apartado 1.2.2.4.](#)

D. Defectos del sistema complemento

Aunque el complemento es parte de la inmunidad innata, los defectos de este sistema se presentan aparte por sus peculiaridades diferentes. Ver más adelante, [apartado 1.2.2.5.](#)

1.2.1. Recomendaciones generales de vacunación en las IDP, excluyendo asplenia y déficits del sistema complemento

La indicación o contraindicación de determinadas vacunas dependerá del tipo y grado de la inmunodeficiencia (Tabla 4).

- **Vacunas de microorganismos vivos**

Las vacunas de bacterias y virus vivos atenuados están contraindicadas en IDP graves tanto humorales como combinadas³². Las de bacterias vivas están contraindicadas en los déficits fagocíticos y en otras deficiencias de la inmunidad innata.

En algunas formas menos graves de IDP, humorales o combinadas parciales, pueden administrarse vacunas como la triple vírica (TV) y varicela, siempre teniendo en cuenta que estas personas pueden estar en tratamiento con inmunoglobulinas (TIG) y su efectividad puede ser menor^{8,33,34,35,36}.

Cuando se administran inmunoglobulinas (o productos sanguíneos que las contengan) en los 14 días siguientes a la administración de triple vírica debe administrarse de nuevo la vacuna transcurrido el tiempo recomendado que variará según el producto administrado³⁷. Si se administran TIG o productos sanguíneos en primer lugar, entonces es necesario esperar entre 3 y 11 meses según la dosis administrada, para administrar vacunas vivas^{36,37}. La aparición de reacciones adversas tras la administración de vacunas atenuadas puede ser el primer indicio de la IDP³². En determinadas situaciones la vacunación con TV y varicela conlleva más beneficio que riesgo, por lo que estarían recomendadas³.

Las vacunas se administran a las edades establecidas en el calendario y siempre a criterio facultativo³⁸.

- **Vacunas inactivadas**

Las vacunas inactivadas tienen los mismos riesgos para una persona con IDP que para las personas inmunocompetentes y pueden administrarse en las IDP cuando existe un beneficio posible³, aunque en muchos casos la respuesta humoral sea deficiente o, en los casos más graves (IgG <150 mg/dl), incluso nula^{38,39}.

Las vacunas inactivadas incluidas en el calendario infantil pueden servir para evaluar la capacidad de respuesta humoral de las personas con IDP y la indicación de TIG. Una vez iniciada la TIG no se evaluará la respuesta inmune a las vacunas por la dificultad de diferenciar los anticuerpos propios de los exógenos³⁴.

A continuación se resaltan algunos aspectos a tener en cuenta en la vacunación de estas personas.

- **Neumococo:** vacunación secuencial con la vacuna neumocócica conjugada (VNC) y polisacárida de 23 valencias (VNP23). La VNC13 se puede administrar a partir de las 6 semanas de vida. La VNC10 se puede administrar a partir de las 6 semanas y hasta los 5 años de edad.

La vacuna conjugada se administrará con pauta 3+1 si comienza antes de los 6 meses de vida³⁶. Si se inicia entre 1 y 6 años de edad, se administrarán dos dosis separadas por 8 semanas y a partir de los 6 años se administra una sola dosis de VNC13. A partir de los 2 años de edad se administrará además una dosis de vacuna polisacárida (VNP23), separada 12 meses (mínimo de 8 semanas) de la última dosis de VNC13. Se recomienda una dosis de recuerdo de VNP23 al menos a los 5 años de la primera⁴⁰.

- H. influenzae tipo b (Hib). En personas >5 años se administrará una dosis independientemente de que se haya vacunado con anterioridad⁴¹.
 - Meningococo. La vacuna conjugada frente a meningococo C se administrará siguiendo la pauta del calendario de vacunación³⁶. En mayores de 12 meses de edad que no se hayan vacunado se administra una dosis y otra de recuerdo a los 12 años de edad. Después de esta edad solo se administra una dosis⁴².
 - Gripe. Vacunación anual con vacuna inactivada, especialmente en las IDP humorales, incluso cuando reciben TIG. En menores de 6 meses a 9 años se recomiendan dos dosis, separadas por un intervalo mínimo de 4 semanas, la primera vez que la reciban^{3,43}.
 - Hepatitis B. Se recomienda la pauta completa con tres dosis (0, 1 y 6 meses). Se valorará la realización de serología en función del riesgo⁴⁴.
 - Rabia. utilización como profilaxis post-exposición [descrita anteriormente](#).
 - VPH. Se recomienda la administración cuando corresponde según calendario de vacunación, con pauta de 3 dosis.
- **Vacunación de personas que conviven con otras inmunodeprimidas.**

Las personas inmunocompetentes que conviven con otras que padecen inmunodepresión pueden recibir vacunas inactivadas con total seguridad, recomendándose la vacunación anual frente a gripe con una dosis de vacuna inactivada. Recibirán también las vacunas atenuadas triple vírica y varicela en caso de ser susceptibles⁴⁵.

Si aparece exantema tras la vacunación de varicela se debe evitar el contacto con las personas enfermas para evitar la transmisión del virus hasta que las lesiones tengan costra o el exantema haya desaparecido. Si un inmunocomprometido ha tenido contacto con una persona vacunada que desarrolla exantema postvacunal no precisa gammaglobulina antivaricela porque el riesgo de infección es muy bajo; no obstante, si desarrolla síntomas de varicela puede ser tratado con aciclovir⁴⁵.

Cuando hay antecedentes de un hijo previamente afectado por una IDP deben tomarse medidas de protección antes de un nuevo nacimiento. Las madres deben actualizar su calendario antes del embarazo y durante el mismo deben recibir vacunación frente a gripe y dTpa (ver apartado sobre vacunación en [embarazadas](#)). No se recomienda la vacunación frente a rotavirus en los lactantes en España. En caso de vacunación de los lactantes que conviven con personas inmunodeprimidas, se deben extremar las medidas higiénicas durante 7-10 días y hasta 4 semanas si es contacto de una persona muy inmunodeprimida. Tras el manejo de los pañales del lactante que se ha vacunado se realizará un estricto lavado de manos.

1.2.2. Recomendaciones específicas por tipo de IDP

En las tablas 2 y 4 se resumen las recomendaciones de vacunación para cada tipo de enfermedad, clasificada como figura a continuación.

1.2.2.1. HUMORALES GRAVES

La respuesta inmune humoral se encuentra muy afectada y casi todas las personas con estas patologías deben recibir TIG.⁴¹ Las vacunas inactivadas se pueden administrar antes de la TIG como parte de la valoración de la respuesta inmune, aunque su efectividad puede ser dudosa, sobre todo

cuando depende exclusivamente de la respuesta humoral (por ejemplo, en vacunas de polisacáridos no conjugadas).

La vacuna antigripal inactivada es beneficiosa en pacientes tratados con TIG y pueden estimular la inmunidad celular en cierta medida⁴¹. Las vacunas conjugadas, como la antineumocócica, pueden ser beneficiosas en los casos en que se demuestre alguna respuesta humoral^{38,42,46,47}. Las vacunas vivas están contraindicadas, ya que la gravedad de la disfunción humoral supone riesgo de infección diseminada por el microorganismo contenido en la vacuna³³ (tablas 2 y 4).

En esta categoría figuran las siguientes enfermedades:

- **Agammaglobulinemia.** La susceptibilidad a infecciones se detecta en el primer año de vida y el diagnóstico se hace antes de los 2 años de vida. El tratamiento fundamental es la TIG^{48,49}.
- **Inmunodeficiencia variable común (IDVC).** Es la forma más frecuente de deficiencia grave de anticuerpos en la infancia pero se diagnostica con más frecuencia en la edad adulta joven⁵⁰. El recuento de células B es típicamente normal, pero puede estar disminuido el número de células T-CD4. La respuesta a las vacunaciones es nula o muy escasa^{48,51,52}. La TIG de por vida es el tratamiento fundamental de la IDVC.
- **Síndrome de hiperinmunoglobulinemia IgM (hiper-IgM).** Grupo heterogéneo de enfermedades caracterizadas por niveles incrementados de IgM sérica, asociados con deficiencia de IgG, IgA e IgE^{53,54}. En pacientes con mutaciones en enzimas de activación del cambio de isotipos (AID y UNG) se afecta la función de las células B y sufren una IDP fundamentalmente humoral⁵⁵, desarrollando infecciones bacterianas sinopulmonares recurrentes pero no infecciones oportunistas, que sí aparecen en las formas de síndrome hiper-IgM relacionadas con alteraciones en la molécula CD40 y el ligando de CD40. Debido a la gravedad del déficit de IgG el único tratamiento efectivo es la TIG y la profilaxis antibiótica.

1.2.2.2. HUMORALES PARCIALES

La respuesta de anticuerpos a las vacunas puede estar reducida aunque retienen alguna respuesta protectora, por lo que pueden utilizarse vacunas con microorganismos vivos e inactivados, con pocas excepciones. La respuesta a las vacunas polisacáridas es deficiente, pero las vacunas conjugadas son inmunógenas y deben administrarse⁵⁶.

En esta categoría se engloban las siguientes enfermedades:

- **Deficiencia específica de anticuerpos (DEA).** Se caracteriza por una respuesta humoral deficiente frente a antígenos polisacáridos, con respuestas normales a antígenos proteicos, niveles séricos normales de inmunoglobulinas y concentraciones normales de subclases IgG^{57,58}.
- **Deficiencia de subclases de IgG.** Por fallo en la diferenciación terminal de las células B se produce un déficit relativo de una o más subclases de IgG (IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4), con concentración normal o casi normal de IgG total. Los niveles de subclases de IgG pueden normalizarse en el 30 a 40% a los 6 años de edad, por lo que es necesario monitorizar los niveles de IgG^{59,60}. La TIG se reserva para pacientes con deficiencias graves de IgG2 e IgG4⁶¹.
- **Deficiencia selectiva de IgA.** Se caracteriza por niveles séricos de IgA disminuidos con cifras normales de IgG e IgM, en ausencia de cualquier otro trastorno de inmunodeficiencia. El diagnóstico sólo debe hacerse después de los cuatro años de edad, ya que los niveles de anticuerpos en los menores más pequeños pueden estar por debajo de la normalidad en ausencia de disfunción inmune⁶². Es asintomática en la mayor parte de los casos⁶³.

- **Hipogammaglobulinemia transitoria infantil (HTI).** Síndrome con retraso en el inicio de la síntesis de inmunoglobulinas, que hace que la hipogammaglobulinemia fisiológica infantil se prolongue más de lo esperable. Se define por cifras bajas de IgG, que pueden acompañarse por niveles disminuidos de IgA y/o IgM, con recuento y función de células B normales^{64,65,66}.

1.2.2.3. DEFICIENCIAS DE CÉLULAS T Y COMBINADAS

Engloban múltiples trastornos en los que se producen alteraciones en el desarrollo y función de los linfocitos T. Debido a una deficiente señalización por parte de los linfocitos T-CD4, además de estar comprometida la inmunidad celular dependiente de los linfocitos T, también se altera la función de las células B.

En los **casos graves**, en los que el defecto es completo:

- Están contraindicadas todas las vacunas de microorganismos vivos: fiebre amarilla, rotavirus, TV, varicela y herpes-zóster, BCG y tifoidea oral.
- No se recomiendan las vacunas inactivadas porque, aunque no producen daño, tampoco ofrecen beneficios^{38,41}.

En los **casos menos graves**, en los que los defectos son parciales:

- Las vacunas vivas atenuadas están en general contraindicadas. La TV y varicela están recomendadas únicamente en el síndrome de DiGeorge parcial con un número de linfocitos T-CD4 ≥ 500 células/ml, T-CD8 ≥ 200 células/ml y respuesta normal a mitógenos, porque el beneficio esperado supera el riesgo, pero no se recomienda la vacuna combinada frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela, ya que no ha sido estudiada en personas que padecen inmunodepresión^{35,38,41}. El resto de vacunas con microorganismos vivos están contraindicadas.
- Se recomienda la administración de vacunas inactivadas de calendario, además de la vacuna inactivada frente a gripe anual, frente a meningococo de serogrupo C y frente a neumococo secuencial (VNC+VNP23). La vacuna antirrábica debe utilizarse si está indicada y la antitifoidea puede utilizarse si existe la indicación⁴¹.

En las tablas 2 y 4 se recogen las recomendaciones específicas de las enfermedades que figuran a continuación:

- **Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG).** Comprende un grupo heterogéneo de trastornos ocasionados por deficiencias en el desarrollo y la función de las células T y B (inmunidad celular y humoral)⁶⁷. Se han descrito más de 30 tipos diferentes de IDCG^{68,69}. Todas las personas con esta inmunodeficiencia deben recibir TIG^{70,71}.
- **Síndrome de DiGeorge.** La mayoría de las personas con este síndrome tienen déficits leves en el número de células T y no son clínicamente inmunodeficientes⁷². Aproximadamente el 1% de los casos se comporta como una inmunodeficiencia combinada grave (IDCG).
- **Ataxia telangiectasia (AT).** Los menores homocigotos sufren ataxia cerebelosa progresiva y una deficiencia inmunológica que afecta a la inmunidad celular y humoral en el 70% de los casos. Hay ausencia o marcada reducción de IgA, IgG2 y otras subclases de IgG e incapacidad para producir anticuerpos contra antígenos polisacáridos^{73,74}. Con frecuencia se manifiesta en forma de infecciones recurrentes de senos paranasales y pulmonares⁷⁵.
- **Síndrome de Wiskott-Aldrich (SWA).** Las personas con este síndrome presentan niveles normales de células B e IgG. Las respuestas humorales a los antígenos polisacáridos están disminuidas⁷⁶. Puede haber linfopenia T y defectos en la inmunidad innata que afectan a las células *natural killer* (NK). La frecuencia de infecciones aumenta con la edad, especialmente

infecciones bacterianas sinopulmonares recurrentes por neumococo y *Haemophilus* e infecciones invasivas por bacterias capsuladas⁷⁷.

- **Síndrome de hiperinmunoglobulinemia IgM: ligado al cromosoma X (deficiencia del ligando de CD40) y autosómico recesivo (deficiencia de CD40).** Se caracteriza por déficit de anticuerpos y deterioro de la capacidad de las células T para activar monocitos y células dendríticas. La respuesta específica a antígenos vacunales es deficiente debido a la incapacidad de cambiar isotipos desde IgM a IgG, IgA e IgE⁷⁸. Hay un riesgo elevado de infecciones respiratorias por bacterias capsuladas e infecciones diseminadas por enterovirus. El TIG es fundamental en las personas que padecen este síndrome, junto a la profilaxis antibiótica^{79,80}.

1.2.2.4. DEFECTOS DE LA INMUNIDAD INNATA

El SI innato protege al huésped durante el tiempo que transcurre entre la exposición al microorganismo y la respuesta adaptativa inicial y produce señales estimuladoras esenciales para la activación del SI adaptativo⁸¹. Ciertos defectos del sistema inmune innato pueden dar lugar a IDP combinadas. Los más conocidos son los defectos de la fagocitosis y los déficits del sistema complemento, aunque existen un gran número de deficiencias que comprometen diferentes fases de la activación de los fagocitos y la liberación de citoquinas⁸². Algunas de ellas son la Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)^{83,84,85,86}, el síndrome WHIM (*Warts, Hypogammaglobulinemia, Immunodeficiency, Myelokathexis*)^{87,88}, los síndromes de deficiencia de adhesión leucocitaria I y II^{80,89,90} (defectos de las vías de señalización de los TLR -*Toll-like receptors*-⁹¹: dos tipos fundamentales, 1) el déficit autosómico recesivo de IRAK-4 y 2) las mutaciones de NEMO, Modulador Esencial del Factor Nuclear Kappa B - NF-κB, y de IκBα, Inhibidor del NF-κB⁹²) y la susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias (SMEM)^{93,94,95,96,97}.

Aunque el sistema complemento pertenece a la inmunidad innata, sus alteraciones se exponen por separado dadas sus peculiaridades características (ver apartado [1.2.2.5. Déficits del sistema complemento](#)).

En las tablas 2 y 4 se recogen las vacunas indicadas y contraindicadas en estas enfermedades.

Tabla 2. Resumen vacunas indicadas en IDP (excepto déficit sistema complemento)

	DTPa	VPI	Hib	HB	VPH	Gripe*	Neumococo**	Meningococo	TV/Varicela
Tipo de IDP									
Humorales graves (agammaglobulinemia, inmunodeficiencia variable común, sd hiper-IgM)	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹	Sí ¹	NO
Humorales parciales (deficiencia selectiva de IgA, deficiencia subclases IgG, deficiencias de anticuerpos específicos)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Inmunodeficiencia combinada grave	NO ²	NO ²	Sí ³	NO ²	NO ²	Sí ³	Sí ³	Sí ³	NO
Otras inmunodeficiencias combinadas	Sí ³	Sí ³	Sí	Sí ³	Sí ³	Sí	Sí	Sí	NO ⁴
Defectos congénitos de los fagocitos (enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de adhesión leucocitaria)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí ⁵
Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	NO
Enfermedad de la candidiasis mucocutánea crónica	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	NO
Deficiencias de los receptores "Toll-like"	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	NO
Deficiencias de la vía de la IL12/INF-gamma	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	Sí ³	NO
Síndromes de IDP									
Síndrome Di George completo	NO	NO	Sí	NO	NO	Sí	Sí	Sí	NO
Síndrome Di George parcial	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí ⁶
Ataxia telangiectasia	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	NO
Síndrome de Wiscott-Aldrich	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	NO

¹ Se pueden administrar si está indicado: el sistema inmune puede estar alterado y puede haber una respuesta dudosa si depende únicamente de la respuesta humoral.

² No recomendada: estas vacunas son seguras pero probablemente poco efectivas.

³ Se pueden administrar, aunque la respuesta a esta vacuna podría ser escasa.

⁴ Generalmente contraindicadas. Puede considerarse su administración según el grado de funcionamiento del sistema inmune.

⁵ No recomendado en deficiencia de adhesión leucocitaria y síndrome de Chediak-Higashi.

⁶ Se puede administrar si CD4≥500 céls/microlitro, CD8≥200 céls/microlitro y la respuesta normal de mitógenos de linfocitos T.

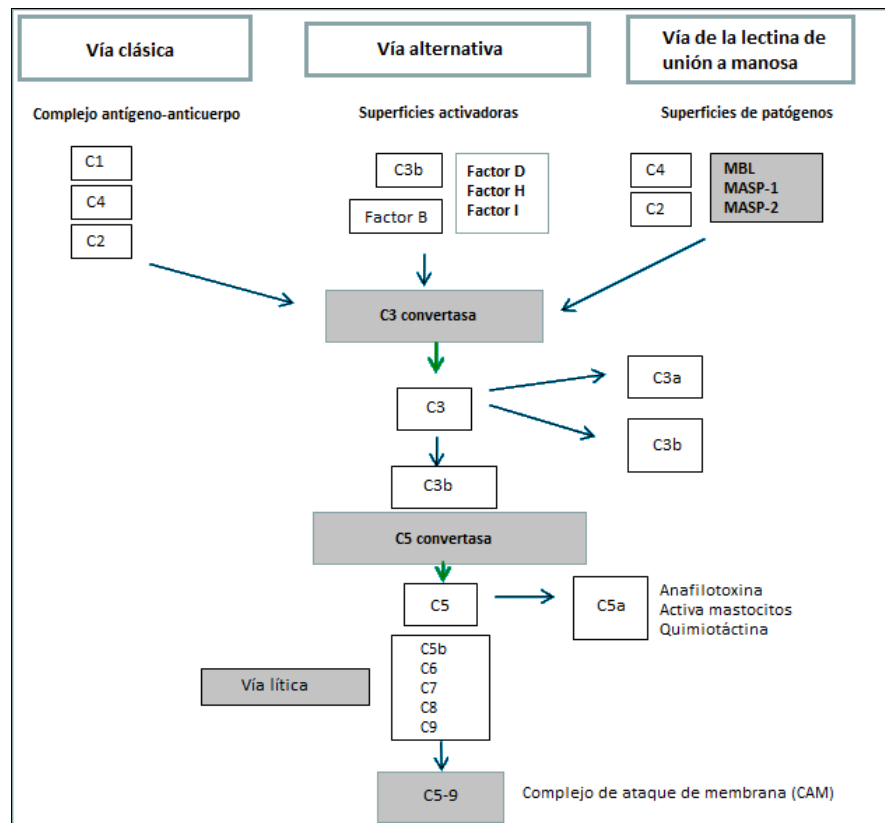
***Vacunas frente a gripe: inactivadas.**

****Vacunas frente a neumococo: 1 dosis de VNC13 seguida de 1 dosis de VNP23 con intervalo recomendado de 12 meses (mínimo 8 semanas) después de VNC13 y una dosis de refuerzo 5 años después.**

Fuente: adaptado de Martire et al 2018⁵

1.2.2.5. DÉFICITS DEL SISTEMA COMPLEMENTO

El sistema complemento es uno de los mecanismos principales mediante los cuales el reconocimiento de los patógenos se convierte en una respuesta efectiva contra la infección⁹⁸. Forma parte de la inmunidad innata y actúa como puente entre ésta y la inmunidad adquirida. Comprende un conjunto de más de 30 proteínas, denominadas componentes (vía clásica) o factores (vía alternativa), presentes en la sangre y fluidos tisulares. Muchas de estas proteínas son proenzimas inactivas (zimógenos) que mediante rotura proteolítica se convierten en enzimas activas que actúan secuencialmente sobre los otros componentes, produciéndose una activación en cascada que conduce a la formación del complejo de ataque de membrana (CAM)^{99,100} (Figura 1).

Figura 1. Sistema complemento, esquema y vías de activación

Fuente: Zaahira Gani. Complement System⁹⁹. Traducción: Jesús Gil (SEI) <http://inmunologia.eu/sistemas-y-procesos/sistema-del-complemento#>

La función principal del complemento es la defensa contra la infección, ya que puede producir directamente la lisis de los microorganismos mediante el CAM y favorecer la fagocitosis mediante la opsonización; los componentes activados producen un incremento de la quimiotaxis hacia el foco inflamatorio y funcionan como anafilotoxinas en el control de la respuesta inflamatoria. También se activa durante las respuestas inmunitarias patológicas que acompañan a las enfermedades autoinmunitarias^{100,101}. El complemento también posee funciones antiinflamatorias y de limpieza de sustancias particuladas, se une a complejos inmunes y células apoptóticas, favoreciendo su eliminación de la circulación evitando el daño tisular^{102,103}. El sistema complemento también interactúa con las proteínas de la coagulación y los sistemas de generación de cinina, entre otros. Diversas proteasas séricas pertenecientes al sistema de la coagulación o proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva, pueden activar el complemento. La producción de bradícina es la responsable de la producción de edema en las personas con angioedema hereditario^{100,104}.

Se han descrito tres vías de activación del sistema complemento que se diferencian en el mecanismo desencadenante de la activación y en sus componentes iniciales, pero todas conducen a la activación del componente C3 que inicia la vía lítica y la formación del CAM. La vía clásica se puede activar por los patógenos o por los complejos antígeno-anticuerpo de IgM o IgG, complementando por tanto la respuesta adaptativa. La vía de las lectinas se cree que es evolutivamente la más primitiva y la primera en reaccionar antes de que se produzca la respuesta inmune adaptativa, es activada por la unión de lectinas de unión a manosa (*mannose-binding lectin* -MBL-) a residuos de manosa en las superficies de patógenos lo que conduce a la activación de C4 y C2, y en consecuencia del resto del sistema. La vía alternativa se activa en respuesta al reconocimiento de patrones moleculares en los microorganismos independientemente de la reacción antígeno-anticuerpo y proporciona un bucle de amplificación para las otras dos vías^{98,99}.

Las deficiencias del complemento comprenden entre el 1 y el 10% de todas las inmunodeficiencias primarias según diversos registros nacionales y supranacionales¹⁰⁵. En España, entre 1993 y 2001 se registraron 2.050 casos de inmunodeficiencias primarias de las cuales el 10% eran deficiencias del sistema complemento¹⁰⁶. El angioedema hereditario, causado por déficit de C1 inhibidor, con una incidencia estimada de 1/10.000 personas es la más frecuente y representa unas tres cuartas partes de los déficits del complemento. Excluyendo angioedema hereditario las deficiencias de C2, C3 y C4 son las más frecuentes¹⁰⁷.

Los déficits de complemento se consideran como una deficiencia primaria⁴⁷ y son los responsables de infecciones bacterianas recurrentes, enfermedades autoinmunes o episodios de angioedema. Las alteraciones pueden afectar a los componentes de la vía clásica o la alternativa, a los componentes terminales y a las proteínas reguladoras del complemento, solubles y unidas a las membranas. De forma general, una alteración de cualquier vía del complemento supone un incremento del riesgo de infección por microorganismos capsulados. Sin embargo, la frecuencia y gravedad de la enfermedad por estos microorganismos dependerá del lugar específico de afectación de la cascada del complemento¹⁰⁸:

- Las deficiencias de C1q, C1r, C1s, C4 y C2 (vía clásica) pueden manifestarse con infecciones recurrentes por neumococo⁴⁷. Algunas enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso, lupus cutáneo o artritis reumatoide pueden asociarse a deficiencias de los componentes tempranos del complemento¹⁰⁹. El angioedema hereditario se debe a una deficiencia de C1 esterasa inhibidor (proteína reguladora)¹⁰⁹.
- La deficiencia de C3 es muy rara y confiere un riesgo muy elevado de infecciones graves por *S. pneumoniae* y predispone también a infecciones por *Neisseria* spp., y en menor grado por Hib. También se asocia con el desarrollo de glomerulonefritis membranoproliferativa^{109,110}.
- El déficit de properdina es un déficit hereditario ligado al cromosoma X que predispone a infecciones fulminantes por *N. meningitidis*, con un riesgo 250 veces más elevado que en la población general¹¹¹.
- Las infecciones por *Neisseria* en menores y adolescentes sugieren deficiencias de los componentes terminales (C5-9) o deficiencias de properdina y factor H (vía alternativa). Las deficiencias de los factores de la vía alternativa B y D (muy rara) también se asocian a infecciones bacterianas graves^{99,109}. El déficit de los componentes terminales del complemento y CAM predispone esencialmente a infecciones por *N. meningitidis*, y de forma más infrecuente por *S. pneumoniae* o Hib¹¹².
- Las personas tratadas con eculizumab presentan una disminución de la activación del complemento terminal y la formación de CAM debido a que produce inhibición de la escisión de C5 en C5a y C5b (ver apartado [1.3.1 tratamiento con inmunosupresores](#)).
- En el déficit de activación de la vía de la lectina no se ha establecido una correlación entre su alteración y el aumento de susceptibilidad a infección bacteriana y no se considera una inmunodeficiencia primaria, aunque se han comunicado infecciones graves sobre todo por *S. pneumoniae*^{109,113,114}.

A pesar de todo lo expuesto anteriormente, el manejo de la vacunación en personas con estas alteraciones se simplifica siendo el mismo en todos los casos (tablas 3 y 4) y similar al de las personas con asplenia anatómica o funcional (tabla 12). Debe hacerse una puntualización sobre las recomendaciones de vacunación en pacientes con angioedema hereditario ya que en estos no se describe un aumento de infecciones por microorganismos capsulados, en cambio, debido a que pueden recibir tratamiento con productos de origen plasmático y a que la gripe puede desencadenar episodios de angioedema, se recomienda la vacunación frente a hepatitis B y gripe¹¹⁵.

De forma general, los sujetos con alteraciones del sistema complemento deben seguir el calendario de vacunación sistemáticas recomendado, no estando contraindicada ninguna vacuna inactivada o

atenuada. Pero debido a particularidades por el riesgo incrementado a ciertas infecciones por microorganismos capsulados que se han comentado anteriormente, existen determinadas vacunaciones que se deben tener en cuenta, ya sea por refuerzo de la vacunación rutinaria, o complementando con mayor número de dosis^{4,47,116,117,118,119}.

- **H. influenzae tipo b (Hib).** Hasta los 12 meses de edad se seguirá la pauta del calendario de vacunación. Si se inicia la pauta después del primer año de edad y hasta los 5 años, se administrarán dos dosis separadas al menos 8 semanas. En mayores de 5 años se recomienda la administración de una dosis independientemente del estado de vacunación previo.
- **Meningococo (MenACWY y MenB).** Se recomienda administrar dos dosis de vacuna tetravalente ACWY con un intervalo de 8 semanas entre ambas dosis y la vacunación frente a serogrupo B (pauta según edad). Se administrará dosis de recuerdo de la vacuna tetravalente ACWY a los 5 años. Se revisará la evidencia disponible sobre la necesidad de administrar dosis de recuerdo posteriores. Se valorará la administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a serogrupo B en función de la evidencia.
- **Neumococo.** Se recomienda la vacunación secuencial con ambas vacunas conjugada y polisacárida (VNC+VNP23), respetando los intervalos mínimos entre dosis y tipo de vacuna.

La pauta de vacunación depende de la edad de la persona y de si se ha vacunado previamente. En menores de 2 años se recomienda VNC13 por ser la que cubre mayor número de serotipos. El número de dosis depende de la edad de inicio: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad⁴⁷; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas). En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 que se repetirá 5 años después..

Los estudios sobre pautas secuenciales VNC13+VNP23 sugieren que los intervalos cortos entre ambas (por ejemplo, 8 semanas) pueden asociarse con un incremento de reactogenicidad local al compararlos con intervalos más amplios y que intervalos iguales o superiores a un año pueden dar lugar a una respuesta inmune mejorada frente a los serotipos de ambas vacunas, al compararlos con respuestas a dosis únicas de cualquiera de ellas¹²⁰. Aunque el intervalo mínimo entre las vacunas VNC13 y VNP23 es de 8 semanas, se recomienda, por lo anteriormente expuesto, un intervalo de 12 meses entre ambas.

En caso de que hubieran recibido previamente VNP23, se administrará una dosis de VNC13 al menos 12 meses más tarde desde la última dosis.

- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual. Complementa la protección a los individuos con déficit de complemento al existir un riesgo mayor de desarrollar una enfermedad invasiva por neumococo cuando estas personas se infectan con el virus de la gripe.

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se ha descrito en [generalidades de vacunación](#)⁷.

Tabla 3. Vacunación en personas con déficit del complemento según edad

Vacuna	Edad	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumococo	2-24 meses	VNC	Según la edad. Pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida. Recibirán 1 dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a partir de los 2 años de edad.	VNP23; 5 años desde la dosis anterior*
	2-6 años	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: 2 dosis de vacuna conjugada (VNC13) separadas 8 semanas y 1 dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a los 12 meses (mínimo 8 semanas) de la última dosis de VNC13	
	>6 años y adultos	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo 12 meses, mínimo 8 semanas)	
MenACWY	2-11 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas. Recuerdo a los 12 meses	A los 5 años**
	12-23 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas.	
	≥2 años de edad	MenACWY-T o MenACWY-CRM ₁₉₇		
MenB	2-5 meses	MenB 4C	3 dosis, intervalo mínimo 4 semanas. Recuerdo a los 12 meses.	Valorar***
	6-11 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo 2º año vida, separado 8 semanas serie primaria.	
	12-23 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo separado 12-23 meses serie primaria.	
	2-10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas	
	>10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 4 semanas	
		MenB fHbp	3 dosis, pauta 0, 2, 6 meses	
Hib	≤12 meses		Vacunación rutinaria según la edad	
	>12 meses ≤5 años		Sin vacunación previa, 2 dosis separadas 8 semanas	
	>5 años y adultos		Una dosis única independientemente de la vacunación anterior	
HB****			3 dosis a los 0, 1, 6 meses	
Gripe	≥6 meses		1 dosis anual	

MenACWY-T: vacuna MenACWY conjugada a toxoide tetánico. **MenACWY-CRM₁₉₇:** vacuna MenACWY conjugada a la proteína CRM₁₉₇ de *C. diphtheriae*. **MenB 4C:** vacuna de 4 componentes frente a meningococo de serogrupo B. **MenB fHbp:** vacuna de proteínas fHbp frente a meningococo de serogrupo B. Ver características de vacunas en anexo 1.

*En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo de 5 años respecto a la dosis anterior de vacuna polisacárida). Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥5 años entre dosis¹²¹

**Se revisará la evidencia disponible sobre la necesidad de administrar dosis de recuerdo posteriores

***Se valorará la administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a serogrupo B en función de la evidencia

****Pacientes con angioedema hereditario

Tabla 4. Vacunación en inmunodeficiencias primarias/congénitas

DEFICIENCIA INMUNE PREDOMINANTE	TIPO ESPECÍFICO DE IDP	VACUNAS		COMENTARIOS
		CONTRAINDICADAS	ESPECIFICAS INDICADAS	
HUMORAL LINFOCITOS B	DEFICIENCIA GRAVE DE ANTICUERPOS <ul style="list-style-type: none"> Agammaglobulinemia ligada al cr.X y AR IDVC Síndrome hiper-IgM 	TODAS LAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS	<ul style="list-style-type: none"> Gripe inactivada Neumococo secuencial 	Beneficio improbable de las vacunas inactivadas debido a uso de TIG
	DEFICIENCIA PARCIAL DE ANTICUERPOS <ul style="list-style-type: none"> DEA; HTI, def. de subclases IgG; def. selectivo IgA 	<ul style="list-style-type: none"> Fiebre Amarilla Tifoidea oral Gripe atenuada BCG Ninguna en HTI 	<ul style="list-style-type: none"> Gripe inactivada Neumococo secuencial Hib (entre 12 y 59 meses de edad) 	Todas las vacunas son probablemente efectivas. La respuesta inmune puede estar atenuada TV y varicela pueden utilizarse
CELULAS Y COMBINADAS	DEFICIENCIA GRAVE IDCG, DiGeorge completo	TODAS LAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS	<ul style="list-style-type: none"> Gripe inactivada Neumococo secuencial Hib (entre 12 y 59 meses de edad) 	Efectividad escasa o nula de las vacunas inactivadas
	DEFICIENCIA PARCIAL DiGeorge parcial; Ataxia-Telangiect; SWA; Hiper-IgM (déf. CD40)	TODAS LAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS (excepto en DiGeorge parcial, que pueden recibir vacunas víricas atenuadas)	<ul style="list-style-type: none"> Gripe inactivada Neumococo secuencial Meningococo Hib (entre 12 y 59 meses de edad) 	Todas las vacunas inactivadas pueden emplearse y ser beneficiosas
INMUNIDAD INNATA	FUNCIÓN FAGOCÍTICA <ul style="list-style-type: none"> EGC Defectos de adhesión leucocitaria Deficiencia de mieloperoxidasa 	BACTERIANAS VIVAS en EGC TODAS LAS VACUNAS DE MICROORGANISMOS VIVOS ATENUADOS en el resto	<ul style="list-style-type: none"> Gripe inactivada Neumococo secuencial 	Las vacunas inactivadas son seguras y probablemente efectivas en la EGC Las vacunas víricas vivas son probablemente seguras y efectivas
	SÍNDROME WHIM	BACTERIANAS VIVAS	<ul style="list-style-type: none"> Gripe inactivada Neumococo secuencial VPH que cubra tipos 6 y 11* 	Eficacia limitada de la vacunación. Pueden usarse las vacunas inactivadas, TV y varicela
	FACTORES COMPLEMENTO	NINGUNA	<ul style="list-style-type: none"> Gripe inactivada Neumococo secuencial Meningococo Hib 	Todas las vacunas son probablemente efectivas

*presentan elevada susceptibilidad a verrugas genitales y cáncer por VPH^{122,123}.

DEA: deficiencia específica de anticuerpos; **IDVC:** inmunodeficiencia variable común; **IDCG:** inmunodeficiencia combinada grave; **SWA:** Síndrome de Wiscott-Aldrich; **EGC:** enfermedad granulomatosa crónica. **HTI:** hipogammaglobulinemia transitoria infantil. **Neumococo secuencial:** vacunación con ambas vacunas conjugada y polisacárida (VNC+VNP23). Ver pauta en texto.

Fuente: adaptada de recomendaciones ACIP^{3,37}

1.3. Deficiencias inmunitarias secundarias

1.3.1. Tratamiento con inmunosupresores

Luis Carlos Urbiztondo Perdices y Eva Borràs López

El uso de fármacos con efecto inmunosupresor tiene una larga historia. La observación de algunos efectos tóxicos del gas mostaza, como leucopenia y aplasia de la médula ósea, hicieron que se plantease el posible uso terapéutico de fármacos con efecto alquilante, dando origen al inicio de la quimioterapia en 1942, cuando una persona con un linfosarcoma avanzado recibió el primer tratamiento experimental con una mostaza nitrogenada (mecloretamina, también llamada clormetina)¹²⁴. En 1949 el premio Nobel Philip Hench descubrió que la cortisona tenía un efecto antiinflamatorio en pacientes con artritis reumatoide. A principios de los años sesenta se comprobó la utilidad de la azatioprina como agente inmunosupresor efectivo para la prevención del rechazo en el trasplante renal. En los años sesenta y setenta se amplió el uso de la ciclofosfamida de la quimioterapia del cáncer al tratamiento de enfermedades inmunitarias y el trasplante. A finales de los setenta y principios de los ochenta hubo dos avances importantes, se desarrolló la tecnología para producir anticuerpos monoclonales para uso terapéutico en humanos y se descubrió el efecto inmunosupresor de la ciclosporina A (inmunosupresor xenobiótico procedente del hongo *Tolypocladium inflatum*). Los años noventa fueron un período clave para el desarrollo de fármacos inmunosupresores debido a una mayor comprensión del desarrollo, activación y proliferación de los linfocitos B y T, y el papel de las citocinas, quimiocinas y complemento¹²⁵.

En las últimas décadas se ha profundizado en la comprensión de los mecanismos de la respuesta inmune, lo que ha conducido a un conocimiento más detallado de los procesos que conducen a la pérdida de la autotolerancia y la destrucción de los propios tejidos en el caso de las enfermedades autoinmunes, el mecanismo efector implicado en el rechazo del aloinjerto en el trasplante, así como los factores desencadenantes de la exacerbación en los trastornos inflamatorios¹²⁶. Así mismo, se ha generalizado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias autoinmunes el uso de fármacos modificadores de enfermedad (FAMEs) sintéticos; los más comunes son el metotrexato, la sulfasalazina, la mesalazina, la hidroxicloroquina y la leflunomida, pero también se incluyen en este grupo las sales de oro, la azatioprina y la ciclosporina, no todos ellos con efecto inmunosupresor.

Más recientemente se han desarrollado numerosos agentes biológicos, también llamados fármacos modificadores de la respuesta biológica o FAMEs biológicos, anticuerpos monoclonales y otras moléculas que se dirigen de forma específica a receptores clave, citoquinas y quimioquinas que regulan la respuesta inmune del huésped. Actúan sobre proteínas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa -TNF- α - (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), interleucinas, IL-1 (anakinra), IL-6 (tocilizumab), IL-12 y IL-23 (ustekinumab)¹²⁷, IL-17 (secukinumab y ixekizumab) o antígenos de membrana uniéndose al CD20 de los linfocitos B (rituximab), inhibiendo la unión de CD28 a CD80 y CD86 (abatacept) o uniéndose a CD52 (alemtuzumab)^{2,128}. Entre las incorporaciones más recientes en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias, destaca el uso de los inhibidores de las cinasas Janus, anti-JAK (baricitinib, tofacitinib, ruxolitinib), en personas que no responden adecuadamente a los FAMEs convencionales y biológicos. Los inhibidores de las cinasas son moléculas de pequeño tamaño que permiten el tratamiento por vía oral o tópica. Las JAK son una familia de tirosín cinasas intracelulares que desempeñan un papel esencial en la señalización de numerosas citosinas, implicadas tanto en la proliferación celular como en la inflamación, por lo que su efecto inmunosupresor es importante^{129,130}. En la tabla 5 se muestra una clasificación de estos fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores.

Es complicado conocer el número de personas que actualmente reciben tratamiento con alguno de estos medicamentos en España. En 2010 se estimaba que al menos 50.000 personas recibían tratamiento con agentes biológicos, pero este número se está incrementando en los últimos años.

Tabla 5. Clasificación de los fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores según su código ATC*

Subgrupo ATC	Código ATC	Fármacos
Subgrupo A07: Antidiarreicos, antiinfecciosos y antiinflamatorios intestinales	A07EC Ácido aminosalicílico y similares	Sulfasalazina, Mesalazina
Subgrupo H02: Corticoides sistémicos	H02AB Glucocorticoides	Dexametasona, Metilprednisona, Prednisona, Prednisolona
Subgrupo L01: Agentes antineoplásicos	L01AA Análogos de las mostazas nitrogenadas	Ciclofosfamida, Clorambucil, Melfalan, Ifosfamida,
	L01AB Alquil sulfonatos	Busulfano
	L01AX Otros agentes alquilantes	Dacarbazina, Temozolomida
	L01BA Análogos del ácido fólico	Metotrexato, Raltitrexed
	L01BB Análogos de la purina	Cladribina, Clofarabina, Fludarabina (fosfato), Mercaptopurina
	L01BC Análogos de la pirimidina	Citarabina, Fluorouracilo, Gemcitabina
	L01CA Alcaloides de la vinca y análogos	Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina
	L01CB Derivados de podofilotoxina	Etopósido
	L01CD Taxanos	Docetaxel, Paclitaxel
	L01CX Otros alcaloides de plantas y productos naturales	Trabectedina
	L01DB Antraciclinas y productos relacionados	Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina, Idarubicina, Mitoxantrona, Pixantrona
	L01DC Otros antibióticos citotóxicos	Bleomicina, Mitomicina
	L01XA Derivados de platino	Carboplatino, Cisplatino, Oxaliplatino
	L01XB Metilhidrazinas	Procarbazina
	L01XC Anticuerpos monoclonales	Ofatumumab, Panitumumab, Rituximab, Trastuzumab, Trastuzumab emtansina, Ipilimumab, Brentuximab vedotina, Obinutuzumab, Ramucirumab, Nivolumab, Pembrolizumab
	L01XE Inhibidores directos de la protein-quinasa	Dasatinib, Erlotinib, Everolimus, Gefitinib, Imatinib, Lapatinib, Nilotinib, Sorafenib, Sunitinib, Temsirolimus, Vandetanib, Vemurafenib, Axitinib, Ruxolitinib, Crizotinib, Bosutinib, Ponatinib, Dabrafenib, Afatinib, Regorafenib, Ibrutinib, Cabozantinib, Nintedanib, Ceritinib, Lapatinib, Lenvatinib, Trametinib
	L01XX Otros agentes antineoplásicos	Alitretinoína, Anagrelida, Celecoxib, Pentostatina, Topotecan, Tretinoína
Subgrupo L04: Inmunosupresores	L04AA Inmunosupresores selectivos	Abatacept, Eculizumab, Inmunoglobulina Anti Timocítica (Conejo), Natalizumab, Sirolimus, Belatacept, Belimumab, Teriflunomida, Vedolizumab, Apremilast, Alemtuzumab, Micofenólato, Leflunomida, Baracitinib, Tofacitinib
	L04AB Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa	Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab, Infliximab
	L04AC Inhibidores de la Interleucina	Anakinra, Basiliximab, Canakinumab, Tocilizumab, Ustekinumab
	L04AD Inhibidores de la Calcineurina	Ciclosporina, Tacrólimus
	L04AX Otros inmunosupresores	Azatioprina, Lenalidomida, Pirfenidona, Pomalidomida

*ATC: acrónimo de *Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*

Fuente: Elaborado a partir del listado de principios activos por grupos ATC (OMS) publicada en la AEMPS¹³¹

Las personas tratadas con fármacos inmunomoduladores como los interferones pueden mejorar la respuesta a las infecciones, aunque también pueden padecer inmunosupresión (especialmente cuando se usan en combinación con otros fármacos inmunosupresores o por la enfermedad subyacente). Los interferones se emplean en el tratamiento de diferentes enfermedades, por ejemplo interferón alfa-2a en leucemia de células pilosas, melanoma maligno, sarcoma de Kaposi, linfoma folicular no Hodgkin; interferón alfa-2b en infección crónica por virus de la hepatitis B o C, sarcoma de Kaposi, melanoma o linfoma folicular no Hodgkin; interferón beta-1a e interferón beta-1b en esclerosis múltiple; interferón gamma-1b para reducir la frecuencia de infecciones graves en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica u osteopetrosis maligna grave.

Pese al progreso realizado, todavía no se ha alcanzado el reto de interferir selectivamente con respuestas inmunes responsables de la autoinmunidad o el rechazo de trasplante, manteniendo al mismo tiempo una respuesta intacta a los agentes infecciosos. Hasta la fecha, tal interferencia selectiva sigue siendo difícil de conseguir, como pone de manifiesto el hecho de que el efecto secundario más frecuente de los fármacos inmunosupresores utilizados actualmente sigue siendo el incremento del riesgo global de infecciones y cáncer¹²⁶.

Se utilizan fármacos con actividad inmunosupresora fundamentalmente para el tratamiento de enfermedades de base autoinmune o inflamatoria (por ejemplo: artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal -enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa-, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, asma, psoriasis, etc.), en pre y post trasplante, enfermedades oncológicas (tumores sólidos y enfermedades hematológicas malignas) y otras enfermedades, como la hemoglobinuria paroxística nocturna. Algunas de estas enfermedades por sí mismas pueden tener un mayor riesgo de sufrir infecciones, algunas prevenibles con vacunación, pero una parte muy importante del riesgo de infección se debe al tratamiento.

No todos los tratamientos utilizados en estas patologías son inmunosupresores, por ejemplo algunas terapias contra el cáncer (tamoxifen, inhibidores de la liberación de gonadotropina) son hormonales y no tienen efectos inmunológicos significativos. Los tratamientos con fármacos modificadores de los síntomas (analgésicos y AINEs) y algunos fármacos modificadores de la enfermedad (auranofina, hidroxiclороquina, sulfasalazina y mesalazina) tampoco se consideran inmunosupresores, aunque algunos de ellos podrían provocar una inmunosupresión de carácter leve^{117,132,133,134}.

Para ciertos fármacos la inmunosupresión se establece en función de la dosis, ya que el tratamiento con estos fármacos no siempre implica inmunosupresión grave. Se debe tener en cuenta la dosis y la vía de administración, por ejemplo, se considera que las personas que reciben metotrexato a dosis de $\leq 0,4$ mg/kg/semana, azatioprina ≤ 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/día, tienen inmunosupresión de bajo nivel^{2,135}.

En el caso de los corticoides, se considera dosis inmunosupresora la recepción diaria de ≥ 20 mg (o ≥ 2 mg/kg/día para las personas que pesen menos de 10 kg) de prednisona (o equivalente) durante ≥ 14 días³. Tras la administración de un "bolo" de corticoides (metilprednisolona intravenosa a dosis de 500 o 1000 mg una vez al día durante uno a tres días, seguido de dosis habituales de corticoides) se recomienda no administrar vacunas vivas durante los tres meses siguientes³. No se consideran como dosis inmunosupresora los siguientes³:

- tratamiento de corta duración (menos de 14 días)
- dosis baja o moderada (<20 mg de prednisona o equivalente por día)
- tratamiento con dosis fisiológicas de mantenimiento (terapia de sustitución)
- tratamiento por vía tópica, inhalada o intraarticular

Aunque muchas personas son inmunocompetentes, durante el curso de su enfermedad presentarán periodos de inmunosupresión variable, fundamentalmente a consecuencia de su

tratamiento. El grado de inmunosupresión dependerá del tipo de fármaco utilizado, así como la dosis y duración del tratamiento y, finalmente, de la variabilidad interindividual. Un factor importante es la utilización de combinaciones de fármacos inmunosupresores, que puede potenciar la intensidad y duración de su efecto inmunosupresor comparado con el producido por los mismos fármacos usados en monoterapia..

A efectos prácticos, desde el punto de vista de la vacunación, se considera que los pacientes sometidos a tratamiento con terapias biológicas y/o a dosis altas de corticoides o a otros fármacos inmunosupresores tienen un nivel alto de inmunosupresión³. Por este motivo deben establecerse unas recomendaciones de vacunación que tengan en cuenta el riesgo de contraer enfermedades inmunoprevenibles, así como la efectividad y las posibles contraindicaciones de las vacunas.

Pese a la gran variedad de fármacos inmunosupresores disponibles (tabla 5) y sus diferentes mecanismos de acción, las recomendaciones de vacunación son relativamente homogéneas para diversos grupos de pacientes. Las diferencias principales se refieren a los intervalos temporales que se deben respetar entre el tratamiento y el uso de vacunas, especialmente de las atenuadas.

Tienen unas peculiaridades específicas las personas tratadas con fármacos que afectan al sistema complemento (eculizumab), ya que conservan bien el resto de componentes inmunitarios y no tienen contraindicadas las vacunas atenuadas, pero en cambio tienen indicaciones de vacunación específicas dada su mayor susceptibilidad a ciertas infecciones como las producidas por bacterias capsuladas.

Recomendaciones de vacunación

En una revisión sistemática reciente de las recomendaciones de vacunación en inmunodepresión emitidas por diferentes autoridades sanitarias y asociaciones de profesionales se observa una amplia heterogeneidad⁴². Las vacunaciones frente a la gripe y la enfermedad neumocócica son las únicas recomendadas de forma general en personas con inmunodeficiencias. El resto de vacunas inactivadas pueden ser utilizadas, aunque solo se recomiendan en personas inmunodeprimidas de alto riesgo.

La vacunación debe realizarse, si es posible, antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor, aunque no está justificado retrasar el inicio del tratamiento para vacunar si este es imprescindible³.

Las **vacunas atenuadas** están contraindicadas en las personas que reciben tratamiento inmunosupresor o fármacos biológicos que conllevan inmunosupresión grave. Si el inicio del tratamiento inmunosupresor no es urgente, es conveniente asegurar la inmunidad contra el sarampión, la rubeola, la parotiditis y la varicela antes del tratamiento. Para ello se revisarán los antecedentes de enfermedad y de vacunación y, si se considera necesario, se realizarán marcadores serológicos (tabla 6). Las vacunas atenuadas no se administrarán durante las 4 semanas previas al inicio del tratamiento y hay que respetar un período de tiempo variable una vez finalizado el tratamiento para poder vacunar (tabla 7). El intervalo mínimo recomendado entre la administración de corticoides a dosis inmunosupresoras y la administración de vacunas vivas es normalmente de 4 semanas², pero llega a 3 meses tras un bolo¹³⁶. Para el resto de los inmunosupresores se ha recomendado, en general, un intervalo mínimo de 3 meses entre la finalización del tratamiento y la administración de vacunas atenuadas. Este intervalo se basa principalmente en la utilización de FAMES convencionales. Sin embargo, la generalización en el uso de agentes biológicos ha hecho necesaria una actitud más prudente en el establecimiento de estos intervalos por motivos de seguridad, ya que la inmunosupresión que producen determinados tratamientos se prolonga más allá del momento de finalización de los mismos. Diversas guías de vacunación de países de nuestro entorno^{2,4,118,165} tienen en cuenta este hecho y recomiendan intervalos de al menos 3 meses, incluso 6 meses, después del tratamiento con anticuerpos anti-TNF (adalimumab, certolizumab pegolino, infliximab), anticuerpos contra interleucinas (ustekinumab) y

de hasta 12 meses para los anticuerpos contra receptores de los linfocitos B (rituximab); para este último se aconseja incluso realizar un recuento previo de células B antes de vacunar^{4,47,50,117,136} (tablas 8 y 9).

Las **vacunas inactivadas** no están contraindicadas, pero se recomienda vacunar dos semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor para obtener una respuesta óptima³ (tablas 7 y 9). En caso de vacunación durante el periodo de terapia inmunosupresora, se recomienda valorar la necesidad de volver a administrar las vacunas que se administraron durante este periodo si la persona sigue en una situación de alto riesgo de infección. Para garantizar una respuesta adecuada, la administración se realizará a los 3 meses de terminar el tratamiento. A diferencia de las vacunas atenuadas, la utilización de vacunas inactivadas no plantea problemas de seguridad, pero la efectividad puede verse seriamente comprometida. Por este motivo, el intervalo entre la suspensión del tratamiento y la vacunación se debe adaptar en función del fármaco utilizado. Algunos estudios defienden que es conveniente emplear intervalos iguales a los recomendados para las vacunas atenuadas para lograr una buena respuesta¹³⁷.

En todo caso, la decisión de vacunar debe tener en cuenta los riesgos y los beneficios existentes: la posibilidad de contraer la enfermedad o evitarla con la vacunación y la efectividad y la seguridad de la vacuna. El personal sanitario que atiende a las personas que padecen inmunodepresión debe tomar la decisión realizando una valoración individualizada para determinar si la vacunación es adecuada³. Diversas circunstancias pueden hacer aconsejable vacunar con intervalos inferiores a los generalmente recomendados, por ejemplo en viajes con riesgo de contraer enfermedades inmunoprevenibles o en personas en tratamiento prolongado con inmunosupresores a los que se considera necesario vacunar por circunstancias epidemiológicas. En ocasiones es posible interrumpir temporalmente el tratamiento creando ventanas terapéuticas en las que vacunar. En todos estos casos se proponen intervalos de tiempo inferiores a los habituales con un nivel de seguridad aceptable¹³⁶ (tablas 8 y 9). Se debe advertir que en muchos casos no se dispone de evidencia suficiente sobre los intervalos entre el cese del tratamiento inmunosupresor y la vacunación y que las recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en las propiedades farmacológicas de los diferentes inmunosupresores, tiempo de semivida de eliminación y efecto residual sobre el sistema inmune¹³⁷.

Aunque no hay más riesgo de padecer infección por VHB por el hecho de recibir tratamiento inmunosupresor, el pronóstico de la infección es peor que en población general, por lo que se recomienda la vacunación frente a hepatitis B de los susceptibles si hay riesgo elevado de exposición (sexual, PID, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH, trabajador sanitario con riesgo ocupacional o TOS/TPH)^{138,139,140,141}. Antes de iniciar el tratamiento se debe conocer la situación serológica frente a la infección (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs)^{142,143} y tras la vacunación, y siempre que persista la situación de riesgo, es necesario realizar vigilancia serológica de marcadores (generalmente anual)¹⁴⁴. En caso de que la persona ya haya iniciado el tratamiento inmunosupresor se pueden utilizar vacunas más inmunógenas (de alta carga antigénica o con adyuvantes más potentes) aunque estén fuera de las indicaciones de las fichas técnicas, ya que consiguen tasas de seroconversión más altas. En las personas con antecedentes de infección por el VHB, la terapia inmunosupresora puede reactivar la replicación vírica, por este motivo se debe realizar evaluación mediante serología (anti-HBc y AgHBs) y cuantificación del ADN vírico para realizar tratamiento si es necesario¹⁴⁵.

De manera específica, las personas en tratamiento con fármacos anti-JAK presentan reactivación del virus herpes, teniendo mayor frecuencia de herpes zoster que las tratadas con otros FAMES¹⁴⁶ o que la población general, por lo que se recomienda la utilización de la vacuna HZ/su en cuanto esté disponible en España. A medida que se vaya disponiendo de información se determinará la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación.

Aunque la aparición de hepatotoxicidad es infrecuente con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores (más frecuentes con azatioprina y metotrexato)¹⁴⁷, se valorará la vacunación frente a hepatitis A y hepatitis B en función del tiempo previsto de tratamiento y de la aparición de signos de disfunción hepática

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se describe en el apartado [1.1. Introducción y generalidades de vacunación en inmunodeficiencias](#)⁷.

Tabla 6. Realización de estudio serológico (si no se aporta documentación de vacunación previa) antes de tratamiento con inmunosupresores y actuación

Enfermedad prevenible	Marcador/es	Resultado	Actuación
Sarampión*	IgG	Positiva	Ninguna
		Negativa	Administrar 1 dosis de TV al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento (o 2 dosis separadas por cuatro semanas si se dispone de tiempo suficiente).
Varicela	IgG	Positiva	Ninguna
		Negativa	Administrar 1 dosis de VVZ al menos 4 semanas antes de comenzar el tratamiento (o 2 dosis separadas por cuatro semanas si se dispone de tiempo suficiente).
Hepatitis B	AgHBs, anti-HBs, anti-HBc	Negativos	Si hay riesgo de exposición** se administrará pauta completa de 3 dosis de HB (0, 1 y 6 meses), o dosis de recuerdo en función de las dosis recibidas previamente.

TV: vacuna triple vírica; VVZ: vacuna frente a varicela

*no se recomienda de manera general la realización de serología de rubeola y parotiditis por problemas de sensibilidad de las técnicas y su interpretación

**vacunación frente a hepatitis B de los susceptibles si hay riesgo elevado de exposición (sexual, personas que se inyectan drogas, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH o VHC, hepatopatías crónicas, TOS/TPH, recepción de hemoderivados o personal sanitario con riesgo ocupacional)

Tabla 7. Intervalos recomendados entre vacunación y tratamiento con inmunosupresores*

Tipo de inmunosupresor	Tipo de vacuna	Momento de la vacunación respecto al tratamiento		
		Antes de inicio del tratamiento	Durante el tratamiento ¹	Finalizado el tratamiento
Corticoides a dosis inmunosupresoras ²	Atenuada	4 semanas	Contraindicadas	4 semanas (3 meses en caso de bolo)
	Inactivada	2 semanas	No existe contraindicación ³	Ningún intervalo ³
Otros inmunosupresores	Atenuada	4 semanas	Contraindicadas	3 meses mínimo
	Inactivada	2 semanas	No existe contraindicación ³	Ningún intervalo ³

¹ Las vacunas atenuadas están contraindicadas, pero si se considera necesario y es factible, pueden abrirse ventanas terapéuticas para vacunar.

² Para los corticoides, se considera dosis inmunosupresora la recepción diaria de ≥ 20 mg (o >2 mg/kg/día en pacientes que pesen menos de 10 kg) de prednisona (o equivalente) durante ≥ 14 días.

³ Las personas vacunadas dentro de un período de 14 días antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor o mientras reciben terapia inmunosupresora, deben considerarse no vacunadas y deberán vacunarse al menos 3 meses después de suspender el tratamiento si se ha restaurado la competencia inmune³⁷.

*El desarrollo de una respuesta inmune robusta puede requerir más tiempo que estos intervalos, particularmente si se trata de una vacunación primaria. Se considera que las personas que reciben metotrexato a dosis de $\leq 0,4$ mg/kg/semana, azatioprina ≤ 3 mg/kg/día, o 6-mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/día, tienen inmunosupresión de bajo nivel, como en el caso de los tratamientos con corticoides a dosis no inmunosupresoras, en donde no es necesario aplicar estos intervalos.

Tabla 8. Intervalos para administrar vacunas atenuadas en personas con terapia con corticoides y fármacos inmunomoduladores*

Tratamiento		Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento
Glucocorticoides	Dosis ≥ 20 mg/día de prednisona o equivalente ≥ 2 semanas	4 semanas	4 semanas
	Bolo	3 meses	4 semanas
FAMES convencionales	Metrotexate, azatioprina, 6-mercaptopurina	0 ^a a 3 meses	4 semanas
	Hidroxicloroquina, sulfasalazina y mesalazina (por vía oral)	4 semanas	2 semanas
	Otros (tacrolimus, micofenolato, ciclofosfamida y ciclosporina A)	3 meses	4 semanas
	Leflunomida	2 años ^b	4 semanas

^a Se considera que las personas que reciben metotrexato a dosis de $\leq 0,4$ mg/kg/semana, azatioprina ≤ 3 mg/kg/día, o 6-mercaptopurina $\leq 1,5$ mg/kg/día, tienen inmunosupresión de bajo nivel, como en el caso de los tratamientos con corticoides a dosis no inmunosupresoras, no es necesario aplicar estos intervalos^{37,132,144,148}.

^b Debido a la larga semivida de la leflunomida, debe garantizarse un intervalo sin tratamiento de 2 años antes de la vacunación¹¹⁷

*La administración de vacunas inactivadas no necesita interrupción de tratamiento

Tabla 9. Intervalos mínimos de interrupción del tratamiento para poder administrar vacunas en personas con terapia con agentes biológicos y para reanudar el tratamiento*

Agente biológico		Vacunas atenuadas		Vacunas inactivadas	
		Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento	Desde la interrupción del tratamiento a la vacunación	Desde la vacunación al reinicio del tratamiento
Antagonistas TNF α	Etanercept	4 a 12 semanas	4 semanas	No es necesaria interrupción (la vacunación no está contraindicada, pero puede no ser eficaz)	No hay intervalo mínimo en el que esté contraindicada la vacunación, pero puede no ser eficaz
	Adalimumab	12 semanas	4 semanas		
	Golimumab	12 semanas	4 semanas		
	Certolizumab	12 semanas	4 semanas		
	Infliximab	12 semanas	4 semanas		
Inhibe unión CD28 a CD80/CD86	Abatacept	12 semanas	4 semanas		
Bloquea receptores IL6	Tocilizumab	12 semanas	4 semanas		
Anti-IL12/23	Ustekinumab	15 semanas	4 semanas		
Anti-IL-1	Anakinra	12 semanas	4 semanas		
	Canakinumab	12 semanas	4 semanas		
Anti-CD20	Rituximab	12 meses	4 semanas	6 meses ^a	4 semanas
Anti-BLyS	Belimumab	12 semanas	4 semanas	4 semanas ^a	4 semanas
Anti-CD52	Alemtuzumab	12 meses	6 semanas	6 meses	4 semanas

*No se dispone de evidencia suficiente sobre los intervalos entre el cese del tratamiento inmunosupresor y la vacunación. Las recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en las propiedades farmacológicas de los diferentes inmunosupresores, tiempo de semivida de eliminación y efecto residual sobre el sistema inmune^{132,136}

^a La vacunación se puede realizar dentro de los 6 meses posteriores a rituximab, pero en esta situación es alto el riesgo de una respuesta insuficiente a la vacuna

Además de las vacunas inactivadas de uso sistemático, las **vacunas específicas especialmente indicadas** en estas personas son la vacunación secuencial frente a neumococo (VNC+VNP23) y la vacuna antigripal inactivada⁵⁰. Se vacunará con pauta 3+1 de VNC si se comienza antes de los 6 meses de vida en neonatos con tratamiento con corticoides y en aquellos cuya madre recibió tratamiento inmunosupresor durante el embarazo. Además, se administrará vacunación frente a hepatitis A y hepatitis B si la persona tiene alto riesgo de exposición o signos de hepatotoxicidad (tabla 10).

En las personas en tratamiento inmunosupresor expuestas a enfermedades inmunoprevenibles, en caso de que no se pueda garantizar la protección, se debe considerar la aplicación de inmunoprofilaxis pasiva o quimioprofilaxis después de un contacto con una persona con infección activa³.

En general, en las personas adultas correctamente vacunadas o con serología positiva antes del tratamiento, se podría plantear una serología específica en casos excepcionales (brotes, contacto con casos). El trasplante de progenitores hematopoyéticos sería una excepción, ya que las personas deben vacunarse de nuevo³⁷. Antes de iniciar el tratamiento conviene conocer la susceptibilidad frente a sarampión y varicela, así como frente a hepatitis B si la persona presenta riesgo (tabla 6). Por ello, en caso de no aportar documentación de vacunación previa, sería válida la serología negativa para proceder a vacunar si la situación clínica lo permite. Si por cualquier circunstancia se vacunaran durante los tratamientos, se podría valorar repetir la vacunación³⁷.

Tabla 10. Vacunación en personas con tratamiento inmunosupresor en función de la edad

Vacuna	Edad	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumococo	2-24 meses	VNC	Según la edad. Pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida. Recibirán 1 dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a partir de los 2 años de edad	VNP23; 5 años desde la dosis anterior*
	2-6 años	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: 2 dosis de vacuna conjugada (VNC13) separadas 8 semanas y una dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a los 12 meses (mínimo 8 semanas) de la última dosis de VNC13	
	>6 años y adultos	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo recomendado 12 meses, mínimo 8 semanas)	
Gripe	≥6 meses	Inactivada	1 dosis anual	
Hepatitis A	≥12 meses	HA	Si riesgo** y hepatotoxicidad 2 dosis, pauta 0, 6 meses	
Hepatitis B	≥0 meses	HB	Si riesgo*** y hepatotoxicidad 3 dosis, pauta 0, 1, 6 meses	

*En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo respecto a la anterior dosis de vacuna polisacárida: 5 años). Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥5 años entre dosis¹²¹

**vacunación si hay riesgo elevado de exposición (sexual, personas que se inyectan drogas, hepatopatía crónica, TOS/TPH, riesgo ocupacional)

***vacunación si hay riesgo elevado de exposición (sexual, personas que se inyectan drogas, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH o VHC, hepatopatía crónica, TOS/TPH, personas que reciben de hemoderivados o personal sanitario con riesgo ocupacional)

Personas en tratamiento con eculizumab

El eculizumab (Soliris®) es un anticuerpo monoclonal contra el factor C5 del sistema complemento, por lo que inhibe la activación de la cascada terminal del complemento. Está indicado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna, en el síndrome hemolítico urémico atípico y en miastenia gravis generalizada refractaria en personas con anticuerpos positivos frente a receptores de acetilcolina (AChR).

Se recomienda que las personas candidatas a recibir este tratamiento se vacunen frente a meningococo (MenACYW y MenB), a pesar de la reducida respuesta inmune¹⁴⁹, neumococo (pauta secuencial VNC+VNP23) y Hib, al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento. También está indicada la vacunación anual frente a la gripe (tabla 11). Las recomendaciones de vacunación son similares a las realizadas en personas con asplenia o con déficits del sistema complemento³⁷ (ver apartado vacunación en pacientes con [asplenia anatómica o funcional](#)).

Las personas en tratamiento con eculizumab tienen un riesgo elevado de padecer enfermedad meningocócica incluso aunque se hayan vacunado^{150,151,152}, por este motivo se ha planteado que, además de la vacunación, deben realizar quimioprofilaxis durante el tratamiento y, sobre todo, estar alerta para iniciar rápidamente la antibioticoterapia en caso de aparición de algún síntoma compatible con la enfermedad meningocócica^{153,154,155}. No se dispone de información sobre la necesidad de dosis de recuerdo frente a MenB en personas con eculizumab.

Tabla 11. Vacunación en personas tratadas con eculizumab según edad

Vacuna	Edad	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumococo	2-24 meses	VNC	Según la edad. Pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida. Recibirán 1 dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a partir de los 2 años de edad	VNP23; 5 años desde la dosis anterior*
	2-6 años	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: 2 dosis de vacuna conjugada (VNC13) separadas 8 semanas y una dosis de vacuna polisacarida (VNP23) a los 12 meses (mínimo 8 semanas) de la última dosis de VNC13	
	>6 años y adultos	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo recomendado 12 meses, mínimo 8 semanas)	
MenACWY	2-11 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas. Recuerdo a los 12 meses	A los 5 años**
	12-23 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas.	
	A partir de los 2 años de edad	MenACWY-T o MenACWY-CRM ₁₉₇		
MenB	2-5 meses	MenB 4C	3 dosis, intervalo mínimo 4 semanas. Recuerdo a los 12-15 meses.	Valorar***
	6-11 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo 2º año vida, separado al menos ocho semanas de la serie primaria.	
	12-23 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo separado 12-23 meses serie primaria.	
	2-10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas	
	>10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 4 semanas	
		MenB fHbp	3 dosis, pauta 0, 2, 6 meses	
Hib	<5 años		Vacunación rutinaria según la edad. Si la patología sobreviene 12 meses después de completada la vacunación, recibirá una dosis adicional	
	>5 años y adultos		1 dosis única independientemente de la vacunación anterior	
Gripe	≥6 meses		1 dosis anual	

*En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo respecto a la anterior dosis de vacuna polisacárida: 5 años) Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥5 años entre dosis¹²¹

**Se revisará la evidencia disponible sobre la necesidad de administrar dosis de recuerdo posteriores

***Se valorará la administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a serogrupo B en función de la evidencia

1.3.2. Asplenia anatómica o funcional

Jaime Jesús Pérez Martín y José Antonio Navarro Alonso

En un análisis de la base de datos de hospitalización CMBD del periodo 2006-2015, se observa que en España se realizan un promedio anual de 65 esplenectomías parciales y 2.800 esplenectomías totales en el SNS. Además hay una notificación creciente de intervenciones realizadas fuera del SNS de alrededor de 200 esplenectomías totales anuales en los últimos 5 años (2011-2015).

Las personas con asplenia o hipoesplenia presentan una ausencia (total o parcial) del bazo o un deterioro funcional del mismo. Esto puede ser debido a una ausencia congénita, una esplenectomía quirúrgica (total o parcial) o por la presencia de patologías que implican una función esplénica pobre o inexistente. Muchas patologías pueden producir una hipoesplenia funcional (celiaquía no controlada en personas adultas, enfermedades hematológicas e inmunológicas, paludismo, sarcoidosis, etc)^{118,156,157}; sin embargo, este capítulo se refiere únicamente al grupo compuesto por las personas asplénicas o con disfunción esplénica grave (anemia de células falciformes) como se definió por la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones en el documento “Recomendaciones de utilización de la vacunas frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B”¹⁵⁸.

El bazo juega un papel fundamental en el aclaramiento sanguíneo de bacterias capsuladas; por ello, su extirpación quirúrgica o su deterioro funcional incrementa el riesgo de padecimiento de infección grave por algunos microorganismos entéricos gramnegativos y bacterias capsuladas, especialmente *S. pneumoniae* (neumococo) que puede representar el 50% de las infecciones³, *H. influenzae* tipo b (Hib) y *N. meningitidis* (meningococo)¹⁵⁹. El riesgo es mayor en esplenectomizados por causa médica que en los de causa traumatológica, multiplicándose por 50 el riesgo de muerte por sepsis en una esplenectomía traumatológica, mientras que en las de causa hematológica llegaría a multiplicarse el riesgo por 350⁵⁰.

El cuadro más característico en las personas esplenectomizadas es la sepsis fulminante del esplenectomizado, que puede presentar una alta letalidad (del 50 al 70% durante las primeras 48 horas)^{158,160}. El riesgo de presentar este cuadro se estima entre 0,18-0,89/100 personas por año^{161,162} y su letalidad es hasta 600 veces mayor que la observada en población general¹⁶³; el riesgo acumulado de presentar este cuadro a lo largo de la vida puede ser del 5%³. El riesgo es máximo durante los dos primeros años tras la esplenectomía pero permanece de por vida^{156,158,164}. El riesgo de otras infecciones (meningitis, sepsis o neumonía que requiere hospitalización) también está incrementado, con una incidencia de hasta 7,16/100 personas por año¹⁶¹.

Es importante que las personas en esta situación sean informadas del riesgo aumentado de infección grave bacteriana que presentan incluso a pesar de haber sido correctamente vacunadas¹⁶⁵.

Recomendaciones de vacunación en personas con asplenia

La vacunación de las personas asplénicas se contempló en el documento de “Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004”¹⁶⁶, así como en el documento de “Recomendaciones de utilización de la vacunas frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B”¹⁵⁸ y en “Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo”¹⁶⁷.

En aquellas patologías en que la esplenectomía se acompaña de radio o quimioterapia, se administrarán las vacunas recomendadas 2 semanas antes del comienzo o 3 meses después de la finalización del mismo. Las dosis administradas durante la quimioterapia no se consideran efectivas¹⁵⁷. Si se prevé que la quimioterapia pueda ser de larga duración se podría valorar el inicio de la vacunación a pesar de que la respuesta pueda ser menor. En ese caso, deberá vacunarse de nuevo una vez finalizada la quimioterapia.

En caso de esplenectomía programada las vacunas se deben administrar al menos 2 semanas antes de la misma. En caso de esplenectomía urgente se vacunará como mínimo 2 semanas después de la misma, siempre que se prevea que la persona va a volver a consulta. En caso contrario se vacunará al alta¹⁶⁸.

Las vacunas se pueden administrar simultáneamente¹⁶⁴.

Todas las guías y documentos revisados coinciden^{3,50,118,156,165,169} respecto a las vacunas recomendadas, con pequeñas diferencias en cuanto a la pauta de vacunación y el preparado a utilizar. Las vacunas específicamente recomendadas en este grupo de personas son la vacuna frente al neumococo, Hib, meningococo y gripe (tabla 12).

- **Neumococo:** Se recomienda la vacunación frente a neumococo con pauta secuencial de vacuna conjugada y polisacárida (VNC+VNP23). Se ha comprobado que ambas vacunas son inmunógenas en estas personas y que la pauta secuencial puede aumentar los títulos de anticuerpos frente a los serotipos vacunales^{3,50}. Respecto a las vacunas conjugadas se preferirá el uso de vacunas de amplio espectro. Se recomienda la vacunación secuencial con ambas vacunas conjugada y polisacárida (VNC+VNP23), respetando los intervalos mínimos entre dosis y tipo de vacuna.

La pauta de vacunación depende de la edad de la persona y de si se ha vacunado previamente⁴⁶: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas) –ver [explicación intervalo](#) 12 meses-. En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 que se repetirá 5 años después.

En caso de que hubieran recibido previamente VNP23, se administrará una dosis de VNC13 al menos 12 meses más tarde desde la última dosis..

- **Meningococo:** Se recomienda la vacunación antimeningocócica conjugada tetravalente (MenACWY) y la vacuna antimeningocócica B (MenB)⁵⁰. Los casos de EMI en España están causados fundamentalmente por el serogrupo B, seguidos por los serogrupos C, Y y W con 22, 11 y 9 casos respectivamente durante la temporada 2016-2017 (datos provisionales)¹⁷⁰, lo que justifica el uso de vacuna MenACWY para estas personas que presentan mayor riesgo de EMI. La primovacunación con dos dosis se fundamenta en la menor respuesta observada tras la vacunación con vacuna conjugada frente al serogrupo C (20% no alcanzaron títulos protectores con una dosis), siendo parcialmente resuelta tras la administración de una segunda dosis (sólo 7% no alcanzaron títulos protectores tras la administración de la segunda dosis)¹⁷¹. Se recomienda la administración de una dosis de recuerdo a los 5 años con la vacuna MenACWY³.
- **H. influenzae tipo b:** Se recomienda la administración de una dosis única de vacuna frente al Hib independientemente de la vacunación previa.
- **Gripe:** Se recomienda la vacunación anual. Se ha asociado la vacunación de personas con asplenia con una reducción del 54% del riesgo de muerte¹⁵⁷.

El resto de las vacunas debe administrarse siguiendo el calendario de vacunación vigente. La asplenia por sí misma no contraindica ninguna vacunación¹⁵⁷.

Se recomienda la vacunación anual frente a la gripe en los contactos de estas personas.

Tabla 12. Pautas recomendadas de vacunación en personas con asplenia anatómica o con disfunción esplénica grave en función de la edad^{47,168,167,169}

Vacuna	Edad	Vacuna recomendada	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumococo	2- 24 meses	VNC	Según la edad. Pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida. Recibirán 1 dosis de vacuna polisacárida (VNP23) a partir de los 2 años de edad	VNP23; 5 años desde la dosis anterior*
	2- 6 años	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: 2 dosis de vacuna conjugada (VNC13) separadas 8 semanas y 1 dosis de vacuna polisacárida (VNP23) a los 12 meses (mínimo 8 semanas) tras última dosis de VNC13	
	>6 años y adultos	VNC13 y VNP23	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo 12 meses, mínimo 8 semanas)	
MenACWY	2-11 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas. Recuerdo a los 12-15 meses	A los 5 años**
	12-23 meses	MenACWY-T	2 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas.	
	A partir de los 2 años de edad	MenACWY-T o MenACWY-CRM ₁₉₇		
MenB	2-5 meses	MenB 4C	3 dosis, intervalo mínimo 4 semanas. Recuerdo a los 12-15 meses.	Valorar***
	6-11 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo 2º año vida, separado al menos 8 semanas serie primaria.	
	12-23 meses	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas. Recuerdo separado al menos 12-23 meses serie primaria.	
	2-10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 8 semanas	
	>10 años	MenB 4C	2 dosis, intervalo mínimo 4 semanas	
		MenB fHbp	3 dosis, pauta 0, 2, 6 meses	
Hib	<5 años		Vacunación rutinaria según la edad. Si la patología sobreviene 12 meses después de completada la vacunación, recibirá una dosis adicional	
	>5 años y adultos		Una dosis única independientemente de la vacunación anterior	
Gripe	≥6 meses		1 dosis anual	

MenACWY-T: vacuna MenACWY conjugada a toxoide tetánico. **MenACWY-CRM₁₉₇:** vacuna MenACWY conjugada a la proteína CRM₁₉₇ de *C. diphtheriae*. **MenB 4C:** vacuna de 4 componentes frente a meningococo de serogrupo B. **MenB fHbp:** vacuna de proteínas fHbp frente a meningococo de serogrupo B. Ver características de vacunas en anexo 1.

*En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo de 5 años respecto a la dosis anterior de vacuna polisacárida). Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥5 años entre dosis

**Se revisará la evidencia disponible sobre la necesidad de administrar dosis de recuerdo posteriores

*** Se valorará la administración de dosis de recuerdo de vacuna frente a serogrupo B en función de la evidencia

1.3.3. Trasplante de órgano sólido (TOS)

Jaime Jesús Pérez Martín y José Antonio Navarro Alonso

En España se realizaron 4.821 trasplantes de órgano sólido (TOS) durante el año 2016¹⁷². Las personas con TOS requieren un tratamiento inmunosupresor permanente para evitar posibles rechazos; esto se traduce en una disminución de la inmunidad humoral y celular que aumenta el riesgo de infección¹⁷³. El tratamiento inmunosupresor varía de forma importante en función del órgano trasplantado¹⁷⁴, el grado de inmunosupresión suele ser mayor durante los 3 a 6 primeros meses tras el trasplante y menor después del primer año. La inmunosupresión suele ser menor después de un trasplante renal y más importante con el trasplante cardíaco o hepático y tras un trasplante pulmonar o de intestino delgado^{165,175}. Adicionalmente, en función de la enfermedad crónica que haya motivado el trasplante y los tratamientos asociados, una parte de estas personas puede presentar una inmunodepresión previa al trasplante. Esta situación es la que obliga a protegerles frente a enfermedades inmunoprevenibles.

Se estima que en los dos primeros años tras un trasplante hepático en la infancia, 1 de cada 6 menores precisará hospitalización por una enfermedad inmunoprevenible que se puede asociar con rechazo del injerto e incluso fallecimiento¹⁷⁶. Aun así, muchas personas candidatas a trasplante no tienen actualizado el calendario de vacunación y, adicionalmente, son muy heterogéneas las recomendaciones de vacunación para este grupo¹⁷⁷. Entre las infecciones prevenibles por vacunación más frecuentes en la persona trasplantada se encuentran la gripe, la enfermedad neumocócica invasiva (ENI), la infección por VVZ (especialmente herpes zóster) y hepatitis B¹⁷⁸.

La vacunación de las personas con TOS se contempló en el documento de vacunación en adultos del año 2004¹⁶⁶, así como en el documento de “Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo” de la propia Ponencia de Vacunas¹⁷⁹ y en el de “Utilización de la vacuna de neumococo en grupos de riesgo”¹⁶⁷.

La detección de anticuerpos antes de la vacunación determinará la necesidad o no de vacunación de la persona candidata a trasplante o trasplantada respecto a la patología frente a la que se recomienda su determinación. Los anticuerpos postvacunales indican la respuesta a la vacunación y pueden motivar la revacunación en algunos casos (hepatitis B) mientras que en otros (sarampión, varicela) únicamente indican la susceptibilidad de la persona frente a estas patologías de cara al manejo frente a una posible exposición a las mismas. Las indicaciones de cuando realizar serología se encuentran especificadas en las tablas 13 y 14.

Recomendaciones de vacunación en personas con TOS

Las recomendaciones se estructuran en la población infantil y adolescente, y en la edad adulta (mayor de 18 años) y convivientes (incluye sanitarios). En las tablas 13, 14 y 15 se incluyen las vacunas de uso más habitual en las personas con TOS y sus convivientes.

1. Vacunas vivas atenuadas.

Están contraindicadas en el postrasplante. En el periodo pretrasplante habrá que valorar previamente la susceptibilidad y evaluar la vacunación en función de la situación clínica de la persona.

El **sarampión** es especialmente grave en las personas con inmunodeficiencias, con un mayor riesgo de encefalitis³; por ello la vacunación con triple vírica está indicada en el pretrasplante en susceptibles y en ausencia de contraindicaciones específicas (tablas 13 y 14). De la misma forma, la **varicela** puede originar un cuadro grave en la persona trasplantada por lo que se recomienda

la vacunación en la persona no inmune en el periodo previo al trasplante¹⁸⁰. Las vacunas atenuadas deben administrarse con un periodo mínimo de 4 semanas previamente al trasplante.

2. Vacunas inactivadas:

- **Gripe:** Las personas con TOS presentan un mayor riesgo de enfermedad grave o muerte causada por gripe¹⁷⁴ por lo que se recomienda la vacunación anual frente a la gripe con vacuna inactivada a partir de los 6 meses de vida. La vacuna atenuada frente a la gripe está contraindicada en la persona trasplantada y en sus convivientes. En algunas publicaciones se ha comprobado que la vacunación con dos dosis separadas 5 semanas consigue mayores tasas de seroconversión¹⁸¹. En este sentido algunas guías recomiendan la vacunación con dos dosis separadas 4 semanas la primera temporada de gripe que se vacune a la persona trasplantada¹⁶⁵.

Si se lleva a cabo el trasplante en temporada gripal se recomienda la administración de vacuna inactivada 1 mes tras la intervención¹⁸¹ y si es fuera de temporada se recomienda transcurridos 3-6 meses^{3,173}.

- **Neumococo:** Las infecciones neumocócicas son más frecuentes en personas trasplantadas que en la población general, mostrando una mayor incidencia de estas infecciones en personas con trasplante de corazón (36/1000 pacientes-año) y de riñón (28/1000 pacientes-año) que en la población general (0,24/1000 pacientes-año)^{117,182}, considerándose en general que las personas trasplantadas presentan 13 veces más riesgo de enfermedad neumocócica que la población general¹⁸³.

Se recomienda la vacunación secuencial con ambas vacunas conjugada y polisacárida (VNC+VNP23), respetando los intervalos mínimos entre dosis y tipo de vacuna.

La pauta de vacunación depende de la edad de la persona y de si se ha vacunado previamente. pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas) –ver [explicación intervalo](#)-. En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 que se repetirá 5 años después.

En caso de que hubieran recibido previamente VNP23, se administrará una dosis de VNC13 al menos 12 meses más tarde desde la última dosis.

- **Virus del Papiloma Humano (VPH):** El riesgo de cánceres relacionados con el VPH se ve incrementado en mujeres trasplantadas. Un estudio realizado en Holanda estimó un aumento de riesgo de 5 veces para el cáncer de cérvix, 41 para el de vulva y 122 para el de ano, en Corea del Sur la estimación del riesgo fue de 3,5 veces superior que en la población general. Resultados similares se observaron para los cánceres relacionados con el VPH en Estados Unidos, salvo en el caso del cáncer de cérvix invasivo, lo que se atribuyó al éxito del cribado de cáncer de cérvix en esta población^{184,185}. En una cohorte de personas adultas jóvenes (18-35 años) vacunadas con la vacuna cuadrivalente, al menos 3 meses después del trasplante, se observó una respuesta del 63,2 y el 52,6% frente a los genotipos 16 y 18, respectivamente¹⁸⁶

Se recomienda la vacunación frente a VPH en mujeres hasta los 26 años, con pauta 0, 1-2 y 6 meses³.

- **Hepatitis B:** El riesgo de infección crónica, cirrosis hepática y hepatocarcinoma aumenta en las personas trasplantadas. En algunas situaciones hay riesgo de transmisión del VHB a

través de la donación de un órgano infectado; la transmisión puede producirse tanto en donantes AgHBs+ como en AgHBs- y anti-HBc+³; además existe el riesgo de reactivación de hepatitis B en el receptor AgHBs- y anti-HBc+¹⁴¹. La respuesta a la vacuna de la hepatitis B es menor en personas trasplantadas por lo que la vacunación debe hacerse lo antes posible aunque en caso de no haberse podido hacer en el pretrasplante se realizará trascurridos 6 meses tras el mismo (tablas 13 y 14)³. Se realizará serología previa y posteriormente a la vacunación.

- **Hepatitis A:** la vacunación se recomienda en las personas subsidiarias de trasplante hepático y en hepatópatas o pertenecientes a grupos de riesgo¹⁸⁷. La seroconversión en personas con cirrosis compensada se ha estimado en un 98% frente al 66% de respondedores entre aquellas con cirrosis descompensada por lo que la vacunación debe realizarse en estos casos lo antes posible. Se realizará serología postvacunal valorándose la administración de dosis de recuerdo en las personas que no responden^{3,166}.
- **Herpes zóster (HZ):** El riesgo de herpes zóster (HZ) se ve incrementado en las personas con trasplantes, con una incidencia estimada de 27-55 casos/1.000 personas-año¹⁸⁸. Recientemente se ha autorizado una vacuna de subunidades (HZ/su) que contiene glicoproteína E de VVZ obtenida por técnica de recombinación de ADN y adyuvante AS01B (gE/AS01B). Se recomienda la utilización de esta vacuna HZ/su en personas con TOS en cuanto esté disponible en España (presumiblemente a partir del año 2020). A medida que se vaya disponiendo de información se determinará la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación.

El resto de las vacunas debe aplicarse en función del calendario de vacunación vigente, teniendo en cuenta que las vacunas atenuadas estarán contraindicadas con posterioridad al trasplante.

Pauta y momento de administración de las vacunas

Idealmente se administrarán todas las vacunas necesarias antes de la realización del trasplante. En el caso de personas con enfermedad renal, si se puede prever, se vacunará antes de entrar en diálisis y en el resto de TOS se iniciará la vacunación cuando se prevea que la evolución clínica puede llevar al trasplante¹⁶⁶ o, en su defecto, al incorporarse a la lista de trasplante.

Es importante destacar que las vacunas vivas atenuadas (triple vírica, varicela, HZ, etc.), como se ha comentado anteriormente, sólo podrán administrarse previamente al trasplante. Estas vacunas están contraindicadas con posterioridad al mismo, en las 4 semanas previas y en situaciones en las que la patología de base requiera de tratamiento inmunosupresor. Las gammaglobulinas y productos hemáticos pueden interferir con las vacunas vivas atenuadas, por lo que antes de su administración se debe respetar un intervalo variable en función de la dosis y el producto administrado¹⁸⁹.

El resto de vacunas no atenuadas (hepatitis B, gripe, etc.) se podrán administrar tanto antes como posteriormente al trasplante. Ya que la respuesta inmune será superior previamente al mismo se deben realizar todos los esfuerzos necesarios para completar la vacunación antes del trasplante¹⁷³.

Se debe evitar la administración de vacunas en los periodos de máxima inmunosupresión (periodo inmediatamente posterior al trasplante y los de posible rechazo del órgano trasplantado). Una aproximación prudente es retrasar la vacunación hasta que hayan transcurrido 6 meses desde el trasplante salvo que exista riesgo de transmisión de la enfermedad en cuyo caso es necesaria la valoración individual del balance riesgo/beneficio⁴⁷.

Una de las preocupaciones principales de la vacunación en las personas trasplantadas es la seguridad, así como si la vacunación puede motivar un posible rechazo del órgano trasplantado. A este respecto destacar que todas las revisiones realizadas hasta el momento coinciden en la

seguridad de las vacunas en personas trasplantadas, teniendo siempre en cuenta las contraindicaciones ya expuestas de las vacunas atenuadas. Ningún estudio ha podido demostrar la relación entre la vacunación y el rechazo, cuestión que si se ha podido probar con la infección de gripe^{3,47}.

Conviene recordar la importancia de revisar el estado inmune de los convivientes con un persona trasplantada y vacunar si está indicado. El personal sanitario que atiende a estas personas debe seguir las mismas pautas de vacunación.

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se describe en el apartado [1.1. Introducción y generalidades de vacunación en inmunodeficiencias](#)⁷.

En las tablas 13, 14 y 15 figuran la información detallada sobre las vacunas y pautas para su administración.

Tabla 13. Vacunación en TOS pediátricos¹

Vacuna	Recomendación		Determinación anticuerpos (postvacunación) ³	Notas
	Pretrasplante	Postrasplante ²		
Gripe	A partir de 6 meses de edad	Vacunación anual	No	Vacuna inactivada (según FT)
Triple vírica⁴	Sí. 2 dosis (0, 4 semanas)	Contraindicada	Postvacunación	
Varicela⁴	Sí. 2 dosis (0, 4 semanas)	Contraindicada	Postvacunación ⁵	Vacunar si no presenta historia de padecimiento previo confirmado. Utilizar siempre preparado monovalente (no usar vacuna tetravírica)
Hepatitis B	Sí. 3 dosis (0, 1 y 6 meses)	Sí. 3 dosis (0, 1 y 6 meses)	Postvacunación ⁶	Vacuna frente a la hepatitis B de adulto en postrasplante. Se puede valorar pauta acelerada (0, 1, 2, 12 meses). Si no respondedor revacunar con 3 dosis adicionales
Hepatitis A	Si recomendada 2 dosis (0, 6 meses)	2 dosis (0, 6 meses)	Postvacunación	La vacunación se indica únicamente en menores que presenten otros factores de riesgo (hepatopatías, etc.)
DTPa/dTpa	Según calendario de vacunación infantil		No	
VPI	Según calendario de vacunación infantil		No	
Hib	Según calendario de vacunación infantil		No	
Neumococo	Sí. Pauta secuencial	Sí. Pauta secuencial	No	Pauta secuencial de vacuna neumocócica conjugada y polisacárida. Esta última a partir de los 2 años. Se recomienda usar las vacunas conjugadas de amplio espectro Pauta según edad de vacunación
Meningococo	Según calendario de vacunación infantil		No	Vacuna frente al meningococo C.
VPH	Según calendario de vacunación infantil		No	Utilizar siempre pauta de 3 dosis (0, 1-2, 6 meses)

¹ No será necesaria la vacunación si el menor recibió en su momento las vacunas del calendario infantil vigente. Se actualizará el calendario en función de la edad.

² Se prefiere la vacunación pretrasplante. Se vacunará después del trasplante cuando no se haya podido hacer con anterioridad o cuando se requiera repetir la vacunación. Se recomienda respetar un intervalo de 6 meses tras el trasplante para reiniciar la vacunación. En vacunación antigripal este intervalo puede ser de 1 mes si coincide con la temporada de gripe.

³ La determinación de anticuerpos se realizará 1-3 meses después de completar la vacunación.

⁴ Se puede adelantar la administración a los 9 meses de edad. Si no se ha trasplantado a los 12 meses se le administrará una segunda dosis a esa edad.

⁵ Se requieren técnicas de alta sensibilidad como la fluorescencia indirecta contra antígeno de membrana (FAMA).

⁶ Si se ha vacunado pretrasplante, se recomienda hacer una serología de control a los 12 meses del trasplante para valorar la necesidad de administración de una dosis de recuerdo.

Tabla 14. Vacunación en personas adultas con TOS

Vacuna	Recomendación		Determinación anticuerpos (pre/post vacunación)	Notas
	Pretrasplante ¹	Postrasplante ²		
Gripe	Sí	Sí (anual)	No	Vacuna inactivada
Triple vírica	Sí	Contraindicada	Pre ³ y postvacunación	
Varicela	Sí. 2 dosis (0, 4 semanas)	Contraindicada	Pre y postvacunación	Utilizar siempre preparado monovalente (no usar vacuna tetravírica)
HZ/su	Sí	Sí	No	Se determinará más adelante la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación
Hepatitis B	Sí. 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses)	Sí. 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses)	Pre y postvacunación	Vacuna frente a la hepatitis B de 40µg o con adyuvante AS04C Si no respondedor administrar dos dosis adicionales ⁴
Hepatitis A	Si recomendada 2 dosis (0, 6 meses)	Si recomendada. 2 dosis (0, 6 meses)	Pre y postvacunación	La vacunación se recomienda únicamente en personas que presenten otros factores de riesgo (trasplante hepático, hepatopatías, etc.)
dTpa	Sí. 1 dosis	Sí. 1 dosis	No	No vacunación durante los 10 últimos años
Neumococo	Sí. Pauta secuencial	Sí. Pauta secuencial	No	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas) VNP23; 5 años desde la dosis anterior ⁵
VPH	Si no vacunada	Si no vacunada	No	En mujeres, hasta los 26 años

¹ Es necesario valorar el estado de vacunación previo documentado

² Se prefiere la vacunación pretrasplante. Se vacunará después del trasplante en aquellos casos que no se haya podido hacer con anterioridad o en casos que se requiera repetir la vacunación. Se recomienda respetar un intervalo de 6 meses tras el trasplante para reiniciar la vacunación. En relación a la vacunación antigripal este intervalo puede ser de 1 mes si coincide con la temporada de gripe.

³ Si es previsible la realización de un trasplante de forma rápida se puede valorar la vacunación con la primera dosis de estas vacunas el mismo día que se haga la extracción para la determinación de anticuerpos. La administración de la segunda dosis dependerá del resultado de la serología previa.

⁴ No respondedor valorar inmunoprofilaxis ante posibles exposiciones.

⁵ En menores de 65 años una dosis adicional al cumplir 65 años (intervalo mínimo de 5 años respecto a la anterior dosis de VNP23). Si se considera necesario se pueden administrar dosis de recuerdo con un intervalo ≥ 5 años entre dosis¹²¹.

Tabla 15. Vacunación en convivientes de personas con TOS (incluido personal sanitario)

Vacuna	Recomendación
Gripe	Anual
Triple vírica	Sin antecedentes previos documentados de vacunación, realizar determinación serológica de sarampión y si susceptible vacunar con 2 dosis (0, 4 semanas)
Varicela	Sin antecedentes previos documentados de vacunación, realizar determinación serológica y si susceptible vacunar con 2 dosis (0, 4 semanas) En caso de aparecer exantema tras vacunación en convivientes/personal sanitario se recomienda como precaución separar a la persona trasplantada hasta que se sequen las lesiones en la persona vacunada

1.3.4. Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH)

Jaime Jesús Pérez Martín, José Antonio Navarro Alonso e Inmaculada Heras Fernando.

Los trasplantes de progenitores hematopoyéticos (TPH) constituyen hoy en día una terapéutica establecida para gran variedad de enfermedades congénitas y adquiridas que afectan a la médula ósea¹⁹⁰. En el mundo se realizan unos 40.000 TPH, la mayoría de ellos con supervivencia a largo plazo¹⁹¹. En España se realizaron 3.068 TPH durante el año 2015, de ellos 1.880 autólogos¹⁹⁰.

Los TPH pueden proceder de sangre periférica, médula ósea o sangre de cordón umbilical. La inmunidad protectora frente a enfermedades inmunoprevenibles se pierde total o parcialmente después de un TPH ya sea autólogo o alogénico¹⁹².

La pérdida de la inmunidad producida en el trasplante alogénico es debida a una combinación del régimen de acondicionamiento previo al trasplante, la posible enfermedad injerto contra huésped (EICH) y el tratamiento inmunosupresor posterior al trasplante. La persistencia de la inmunosupresión es frecuente, particularmente en personas con EICH crónico¹⁹².

En los trasplantes autólogos también existe una inmunosupresión debido a las altas dosis de quimio y radioterapia, pero la EICH no es una preocupación en estos casos. La recuperación de la inmunidad es mucho más lenta que la recuperación de la hematopoyesis. En la mayoría de los casos los trasplantes autólogos recobrarán la inmunidad más rápidamente que los alogénicos^{192,193}. Las personas que reciben trasplante alogénico recuperan la inmunidad después de 1 a 2 años del trasplante, siempre que no presenten EICH y no reciban tratamiento inmunosupresor¹⁹⁴. En general los linfocitos T capaces de responder a nuevos antígenos tardan en generarse entre 6 y 12 meses desde el trasplante, de forma más temprana en la infancia que en la edad adulta¹⁹⁴. Los linfocitos B, ausentes durante los tres primeros meses, o incluso 6 en caso de tratamiento con rituximab, requieren un año para la reconstitución¹⁹⁵. La respuesta a antígenos polisacáridos tarda más tiempo en recuperarse que la respuesta a antígenos proteicos¹⁹⁵.

La EICH crónica se asocia con una hipoesplenía funcional de intensidad variable y aumenta el riesgo de infección por bacterias capsuladas, especialmente neumococo¹⁹².

Recomendaciones de vacunación en personas con TPH

La vacunación de las personas con TPH se contempló en los documentos “Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004”¹⁶⁶ y en “Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo”¹⁶⁷.

Por motivos prácticos y escasez de datos publicados, las diferentes guías y protocolos recomiendan las mismas vacunaciones independientemente del tipo de trasplante (autólogo o alogénico), fuente de los progenitores hematopoyéticos (sangre periférica, médula o cordón umbilical) y régimen de acondicionamiento recibido. El momento de inicio de la vacunación puede individualizarse en función de la evolución clínica de la persona y la valoración realizada por el personal sanitario especialista^{195,196,197}.

Las personas trasplantadas requieren repetición completa de la vacunación porque la ablación de las células hematopoyéticas en la médula ósea elimina la memoria inmune¹⁹⁴. Deben recibir pautas de primovacunación por lo que, salvo en el caso del sarampión y la varicela (ver más adelante), no se requiere estudio serológico prevacunación¹⁹³. La respuesta inmune a las vacunas inactivadas es normalmente pobre durante los primeros 6 meses tras el trasplante. Aunque algunos autores sugieren que para algunas patologías inmunoprevenibles, la vacunación del donante podría mejorar la respuesta a la vacunación posterior del receptor^{193,195}, meta-análisis recientes concluyen que los datos publicados son, en general, de escasa calidad, por lo que no puede recomendarse la vacunación universal del donante en base a la evidencia y a aspectos éticos y de seguridad¹⁹⁸.

En general, en estas personas se observa una desaparición de anticuerpos frente a microorganismos causantes de enfermedades inmunoprevenibles, más acusada cuando la inmunidad se había adquirido mediante vacunación. Las infecciones causadas por neumococo, *H. influenzae* tipo b (Hib), gripe, sarampión o varicela presentan un aumento de gravedad en estas personas, lo que motiva que la revacunación se realice tan pronto como sea posible¹⁹⁵. La desaparición de anticuerpos puede ser progresiva tras el TPH por lo que la presencia de anticuerpos previos por vacunas inactivadas no debe tenerse en cuenta y se debe revacunar¹⁹⁷.

Las vacunas inactivadas, de subunidades o producidas por tecnología de recombinación de ADN pueden no ser eficaces en la inmunización post-TPH, sin embargo no se asocian con efectos adversos de relevancia. Las vacunas con microorganismos vivos atenuados pueden producir efectos adversos indeseables en personas con inmunodeficiencias y estarán contraindicadas de forma general, salvo lo dispuesto más adelante¹⁸⁸.

No existen diferencias importantes respecto a la vacunación de personas con TPH en la infancia y en la edad adulta; las mayores diferencias radican en que la vacuna neumocócica polisacárida no se podrá administrar en menores de 2 años, la vacuna frente al VPH está indicada específicamente en las niñas según su edad (y hasta los 26 años) y la vacunación frente a la gripe se recomiendan 2 dosis en menores de 6 meses a 8 años que se vacunen por primera vez^{3,47,117,165}; esta recomendación se hace extensiva en alguna guía a todas las personas que se vacunen por primera vez tras el TPH¹⁶⁵.

Son numerosos los protocolos existentes de vacunación. Un protocolo adecuado debe ofrecer una protección temprana frente a neumococo y resto de antígenos, facilitando la inmunización de la persona mediante la administración de vacunas combinadas⁴⁷ y el uso de vacunas de alta carga frente a difteria y tosferina también en población adulta³. Todo lo anterior, sumado a la seguridad de las vacunas inactivadas en estas personas, hace que el protocolo que se presenta sea el elegido para su implantación en nuestro país. En la tabla 16 se muestran las recomendaciones de vacunación en las personas sometidas a TPH y en la tabla 17 las recomendaciones de vacunación en convivientes de estas personas.

1. Vacunas vivas atenuadas.

- **Triple vírica:** En ausencia de repetición de la vacunación la mayoría de las personas con TPH retornarán a ser susceptibles al sarampión en los cinco primeros años posteriores al trasplante¹⁹¹. La vacunación debe hacerse en personas seronegativas, trascurridos al menos 2 años del trasplante, 1 año sin tratamiento inmunosupresor, 8-11 meses sin haber recibido inmunoglobulinas sistémicas y sin EICH^{3,196,197}. El periodo del año sin tratamiento inmunosupresor se puede rebajar hasta los 3 meses en caso de brote comunitario. Debe tenerse en cuenta el periodo trascurrido desde la última administración de inmunoglobulinas, entre 8 y 11 meses según la dosis¹⁹¹ (al menos 8 meses para una dosis de Inmunoglobulinas de 400 mg/kg y 11 meses para dosis de 2 g/kg)⁴⁷.

Se administrarán 2 dosis separadas 4 semanas. La eficacia de las dos dosis de TV es del 97% para sarampión, 88% para parotiditis y 90% para rubeola¹⁹⁷.

- **Varicela:** los datos sobre seguridad de las vacunas frente a la varicela en estas personas son escasos¹⁹⁵. La vacunación se puede llevar a cabo valorando el balance riesgo/beneficio 2 años o más después del trasplante, en personas seronegativas, en ausencia de tratamiento inmunosupresor durante 1 año y 8-11 meses sin haber recibido inmunoglobulinas sistémicas y sin EICH. La pauta será de 2 dosis separadas 8 semanas⁴⁷. Es de extrema importancia comprobar el estado inmune de los contactos de estas personas así como del personal sanitario que las atienden. En personas que reciben tratamiento antiviral (aciclovir, famciclovir, valaciclovir) debe suspenderse el mismo al

menos 1 día antes de la vacunación y hasta 2 semanas después. En algunas publicaciones se recomienda la vacunación únicamente en personas seronegativas, no vacunadas previamente y sin antecedentes previos de padecimiento^{37,197}.

2. Vacunas inactivadas:

- **Neumococo:** Las personas con TPH tienen un mayor riesgo de enfermedad neumocócica que puede ser letal. Se ha descrito una incidencia acumulada durante el primer año de entre el 1 y 10%^{199,200}. El riesgo es mayor en trasplante alogénico (590/100.000) respecto al autólogo (199/100.000) aunque significativamente mayor que en controles apareados sin trasplante (11,5/100.000)¹⁶⁶. La vacuna VNP23 no es inmunógena durante el primer año del trasplante, sin embargo una dosis de esta vacuna administrada después de la vacuna conjugada puede aumentar el título de anticuerpos alcanzados previamente²⁰¹. Se ha observado una respuesta a la vacuna conjugada similar a los 3 y 9 meses por lo que se prefiere la vacunación temprana con la vacuna conjugada¹⁹³. Se recomienda un intervalo de separación entre la vacuna conjugada y la polisacárida superior a 4 semanas²⁰².

Se recomienda comenzar la vacunación a los tres meses del trasplante con tres dosis de VNC13 (3, 4 y 5 meses) y un recuerdo con VNP23 a los 12 meses del trasplante –ver [explicación intervalo](#)-. En caso de presentar EICH activa se recomienda sustituir VNP23 (porque es improbable que respondan a la vacuna) por una cuarta dosis de VNC13³ (tabla 16).

Se administrará una dosis de recuerdo con VNP23 a los 5 años.

- **Gripe:** La gripe puede asociarse con una mortalidad del 15% en personas no tratados con fármacos antivirales¹⁹³, pudiendo persistir este riesgo a lo largo de la vida^{201,203}.

La vacunación se realizará a partir del sexto mes postrasplante pudiendo adelantarse al tercer o cuarto mes en caso de epidemia de gripe^{3,193,188}. En caso de administrar una dosis antes del sexto mes postrasplante, se recomienda administrar una segunda dosis a las 4 semanas. La vacunación debe realizarse anualmente y de por vida. La vacuna atenuada está contraindicada y debe evitarse en su entorno^{196,197}. En menores de 6 meses a 8 años que se vacunen por primera vez frente a la gripe se recomiendan 2 dosis separadas 1 mes³.

- **Meningococo:** Aunque no hay datos epidemiológicos de aumento de enfermedad meningocócica invasora (EMI) en estas personas, el riesgo de EMI puede estar aumentado debido a la asplenia funcional que presentan^{117,188}. Los datos sobre la inmunogenicidad de las vacunas meningocócicas en estas personas son escasos, pero debido al riesgo aumentado se aconseja su uso según pauta descrita en la tabla 16. Se recomienda el uso de la vacuna conjugada tetravalente (2 dosis) y la vacuna frente a meningococo de serogrupo B (2 dosis).

- **Difteria, tétanos y tosferina:** La pérdida de la inmunidad justifica la repetición de la vacunación de estas personas¹¹⁷. Se recomienda el uso de vacuna pediátrica en todas las edades, debido a la mayor carga antigénica y la seguridad aceptable de estas vacunas en las personas con inmunodeficiencias⁴⁷.

Poliomielitis: Se observa una pérdida de la inmunidad tras el trasplante requiriendo repetición de la vacunación con pauta similar a la de la vacuna tétanos-difteria. Se debe usar vacuna inactivada, evitándose el uso de la vacuna oral (no comercializada en España) incluso entre los convivientes de la persona enferma¹⁸⁸.

Hib: Las infecciones pulmonares por Hib son más frecuentes entre los 3 y 12 meses postrasplante. La respuesta a la vacuna es mejor a partir de los 6 meses del trasplante²⁰⁴.

Hepatitis B: El riesgo de cronificación de la hepatitis B en personas con TPH está aumentado. Se recomienda la realización de serología a las 6-8 semanas de la última dosis con administración de una pauta adicional en caso de no observarse seroconversión^{47,188}.

La pauta recomendada frente a difteria, tétanos, tosferina, poliomielitis, Hib y hepatitis B es común, recomendándose la vacunación/repetición de la vacunación con vacuna combinada hexavalente con 4 dosis a los 6, 7, 8 y 18 meses del trasplante. La utilización de esta vacuna en mayores de 36 meses no está recogida en las fichas técnicas (tabla 16).

Se realizarán marcadores serológicos de hepatitis B antes de vacunar (anti-HBs, anti-HBc, AgHBs) y 1-4 meses tras la cuarta dosis (anti-HBs). En caso de no respondedores se utilizará la vacuna adyuvada para la volver a vacunar con 3 dosis (pauta 0, 1 y 6 meses).

- **Hepatitis A:** la vacunación se recomienda en personas con hepatopatía o pertenecientes a grupos de riesgo¹⁸⁷. La pauta de vacunación será con dos dosis a los 12 y 18 meses del trasplante.
- **Virus del Papiloma Humano (VPH):** Las lesiones debidas al VPH son frecuentes en las pacientes con TPH, observándose hasta en un tercio de ellas. El tratamiento inmunosupresor que se administra en los pacientes que presentan EICH constituye un riesgo adicional de desarrollar lesiones preneoplásicas intraepiteliales⁴⁷. Se recomienda la vacunación en mujeres con TPH hasta los 26 años de edad, comenzando a los 12 meses del trasplante y con pauta de 3 dosis^{3,165,197}.
- **Virus del Papiloma Humano (VPH):** Las lesiones debidas al VPH son frecuentes en las pacientes con TPH, observándose hasta en un tercio de ellas. El tratamiento inmunosupresor que se administra en las pacientes que presentan EICH constituye un riesgo adicional de desarrollar lesiones preneoplásicas intraepiteliales⁴⁷. Se recomienda la vacunación en mujeres con TPH hasta los 26 años de edad, comenzando a los 12 meses del trasplante y con pauta de 3 dosis^{3,165,197}.
- **Herpes zóster (HZ):** el riesgo anual de HZ en inmunocompetentes es de 1,2 - 3,4/1.000 personas mientras que en las personas que reciben un trasplante alogénico el 20-59% padecerán esta enfermedad durante los cinco primeros años, con una incidencia de neuralgia posherpética y de neuropatía periférica de hasta el 68%¹⁶⁶.

La vacuna atenuada está contraindicada. Recientemente se ha autorizado una vacuna de subunidades (HZ/su) que contiene glicoproteína E de VVZ obtenida por técnica de recombinación de ADN y adyuvante AS01B (gE/AS01B). Se recomienda la utilización de esta vacuna HZ/su en pacientes con TPH en cuanto esté disponible en España. A medida que se vaya disponiendo de información se determinará la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación.

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se describe en [generalidades de vacunación en inmunodeficiencias](#)⁷.

Tabla 16. Calendario de vacunación en pacientes sometidos a TPH*

VACUNAS	MESES TRAS EL TRASPLANTE											Intervalo de tiempo mínimo entre las vacunas
	≥3m	≥4m	≥5m	≥6m	≥7m	≥8 m	≥12m	≥13m	≥14m	≥18m	≥24m	
VNC	1ª	2ª	3ª									1 mes
VNP23 ¹							1ª					2 meses tras VNC
DTPa ²												1 mes
VPI ²				1ª	2ª	3ª				4ª		1 mes
Hib ²				1ª	2ª	3ª				4ª		1 mes
Hepatitis B ^{2,3}												1 mes
MenACYW							1ª			2ª		6 meses
MenB (4CMenB)							1ª			2ª		1 mes
Gripe ⁴				1ª								
HZ/su	Se determinará más adelante la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación											
Triple vírica (TV) ⁵	No se recomiendan vacunas vivas hasta al menos dos años post-TPH										1ª	2ª dosis un mes más tarde
Varicela ⁶											1ª	2ª dosis 2 meses más tarde
Hepatitis A ⁷							1ª			2ª		6 meses
VPH ^{7,8}							1ª	2ª	3ª			

*El momento de inicio de la vacunación puede individualizarse en función de las características de la persona, en casos de comenzar con posterioridad a los tres meses del trasplante, el calendario deberá personalizarse respetando los intervalos mínimos entre las dosis.

¹ En pacientes con EICH crónica donde es improbable que respondan a VNP23, es preferible administrar una 4ª dosis de vacuna conjugada (VNC13).

² Se administrará como vacuna combinada hexavalente, esta prescripción está fuera de ficha técnica en los mayores de 24 o 36 meses (según marca comercial).

³ Se realizarán marcadores antes de vacunar (AgHBs, anti-HBs y anti-HBc). Se debe realizar estudio de anti-HBs 1-2 meses tras la 4ª dosis. Las personas que no respondan deberán revacunarse con vacuna adyuvada o de alta carga (pauta 0, 1 y 6 meses).

⁴ En menores de 6 meses a 8 años se recomiendan 2 dosis separadas 4 semanas la primera vez que se vacune.

⁵ Vacunación solo en pacientes seronegativos y a partir de los 2 años del TPH y >1 año sin inmunosupresión y al menos 8-11 meses desde la última dosis de inmunoglobulina o de la última dosis de plasma (regla 2, 1, 8) (En determinadas ocasiones se puede flexibilizar el periodo sin inmunosupresión, ver texto).

⁶ Salvo que esté disponible la técnica de fluorescencia indirecta contra antígeno de membrana (FAMA) para la serología de VVZ, no se recomienda hacer serología postvacunal debido a los falsos negativos por las técnicas convencionales. En caso de estar disponible FAMA, se recomendará la determinación serológica al menos 1-2 meses tras la 2ª dosis de vacuna.

⁷ Las vacunas frente a hepatitis A y VPH se utilizan solo en casos concretos, no en todas las personas sometidas a TPH.

⁸ Comenzar 12 meses tras el trasplante, en mujeres hasta los 26 años y con pauta de 3 dosis.

Tabla 17. Vacunación en convivientes de pacientes con TPH (incluido sanitarios)

Vacuna	Recomendación
Gripe	Anual
Triple vírica	Sin antecedentes previos documentados de vacunación, realizar determinación serológica (IgG sarampión) y si susceptible vacunar con 2 dosis (0, 4 semanas)
Varicela	Sin antecedentes previos documentados de vacunación, realizar determinación serológica y si susceptible vacunar con 2 dosis (0, 4 semanas) En caso de aparecer exantema tras vacunación en convivientes/personal sanitario se recomienda como precaución separar a la persona trasplantada hasta que se sequen las lesiones en la persona vacunada

1.3.5. Infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Jaime Jesús Pérez Martín y José Antonio Navarro Alonso

La terapia antirretroviral de alta eficacia (TAR) ha modificado la evolución natural de la infección por el VIH. A pesar de ello, está justificada la necesidad de vacunación de las personas con infección VIH debido a que presentan un mayor riesgo de infección por enfermedades inmunoprevenibles o de padecer un cuadro de mayor gravedad que las personas sin infección por el VIH²⁰⁵.

En el año 2016 se estimaron 140.000 [130 000 - 160 000] pacientes con infección por VIH en España, lo que suponía una prevalencia general de 0,4%. El 77% de ellos se encontraría en tratamiento antirretroviral. Afortunadamente la cifra en menores ha descendido y actualmente se estima menos de 100 menores de 14 años VIH positivos²⁰⁶. Los datos apuntan a que un 18% de las personas con infección por VIH desconoce que están infectadas²⁰⁷, en línea con las cifras que se barajan para el conjunto de la Unión Europea (UE)²⁰⁸.

Durante el año 2016 se notificaron en España 3.353 nuevos diagnósticos de VIH (tasa estimada de 8,6 por 100.000 habitantes), el 83,9% en hombres y con una mediana de edad de 36 años. Los mecanismos de transmisión más frecuentes son los que ocurren en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres (HSH), 53,1%, seguida de la heterosexual (26,5%) y la de las personas que se inyectan drogas (PID) (3,6%). Durante ese mismo año se notificaron 412 casos de SIDA, 36,2% en hombres y mujeres heterosexuales, 32% en HSH y 12,6% en PID. Desde el inicio de la epidemia se han notificado en España un total de 86.663 casos de SIDA²⁰⁹.

Aunque la TAR ha cambiado de forma radical el pronóstico de la infección por el VIH, en el año 2015 se produjeron en España un total de 633 fallecimientos por el VIH y SIDA; de éstos, 513 (81,0 %) se produjeron en hombres y 120 (19,0 %) en mujeres, con una edad media de 51,3 años²¹⁰.

El grado de inmunosupresión varía ampliamente entre las personas con infección por el VIH; esta variación se explica fundamentalmente en función del estadio de la enfermedad y de la respuesta al TAR. Un buen indicador de la inmunosupresión que presenta una persona es el recuento de linfocitos CD4. En los menores es fundamental conocer, además de la cifra total, el porcentaje de CD4¹¹⁷. Se considera inmunodepresión grave en menores entre 1 y 5 años cuando los linfocitos CD4 representen <15% de linfocitos totales y en mayores de 5 años un porcentaje de CD4 <15% o un recuento de CD4 ≤ 200 células/mm³.

Recomendaciones de vacunación en infección por el VIH

La vacunación de las personas con el VIH positivo se trató en los documentos “Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004”¹⁶⁶, “Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a

varicela en grupos de riesgo¹⁶⁶ y “Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo¹⁷⁹”.

En líneas generales, la respuesta inmune a la vacunación es menor en las personas con infección por el VIH, a pesar de la mejora de la respuesta inmune con el tratamiento antirretroviral y decae de forma más rápida que en personas VIH negativas²⁰⁵, aunque esto no ocurre en pacientes con CD4 >500. La presencia de elevada carga viral puede disminuir la efectividad de algunas vacunas aunque esto no supone una razón para retrasar la vacunación¹¹⁷ y, en general, la respuesta presenta una relación directa con el nivel de linfocitos T-CD4⁴⁷.

En la actualidad se inicia TAR a toda persona con infección por el VIH independientemente de los CD4 que tenga. Las personas que reciben TAR no experimentan cambios significativos en la carga viral o en la concentración de linfocitos T después de la administración de vacunas, ya sean atenuadas o inactivadas³. No obstante, en pacientes sin TAR se ha observado, ocasionalmente, un aumento transitorio de la carga viral del que no se derivarían consecuencias clínicas⁴⁷. En general, los títulos de anticuerpos por vacunaciones previas se pueden incrementar tras el TAR, incluso sin la necesidad de una dosis de recuerdo. La respuesta a las vacunas es, en general mejores en pacientes con tres o más meses de TAR, específicamente después de la mejora del porcentaje de CD4 (de forma óptima $\geq 15\%$) y la reducción de la carga viral (<1000 copias/ml); es por ello que a veces se prefiere esperar a vacunar una vez instaurado el tratamiento antirretroviral, si bien habrá que evaluar el balance riesgo-beneficio que constituye la espera en estas personas³.

Las vacunas inactivadas son seguras en estas personas mientras que las vacunas atenuadas triple vírica y varicela están contraindicadas en los estadios de inmunodepresión grave.

Vacunación en menores y adolescentes con infección por el VIH

Como se ha mencionado anteriormente, la transmisión perinatal en España es extraordinariamente infrecuente, lo que hace que las estimaciones en <14 años con infección por el VIH sean de menos de 100 en el momento actual. La población infantil con infección VIH por transmisión perinatal difiere de la población adulta en que la vacunación y la primera exposición a antígenos vacunales ocurren después de la infección por el VIH¹⁶⁵.

Aunque los menores con el VIH presentan mayor riesgo de enfermedades inmunoprevenibles, la cobertura de vacunación es generalmente inferior a la observada en la población general²¹¹. A continuación y en la tabla 18 figuran las recomendaciones de vacunación con vacunas inactivadas y atenuadas.

1. Vacunas inactivadas. La mayoría de los organismos consultados^{3,47,211,212} recomiendan vacunar a menores con el VIH según el calendario vigente en el país, salvo pequeñas modificaciones del mismo. En España, se recomienda seguir el calendario común de vacunación infantil vigente³⁶ con las modificaciones que se detallan a continuación:

- **Neumococo.** La pauta de vacunación con vacuna conjugada (VNC) será de 3 dosis para primovacuna y una dosis de recuerdo (2, 4, 6 y 11 meses). Además se administrará una dosis de vacuna polisacárida (VNP23) a partir de los 2 años de vida con una dosis de recuerdo transcurridos cinco años desde la dosis anterior²¹².
 - En menores de 2 a 5 años que no se hayan vacunado con anterioridad se administrarán 2 dosis de VNC separadas 8 semanas y posteriormente una dosis de VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas). Se administrará una segunda dosis de VNP23 siempre que hayan pasado 5 años desde la dosis anterior.
 - En menores con más de 5 años de edad que no se hayan vacunado se administrará una sola dosis de VNC13 seguida de una dosis de VNP23 (intervalo 12 meses,

mínimo 8 semanas); se administrará una segunda dosis de VNP23 a los 5 años de la primera.

- H. influenzae tipo b (Hib). Aunque la vacunación rutinaria frente a Hib no se recomienda en mayores de 5 años, los menores y adolescentes entre 5 y 18 años que no se hayan vacunado con anterioridad recibirán dos dosis de vacuna frente a Hib separadas 4-8 semanas².
- Gripe. Se recomienda la vacunación anual a partir de los 6 meses de edad; en la primera temporada que se vacunen se administrarán dos dosis en los menores de 9 años con un intervalo mínimo de 4 semanas. Está contraindicada la vacuna atenuada³.
- Hepatitis B. A las 4-8 semanas de finalizar la primovacunación se realizará serología anti-HBs. En quienes no respondan se repetirá la vacunación con 3 dosis (pauta 0, 1 y 6 meses), recomendándose en estos casos la vacuna de adulto^{47,165}. Se volverá a realizar serología a las 4-8 semanas de completar la vacunación.

En las personas respondedoras, y si persiste el riesgo incrementado de infección, se debe realizar seguimiento anual y administrar dosis de recuerdo si anti-HBs <10 mUI/ml⁴⁷.

- Hepatitis A. Se recomienda la vacunación en todos los menores con infección por el VIH. La vacuna puede presentar menor inmunogenicidad aunque la pauta indicada es la misma que en los menores sanos: 2 dosis a partir de los 12 meses con un intervalo mínimo de 6 meses entre las dosis²¹³.
- VPH. Se vacunará tanto a varones como a mujeres hasta los 26 años de edad y siempre con una pauta de 3 dosis¹¹⁷.
- Meningococo. Las personas con el VIH presentan mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva (EMI). Se recomienda la vacunación con MenACWY en lugar de MenC, a los 2, 4, 12 meses y 12 años. En el caso infrecuente de diagnóstico o infección con el VIH durante la infancia, se adaptará la pauta según edad. Se valorará la necesidad de dosis de recuerdo.

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se describe para personas adultas (a continuación).

2. Vacunas atenuadas. Las vacunas atenuadas pueden dar lugar a infección diseminada en caso de inmunosupresión importante en el momento de la vacunación, por lo que estarían contraindicadas en esa situación⁴⁷. En estos casos, cuando la vacunación sea necesaria, en ausencia de vacunación previa o de antecedentes de enfermedad, se esperará a la mejora de la inmunodepresión tras el tratamiento antirretroviral durante 6 meses²⁰⁵.

- Sarampión, rubeola, parotiditis. La vacuna triple vírica debe administrarse en la edad pediátrica y la adolescencia cuando están clínicamente estables durante 6 meses, pero estará contraindicada con inmunodepresión grave. Se administrarán 2 dosis separadas como mínimo 4 semanas, aunque normalmente se respetará la edad de administración (12 meses y 3-4 años). La vacunación está contraindicada en menores con niveles de CD4 <200 células/mm³ o porcentaje de CD4 <15%²¹². Hay poca experiencia en la utilización de la vacuna tetravírica (frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela)²¹³, por lo que se preferirá utilizar las vacunas separadas en las personas con el VIH³.
- Varicela. Se recomienda la vacunación frente a varicela en menores clínicamente estables y que no presenten inmunosupresión grave con dos dosis, que deberán administrarse con un intervalo mínimo de 3 meses³, aunque la edad recomendada será a los 15 meses y 3-4 años como indica el calendario de vacunación infantil recomendado. La efectividad de la vacuna

de la varicela en menores con el VIH se ha medido en estudios de seguimiento a largo plazo, con una efectividad del 82% para prevenir varicela y del 100% para herpes-zoster³. La vacunación estará contraindicada en menores con inmunosupresión grave (entre 1 y 13 años con porcentaje de CD4 <15% y en ≥14 años con recuento de CD4 ≤200/mm³)²¹². Hay poca experiencia en la utilización de la vacuna tetravírica (triple vírica más varicela), por lo que se preferirá utilizar las vacunas separadas en las personas con el VIH³.

Tabla 18. Vacunación en población infantil y adolescente con infección por VIH

Vacuna	Recomendación	Determinación anticuerpos (pre/post vacunación)	Notas
DTPa/IPV	Sí	No	Vacunación de acuerdo al calendario infantil del CISNS
Hib	Sí	No	Vacunación de acuerdo al calendario infantil del CISNS en <5 años, entre 5 y 18 años no vacunados previamente administración de una dosis única
Hepatitis B	Sí	Postvacunación	Vacunación de acuerdo al calendario infantil del CISNS, determinación serológica a las 4-8 semanas, si anti-HBs <10 mUI/ml revacunar con pauta 0, 1 y 6 meses con vacuna para adultos
Neumococo	Sí VNC+VNP23	No	<ul style="list-style-type: none"> Niños <2 años: Pauta secuencial: VNC (2, 4, 6 y 11 meses)+VNP23 (a partir de los 24 meses). Dosis de recuerdo de VNP 23, 5 años desde la dosis anterior Niños 2-5 años no vacunados: 2 dosis de VNC (8 semanas de intervalo)+VNP23 (intervalo de 12 meses, mínimo 8 semanas). Dosis de recuerdo de VNP 23, 5 años desde la dosis anterior Niños >5 años no vacunados: 1 dosis de VNC13 +VNP23 (intervalo de 12 meses, mínimo 8 semanas). Dosis de recuerdo de VNP 23, 5 años desde la dosis anterior
Gripe	Sí	No	Vacuna inactivada, desde los 6 meses de vida En <9 años primovacunación con 2 dosis (intervalo mínimo 4 semanas)
Hepatitis A	Sí	No	A partir de los 12 meses. Dos dosis pauta 0 y 6 meses
VPH	Sí	No	3 dosis (0,1-2, 6 meses) en niños y niñas
Meningococo	Sí	No	Vacuna MenACWY. En edad <12 meses: pauta 3 dosis (2, 4 y 12 meses). Si edad>12 meses: 1 dosis inicial. Dosis de recuerdo a los 12 años. Se valorará la necesidad de dosis de recuerdo posteriores
Triple vírica	Ver notas	No	Vacunación en niños de 12 meses de acuerdo al calendario infantil si CD4≥200 células/mm ³ o el recuento de CD4≥15%, mantenidos durante al menos 6 meses. Pauta 2 dosis (intervalo mínimo 4 semanas) Contraindicada si niveles de CD4<200 células/mm ³ o el recuento de CD4<15%. No utilizar vacuna tetravírica
Varicela	Ver notas	No	Vacunación en niños de 12 meses de acuerdo al calendario infantil si CD4≥200 células/mm ³ o el recuento de CD4≥15%, mantenidos durante al menos 6 meses. Pauta 2 dosis (intervalo mínimo 3 meses) Contraindicada si niveles de CD4<200 células/mm ³ o el recuento de CD4<15%. No utilizar vacuna tetravírica

Vacunación en población adulta con infección por el VIH

La gran mayoría de las personas con el VIH adquiere la infección durante la edad adulta. Las personas con infección por el VIH tienen una mayor susceptibilidad a algunas infecciones por su inmunodepresión, como la gripe o la infección neumocócica³ o a una mayor gravedad de la patología. Además, los mismos factores de riesgo que los llevaron a adquirir la infección por el VIH facilitan su exposición a otros patógenos que comparten mecanismo de transmisión, como VHA, VHB o VPH. A continuación y en la tabla 19 figuran las recomendaciones de vacunación clasificadas en vacunas inactivadas y atenuadas.

1. Vacunas inactivadas.

- **Neumococo.** *S. pneumoniae* es una causa importante de neumonía y ENI en personas con el VIH²⁰⁵. La incidencia de ENI ha disminuido desde el uso de TAR pero las personas adultas con el VIH presentan un riesgo 40 veces superior a las VIH negativas; la letalidad también es mayor en estas personas²⁰⁵.

La VNP23 induce un título menor de anticuerpos en pacientes con el VIH, además la duración y la funcionalidad de los mismos también parece estar afectada; esta menor respuesta no ha mejorado por los tratamientos antirretrovirales. La VNC13 es inmunógena en pacientes con el VIH aunque la respuesta es menor que en personas VIH negativas. Por otra parte, la duración de la respuesta se incrementa en pacientes con TAR. En poblaciones de alta incidencia de infección por el VIH se ha alcanzado una eficacia frente a ENI por serotipos vacunales del 74%²⁰⁵.

Se recomienda la vacunación con pauta secuencial (VNC13+VNP23) de pacientes con el VIH con un intervalo de 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) entre ambas dosis y una dosis de recuerdo con VNP23 siempre que hayan transcurrido 5 años desde la anterior. En personas vacunadas con VNP23 con anterioridad se recomienda un intervalo mínimo de 12 meses antes de la vacunación con VNC13¹⁶⁷ (tabla 19).

- **Gripe.** La gripe en pacientes VIH positivos se asocia con un aumento de gravedad y un exceso de hospitalizaciones y mortalidad. Los tratamientos antirretrovirales las reducen, aunque permanecen comparables a las de otros grupos de riesgo en los que está recomendada la vacunación frente a la gripe²⁰⁵. En estas personas la vacuna frente a la gripe ha demostrado una buena inmunogenicidad y eficacia, mostrando una eficacia en mujeres con el VIH y embarazadas del 58%²⁰⁵.

Se recomienda la vacunación anual frente a la gripe con vacuna inactivada de todas las personas con el VIH mayores de 6 meses. La vacuna atenuada está contraindicada³.

- **Hepatitis B.** La infección por el VIH y otras infecciones de transmisión sexual (ITS) están claramente interrelacionadas, compartiendo riesgos, incidencia y mecanismos de transmisión²¹⁴. Tanto el riesgo de infección por el VHB como el de cronicidad aumenta en pacientes con el VIH, describiéndose infección crónica por VHB a escala mundial en el 5-10%. Las personas coinfectadas con el VIH y el VHB presentan mayor riesgo de progresión a cirrosis, cáncer hepático y mayor mortalidad que las no coinfectadas²⁰⁵.

La vacunación frente a la hepatitis B reduce significativamente el riesgo de infección aguda y crónica por VHB en pacientes con el VIH. La respuesta a la vacuna se ve afectada por la infección por VIH, reduciéndose la tasa de seroconversión, los títulos de anticuerpos y su duración²⁰⁵. La tasa de respuesta a la vacuna puede duplicarse con el TAR alcanzando el 60-70% de las personas vacunadas; se ha visto una relación positiva con el porcentaje de linfocitos CD4 y negativa con la carga viral. Se ha descrito una mejor respuesta con la

vacuna de alta dosis (40 µg) (OR=1,96; IC95%: 1,47-2,61)²⁰⁵ y con la vacuna adyuvada con AS04C²¹⁵.

En pacientes VIH positivos con AgHBs y anti-HBs negativos pero con anti-HBc positivos, hay posibilidad de reactivación de infección oculta por el VHB. Algunas guías^{3,47} recomiendan administrar vacunación completa en estas personas cuando presenten anti-HBc positivo de forma aislada y un test negativo de ADN para VHB, siendo necesaria una serología postvacunal.

Se recomienda (tabla 19) realizar inicialmente una serología antes de la vacunación (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs). En aquellos casos con serología negativa y sin inmunodepresión se ofrecerá vacunación frente a la hepatitis B con pauta 0, 1, 6 meses. En casos con serología negativa e inmunodepresión se ofrecerá vacunación frente a hepatitis B con vacuna de alta carga (40 µg)^{216,217} o adyuvada con AS04 con pauta de 4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses). Se debe realizar serología postvacunal a las 4-8 semanas de la última dosis. En los individuos que no seroconvirtan se recomienda repetir la vacunación con tres dosis adicionales a intervalos mensuales^{47,205}. La revacunación se realizará con vacuna adyuvada con AS04²⁰⁵ o con vacuna con alta carga (40 µg). En pacientes que no hayan conseguido seroconvertir tras la repetición de la vacunación se recomienda la determinación anual de AgHBs e incluso con mayor frecuencia si continúan presentando factores de riesgo, recomendándose realizar profilaxis postexposición tras exposición a fuente AgHBs positiva²⁰⁵.

La duración de la protección está relacionada con el título inicial de anticuerpos, la carga viral y el nivel de CD4. En los respondedores a la serie primaria o a la revacunación se aconseja la monitorización anual del título de anticuerpos mientras persista el riesgo incrementado de infección, recomendándose la administración de una dosis de recuerdo si el título de anticuerpos es <10U/l. La información disponible no determina un número máximo de dosis de recuerdo²¹⁸.

- **Hepatitis A.** La hepatitis A no presenta un cuadro de mayor gravedad en pacientes con el VIH, aunque la viremia puede ser más prolongada²⁰⁵. La tasa, magnitud y duración de la respuesta a la vacuna se reduce en pacientes con el VIH, aunque mejora tras el TAR. Menos de la mitad seroconvierten tras la administración de una dosis, aumentando la tasa de respuesta al 70% tras dos dosis. La respuesta es mayor con la vacuna monovalente que con la combinada de hepatitis A más B, especialmente en pacientes con un recuento bajo de CD4 y carga viral detectable. La vacuna es segura y bien tolerada²⁰⁵.

Se recomienda la administración de vacuna monovalente a todas las personas con el VIH, con la pauta según figura a continuación:

- Si $CD4 > 350/mm^3$, la pauta será de 2 dosis (0, 6 meses). Se realizarán marcadores serológicos a los 2-3 meses tras la segunda dosis. Si es negativa se administrará una dosis adicional.
- Si $CD4 < 350/mm^3$, la pauta será de 3 dosis (0, 1 y 6 meses). Se realizarán marcadores serológicos a los 2-3 meses tras la tercera dosis. Si es negativa se administrará una dosis adicional.
- La serología prevacunacional puede ser coste-efectiva en personas nacidas con anterioridad a 1977, personas que han residido en países de alta o moderada endemicidad, HSH o PID.
- Se recomienda la administración de dosis de recuerdo cada 10 años a personas que continúen en riesgo de exposición²⁰⁵.
- **Virus del Papiloma Humano (VPH).** Las personas con el VIH de ambos sexos tienen un aumento del riesgo de infección e infección persistente por VPH²⁰⁵, así como un mayor riesgo de progresión a malignidad⁴⁷; este riesgo se sigue observando a pesar de los

tratamientos antirretrovirales, posiblemente por la mejora de la supervivencia y de las técnicas diagnósticas²¹⁹.

La vacuna cuadrivalente ha mostrado que es segura e inmunógena en la infancia y en la edad adulta con infección por el VIH hasta los 45 y 61 años²⁰⁵. Las tasas de seroconversión son altas y mayores en quienes reciben TAR con niveles de CD4 > 200 células/mm³ y con carga viral indetectable^{205,220,221}. La inmunogenicidad es adecuada sin impacto sobre el recuento de linfocitos o la carga viral²²². En mujeres con el VIH de 18 a 25 años, la vacuna bivalente mostró un 100% de seroconversión a los genotipos 16 y 18, tanto a los 7 como a los 12 meses, con títulos de anticuerpos aproximadamente la mitad que en controles VIH negativos²²³.

En nuestro medio varios países recomiendan la vacunación frente a VPH en personas con el VIH^{47,165,205,224}, aunque puede variar la edad hasta la que se recomienda la vacunación.

Se recomienda la vacunación de personas con infección por el VIH hasta los 26 años de edad, independientemente de la carga viral, el nivel de CD4 o la existencia o no de tratamiento antivírico, aunque la respuesta será mejor en pacientes en tratamiento antirretroviral y con niveles de CD4 > 200 células/mm³. El esquema de vacunación consistirá en 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses).

- **Meningococo.** Las personas con el VIH presentan mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva (EMI) incluso en la etapa del TAR²⁰⁵, observándose un RR de hasta 22,7 (IC95%: 12,4-41,6) y una mayor letalidad^{205,225,226}. El riesgo por serogrupo es de 27,1 veces mayor para el C, 15,8 veces mayor para el Y y 10,2 para el W, mientras que en el serogrupo B la razón de incidencias entre las personas con el VIH y población general fue de 1,6²²⁶. El RR se vio aumentado tanto en hombres 3,3 (IC95%: 1,6, 6,9) como en mujeres 6,9 (IC95%: 3,3-14,4).

Existen estudios de respuesta serológica adecuada a la vacuna meningocócica conjugada²⁰⁵, así como de su seguridad. La tasa de respuesta de la vacuna MenACWY mejora tras la administración de una segunda dosis⁴⁷.

Se recomienda la vacunación de personas con infección por el VIH con 2 dosis de vacuna MenACWY con un intervalo de 8 semanas²⁰⁵. Se valorará la necesidad de dosis de recuerdo futuras.

- **Tétanos.** La vacuna frente al tétanos ha demostrado inmunogenicidad en personas adultas con el VIH; en menores la respuesta serológica es del 60-100% después de la primovacunación. Las personas adultas correctamente vacunadas (5 dosis) deben recibir una dosis cada 10 años si presentan riesgo de exposición, como quienes viajen a áreas donde no esté disponible la profilaxis postexposición ante una posible herida tetanígena²⁰⁵.
- **Herpes zóster (HZ).** Antes del uso de los antirretrovirales se estimó que la incidencia de HZ era 10 a 20 veces mayor en pacientes con el VIH que en la población general de la misma edad. Una vez instaurado su uso esta diferencia parece haberse reducido a 3-5 veces^{47,205,227,228}. En estas personas está contraindicado el uso de la vacuna atenuada. Recientemente se ha autorizado una vacuna de subunidades (HZ/su) que contiene glicoproteína E de VVZ obtenida por técnica de recombinación de ADN adyuvada con AS01B (gE/AS01B). Se recomienda la utilización de esta vacuna HZ/su en pacientes con infección por el VIH en cuanto esté disponible en España (presumiblemente a partir del año 2020). A medida que se vaya disponiendo de información se determinará la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación.

- **Rabia:** Utilización como profilaxis post-exposición durante viajes a países endémicos de rabia, o en su caso en las Ciudades de Ceuta y Melilla, así como los afectados por mordeduras de murciélago en España.

Se ha comprobado que las personas con el VIH en TAR y con una situación clínica controlada e inmunológicamente estables (menores de 5 años con un porcentaje de $CD4 \geq 25\%$ y ≥ 5 años con un recuento de $CD4 > 200/mm^3$), responden normalmente a la vacuna de la rabia. En aquellas con inmunodepresión, incluidas las personas con el VIH sin TAR o en tratamiento pero con recuento de $CD4$ inferiores a los niveles definidos como inmunológicamente estables, que presenten una posible exposición al virus rábico categoría II o III de la OMS, se recomienda lo siguiente: tener un cuidado especial en el lavado de la herida y administrar una pauta completa de vacunación con 5 dosis (0, 3, 7, 14 y 21-28 días) así como de inmunoglobulina antirrábica en todos los casos, incluso aunque se hayan vacunado previamente⁶. Siempre que sea posible, se realizará serología (anticuerpos neutralizantes) a las 2-4 semanas tras la finalización de la serie para valorar la necesidad de administrar una dosis adicional de vacuna⁷.

2. Vacunas atenuadas

Las personas con el VIH e inmunodepresión grave no deben recibir vacunas atenuadas por el riesgo potencial de efectos adversos. Cuando sea necesaria la vacunación habrá que esperar a la mejora de la inmunodepresión tras el TAR²⁰⁵.

- **Triple vírica.** Aunque no hay evidencias de la mayor gravedad de la parotiditis y la rubeola, el sarampión puede ser letal en personas con infección VIH avanzada²⁰⁵.

Los títulos de anticuerpos de sarampión, rubeola y parotiditis aumentan después de la administración de TAR en personas previamente vacunadas pero $\geq 50\%$ permanecerán seronegativos³. La respuesta inmune tras la vacunación está reducida en pacientes con el VIH aunque mejora con el TAR. La vacuna está contraindicada¹ en pacientes con el VIH con $CD4 < 200$ células/ mm^3 .

Se recomienda realizar estudio serológico para determinar la seroprotección frente a sarampión (IgG) en pacientes con el VIH independientemente de una historia previa de vacunación infantil. Ante un resultado negativos se recomienda la vacunación si presentan $CD4 > 200$ células/ mm^3 mantenidos durante al menos 6 meses. La vacunación se realizará con 2 dosis e intervalo de 4 semanas²²⁴.

En mujeres en edad fértil, se recomienda el estudio serológico para determinar protección frente a rubeola (IgG) y en las que sean negativas se les ofrecerá la vacunación si presentan $CD4 > 200$ células/ mm^3 mantenidos durante al menos 6 meses²²⁴, siempre que no estén embarazadas. Se puede administrar una única dosis con determinación serológica (IgG) a las 4 semanas y administración de una segunda dosis en caso de ser negativa²⁰⁵.

- **Varicela.** Las personas con el VIH que padecen una varicela presentan un riesgo aumentado de gravedad⁴⁷ e incluso enfermedad fulminante.

Se recomienda estudio serológico con vacunación posterior en los IgG negativos que tengan un recuento de $CD4 > 200$ células/ mm^3 mantenidos durante al menos 6 meses. La pauta será de dos dosis de vacuna separadas 3 meses^{205,224}. Se debe hacer serología para evaluar la seroconversión a las 4-6 semanas de la segunda dosis. Se requieren técnicas de alta sensibilidad como la fluorescencia indirecta contra antígeno de membrana (FAMA).

Hay poca experiencia en la utilización de la vacuna tetravírica (frente a sarampión, rubeola, parotiditis y varicela)²¹³, por lo que se preferirá utilizar las vacunas separadas en las personas con el VIH³.

Vacunación de convivientes

Se recomienda que los convivientes de las personas con el VIH estén correctamente inmunizados frente a la gripe, triple vírica y varicela⁴⁷. En el caso improbable de que ocurra una erupción varicelosa secundaria a la vacunación de un conviviente, se debe evitar el contacto con la persona con el VIH hasta que desaparezca la erupción para evitar una posible transmisión del virus vacunal.

Tabla 19. Vacunación en personas adultas con infección por VIH

Vacuna	Recomendación	Determinación anticuerpos (pre/post vacunación)	Notas
Neumococo	VNC13+VNP23	No	Pauta secuencial: VNC13+VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas)
			Dosis de recuerdo de VNP 23, 5 años desde la dosis anterior
Gripe	1 dosis anual	No	Vacuna inactivada, desde los 6 meses de vida
Hepatitis B	4 dosis (0, 1, 2 y 6 meses)	Pre y postvacunación	Se usará vacuna con mayor carga antigénica o adyuvantes más potentes
			Si no respondedor administrar tres dosis adicionales con intervalos de 4 semanas
Hepatitis A	Pauta (ver notas)	Pre y postvacunación	Si CD4>350/mm ³ , pauta de 2 dosis (0, 6 meses)
			Si CD4<350/mm ³ , pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses)
VPH	3 dosis (0,1-2, 6 meses)	No	Hasta los 26 años de edad en hombres y mujeres VIH positivos.
Meningococo	2 dosis (0, 2 meses)	No	Vacuna MenACWY. Se valorará dosis de recuerdo a los 5 años
Tétanos	Ver notas	No	Si correctamente vacunado (5 dosis), valorar recuerdos cada 10 años en personas con riesgo de exposición (especialmente viajeros a zonas remotas), Ver texto.
HZ/su	Ver notas	No	Se administrará en cuanto esté disponible. Se determinará más adelante la pauta más adecuada y el momento idóneo de vacunación
Triple vírica	Ver notas	Pre y postvacunación	Recomendada en pacientes seronegativos frente a sarampión si CD4>200 células/mm ³ mantenidos durante al menos 6 meses. Pauta 2 dosis (0, 1 mes)
			Mujeres en edad fértil seronegativas a rubeola vacunación si presentan CD4>200 células/mm ³ mantenidos durante al menos 6 meses.
Varicela	Ver notas	Pre y postvacunación ¹	Recomendada en pacientes seronegativos que tengan un recuento de CD4>200 células/mm ³ . Pauta 2 dosis (0, 3 meses). No usar vacuna tetravírica.

¹ Se requieren técnicas de alta sensibilidad como la fluorescencia indirecta contra antígeno de membrana (FAMA)

1.3.6. Cáncer/hemopatías malignas

José Antonio Navarro Alonso

Las personas con cáncer pueden presentar inmunosupresión como resultado de su enfermedad subyacente y/o por el uso prolongado o intensivo de quimioterapia administrada con/sin radioterapia. Esta situación puede durar incluso hasta unos meses tras la suspensión del régimen terapéutico^{229,230}. Adicionalmente, pueden perder total o parcialmente la protección conferida por las vacunas administradas antes del inicio del proceso mórbido^{231,232,233,234} y responderán de manera deficiente a las vacunas administradas durante la terapia o incluso hasta un tiempo tras su cese. Esta inmunosupresión puede revertirse no antes de los seis meses para los linfocitos B y de nueve a doce meses para las células T, tras la finalización del tratamiento^{235,236,237}. Una vez concluido, en general, los títulos de anticuerpos frente a las vacunas recibidas antes del trasplante se recuperan en cierta medida²³⁸ y, por otra parte, la respuesta inmune a las vacunas recibidas es bastante buena al preservarse las células T de memoria^{233,234}. Este daño al sistema inmune varía en función de la edad de la persona, del tipo de cáncer y de la intensidad de la terapia recibida²³⁹. La ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, fludarabina, los corticoides y los anticuerpos monoclonales se postulan como las drogas con mayor potencial inmunosupresor^{196,230}. El aspecto más importante de la inmunosupresión por la terapia antineoplásica citotóxica es la depleción linfocítica, que afecta marginalmente a las células NK pero que tiene un impacto profundo en las células CD3+ y CD4+ circulantes. Ello implica profundas alteraciones funcionales de las células T y una gran depleción de las células B con disminución de los niveles de IgM e IgA, que tienden a aumentar cuando se pasa de la fase quimioterápica intensiva a la de mantenimiento^{229,230}.

Un dato importante es que los menores se encuentran en mayor riesgo de perder los anticuerpos específicos vacunales, debido, probablemente, a que es más vulnerable el *pool* de linfocitos B a medida que la persona es más joven^{230,240} y a que es mayor el tiempo necesario para reconstituir los linfocitos de memoria²⁴¹. También conviene tener presente que, debido a su mayor incidencia, la gran mayoría de los estudios de vacunación en cáncer/hemopatías malignas se han llevado a cabo en poblaciones pediátricas con leucemia. Además, son muy escasas las publicaciones que aborden este tema en relación a las nuevas terapias del tipo de lenalidomida e inhibidores de la tirosina quinasa¹⁹⁶.

Por tanto, las preguntas claves de la vacunación en este tipo de personas son²³⁰: ¿vacunamos?, ¿cuándo? y ¿cómo?.

En cuanto al primer punto, hay unanimidad en los estudios publicados en cuanto a procurar actualizar el calendario de vacunación en la infancia o en la edad adulta, según el caso, antes del inicio de la quimioterapia, al menos de dos (vacunas inactivadas) a cuatro semanas (vacunas atenuadas)^{3,196,242,243}. Respecto al cuándo, se acepta, en general, que se pueden recibir vacunas inactivadas de tres a seis meses (aconsejable seis meses), después de haber completado la quimioterapia, o de seis a doce meses en el caso de haber recibido anticuerpos anti-células B¹⁹⁶. Para recibir vacunas atenuadas se aconseja esperar al menos seis meses, aconsejable doce meses, tras finalizada la terapia^{3,232,234,244,245,246}. En relación al cómo, la pregunta es si se hacen marcadores previos o directamente se administra una dosis de recuerdo de las vacunas que previamente ha recibido o primovacuna si no se había vacunado anteriormente.

En quienes dispongan de pautas vacunales correctas antes del proceso mórbido y teniendo en cuenta que: a) la memoria inmune postquimioterapia permanece intacta, lo que implica excelentes respuestas inmunes postvacunales, b) la relativa ausencia de efectos adversos notables tras las revacunaciones, c) la dificultad de medir los títulos para algunas enfermedades inmunoprevenibles, d) la ausencia de parámetros séricos subrogados de protección para otras y e) el mero hecho de una punción venosa, hace más eficiente, en general, y desde un punto de vista logístico, la política de repetición de la vacunación universal en menores, con vacunas atenuadas e inactivadas,

respecto al inicio *de novo* de un esquema de vacunación^{233,234,238,247}. En el caso de llevar pautas incompletas, es evidente la necesidad de completar el esquema correcto. En las personas adultas vacunadas correctamente antes del tratamiento, se realizará serología para sarampión y varicela una vez concluido para valorar vacunación. En caso que no aporte documentación vacunal sería válida la serología previa para sarampión y varicela antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor, para vacunar si es necesario.

Respecto a la vacunación pre y postratamiento, y tanto en la infancia como en la edad adulta, se tendrá siempre en cuenta si la situación clínica permite la administración de vacunas.

Otro aspecto importante, y frecuentemente olvidado, es la vacunación del entorno familiar más cercano al objeto de crear alrededor de la persona enferma un “cinturón de inmunes”.

En situaciones de posible exposición al virus de la rabia se realizará profilaxis post-exposición como se describe en [generalidades de vacunación en inmunodeficiencias](#)⁷.

Recomendaciones de vacunación en población infantil con cáncer/hemopatías malignas

Se plantean dos supuestos (tabla 20):

1. Menores que no hayan recibido la pauta completa de primovacunación.

No es necesario volver a administrar las vacunas previamente recibidas. Se continuará con la vacunación de tres a doce meses, en función del tipo de vacuna y la epidemiología local, tras finalizado el tratamiento.

- Triple vírica. A partir de los doce meses de vida. Pauta de dos dosis en el caso de no haber recibido previamente ninguna dosis. Dosis única de refuerzo si habían recibido una o dos dosis con anterioridad.
- Varicela. A partir de los doce meses de vida y siempre que no la hubieran padecido antes de la enfermedad de base. Pauta de dos dosis en el caso de no haber recibido previamente ninguna dosis. Dosis única de refuerzo si habían recibido una o dos dosis con anterioridad.
- Neumococo. Independientemente de la edad, se administrará la vacuna conjugada que incluya mayor número de serotipos. Pauta de vacunación según la edad y dosis recibidas previamente, seguida de una dosis de vacuna antineumocócica polisacárida de 23 serotipos al menos ocho semanas después.
- Gripe inactivada. Vacunación anual, al menos en las tres primeras temporadas tras la quimioterapia.
- Meningococo C. Adelantar, en su caso, la dosis de los 12 años. Al llegar a esa edad, administrar una dosis.
- DTPa/VPI/Hib/HB. Completar pauta según calendario.

2. Menores que hayan recibido una pauta completa de vacunación.

Se recomienda administrar una dosis de recuerdo de las vacunas del calendario infantil de tres a doce meses tras finalizado el tratamiento, en función del tipo de vacuna y la epidemiología local.

- dTpa o DTPa. Dosis única.
- Triple vírica, VPI y hepatitis B. Dosis única.
- H. influenzae tipo b. Dosis única en menores de 16 años^{248,249}.

- MenC. Dosis única.
- Varicela. Pauta de dos dosis en menores que no hubieran padecido la enfermedad o no se hubieran vacunado. Dosis única de refuerzo si habían recibido una o dos dosis con anterioridad.
- Neumococo. Independientemente de la edad, se administrará la vacuna conjugada que incluya mayor número de serotipos. Pauta de vacunación con una dosis de vacuna seguida de una dosis de vacuna polisacárida de 23 serotipos con un intervalo de 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) –ver [explicación intervalo](#)–.
- Gripe inactivada. Vacunación anual, al menos en las tres primeras temporadas tras la quimioterapia.

Recomendaciones de vacunación en personas adultas con cáncer/hemopatías malignas^a

Se recomienda la siguiente pauta de vacunación (tabla 21):

- dTpa. Dosis única.
- Triple vírica. Se realizará serología de sarampión pretratamiento en caso de no disponer de documentación de haber recibido dos dosis previamente:
 - En caso de negatividad, administrar una dosis al menos cuatro semanas antes de comenzar el tratamiento (o dos dosis separadas por cuatro semanas si se dispone de tiempo suficiente). A los 12 meses tras finalizar el tratamiento se realizará una nueva serología y, si es negativa, se administrará una o dos dosis en función de las que recibió antes del tratamiento.
 - En caso de positividad, y siempre que no refiera historia de padecimiento previo, hacer nueva serología a los 12 meses tras el tratamiento y administrar una dosis de vacuna si es negativa.
- Varicela. Se realizará serología de varicela pretratamiento. Seguir el mismo razonamiento para la vacunación frente a varicela que el indicado en el caso de triple vírica.
- Neumococo. Una dosis de VNC13, seguida de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas).
- Gripe inactivada. Vacunación anual, al menos en las tres primeras temporadas tras la quimioterapia.
- Hepatitis B. La tasa de reactivación en pacientes con cáncer en tratamiento inmunosupresor puede llegar hasta el 47%^{142,250}. Es por ello que se aconseja el estudio serológico (AgHBs, anti-HBc y anti-HBs) antes de iniciar el tratamiento, independientemente del estado vacunal previo²⁵¹. Si todos los marcadores son negativos, se administrará una dosis de recuerdo o una pauta completa en función de las dosis que hay recibido previamente, siempre y cuando pertenezca a un grupo con riesgo incrementado de exposición al virus²⁵².

^a En la evaluación de la necesidad de vacunación, se tendrá siempre en cuenta la intensidad del tratamiento y su duración.

Tabla 20. Vacunación en menores con cáncer/hemopatías malignas

Vacunas	Pauta de vacunación pretratamiento	
	Incompleta	Completa
Triple vírica	1 o 2 dosis (ver texto)	Dosis única
Varicela	<ul style="list-style-type: none"> - 0 dosis si han pasado la enfermedad - 1 dosis si habían recibido 1 previa - 2 dosis si no habían recibido ninguna dosis previa 	1 dosis si habían recibido 1 o 2 previas
Neumococo	Completar pauta con VNC13 + VNP23	VNC13+VNP23
Gripe inactivada	Sí	Sí
Meningococo C	Sí ¹	Sí ³
DTPa/VPI/Hib/HB	Completar pauta según calendario ²	<ul style="list-style-type: none"> - DTPa/dTpa: 1 dosis² - VPI: 1 dosis - HB: 1 dosis - Hib: 1 dosis en menores de 15 años

¹ Adelantar, en su caso, la dosis de los 10-11 años.

² Utilizar vacunas combinadas o individuales según edad y dosis previas.

³ Adelantar, en su caso, la dosis de los 10-11 años. Si ya recibió una dosis a esa edad, se administrará una dosis de recuerdo.

Tabla 21. Vacunación en población adulta con cáncer/hemopatías malignas

Vacunas	Recomendaciones
dTpa	1 dosis
Triple vírica	Actuar según vacunación previa
Varicela	Actuar según serología pretratamiento (ver texto)
Neumococo	VNC13+VNP23
Gripe inactivada	1 dosis en cada temporada gripal
Hepatitis B	Actuar según estudio serológico pretratamiento y riesgo de exposición al virus

Bibliografía de inmunodeficiencias

¹ Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011; 60: 1-64.

² American Academy of Pediatrics. Immunization in Immunocompromised Children. En: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. *Red Book®: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*. American Academy of Pediatrics; 2015; 74-89.

³ Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014; 58: 309–318.

⁴ Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Manual de Vacunas en línea de La AEP. Disponible en: <http://vacunasaep.org/print/documentos/manual/cap-14> [consultado a 27 de septiembre de 2017].

⁵ Martire B, Azzari C, Badolato R, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). Vaccine 2018; 36: 3541-3554.

-
- ⁶ Brown K, Russell K. Guidelines on managing rabies post-exposure. Public Health England, June 2018. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/720075/PHE_guidelines_on_rabies_post-exposure_treatment.pdf [consultado a 3 de julio de 2018].
- ⁷ World Health Organisation. Rabies vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2018; 93: 201–220.
- ⁸ Mellado Pena MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. An Pediatr (Barc) 2012; 75: 413.e1-413.e22.
- ⁹ Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. J Clin Immunol 2015; 35: 696-726.
- ¹⁰ Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol 2015; 136:1186-1205.
- ¹¹ Report of a WHO Scientific Group: primary immunodeficiency diseases. Clin Exp Immunol 1997; 109 (Suppl 1): 1-28.
- ¹² Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. J Clin Immunol 2007; 27: 497-502.
- ¹³ Milá Llambí J, Etxagibel Galdos A, Matamoros Florí N. The Spanish registry of primary immunodeficiencies (REDIP). Allergol Immunopathol (Madr) 2001; 29: 122-125.
- ¹⁴ Dowling DJ, Levy O. Ontogeny of early life immunity. Trends Immunol 2014; 35: 299-310.
- ¹⁵ Thorne SA, Hooper J, Kemp M, et al. Gastrointestinal protein loss in late survivors of Fontan surgery and other congenital heart disease. Eur Heart J 1998; 19: 514-520.
- ¹⁶ Kobayashi RH, Hyman CJ, Stiehm ER. Immunologic maturation in an infant born to a mother with agammaglobulinemia. Am J Dis Child 1980; 134: 942-944.
- ¹⁷ Kavelaars A, van der Pompe G, Bakker JM, et al. Altered immune function in human newborns after prenatal administration of betamethasone: enhanced natural killer cell activity and decreased T cell proliferation in cord blood. Pediatr Res 1999; 45: 306-312.
- ¹⁸ Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MW, et al. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. Clin Dev Immunol 2008; ID271363.
- ¹⁹ Alfonso Valdés ME. Citopenias secundarias a aloinmunización materna. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter 2006; 22: 1-11.
- ²⁰ Hadley AG, Turner C. Pathophysiology of the alloimmune cytopenias. En: Hadley A, Sorthill P, eds. Alloimmune disorders of pregnancy. Cambridge: University Press 2004; 1-20.
- ²¹ Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 286-292.
- ²² Ling J, Koren G. Challenges in vaccinating infants born to mothers taking immunoglobulin biologicals during pregnancy. Expert Rev Vaccines 2016; 15: 239-256.
- ²³ Long MD, Gulati A, Wohl D, et al. Immunizations in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease: a practical case-based approach. Inflamm Bowel Dis 2015; 21: 1993-2003.
- ²⁴ Lodhia N. The appropriate use of vaccines in patients with inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 2014; 48: 395-401.
- ²⁵ Orange JS, Ballou M, Stiehm E, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. J Allergy Clin Immunol 2012; 130: S1-S24.
- ²⁶ Notarangelo L, Casanova JL, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update. J Allergy Clin Immunol 2004; 114: 677-687.
- ²⁷ Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 581-591.

-
- ²⁸ Kainulainen L, Vuorinen T, Rantakokko-Jalava K, et al. Recurrent and persistent respiratory tract viral infections in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 120-126.
- ²⁹ Wood P, Stanworth S, Burton J, et al. Recognition, clinical diagnosis and management of patients with primary antibody deficiencies: a systematic review. *Clin Exp Immunol* 2007; 149: 410-423.
- ³⁰ Bakare N, Menschik D, Tiernan R, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine* 2010; 28: 6609-6612.
- ³¹ Bayer DK, Martinez CA, Sorte HS, et al. Vaccine-associated varicella and rubella infections in severe combined immunodeficiency with isolated CD4 lymphocytopenia and mutations in IL7R detected by tandem whole exome sequencing and chromosomal microarray. *Clin Exp Immunol* 2014; 178: 459-469.
- ³² Bitnun A, Shannon P, Durward A, et al. Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 855-861.
- ³³ Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. General Recommendations on Immunization. The Pink Book: Course Textbook, 13th ed*, Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, (Eds). Public Health Foundation, Washington, DC 2015.
- ³⁴ Moylett EH, Wasan AN, Noroski LM, et al. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin Immunol* 2004; 112: 106-112.
- ³⁵ Al-Sukaiti N, Reid B, Lavi S, et al. Safety and efficacy of measles, mumps, and rubella vaccine in patients with DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 868-869.
- ³⁶ Grupo de trabajo revisión del calendario de vacunación 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión del Calendario de Vacunación. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, abril 2016. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Revision_CalendarioVacunacion.pdf [consultado el 27 de septiembre de 2017].
- ³⁷ Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> [consultado el 27 de septiembre de 2017].
- ³⁸ Sobh A, Bonilla FA. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; 4: 1066-1075.
- ³⁹ Adam E, Church JA. Antibody levels to *Bordetella pertussis* and *Neisseria meningitidis* in immunodeficient patients receiving immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol* 2015; 35: 213-217.
- ⁴⁰ Nuorti JP1, Whitney CG. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Recomm Rep 2010; 59: 1-18.
- ⁴¹ Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van Velzen-Blad H, et al. Response to conjugate pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b vaccines in asplenic patients. *Vaccine* 2011; 29: 675-680.
- ⁴² Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmunity* 2017; 80: 10-27.
- ⁴³ Hanitsch LG, Lobel M, Mieves JF, et al. Cellular and humoral influenza-specific immune response upon vaccination in patients with common variable immunodeficiency and unclassified antibody deficiency. *Vaccine* 2016; 34: 2417-2423.
- ⁴⁴ Centers for Disease Control and Prevention. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2006; 55: 1-25.
- ⁴⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2007; 56: 1-40.
- ⁴⁶ Junker AK, Bonilla FA, Sullivan KE. How to flee the flu. *Clin Immunol* 2004; 112: 219-220.
-

-
- ⁴⁷ Haut Conseil de la Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations. Disponible en: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20141107_vaccinationimmunodeprime.pdf. [consultado el 9 de julio de 2017].
- ⁴⁸ Winkelstein JA, Marino MC, Lederman HM, et al. X-linked agammaglobulinemia: report on a United States registry of 201 patients. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85: 193-202.
- ⁴⁹ Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol* 1999; 93: 190-197.
- ⁵⁰ Gathmann B, Mahlaoui N, CEREDIH, et al. Clinical picture and treatment of 2212 patients with common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134: 116-126.
- ⁵¹ Resnick ES, Moshier EL, Godbold JH, et al. Morbidity and mortality in common variable immune deficiency over 4 decades. *Blood* 2012; 119: 1650-1657.
- ⁵² Cunningham-Rundles C. How I treat common variable immune deficiency. *Blood* 2010; 116: 7-15.
- ⁵³ Notarangelo LD, Duse M, Ugazio AG. Immunodeficiency with hyper-IgM (HIM). *Immunodef Rev* 1992; 3: 101-121.
- ⁵⁴ Davies EG, Thrasher AJ. Update on the hyper immunoglobulin M syndromes. *Br J Haematol* 2010; 149: 167-180.
- ⁵⁵ Meyers G, Ng YS, Bannock JM, et al. Activation-induced cytidine deaminase (AID) is required for B-cell tolerance in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 11554-11559.
- ⁵⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 258-261.
- ⁵⁷ Ambrosino DM, Siber GR, Chilmonczyk BA, et al. An immunodeficiency characterized by impaired antibody responses to polysaccharides. *N Engl J Med* 1987; 316: 790-793.
- ⁵⁸ Sorensen RU, Moore C. Antibody deficiency syndromes. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47: 1225-1252.
- ⁵⁹ Karaca NE, Karadeniz C, Aksu G, et al. Clinical and laboratory evaluation of periodically monitored Turkish children with IgG subclass deficiencies. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009; 27: 43-48.
- ⁶⁰ Hanson LA, Söderström R, Avanzini A, et al. Immunoglobulin subclass deficiency. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: S17-S21.
- ⁶¹ Abdou NI, Greenwell CA, Mehta R, et al. Efficacy of intravenous gammaglobulin for immunoglobulin G subclass and/or antibody deficiency in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 149: 267-274.
- ⁶² Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol* 2010; 30: 10-16.
- ⁶³ Cipe FE, Doğu F, Güloğlu D, et al. B-cell subsets in patients with transient hypogammaglobulinemia of infancy, partial IgA deficiency and selective IgM deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013; 23: 94-100.
- ⁶⁴ Tiller TL Jr, Buckley RH. Transient hypogammaglobulinemia of infancy: review of the literature, clinical and immunologic features of 11 new cases, and long-term follow-up. *J Pediatr* 1978; 92: 347-353.
- ⁶⁵ Kutukculer N, Gulez N. The outcome of patients with unclassified hypogammaglobulinemia in early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20: 693-698.
- ⁶⁶ Moschese V, Cavaliere FM, Graziani S, et al. Decreased IgM, IgA, and IgG response to pneumococcal vaccine in children with transient hypogammaglobulinemia of infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 617-619.
- ⁶⁷ Kwan A, Abraham RS, Currier R, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA* 2014; 312: 729-738.
- ⁶⁸ Shearer WT, Dunn E, Notarangelo LD, et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 1092-1098.

-
- ⁶⁹ Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, et al. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 1152-1160.
- ⁷⁰ Patel NC, Hertel PM, Estes MK, et al. Vaccine-acquired rotavirus in infants with severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 2010; 362: 314-319.
- ⁷¹ Yeganeh M, Heidarzade M, Pourpak Z, et al. Severe combined immunodeficiency: a cohort of 40 patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 303-306.
- ⁷² McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. Chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 1-18.
- ⁷³ Savitsky K, Bar-Shira A, Gilad S, et al. A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 1995; 268: 1749-1753.
- ⁷⁴ Rivat-Peran L, Buriot D, Salier JP, et al. Immunoglobulins in ataxia-telangiectasia: evidence for IgG4 and IgA2 subclass deficiencies. *Clin Immunol Immunopathol* 1981; 20: 99-110.
- ⁷⁵ Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, et al. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004; 144: 505-511.
- ⁷⁶ Meyer-Bahlburg A, Becker-Herman S, Humblet-Baron S, et al. Wiskott-Aldrich syndrome protein deficiency in B cells results in impaired peripheral homeostasis. *Blood* 2008; 112: 4158-4169.
- ⁷⁷ Imai K, Morio T, Zhu Y, et al. Clinical course of patients with WASP gene mutations. *Blood* 2004; 103: 456-464.
- ⁷⁸ Kracker S, Gardes P, Mazerolles F, et al. Immunoglobulin class switch recombination deficiencies. *Clin Immunol* 2010; 135: 193-203.
- ⁷⁹ Levy J, Espanol-Boren T, Thomas C, et al. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J Pediatr* 1997; 131: 47-54.
- ⁸⁰ Winkelstein JA, Marino MC, Ochs H, et al. The X-linked hyper-IgM syndrome: clinical and immunologic features of 79 patients. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 373-384.
- ⁸¹ Medzhitov R, Janeway CA Jr. Innate immunity: the virtues of a nonclonal system of recognition. *Cell* 1997; 91: 295-298.
- ⁸² Etzioni A, Harlan JM. Cell Adhesion and Leukocyte Adhesion Defects. *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. Second Edition. Oxford University Press 2007.
- ⁸³ Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haematol* 2008; 140:255-266.
- ⁸⁴ Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB Jr, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:155-169.
- ⁸⁵ Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *J Clin Immunol* 2008; 28 Suppl 1: S67-S72.
- ⁸⁶ Conti F, Lugo-Reyes SO, Blancas Galicia L, et al. Mycobacterial disease in patients with chronic granulomatous disease: A retrospective analysis of 71 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 241-248.
- ⁸⁷ Gorlin RJ, Gelb B, Diaz GA, et al. WHIM syndrome, an autosomal dominant disorder: clinical, hematological, and molecular studies. *Am J Med Genet* 2000; 91: 368-376.
- ⁸⁸ Kawai T, Malech HL. WHIM Syndrome: Congenital Immune Deficiency Disease. *Curr Opin Hematol*. 2009; 16: 20-26.
- ⁸⁹ Lekstrom-Himes JA, Gallin JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med* 2000; 343: 1703-1713.
- ⁹⁰ Stiehm ER, Chapel HM. Conventional Therapy of Primary Immunodeficiency Diseases. *Primary Immunodeficiency Diseases: A Molecular and Genetic Approach*. Second Edition. Oxford University Press 2007.
- ⁹¹ Tulic MK, Hurrelbrink RJ, Prêle CM, et al. TLR4 polymorphisms mediate impaired responses to respiratory syncytial virus and lipopolysaccharide. *J Immunol* 2007; 179: 132-140.

-
- ⁹² Holland SM, Dorman SE, Kwon A, et al. Abnormal regulation of interferon-gamma, interleukin-12, and tumor necrosis factor-alpha in human interferon-gamma receptor 1 deficiency. *J Infect Dis* 1998; 178: 1095-1104.
- ⁹³ Al-Muhsen S, Casanova JL. The genetic heterogeneity of mendelian susceptibility to mycobacterial diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122: 1043-1051.
- ⁹⁴ Dorman SE, Uzel G, Roesler J, et al. Viral infections in interferon-gamma receptor deficiency. *J Pediatr* 1999; 135: 640-643.
- ⁹⁵ Dorman SE, Picard C, Lammas D, et al. Clinical features of dominant and recessive interferon gamma receptor 1 deficiencies. *Lancet* 2004; 364: 2113-2121.
- ⁹⁶ Prando C, Samarina A, Bustamante J, et al. Inherited IL-12p40 deficiency: genetic, immunologic, and clinical features of 49 patients from 30 kindreds. *Medicine (Baltimore)* 2013; 92: 109-122.
- ⁹⁷ Liu L, Okada S, Kong XF, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med* 2011; 208: 1635-1648.
- ⁹⁸ Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition. New York: Garland Science; 2001. The complement system and innate immunity. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK27100/> [consultado el 15 de octubre de 2017].
- ⁹⁹ Zaahira Gani. Complement System. British Society for Immunology <https://www.immunology.org/public-information/bitesized-immunology/systems-and-processes/complement-system> [consultado el 15 de octubre de 2017].
- ¹⁰⁰ Nesargikar PN, Spiller B, Chavez R. The complement system: history, pathways, cascade and inhibitors. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)* 2012; 2: 103–111.
- ¹⁰¹ Universidad de Granada. Curso de inmunología general. 16 El sistema del complemento. Enrique láñez Pareja. Departamento de Microbiología. Universidad de Granada. España. https://www.ugr.es/~eianez/inmuno/cap_16.htm [consultado el 15 de octubre de 2017].
- ¹⁰² Schifferli JA, Ng YC, Peters DK. The role of complement and its receptor in the elimination of immune complexes. *N Engl J Med* 1986; 315: 488–495.
- ¹⁰³ Mevorach D, Mascarenhas JO, Gershov D, et al. Complement-dependent clearance of apoptotic cells by human macrophages. *J Exp Med* 1998; 188: 2313–2320.
- ¹⁰⁴ Immune Deficiency Foundation. Complement Deficiencies. <https://primaryimmune.org/about-primary-immunodeficiencies/specific-disease-types/complement-deficiencies> [consultado el 15 de octubre de 2017].
- ¹⁰⁵ Grumach AS, Kirschfink M. Are complement deficiencies really rare? Overview on prevalence, clinical importance and modern diagnostic approach. *Mol Immunol* 2014; 61: 110-117.
- ¹⁰⁶ Milá Llambí J, Etxagibel Galdos A y Matamoros Florí N. Registro español de inmunodeficiencias primarias (REDIP). *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29: 122-125.
- ¹⁰⁷ Fuentes Pérez JM, Jiménez Polvo EN, Espinosa Padilla SE. Inmunodeficiencias del complemento. Revisión de la literatura. Parte I. Generalidades y deficiencias de la vía clásica. *Alerg Asma Inmunol Pediatr* 2016; 25: 84-88
- ¹⁰⁸ Ram S, Lewis LA, Rice PA. Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23: 740-80.
- ¹⁰⁹ Immune Deficiency Foundation. Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases. THIRD EDITION. 2015 the Immune Deficiency Foundation. Editor Rebecca H. Buckley, MD. Duke University School of Medicine. Disponible en: <https://primaryimmune.org/publication/healthcare-professionals/idf-diagnostic-clinical-care-guidelines-primary> [consultado el 15 de octubre de 2017].
- ¹¹⁰ Picard C, Puel A, Bustamante J, et al Primary immunodeficiencies associated with pneumococcal disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3: 451-59.
- ¹¹¹ Fijen CA, Kuijper EJ, te Bulte MT, et al. Assessment of complement deficiency in patients with meningococcal disease in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 98-105.
-

-
- ¹¹² Tebruegge M, Curtis N. Epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnosis of recurrent bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev* 2008; 21: 519-37.
- ¹¹³ Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, et al. A population-based study of morbidity and mortality in mannose-binding lectin deficiency. *J Exp Med* 2004; 199: 1391-1399.
- ¹¹⁴ Eisen DP, Dean MM, Boermeester MA, et al. Low serum mannose-binding lectin level increases the risk of death due to pneumococcal infection. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 510-516.
- ¹¹⁵ Craig T, Pürsün EA, Bork K, et al. WAO guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J* 2012; 5: 182-199.
- ¹¹⁶ Centers for Disease Control. Immunization schedules. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC (2017). Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/adult.html> [consultado el 9 de julio de 2017].
- ¹¹⁷ Public Health Agency of Canada. Part 3-Vaccination of specific populations. Immunization of immunocompromised persons. Canadian Immunization Guide (2017 update). Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html> [consultado el 29 de agosto de 2017].
- ¹¹⁸ Public Health England. Immunisation against infectious diseases. Immunisation of individuals with underlying medical conditions. The Green Book. Salisbury, Ramsay and Noakes eds. The Stationary Office. September 2016. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/566853/Green_Book_Chapter7.pdf [consultado el 20 de abril de 2017].
- ¹¹⁹ Australian Government. Vaccination for Special Risk Groups. In: The Australian Immunisation Handbook 10th Edition. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home> [consultado el 29 de agosto de 2017].
- ¹²⁰ Kobayashi M, Bennet N, Gierke N, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2015; 64: 944-947.
- ¹²¹ Kawakami K, Kishino H, Kanazu S, et al. Time interval of revaccination with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine more than 5 years does not affect the immunogenicity and safety in the Japanese elderly. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 1-8.
- ¹²² Beaussant Cohen S, Fenneteau O, Plouvier E, et al. Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7: 71.
- ¹²³ Badolato R, Donadieu J, WHIM research group. How I treat warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathesis (WHIM) syndrome. *Blood* 2017; 130: 2491-2498.
- ¹²⁴ Papac RJ. Origins of Cancer Therapy. *Yale J Biol Med* 2001; 74: 391-398.
- ¹²⁵ Wiseman AC. Immunosuppressive Medications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11: 332-43.
- ¹²⁶ Kovarik J. From Immunosuppression to Immunomodulation: Current Principles and Future Strategies. *Pathobiology* 2013; 80: 275-281.
- ¹²⁷ MacDonald JK, Nguyen TM, Khanna R, et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11: CD007572.
- ¹²⁸ Hall V, Johnson D, Torresi J. Travel and biologic therapy: travel-related infection risk, vaccine response and recommendations. *J Travel Med* 2018; 25: 1-17.
- ¹²⁹ Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem* 2014; 57: 5023-5038.
- ¹³⁰ Ortiz-Ibáñez K, Alsina MM, Muñoz-Santos C. Tofacitinib and other kinase inhibitors in the treatment of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr* 2013; 104: 304-310.
- ¹³¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Listados de principios activos por grupos ATC e incorporación del pictograma de la conducción. Disponible en:
-

-
- <https://www.aemps.gob.es/industria/etiquetado/conduccion/listadosPrincipios/home.htm> [consultado el 27 de diciembre de 2017].
- ¹³² Bühler S, Eperon G, Ribí C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14159.
- ¹³³ McMahan ZH, Bingham CO 3rd. Effects of biological and non-biological immunomodulatory therapies on the immunogenicity of vaccines in patients with rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: 506.
- ¹³⁴ Arthritis Research UK. Vaccination and arthritis. Disponible en: <https://www.arthritisresearchuk.org/arthritis-information/daily-life/vaccinations/what-vaccinations-should-i-have.aspx> [consultado el 12 de junio de 2018].
- ¹³⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; 57: 1-30.
- ¹³⁶ Morel J, Czitrom SG, Mallick A, et al. Vaccinations in adults with chronic inflammatory joint disease: Immunization schedule and recommendations for patients taking synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Joint Bone Spine* 2016; 83: 135-141.
- ¹³⁷ Bühler S, Eperon G, Ribí C, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Swiss Med Wkly* 2015; 145: w14159.
- ¹³⁸ Choi J, Lim YS. Characteristics, prevention, and management of hepatitis B virus (HBV) reactivation in HBV-infected patients who require immunosuppressive therapy. *J Infect Dis* 2017; 216 (S8): S778-S884.
- ¹³⁹ Chen MH, Chen MH, Liu CY, et al. Hepatitis B virus reactivation in rheumatoid arthritis patients undergoing biologics treatment. *J Infect Dis* 2017; 215: 566-573.
- ¹⁴⁰ Paul S, Saxena A, Terrin N, et al. Hepatitis B virus reactivation and prophylaxis during solid tumor chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164: 30-40.
- ¹⁴¹ Perrillo RP, Gish R, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute technical review on prevention and treatment of hepatitis B reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterol* 2015; 148: 221-244.
- ¹⁴² Piroth L, Launay O, Mialhes P, et al. Patients with isolated hepatitis B core antibody: Has the time come to vaccinate? *Clin Infect Dis* 2018; 66: 317-318.
- ¹⁴³ Wang Q, Klenerman P, Semmo N. Significance of “Anti-HBc alone” serologic status in clinical practice. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 123-134.
- ¹⁴⁴ Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68: 1-26.
- ¹⁴⁵ Lunel-Fabiani F, Masson C, Ducancelle A. Systemic diseases and biotherapies: understanding, evaluating, and preventing the risk of hepatitis B reactivation. *Joint Bone Spine* 2014; 81: 478-484.
- ¹⁴⁶ Ficha técnica de baricitinib. Disponible en: file:///G:/00-GT-GR/Bibliograf%C3%ADa/FT_baricitinib.pdf [consultado el 29 junio de 2018].
- ¹⁴⁷ Tran-Minh ML, Sousa P, Maillet M, et al. Hepatic complications induced by immunosuppressants and biologics in inflammatory bowel disease. *World J Hepatol* 2017; 9: 613-626.
- ¹⁴⁸ Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Vaccination des personnes avec maladies rhumatismales auto-immunes inflammatoires : résumé des principes et recommandations. *InfVac* 2014. Disponible en: https://www.infovac.ch/fr/?option=com_gd&view=listing&fid=830&task=ofile [consultado el 28 de junio de 2018].
- ¹⁴⁹ Martín-Torres F, Bernatowska E, Shcherbina A, et al. Meningococcal B vaccine immunogenicity in children with defects in complement and splenic function. *Pediatrics* 2018. pii: e20174250. [Epub ahead of print].
- ¹⁵⁰ Parikh SR, Lucidarme J, Bingham C, et al. Meningococcal B vaccine failure with a penicillin-resistant strain in a young adult on long-term eculizumab. *Pediatrics* 2017; 140: e20162452.
-

- ¹⁵¹ Reher D, Fuhrmann V, Kluge S, et al. A rare case of septic shock due to *Neisseria meningitidis* serogroup B infection despite prior vaccination in a young adult with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria receiving eculizumab. *Vaccine* 2018; 36: 2507-2509.
- ¹⁵² Nolfi-Donagan D, Konar M, Vianzon V, et al. Fatal nongroupable *Neisseria meningitidis* disease in vaccinated patient receiving eculizumab. *Emerg Infect Dis* 2018; 24.
- ¹⁵³ McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 734-737.
- ¹⁵⁴ Ficha técnica de soliris. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/07393001/FT_07393001.pdf [consultado el 11 de junio de 2018].
- ¹⁵⁵ Polat M, Yüksel M, & Şahin NÜ. Fatal meningococemia due to *Neisseria meningitidis* serogroup Y in a vaccinated child receiving eculizumab. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 1. doi: 10.1080/21645515.2018.1486157. [pendiente de publicar]
- ¹⁵⁶ Public Health Agency of Canada. Canada Immunization Guide. Part 3: Vaccination of specific population. Immunization of Persons with Chronic Diseases: Asplenia or Hyposplenia. Update 2015. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-7-immunization-persons-with-chronic-diseases.html#p3c6a2> [consultado el 30 de marzo de 2017].
- ¹⁵⁷ Bonanni P, Grazzini M, Niccolai G, et al. Recommended vaccinations for asplenic and hyposplenic adult patients. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13: 359-368.
- ¹⁵⁸ Grupo de Trabajo Uso de 4CMenB en situaciones especiales de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones y Ponencia de Vigilancia Epidemiológica. Recomendaciones de utilización de la vacunas frente a enfermedad meningocócica por serogrupo B. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, abril 2014. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB_situacEspeciales.pdf [consultado el 20 de abril de 2017].
- ¹⁵⁹ Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001; 54: 214-218.
- ¹⁶⁰ Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991; 8: 1031-1038.
- ¹⁶¹ Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, et al. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *JAMA* 1982; 248: 2279-2283.
- ¹⁶² Kyaw MH, Holmes EM, Toolis F, et al. Evaluation of severe infection and survival after splenectomy. *Am J Med* 2006; 119: 276e1-7.
- ¹⁶³ Lynch AM, Kapila R. Overwhelming post splenectomy infection. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 693-707.
- ¹⁶⁴ Melles DC, de Marie S. Prevention of infections in hyposplenic and asplenic patients: an update. *Neth J Med* 2004; 62: 45-52.
- ¹⁶⁵ Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian immunisation handbook 10th ed (2017 update). Canberra: Australian Government Department of Health, 2017. Part 3.3.3 Vaccination of immunocompromised persons. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3#3-3-3> [consultado el 31 de agosto de 2017].
- ¹⁶⁶ Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre 2004. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> [consultado el 10 de octubre de 2017].
- ¹⁶⁷ Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de

- Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, mayo 2015. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf [consultado el 30 de marzo de 2017].
- ¹⁶⁸ Región de Murcia. “Vacunación de pacientes con asplenia anatómica o funcional o en aquellos que van a sufrir esplenectomía”. Consejería de Sanidad. Región de Murcia. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/300464-vacunacion_asplenicos.pdf [consultado el 29 de agosto de 2017].
- ¹⁶⁹ Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States, 2017. *Ann Intern Med* 2017; 166: 209-18
- ¹⁷⁰ Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal en Red. Informe Semanal de Vigilancia 10 de octubre de 2017. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-boletines/fd-boletin-epidemiologico-semanal-red/pdf_2017/IS-171010-WEB.pdf [consultado el 19 de diciembre de 2017].
- ¹⁷¹ Balmer P, Falconer M, McDonald P, et al. Immune response to meningococcal serogroup C conjugate vaccine in asplenic individuals. *Infect Immun* 2004; 72: 332-337.
- ¹⁷² Organización Nacional de Trasplantes. Memoria ONT 2016. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Introducci%C3%B3n.pdf> [consultado 31 agosto de 2017].
- ¹⁷³ Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination in solid organ transplantation. *Am J Transpl* 2013; 13(suppl 4): 311–317.
- ¹⁷⁴ Kotton C, Hibberd P. The AST infectious diseases community of practice. Travel medicine and transplant tourism in solid organ transplantation. *Am J Transpl* 2013; 13(S4): 337–347
- ¹⁷⁵ Pérez-Romero P, Bulnes-Ramos A, Torre-Cisneros J, et al. Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation is efficacious and safe. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21: 1040.e11-8.
- ¹⁷⁶ Feldman A, Sundaram S, Beaty B et al. Hospitalizations for respiratory syncytial virus and vaccine-preventable infections in the 2 first year after pediatric liver transplant. *J Pediatrics* 2017; 182:232-238.e1.
- ¹⁷⁷ Feldman A, Kempe A, Beaty B et al. Immunization practices among pediatric transplant hepatologists. *Pediatr Transplant* 2016; 20: 1038-1044.
- ¹⁷⁸ Berger C. Commission fédérale pour les vaccinations. Recommendations for immunization of solid organ transplant (SOT) candidates and recipients. Background document. February 2014. Disponible en: https://www.infovac.ch/de/?option=com_gd&view=listing&fid=828&task=ofile [consultado 31 agosto 2017].
- ¹⁷⁹ Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Revisión de las recomendaciones de vacunación frente a varicela en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, mayo 2015. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_Varicela_Gruposriesgo.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].
- ¹⁸⁰ Abuali MM, Arnon R, Posada R. An update on immunizations before and after transplantation in the pediatric solid organ transplant recipient. *Pediatr Transplant* 2011; 15: 770–777.
- ¹⁸¹ Cordero E, Roca-Oporto C, Bulnes-Ramos A, et al. Two doses of inactivated influenza vaccine improve immune response in solid organ transplant recipients: results of TRANSGRIPE 1-2, a randomized controlled clinical trial. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 829–838.
- ¹⁸² Campins M, Bayas JM, Uriona S. Vacunación en pacientes con trasplante de órganos sólidos. *Vacunas* 2014; 15: 195-202.
- ¹⁸³ Kumar D. Immunizations following solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27: 329–335.
- ¹⁸⁴ Finch M, Lynch MM, Goodman JL, et al. HPV-related cancers after solid organ transplantation in the United States. *Am J Transpl* 2013; 13: 3202–3209.

-
- ¹⁸⁵ Chin-Hong PV, Kwak EJ. Human papillomavirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 (s4): 189–200.
- ¹⁸⁶ Kumar D, Unger ER, Panicker G, et al. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2013;13:2411–2417.
- ¹⁸⁷ Grupo de trabajo hepatitis A en grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, abril 2017. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisA.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].
- ¹⁸⁸ L'Huillier AG, Kumar D. Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive review. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11: 2852-63.
- ¹⁸⁹ Chow J, Golan Y. Vaccination of solid-organ transplantation candidates. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 1550–1556.
- ¹⁹⁰ Organización Nacional de Trasplantes. Memoria Trasplante Progenitores Hematopoyéticos 2015. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/memoria%20actividad%20%20tph%202015.pdf> [consultado el 31 de agosto de 2017].
- ¹⁹¹ Small, Cowan MJ. Immunization of hematopoietic stem cell transplant recipients against vaccine preventable diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2011; 7: 193-203.
- ¹⁹² Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, et al. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 15: 455–460.
- ¹⁹³ Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV). Recommandations pour la vaccination des patients receveurs de cellules souches hématopoïétiques 2012; Bulletin 21: 363-370.
- ¹⁹⁴ Ljungman P, Engelhard D, de la Camara R, et al. Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplantation*. 2005; 35: 737–746.
- ¹⁹⁵ Dykewicz CA, Jaffe HW, Kaplan JE, et al. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* 2000; 49: 1–125.
- ¹⁹⁶ Tsigrelis C, Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev* 2016; 30: 139–147.
- ¹⁹⁷ Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood* 2016; 127: 2824-2832.
- ¹⁹⁸ Muhsen IN, Aljurf M, Wingard JR, et al. Vaccinating donors for hematopoietic cell transplantation: A systematic review and future perspectives. *Vaccine* 2018. 36: 6043–6052.
- ¹⁹⁹ Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Recommendations of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR®), the National Marrow Donor Program (NMDP), the European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), the American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), the Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), the Infectious Disease Society of America (IDSA), the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI), and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *BBMT*, 2009; 15: 1143-1238.
- ²⁰⁰ Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, et al. Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation; Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR), American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Asia-Pacific Blood and Marrow Transplantation Group (APBMT), Bone Marrow Transplant Society of Australia and New Zealand (BMTSANZ), East Mediterranean Blood and Marrow Transplantation Group (EMBMT) and Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Ossea

-
- (SBTMO). Co-published in *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012; 18: 348-371; *Bone Marrow Transplant*, 2012; 47: 337-341; and *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012; 5: 1-30.
- ²⁰¹ Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, et al. Infectious Diseases Working Party of the German Society for Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO) and the DAG-KBT (German Working Group for Blood and Marrow Transplantation). Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol* 2016; 95: 1435-1455.
- ²⁰² Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged 2 years and older: an open-label study. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 313-323
- ²⁰³ Moors I, Schoemans H, Callens S, et al. On behalf of the Transplantation Committee of the Belgian Hematological Society (BHS). Vaccination guidelines in haematopoietic transplant patients: recommendations from the BHS Transplant Committee. *Belgian Journal of Hematology* 2014; 6: 44-54.
- ²⁰⁴ Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44: 521-526.
- ²⁰⁵ Geretti AM, Brook G, Cameron C, et al. British HIV Association guidelines on the use of vaccines in HIV positive adults 2015. *HIV Med* 2016; 17 (Suppl 3): s2-s81.
- ²⁰⁶ United Nations AIDS. UNAIDS Data 2017. Disponible en: http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2017_data-book_en.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].
- ²⁰⁷ Núñez O, Hernando V, del Amo J, et al. Estimación de las personas que viven con el VIH y de la fracción no diagnosticada en España, 2013. XVIII Congreso Nacional sobre el Sida e ITS. Sevilla, 22-24 de marzo de 2017. Abstract CO1.6.
- ²⁰⁸ Hamers FF, Phillips AN. Diagnosed and undiagnosed HIV-infected populations in Europe. *HIV Medicine* 2008; 9: 6-12.
- ²⁰⁹ Área de Vigilancia de VIH y Comportamientos de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH y sida en España 2016: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología / Centro Nacional de Epidemiología - ISCIII. Madrid; Nov 2017. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/InformeVIH_SIDA_2017_NOV2017.pdf [consultado el 28 de mayo de 2018].
- ²¹⁰ Área de vigilancia de VIH y conductas de riesgo. Mortalidad por VIH y Sida en España, año 2015. Evolución 1981-2015. Centro Nacional de Epidemiología/Subdirección General de Promoción de la salud y Epidemiología - Plan Nacional sobre el Sida. Madrid; 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/vigilancia/MortalidadXVIH_2015.pdf [consultado el 31 de agosto de 2017].
- ²¹¹ Menson EN, Mellado MJ, Banford A, et al. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Medicine* 2012; 13: 333-336.
- ²¹² CDC. Recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger, United States, 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf> [consultado el 5 de febrero de 2017].
- ²¹³ Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Inmunización en circunstancias especiales. Vacunación en niños infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Manual de vacunas en línea de la AEP. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-15#5.8> [consultado el 5 de septiembre de 2017].
- ²¹⁴ Grupo de expertos del Grupo de Estudio de SIDA de la SEIM (GESIDA), Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA (SPNS), Grupo de estudio de ITS de la SEIMC (GEITS), Grupo español para la investigación de las Enfermedades de Transmisión Sexual de la Academia Española de Dermatología y Venerología y de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de Consenso sobre diagnóstico y tratamiento de las Infecciones de Transmisión Sexual en adultos, niños y adolescentes. Disponible en:
-

<https://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoDiagnosticoTtoITSAdultos.pdf> [consultado el 5 de septiembre de 2017].

- ²¹⁵ Fernández-Prada M, Rodríguez-Fonseca OD, Brandy-García AM, et al. Uso de vacuna frente a hepatitis B adyuvada con AS04C en pacientes VIH. *Rev Esp Quimioter* 2018; 19: 1-5.
- ²¹⁶ Psevdos G, Kim JH, Groce V, et al. Efficacy of double dose hepatitis B rescue vaccination in HIV infected patients. *AIDS Patient Care STDs* 2010; 24: 403–407.
- ²¹⁷ Pettit NN, DePestel DD, Malani PN, et al. Factors associated with seroconversion after standard dose hepatitis B vaccination and high dose revaccination among HIV infected patients. *HIV Clin Trials* 2010; 11: 332–339.
- ²¹⁸ Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1-31.
- ²¹⁹ Silverberg MJ, Lau B, Justice AC, et al. Risk of anal cancer in HIV infected and HIV uninfected individuals in North America. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1026–1034.
- ²²⁰ Kojic EM, Minhee Kang M, et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1–Infected Women. *Clin Infect Dis* 2014, 59, 127-135.
- ²²¹ Garland S, Brotherton J, Moscicki A, et al. HPV vaccination of immunocompromised hosts. *Papillomavirus Res* 2017; 4:35–38.
- ²²² Wilkin T, Lee JY, Lensing SY, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in HIV-1–Infected Men. *J Infect Dis* 2010; 202: 1246-1253.
- ²²³ Denny L, Hendricks B, Gordon C, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: A partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine* 2013; 31: 5745-5753.
- ²²⁴ Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017; 66: 136-138.
- ²²⁵ MacNeil JR, Rubin LG, Patton M, et al. Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines in HIV-Infected Persons — Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 1189–1194.
- ²²⁶ Simmons RD, Kirwan P, Beebeejaun K, et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. *BMC Med* 2015; 13: 297.
- ²²⁷ Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, et al. Quantification of risk factors for herpes zoster: population based case-control study. *The BMJ* 2014; 348: g2911.
- ²²⁸ Shafran SD. Live attenuated herpes zoster vaccine for HIV-infected adults. *HIV Med* 2016; 17: 305–310.
- ²²⁹ Mackall C. T-cell immunodeficiency following antineoplastic therapy: a review. *Stem Cells* 2000; 18: 10-18.
- ²³⁰ Esposito S, Cecinati V, Brescia L, et al. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine* 2010; 28: 3278-3284.
- ²³¹ Crawford N, Bines J, Royle J, et al. Optimizing immunisation in pediatric special risk groups. *Exp Rev Vaccines* 2011; 10: 175-186.
- ²³² Cesaro S, Giacchino M, Fioredda F, et al. Guidelines on vaccinations in paediatric haematology and oncology patients. *BioMed Research Intern* 2014, doi:10.1155/2014/707691.
- ²³³ Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and *Haemophilus influenzae* type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 967-972.
- ²³⁴ Patel S, Ortin M, Cohen B, et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 635-642.
- ²³⁵ Zignol M, Peracchi M, Tridello G, et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 2004; 101: 635-641.

-
- ²³⁶ Mustafa M, Buchanan N, Winick N, et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol/Oncol* 1998; 20: 451-457.
- ²³⁷ Ek T, Mellander B, Andersson B, et al. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high-risk group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44: 461-468.
- ²³⁸ Winick N. Is immunization necessary after therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL) has been completed?. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 922-923.
- ²³⁹ Van Tilburg C, Sanders E, Rovers M, et al. Loss of antibodies and response to (re)vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review. *Leukemia* 2006; 20: 1717-1722.
- ²⁴⁰ Nilsson A, De Milito A, Engström P, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002; 109: e91-e96.
- ²⁴¹ Mackall C, Fleischer T, Brown R, et al. Age, thymopoiesis, and CD4+T lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N Eng J Med* 1995; 332: 143-149.
- ²⁴² Frederiksen B, Specht L, Henrichsen J, et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with early stage Hodgkin's disease. *Eur J Haematol* 1989; 43: 45-49.
- ²⁴³ Ariza-Heredia E, Chemaly R. Practical review of immunizations in adult patients with cancer. *Hum Vacc Immunother* 2015; 11: 2606-2614.
- ²⁴⁴ Chisholm J. Reimmunization after therapy for childhood cancer. *Clin Infect Dis* 2017; 44: 643-645.
- ²⁴⁵ Shetty A, Winter M. Immunization of children receiving immunosuppressive therapy for cancer or hematopoietic stem cell transplantation. *Ochsner J* 2012; 12: 228-243.
- ²⁴⁶ Robin C, Beckerich F, Cordonnier C. Immunization in cancer patients: where we stand? *Pharmacol Res* 2015; 92: 23-30.
- ²⁴⁷ Ward E, Flowers Ch, Gansler T, et al. The importance of immunization in cancer prevention, treatment, and survivorship. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 398-410.
- ²⁴⁸ McNair J, Smith A, Bettinger JA, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* type b infections in children with cancer in the era of infant Hib immunization programs (1991-2014): A report from the Canadian Immunization Monitoring Program Active. *Pediatr Infect Dis J* 2018; 37: 726-728.
- ²⁴⁹ Monge S, Mollema L, de Melker H, et al. Clinical characterization of invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* serotype b in a high vaccination coverage setting. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018. doi: 10.1093/jpids/piy020. [Epub ahead of print].
- ²⁵⁰ Torres H, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2012;9: 156-166.
- ²⁵¹ Hwang J, Somerfield M, Alston-Johnson D, et al. Hepatitis B virus screening for patients with cancer before therapy: American Society for Clinical Oncology provisional clinical opinion update. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2212-2220.
- ²⁵² Grupo de trabajo HB de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de utilización de vacunas frente a hepatitis B para adultos en situación de problemas de suministro. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, julio 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisB_Problema_suministro.pdf [consultado el 20 de febrero de 2018].

2. ENFERMEDADES CRÓNICAS

Aurora Limia Sánchez, Silvia Rivera Ariza e Iria Rodríguez Cobo

Enf celíaca: José Antonio Navarro Alonso y Ana Belén Maldonado Cárceles

Se consideran enfermedades crónicas aquellas enfermedades de larga duración y por lo general, de progresión lenta. No hay un consenso acerca del límite de tiempo a partir del cual se considera una enfermedad como crónica, pero en general es toda enfermedad con una duración mayor a seis meses¹. Las enfermedades crónicas representan la causa de mortalidad más importante, siendo responsables del 63% de las muertes a nivel mundial².

En general, las personas con enfermedades crónicas poseen susceptibilidad a algunas enfermedades inmunoprevenibles, tanto por la propia enfermedad de base, la peor evolución que pueden tener ante una infección o incluso por los tratamientos que reciben, por lo que puede ser necesaria la readaptación de los programas de vacunación a las características de la persona enferma. En general presentan una menor respuesta inmune a las vacunas que las personas sanas, siendo necesario en algunos casos realizar estudios serológicos para comprobar la inmunidad.

En principio, no existe ninguna contraindicación de vacunación en estos grupos de riesgo, salvo en aquellos con reacción alérgica grave a algún componente de la vacuna. Por lo tanto, deben recibir las vacunas sistemáticas recomendadas. En los siguientes apartados se comentan las vacunas específicas recomendadas y algunas particularidades a tener en cuenta según patología.

Lo ideal es cumplimentar la vacunación en los plazos recomendados, pero si la enfermedad está descompensada se esperará a que se estabilice para garantizar una mejor respuesta inmune. En algunas ocasiones, será necesario utilizar una pauta acelerada (sobre todo en menores) para administrar las dosis antes del inicio de algún tratamiento.

Las recomendaciones de vacunación específicas según patología se han establecido teniendo en cuenta las recomendaciones evaluadas y establecidas por la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones³, así como las establecidas por la OMS⁴ y en países de nuestro entorno^{5,6,7,8,9}. Además, se ha revisado la literatura científica para cada uno de los apartados.

Las estimaciones sobre la población afectada por las diferentes enfermedades descritas a continuación provienen de fuentes muy heterogéneas y algunas no son muy específicas, refiriendo datos de salud percibida publicados en la Encuesta Nacional de Salud 2011-2012¹⁰ y en la Encuesta Europea de Salud 2014¹¹. Otras fuentes que también se han considerado incluyen: datos de mortalidad de INE (estudio de 2016)¹², estudio de carga de enfermedad de 2015 de la OMS (GBD 2015)¹³, información de asociaciones de profesionales, etc.

2.1. *Enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas*

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son aquellas que afectan al corazón o a los vasos sanguíneos¹⁴. En España, son la segunda causa de morbilidad (incluyendo cardiopatía coronaria, insuficiencia cardíaca congestiva y accidente cerebrovascular) y afectan a 1.500.000 personas, correspondiendo al 4% de la población mayor de 15 años¹⁰. Las ECV constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española; 3 de cada 10 muertes (el 29,7%) son debidas a ECV, por encima del cáncer (27,9%) y de las enfermedades del sistema respiratorio (11,1%)⁸.

Las enfermedades respiratorias crónicas (ERC) son enfermedades crónicas de las vías respiratorias y otras estructuras del pulmón. El asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las alergias respiratorias, las enfermedades pulmonares de origen laboral y la hipertensión pulmonar son algunas de las más frecuentes¹⁵. En España, según la última Encuesta Nacional de Salud 2011-

2012, dos millones de personas (el 4,9% de la población >15 años) padecían una ERC, incluyendo EPOC, asma grave y patología pulmonar intersticial difusa. La ERC más prevalente en la infancia (0-14 años) es la alergia, que afecta a uno de cada 10 menores, seguida del asma, que afecta a uno de cada 20¹⁰.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad de las células epiteliales exocrinas que provoca la producción de un moco espeso que obstruye los conductos del órgano donde se localiza. Aunque la enfermedad afecta a la mayoría de los órganos, el páncreas y el pulmón son los más afectados, determinando normalmente la gravedad del proceso así como su pronóstico y mortalidad^{16,17,18,19}. Las tasas de incidencia en la Unión Europea es de 1 caso cada 2.000 – 3.000 nacidos vivos¹⁶. En países de Latinoamérica, Asia, África y Oriente Medio las tasas son menores. En España, la incidencia aproximada es de 1 caso cada 3.500 nacidos vivos y se calcula que el número de pacientes podría estar entre 2.500 y 3.000¹⁶.

En general, cualquier enfermedad vírica o bacteriana puede ocasionar descompensación cardíaca en ECV. Muchas personas con ERC y FQ presentan deficiencia de aclaramiento bacteriano y bronquiectasias, así como a alteraciones de la función de los macrófagos pulmonares, por lo que tienen un mayor riesgo de complicaciones tras infección por gripe y neumococo.

Recomendaciones específicas de vacunación

Las personas con ECV y/o ERC tienen un mayor riesgo de padecer algunas enfermedades inmunoprevenibles, como la gripe y la enfermedad neumocócica invasora (ENI). Además, cualquier tipo de infección en estas personas puede tener una mayor gravedad y riesgo de complicaciones^{12,20,21,22,23}. La vacunación frente a gripe y ENI en pacientes mayores de 65 años con comorbilidades, tiene un efecto protector al reducirse el número de complicaciones respiratorias, cardiovasculares y cerebrovasculares^{24,25}. En personas asmáticas, se debe tener un buen control del asma antes de la administración de cualquier vacuna⁹.

Las recomendaciones específicas de vacunación en estas personas se describen a continuación y en la tabla 23:

- **Gripe:** se recomienda la vacunación anual frente a la gripe a las personas con ECV (excluida la HTA aislada) y ERC (incluyendo FQ), incluyendo los menores con asma^{26,27}, así como a los convivientes y quienes cuidan de estas personas^{28,29,30,31,32}.
- **Neumococo:** se recomienda la vacunación con VNP23 en ECV y ERC, excepto en personas con hipertensión arterial aislada y quienes padezcan asma no complicada (excepto en tratamiento con corticoides orales³³).

En personas que padecen FQ se recomienda la pauta secuencial de VNC+VNP23^{9,31}. Se recomienda la vacunación secuencial con ambas vacunas conjugada y polisacárida (VNC+VNP23), respetando los intervalos mínimos entre dosis y tipo de vacuna. La pauta de vacunación depende de la edad de la persona y de si se ha vacunado previamente: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas). En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 que se repetirá 5 años después.

Los estudios sobre pautas secuenciales VNC13+VNP23 sugieren que los intervalos cortos entre ambas (por ejemplo, 8 semanas) pueden asociarse con un incremento de reactogenicidad local al compararlos con intervalos más amplios y que intervalos iguales o superiores a un año pueden dar lugar a una respuesta inmune mejorada frente a los serotipos de ambas vacunas, al

compararlos con respuestas a dosis únicas de cualquiera de ellas³⁴. Aunque el intervalo mínimo entre las vacunas VNC13 y VNP23 es de 8 semanas, se recomienda, por lo anteriormente expuesto, un intervalo de 12 meses entre ambas.

En caso de que hubieran recibido previamente VNP23, se administrará una dosis de VNC13 al menos 12 meses más tarde desde la última dosis.

2.2. Enfermedades neurológicas y neuromusculares graves

Las enfermedades neurológicas son trastornos del sistema nervioso central y periférico que incluyen la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, enfermedades cerebrovasculares, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, infecciones del SNC, tumores, trastornos debido a traumatismos, etc. Las enfermedades neuromusculares (ENM) afectan a cualquier componente de la unidad motora: al sistema nervioso periférico, al músculo esquelético, a la unión neuromuscular y a la médula espinal. El origen de la enfermedad puede ser por diferentes causas y producirse en cualquier etapa de la vida, pero más del 50% aparecen en la infancia^{35,36}. La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es la enfermedad de la neurona motora más frecuente en la edad adulta y la tercera enfermedad neurodegenerativa en incidencia tras la demencia y la enfermedad de Parkinson³⁵.

Se estima que mil millones de personas están afectadas por trastornos neurológicos en todo el mundo, con 6,8 millones de fallecimientos anuales, siendo el Alzheimer la enfermedad más frecuente (60-70%)³⁷. Las ENM presentan una prevalencia mundial anual de alrededor de 286 casos por millón de habitantes³⁸. En España 7,5 millones de personas sufren algún tipo de enfermedad neurológica (16% del total de la población española). Los servicios de neurología atienden a más de 2,2 millones de pacientes al año³⁹. Se desconoce la prevalencia del conjunto de ENM, pero se estima que existen más de 60.000 afectados en España, de los cuales unos 3.000 con ELA, con una incidencia de 3 casos nuevos al día³⁵.

Recomendaciones específicas de vacunación

En general, en las personas que hayan desarrollado una enfermedad neurológica inflamatoria autoinmune tras la recepción de alguna vacuna, como síndrome Guillain Barré (SGB) o encefalomiелitis, debe realizarse una valoración individual de la administración de más dosis de esa vacuna^{40,9}.

- **Tosferina.** En general, los menores con enfermedades neurológicas deben seguir las mismas recomendaciones de vacunación sistemática que la población general. No se considera apropiado contraindicar la vacunación frente a tosferina en menores con epilepsia o con historia familiar de convulsiones u otras enfermedades neurológicas estables y no progresivas^{40,41}.

Las vacunas combinadas con componentes frente a tosferina están contraindicadas en caso de haber presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes tras la administración de una dosis anterior. En estos casos se podrá administrar vacuna Td (frente a tétanos y difteria de baja carga). La decisión de aplazar la vacunación en menores se deberá realizar de forma individualizada valorando el riesgo-beneficio⁴⁰.

- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual frente a la gripe, tanto a quienes padecen estas enfermedades como a los convivientes^{28,29,30}.
- **Neumococo.** Se recomienda la vacunación con VNP23 en personas con enfermedades neurológicas crónicas con dificultades de manejo de secreciones orales, como parálisis cerebral o crisis convulsivas^{33,42}.

2.3. Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico

La enfermedad o insuficiencia renal crónica (IRC) incluye un conjunto de enfermedades heterogéneas que afectan la estructura y función renal. Según las guías KDIGO de 2012^{43,44}, para diagnosticar una IRC en una persona deben cumplirse los siguientes criterios durante un periodo >3 meses:

- Filtrado glomerular (FG) disminuido ($FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
- y/o presencia de marcadores de daño renal (uno o varios): albuminuria aumentada, anomalías del sedimento urinario, anomalías electrolíticas u otras anomalías debidas a trastornos tubulares, anomalías detectadas histológicamente, anomalías estructurales detectadas con pruebas de imagen e historia de trasplante renal.

Esta definición es válida tanto en personas adultas como en población infantil mayor de dos años de edad⁴⁴. En menores de dos años no se puede usar una clasificación con FG fijo, ya que va aumentando de modo fisiológico en este periodo. En la tabla 22 se muestran los estadios de IRC según FG y albuminuria y su valor pronóstico.

El síndrome nefrótico se caracteriza por albuminuria ($>3.5 \text{ g/día}$) e hipoalbuminemia ($<30 \text{ g/l}$) y se acompaña de edema, hiperlipidemia y lipiduria. La causa más frecuente en la edad adulta es la diabetes. Pocos casos son secundarios al LES, amiloidosis, fármacos, neoplasias u otras enfermedades. Por exclusión, el resto es idiopático⁴⁵.

La IRC es un problema emergente en todo el mundo, estimándose unos 322 millones de personas afectadas¹³. En España, según los resultados del estudio EPIRCE (Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en España), realizado en mayores de 20 años⁴⁶, se estimó que aproximadamente 3.300.000 personas (10% de la población adulta), sufría de algún grado de IRC, siendo del 6,8% para los estadios 3-5. En pacientes seguidos en atención primaria con enfermedades frecuentes, como la hipertensión arterial o diabetes mellitus (DM), la prevalencia de ERC puede alcanzar cifras del 35-40%. En 2012, existían unos 20.000 pacientes en diálisis (estadio 5D) en España⁴³.

Las enfermedades infecciosas son una importante carga de morbilidad en las personas con IRC y pueden tener un mayor riesgo de complicaciones⁴⁷. Las personas con IRC y diálisis pueden presentar defectos de la función de las células T y las personas con síndrome nefrótico sufren pérdida de anticuerpos en orina. El riesgo de presentar enfermedades prevenibles mediante vacunación varía ampliamente en función del grado de enfermedad renal, ya que la enfermedad en estadios avanzados conlleva un mayor grado inmunosupresión y también por la mayor instrumentación médica, que puede favorecer la exposición a determinadas infecciones⁴⁸. Además, las personas en hemodiálisis responden con títulos de anticuerpos protectores inferiores tras la vacunación y poseen una mayor dificultad para mantenerlos en el tiempo, sobre todo en la edad adulta^{38,44}. Estas personas deben vacunarse preferiblemente al inicio del declive de la función renal para lograr una mejor respuesta inmune y siempre antes de empezar con diálisis⁴⁹.

Tabla 22: Pronóstico de la IRC según filtrado glomerular estimado y albuminuria

ESTADIOS SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO 2002		
Estadio 1	FG ≥ 90 ml/min/1,73 m ³	Daño renal con FG normal
Estadio 2	FG 60-89 ml/min/1,73 m ³	Daño renal y ligero descenso del FG
Estadio 3	FG 45-59 ml/min/1,73 m ³	IRC*
Estadio 3B	FG 30-44 ml/min/1,73 m ³	
Estadio 4	FG 15-29 ml/min/1,73 m ³	
Estadio 5	FG < 15 ml/min/1,73 m ³	
Estadio 5D	Diálisis	

*IRC: Insuficiencia renal crónica

ESTADIOS SEGÚN LAS GUÍAS KDIGO 2012			
	Estadios según albuminuria		
	Estadio A1	Estadio A2	Estadio A3
	Normal o levemente elevada	Moderadamente elevada	Muy elevada
	< 30 mg/g	30-300 mg/g	> 300 mg/g
	< 3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
Estadios según el FG (ml/min/1,73 m ³)			
Estadio G1	Normal o elevado	≥ 90	
Estadio G2	Levemente disminuido	60-89	
Estadio G3a	Leve o moderadamente disminuido	45-59	
Estadio G3b	Moderado o muy disminuido	30-44	
Estadio G4	Muy disminuido	15-29	
Estadio G5	Fallo renal	< 15	

Riesgo de desarrollo de fallo renal: Verde: bajo riesgo si no hay otros marcadores / Amarillo: riesgo moderado / Naranja: riesgo alto / Rojo: riesgo muy alto

Fuente: Adaptado de: Alberto Martínez-Castelao et al⁴³ y Fernández Cambor C, et al⁴⁴.

Recomendaciones específicas de vacunación

Las recomendaciones específicas de vacunación en estas personas se resumen en la tabla 23.

- **Gripe.** Las personas en hemodiálisis tienen un riesgo tres veces superior de complicaciones asociadas a la gripe que la población general⁴⁷. Se recomienda la vacunación anual frente a la gripe. Se estima que la efectividad de la vacunación en pacientes con IRC es similar a la observada en personas de la misma edad pero sin comorbilidad. Sin embargo, la respuesta inmune podría ser menor en pacientes en diálisis⁴⁸.
- **Neumococo.** Las personas con IRC, sobre todo en los estadios terminales (4 y 5 de KDIGO), y aquellas con síndrome nefrótico presentan mayor riesgo de desarrollar enfermedades neumocócicas, formas más graves y sufrir complicaciones⁵⁰. En los casos de IRC evolutiva debe vacunarse preferiblemente al inicio del declive de la función renal para asegurar mejor respuesta inmune.

Se recomienda en los de mayor riesgo (IRC estadios 4 y 5 y en síndrome nefrótico) la vacunación secuencial con vacuna conjugada y de polisacáridos (VNC+VNP23), con una separación de 12 meses (al menos 8 semanas) entre las dosis (ver [explicación intervalo](#)). Se administrará una dosis de recuerdo de VNP23 a los 5 años tras la dosis anterior³³. Las personas en hemodiálisis

pueden presentar una menor respuesta inmune, pero la vacunación con VNP23 se ha asociado a una reducción de la mortalidad^{48,49}.

- **Hepatitis B.** Estas personas pueden presentar disfunciones de las células T con una respuesta subóptima a la vacunación por lo que se deben utilizar vacunas específicas más inmunógenas. Las personas con uremia que se hayan vacunado frente a hepatitis B antes de requerir diálisis muestran altas tasas de seroprotección y de títulos de anticuerpos. En general, la población infantil con IRC presenta una mejor respuesta inmune frente a HB que la población adulta⁴⁹.

Se recomienda una pauta estándar de vacunación con vacuna frente hepatitis B al inicio de la enfermedad. Si se ha entrado en un programa de diálisis y no se ha vacunado con anterioridad, se administrará una vacuna específica para prediálisis o diálisis en edades ≥ 15 años. En población <15 años se preferirá administrar vacuna de alta carga antigénica (20 $\mu\text{g}/0,5$ ml)^{51,52} (tabla 23). Si ha comenzado la vacunación con una dosis estándar antes de entrar en el programa de hemodiálisis, completará la pauta utilizando vacuna específica para estas personas.

Es necesario realizar control serológico 4-8 semanas tras la vacunación para asegurar la seroconversión^{53,54,55,56}. Si no responde (título de anti-HBs <10 mUI/ml), se recomienda repetir vacunación con 3 dosis adicionales con pauta 0, 1 y 6 meses. Si no seroconvierte tras revacunación, se realizará determinación anual de AgHBs. En caso de una exposición a VHB, las personas no respondedoras deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B. Se realizará seguimiento serológico anual a las personas en diálisis, administrando dosis de recuerdo si anti-HBs es <10 mUI/ml.

2.4. Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis

La enfermedad hepática crónica (EHC) se caracteriza por la destrucción progresiva y posterior regeneración del parénquima hepático que conduce a fibrosis y cirrosis. Se habla de cronicidad cuando la enfermedad dura más de seis meses. Las causas principales de EHC son el consumo excesivo de alcohol, las hepatitis por virus de hepatitis B (VHB) y virus de hepatitis C (VHC) y los síndromes metabólicos relacionados con el sobrepeso y la obesidad^{1,57,58}. Se considera alcoholismo crónico la grave dependencia al alcohol y falta de capacidad para reducir o eliminar la ingesta de alcohol. Se asocia a una mayor incidencia de enfermedades infecciosas⁵⁹ y es el factor causal en más de 200 enfermedades y trastornos⁶⁰, atribuyéndose el 5,1% de la carga mundial de morbilidad y lesiones. La cirrosis es la fase final de la EHC y se asocia con una elevada mortalidad. En España, la causa principal de cirrosis (80% de los casos) son el consumo excesivo de alcohol y la hepatitis crónica por VHC^{57,58}.

Cada año se producen 3,3 millones de muertes en el mundo debido al consumo nocivo de alcohol, lo que representa un 5,9% de todas las defunciones. En España, el consumo de alcohol ha aumentado en las últimas décadas, estimándose una prevalencia de alcoholismo crónico de 1,3% de la población (2,3% en hombres y 0,4% en mujeres), causando 12.000 muertes anuales⁶¹.

Aproximadamente unas 3.000 millones de personas en todo el mundo padecieron alguna enfermedad hepática en 2015^{13,57} y 29 millones de personas en la Región Europea en 2013⁵⁸. En España se ha calculado que 400.000 personas sufren EHC, lo que equivale al 1,1% de la población¹³. Se calcula que el 2% de todas las muertes a nivel mundial están producidas por cirrosis hepática. En 2013 se registraron 170.000 muertes en Europa por cirrosis^{57,58} y en España, según el Informe Anual del SNS de 2015, la cirrosis hepática es la causa de 4.456 defunciones, que suponen el 1,1% del total de defunciones ocurridas en el año⁶².

Recomendaciones específicas de vacunación

Las personas con EHC (incluyendo pacientes con esteatosis hepática, aquellas con elevaciones de las transaminasas al doble del límite superior a la normalidad y con alcoholismo crónico) y cirrosis tienen alterada la función fagocítica y la producción de anticuerpos opsonizantes, por lo que tienen una susceptibilidad mayor que la población general a las infecciones, sobre todo bacterianas^{63,64,65,66}. Además, tienen más riesgo de hepatitis fulminante por VHA y VHB, así como un mayor riesgo de muerte por neumonía. Se recomiendan la vacunación frente a las siguientes enfermedades (tabla 23):

- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual. Los convivientes con personas con enfermedad hepática también deben vacunarse cada año frente a la gripe^{28,30}. Además de los mecanismos expuestos anteriormente, la gravedad de las infecciones por el virus de la gripe se debe, en parte, a un fallo en la organización de la respuesta específica por parte de las células T CD8, junto con un deterioro específico en la capacidad de estas células para producir interferón γ (IFN γ)^{63,66}.
- **Neumococo.** Las personas con alcoholismo crónico tienen un mayor riesgo de neumonía con una relación dosis-dependiente, debido a la colonización de la orofaringe por bacterias patógenas, a un mayor riesgo de aspiraciones y a la alteración funcional del macrófago alveolar^{67,68}.

Se recomienda la vacunación con pauta secuencial en personas con alcoholismo crónico y en aquellas con cirrosis. Se administrarán ambas vacunas (VNC+VNP23) con una separación de 12 meses (al menos 8 semanas) entre las dosis (ver [explicación intervalo](#)). Se administrará una dosis de recuerdo de VNP23 a los 5 años tras la dosis anterior.

En el resto de pacientes con EHC se recomienda la vacunación con VNP23³³.

- **Hepatitis B.** La evidencia existente de que la sobreinfección por VHB en pacientes con hepatopatía crónica por VHC o cirrosis alcohólica podría tener efectos sinérgicos en la progresión de la enfermedad hepática⁶⁹ y el desarrollo de cáncer no es muy clara. Podría ser que el incremento de riesgo se derive del hecho de tener dos enfermedades hepáticas crónicas y no por la infección por VHB^{70,71}.

Se realizarán marcadores (anti-HBc, anti-HBs y AgHBs) antes de recomendar la vacunación. En caso de resultar negativos se administrará la pauta habitual de 3 dosis (0, 1, 6 meses). Es necesario realizar control serológico tras la vacunación para asegurar la seroconversión^{53,54,55}. Las personas no respondedoras deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B en caso de una exposición a VHB⁵⁶, o revacunarse a los 3 meses de iniciar el tratamiento antiviral específico frente a VHC⁷².

- **Hepatitis A.** Las personas con hepatopatía crónica, incluyendo las personas con alcoholismo crónico, tienen un mayor riesgo de presentar una hepatitis fulminante tras infección por VHA^{73,74,75}. En caso de no haberse vacunado frente a HB se puede administrar vacuna combinada HA+HB.

2.5. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de trastornos metabólicos, caracterizados por la presencia de concentraciones elevadas de glucosa en la sangre de manera persistente debido a un defecto en la producción de insulina, a una resistencia a la acción de esta para utilizar la glucosa, a un aumento en la producción de glucosa o a una combinación de estas causas. La hiperglucemia no controlada va dañando gravemente otros órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. También se acompaña de anomalías en el metabolismo de los lípidos, proteínas, sales minerales y electrolitos^{76,77}.

En 2014 se estimaba una prevalencia de DM de 422 millones de personas adultas en todo el mundo. La prevalencia mundial casi se ha duplicado pasando del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014 en la población adulta⁷⁸. En España, la prevalencia de esta enfermedad es del 9,4% en personas adultas, 10,6% en hombres y 8,2% en mujeres y es responsable del 3% de las muertes, según el informe mundial sobre la diabetes publicado en 2016 por la OMS^{78,79,80,81}. Además, la DM tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más comunes en la infancia. Se estima que en España afecta a unos 30.000 menores de 15 años^{80,81}.

Recomendaciones específicas de vacunación

Las personas con diabetes presentan alteraciones del sistema inmunitario, con menor respuesta de anticuerpos ante infecciones, alteración de la función fagocítica y de los leucocitos y mayor predisposición a la colonización bacteriana^{9,79,82}. Adicionalmente, pueden tener alterada la función de otros órganos (cardiovascular, renal, etc.), lo que aumenta el riesgo de complicaciones tras infecciones. Las recomendaciones específicas de vacunación en pacientes con diabetes mellitus figuran a continuación (tabla 23):

- **Gripe.** La infección por virus de la gripe puede elevar los niveles de glucosa en la sangre y provocar hipoglucemias, por lo que se recomienda la vacunación anual.
- **Neumococo.** La DM se asocia a un mayor riesgo de padecer ENI y a una mayor gravedad de esta. La mortalidad y las complicaciones por esta enfermedad son hasta tres veces mayores en diabéticos que en la población general. Este riesgo está relacionado directamente con los niveles de hemoglobina glicosilada (HbAc1) en sangre, de modo que situaciones con HbAc1 $\geq 9\%$ presentan un riesgo de hospitalización por neumonía 1,6 veces mayor que la población general^{83,84,85}. Se recomienda la vacunación con VNP23.
- **Hepatitis B.** Aunque algunas revisiones sugieren que la DM se asocia con la progresión de complicaciones hepáticas graves en personas adultas con infección por VHB, hacen falta más estudios para conocer los beneficios de la vacuna HB en esta población⁸⁶. En España no se ha observado un aumento de los casos en DM ni tampoco en otros países de nuestro entorno en los que se ha evaluado⁸⁷. Solo se recomienda la vacunación en caso de elevado riesgo de infección (conducta sexual, infección VIH, personas que se inyectan drogas, riesgo ocupacional, etc.).

2.6. Hemofilia y otros trastornos hemorrágicos crónicos. recepción de hemoderivados y transfusiones múltiples.

Los trastornos hemorrágicos de la coagulación son alteraciones cuantitativas o cualitativas de las plaquetas, de los componentes plasmáticos de la coagulación o de la pared de los vasos, que derivan en una alteración de la función hemostática, provocando hemorragias. Estos trastornos pueden llevar a que se presente sangrado intenso y prolongado después de una lesión o que el sangrado se inicie de manera espontánea. La mayoría de estos defectos son hereditarios, sin embargo algunos pueden aparecer por otras causas como enfermedad hepática, deficiencia de vitamina K o secundarios a la toma de fármacos. Los principales trastornos hemorrágicos son: enfermedad de Von Willebrand (EVW) (tipos I, II y III), hemofilia A, hemofilia B, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), defectos adquiridos de la función plaquetaria, defectos congénitos de la función plaquetaria, deficiencia congénita de proteína C o S, coagulación intravascular diseminada (CID), deficiencia del factor II, deficiencia del factor V, deficiencia del factor VII, deficiencia del factor X, deficiencia del factor XII.

La hemofilia es la enfermedad genética más común ligada al cromosoma X y que se caracteriza por hemorragias espontáneas o prolongadas debidas a la deficiencia de los factores VIII o IX. También es el segundo trastorno más común de factores de la coagulación tras la EVW. Esta enfermedad afecta a los varones, pero las mujeres portadoras de la mutación también pueden presentar una forma minoritaria de la enfermedad⁸⁸.

La incidencia global anual de hemofilia es de 1 entre 5.000 nacimientos en varones y la prevalencia en la población mundial se estima en 1 entre 12.000. De todos los tipos de hemofilia, el 80-85% corresponden a hemofilia A, el 14% a hemofilia B y el resto a otras anomalías de coagulación⁸⁸. En España, según los datos del Registro Nacional de hemofilia A y B, el número total de pacientes censados en el momento actual es de 2.993, de los cuales 2.595 (86%) corresponden a hemofilia tipo A, y 398 (14%) a hemofilia tipo B. De estos, 541 (18%) son pacientes pediátricos⁸⁹.

Debido a que estas enfermedades requieren la recepción de hemoderivados, las personas con esta enfermedad tenían un riesgo alto de hepatitis víricas, si bien los controles y tratamiento del plasma, así como la vacunación sistemática de la población, han contribuido a que este riesgo sea prácticamente inexistente en los últimos 20-30 años⁸⁹. Del mismo modo, el riesgo de hepatitis víricas tras la recepción de transfusiones de sangre es mínimo, al igual que en países de nuestro entorno. En el Reino Unido, el riesgo de infecciones es extremadamente raro, notificándose 10 infecciones bacterianas y 10 infecciones víricas (la mayoría corresponde a infección por virus de la hepatitis E transmitida antes de la introducción del cribado de este virus) entre 2007 y 2016⁹⁰.

Recomendaciones específicas de vacunación

Las personas con trastornos de la coagulación y aquellas que reciben tratamiento anticoagulante tienen mayor riesgo de sangrado tras una inyección intramuscular. Para favorecer la hemostasia se debe hacer presión sobre la zona de punción (sin frotar) durante al menos 2 minutos. Se debe advertir a estas personas sobre la posible formación de hematomas y sobre la utilidad del hielo y la inmovilización. Es conveniente el control tras la vacunación, ya que son pacientes con la coagulación alterada.

La administración por vía subcutánea, si está indicada en la ficha técnica, podría considerarse como alternativa a la intramuscular, aunque se prefiere esta última porque para algunas vacunas podría haber disminución de la inmunogenicidad.

En las personas con hemofilia en tratamiento con factores de coagulación o terapia similar, la administración de la vacuna por vía intramuscular debe realizarse tan pronto como sea posible después de recibir la medicación.

El riesgo de sangrado en menores está en relación con el calibre de la aguja y no con la longitud de la misma, por lo que se empleará una aguja de calibre máximo 23G^{91,92,93,94,95,96,97,98}.

En general, estas personas tienen las mismas recomendaciones de vacunación que la población general, aunque se debe asegurar protección adecuada frente a hepatitis B, documentando la respuesta a la vacunación (tabla 23)^{89,92}.

- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual.
- **Hepatitis B.** Aunque la probabilidad de transmisión de VHB por hemoderivados en España es mínima, se recomienda vacunar frente a hepatitis B a las personas que reciben hemoderivados⁵⁶. Es necesario realizar marcadores serológicos 4-8 semanas tras la vacunación para asegurar la seroconversión y revacunar con 3 dosis a aquellas personas no respondedoras. Las que finalmente sean no respondedoras y tengan una exposición a VHB, deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B.

2.7. Hemoglobinopatías y anemias

Las hemoglobinopatías son trastornos que afectan la estructura, la función o la producción de hemoglobina. Suelen ser hereditarias y su gravedad va desde constituir un dato anormal en una prueba de laboratorio en una persona asintomática, hasta provocar la muerte fetal intrauterina. Las distintas formas en que se pueden presentar incluyen anemia hemolítica, eritrocitosis, cianosis o estigmas vasooclusivos⁹⁹. Este grupo de trastornos incluye a la hemoglobinopatía C, la hemoglobinopatía S-C, la anemia drepanocítica y diversos tipos de talasemia.

La anemia es un grupo muy heterogéneo de enfermedades, tanto en etiología y patogenia, como en sus manifestaciones clínicas. Puede ser la manifestación de una enfermedad hematológica o una manifestación secundaria a otras enfermedades (anemias por fallo medular, anemias diseritropoyéticas, anemias hemolíticas, etc.).

Cada año nacen en el mundo más de 330.000 niños y niñas con alguna hemoglobinopatía (83% de casos de anemia de células falciformes y 17% de casos de talasemia). Causan aproximadamente un 3,4% de las defunciones entre los menores de 5 años. A nivel mundial, en torno a un 7% de las mujeres embarazadas son portadoras de talasemia β o α cero, o de hemoglobina S, C, D Punjab o E. Las hemoglobinopatías son especialmente frecuentes en las zonas geográficas en las que el paludismo es endémico. Las talasemias son los trastornos genéticos más comunes en el mundo y afectan a casi 200 millones de personas^{100,101}.

La alteración del sistema inmune puede deberse a la propia enfermedad, como ocurre con la anemia falciforme o drepanocitosis donde existe asplenia funcional (ver apartado [1.3.2. Asplenia anatómica o funcional](#)), o bien al uso de diferentes tratamientos como transfusiones, esplenectomía, corticoides, etc. (ver [apartado 1.3.1. Tratamiento con inmunosupresores](#)).

Recomendaciones específicas de vacunación

Se recomienda la vacunación anual frente a la **gripe** (tabla 23). Si se necesitan otros tratamientos debido a la enfermedad, como transfusiones, esplenectomía realizada o programada o tratamiento con corticoides, se debe revisar las recomendaciones específicas.

Las formas heterocigotas asintomáticas de las hemoglobinopatías más frecuentes en nuestro medio, como la beta talasemia menor y la presencia del rasgo falciforme, no suponen inmunosupresión, por lo que las personas que padecen esas enfermedades recibirán la misma pauta de vacunaciones que la población general.

2.8. Obesidad mórbida

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa. Según definiciones de la OMS¹⁰², se considera sobrepeso cuando el índice de masa corporal (IMC) es ≥ 25 y obesidad cuando el IMC es ≥ 30 . En el caso de los menores, es necesario tener en cuenta la edad al definir el sobrepeso y la obesidad:

- **Menores de 5 años:** el sobrepeso es el peso para la estatura con más de dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS. La obesidad es el peso para la estatura con más de tres desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.
- **Menores de 5 a 19 años:** el sobrepeso es el IMC para la edad con más de una desviación típica por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS. La obesidad es mayor que dos desviaciones típicas por encima de la mediana establecida en los patrones de crecimiento infantil de la OMS.

Se considera obesidad mórbida un índice de masa corporal ≥ 40 en personas adultas, ≥ 35 en adolescentes o ≥ 3 desviaciones típicas (DS) en la infancia¹⁰².

Según datos de 2014, se estima que en el mundo viven 671 millones de personas obesas y unos 41 millones de menores de cinco años tienen sobrepeso u obesidad^{102,103}. Se observa un acortamiento de la vida en las personas con obesidad mórbida, estimándose que mueren 8 a 10 años antes que las de peso normal. Cada 15 kg extras aumentan el riesgo de muerte temprana aproximadamente un 30%. En España, aproximadamente un 23% de la población adulta española es obesa y un 38% sufre sobrepeso¹³. En los menores, la prevalencia de sobrepeso es del 23,2% y de obesidad es el 18,1% según el estudio Aladino (2015)¹⁰⁴. Además, el 1,2% de la población española tiene obesidad mórbida¹³.

Desde la pandemia de 2009, son numerosos los estudios que han demostrado que las personas con obesidad mórbida tienen un mayor riesgo de hospitalización por complicaciones respiratorias debidas a la infección por el virus de la gripe^{105,106,107,108,109}. Se recomienda la vacunación anual frente a **gripe** de las personas con obesidad mórbida (tabla 23).

2.9. Tabaquismo

El tabaquismo es la adicción al tabaco provocada principalmente por uno de sus componentes activos, la nicotina; cuya acción acaba condicionando el abuso de su consumo. Según la OMS, se considera persona fumadora diaria a aquel que fuma cualquier producto de tabaco al menos una vez al día¹¹⁰. También se consideran personas fumadoras quienes han fumado al menos 100 cigarrillos en su vida y aún fuman o han dejado de fumar en el año previo¹¹¹.

A nivel mundial se estima que el tabaquismo causa aproximadamente el 71% de los casos de cáncer de pulmón, el 42% de las ERC y alrededor del 10% de las ECV^{112,113,114,115}. En España, la prevalencia de consumo de tabaco es de un 25,4% de personas fumadoras de 15 y más años (30,4% en hombres y 20,5% en mujeres). Según la encuesta ESTUDES¹¹⁶, el 34,7% de los estudiantes de 14-18 años fumó tabaco durante el último año (2016), el 8,8% fuma a diario y la edad media de inicio es 14,1 años. El tabaco provoca más de 50.000 muertes anuales por enfermedades como el cáncer, especialmente el de pulmón, seguida de la EPOC y la enfermedad isquémica del corazón¹¹⁷.

Recomendaciones específicas de vacunación

El tabaquismo afecta tanto a la inmunidad innata como a la adaptativa, jugando un doble papel en la regulación de la inmunidad, exacerbando la respuesta inmunitaria a los patógenos o la atenuan¹¹⁸. (tabla 23).

- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual²⁸.

2.10. Enfermedades inflamatorias crónicas

En este grupo se incluyen la enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), artropatías inflamatorias y también determinadas condiciones dermatológicas inflamatorias. En este apartado se tratarán las recomendaciones en EII (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y artropatías inflamatorias (lupus eritematoso sistémico –LES-, artritis reumatoide o juvenil, etc.), en las que las infecciones inmunoprevenibles causan importante morbilidad y mortalidad.

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) se caracterizan por la inflamación crónica del tracto gastrointestinal^{119,120}. Se postula que factores genéticos y ambientales llevan a la alteración de la flora intestinal con la consiguiente desregulación de la inmunidad intestinal^{121,122}.

En el año 2015, se estimaba una prevalencia mundial de más de 11 millones de casos con unas 500.000 muertes anuales, describiéndose un incremento del 11% en la mortalidad anual por esta causa desde el año 2005^{13,123}. La incidencia de la CU varía entre 0,6 y 24,3 casos por 100.000 personas-año en Europa, con una prevalencia notificada de 505 casos por 100.000 personas. La incidencia de la EC es entre 0,3 y 12,7 casos por 100.000 personas-año, con una prevalencia notificada de 322 casos por 100.000 personas en Europa^{119,124}. En general, se ha observado un importante incremento de incidencia en los países desarrollados en las décadas pasadas^{121,124,125,126}. En España, hasta los años 80 del siglo pasado se trataba de una enfermedad infrecuente con cifras por debajo de 1 caso por 100.000 personas-año^{125,126,127}. En los últimos 30 años se han llegado a alcanzar cifras de hasta 10,8 y 9,4 por 100.000 habitantes en CU y EC, respectivamente, aunque los resultados son variables según la zona estudiada pues carecemos de estudios epidemiológicos representativos de España^{125,127,128,129}.

Entre las enfermedades reumáticas se encuentran las enfermedades articulares (artritis reumatoide, osteoartritis, artritis reumatoide juvenil) y las del tejido conectivo (LES). Suelen ser progresivas y en todas ellas subyace una alteración de la respuesta inmune e inflamatoria^{130,131}. Se estima una prevalencia mundial de más de 14 millones de casos sólo de la artritis reumatoide, con unas 26.500 muertes anuales en 2015. Para el total de enfermedades reumáticas se estima una prevalencia en el 2015 de más de mil millones de casos a nivel mundial, con casi 80.000 muertes¹³.

Las enfermedades reumáticas constituyen las afecciones crónicas más comunes en Europa entre la población adulta¹³⁰, afectando al 27% de la población europea, siendo la causa más frecuente de incapacidad temporal^{131,132}. En España, la prevalencia de la artritis reumatoide es de un 0,5% de la población, estimándose un total de 200.000 personas afectadas¹³³. Estos valores serían mayores actualmente, pues la tendencia es ascendente debido, entre otras, al envejecimiento de la población^{130,134}.

Recomendaciones específicas de vacunación

El riesgo de enfermedades inmunoprevenibles en las personas con enfermedades inflamatorias se debe tanto a una respuesta alterada del sistema inmune como a la posible malnutrición (en EII) y a la inmunosupresión ocasionada por los tratamientos específicos utilizados, así como por otras patologías asociadas^{9,135}. Es importante tener en cuenta que las recomendaciones de vacunación

dependen del grado de inmunosupresión por la enfermedad o por el tipo de tratamiento administrado (ver [apartado 1.3.1 Tratamiento con inmunosupresores](#)).

Se debe vacunar antes de iniciar tratamiento inmunosupresor para conseguir una óptima respuesta inmune. En general, las personas en tratamiento con inmunosupresores deben estar vacunadas frente a sarampión, rubeola, parotiditis (triple vírica), varicela, tétanos y difteria, neumococo y vacunación anual frente a la gripe¹³⁶ (tabla 23).

- **Triple vírica.** Se realizarán marcadores de infección, preferiblemente pretratamiento, en caso de no disponer de documentación de haber recibido dos dosis de vacuna. En caso de negatividad se administrará una o dos dosis de vacuna triple vírica (según las recibidas previamente) al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento. Si se encuentra en tratamiento inmunosupresor, esperar al menos tres meses después de finalizado. No es necesaria la serología posterior.
- **Varicela.** Se realizará serología específica pretratamiento incluso en el caso de que sean positivos los antecedentes de padecimiento previo, no siendo necesaria si con anterioridad se han recibido dos dosis de vacuna. Si es negativa, recibirá una o dos dosis (según las recibidas previamente) al menos cuatro semanas antes de iniciar el tratamiento. Si se encuentra en tratamiento inmunosupresor, esperar al menos tres meses después de finalizado. No es necesaria la serología posterior.
- **Hepatitis B.** Solo se recomienda en quienes presentan riesgo elevado de infección y tras realizar estudio serológico (AgHBs, anti-HBs y anti-HBc).
- **Neumococo.** En caso de presentar inmunosupresión se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con intervalo de separación recomendado entre dosis de 12 meses (mínimo de 8 semanas).
- **Gripe.** Se recomienda la vacunación anual.

Las personas con estas enfermedades no tratadas con fármacos inmunosupresores, o en tratamiento con inmunomoduladores a dosis no inmunosupresoras, se consideran inmunocompetentes y deben recibir las vacunas recomendadas en población general.

2.11. Enfermedad celíaca

Aunque no del todo aclarada la patogenia, desde hace décadas se ha asociado la enfermedad celíaca con un cierto grado de hipoesplenismo. En la edad pediátrica, el hipoesplenismo moderado o grave es muy poco frecuente^{137,138} pero es más común en la edad adulta (alrededor de un 30%)^{139,140}. La prevalencia en la edad adulta está en relación con la coexistencia de otras enfermedades, pasando de un 19% cuando no se presenta otra patología, al 59% si se asocia con enfermedades autoinmunes y al 80% cuando coexisten enfermedades malignas. Cuando la enfermedad celíaca no se acompaña de otras patologías, la función esplénica se asocia especialmente a la duración de la exposición al gluten y suele revertir tras dieta exenta del mismo^{141,142,143}. En caso de disfunción esplénica, el riesgo de enfermedad invasora es mayor para las infecciones por *S. pneumoniae*^{144,145,146,147}.

Por tanto, las personas celíacas adultas dietéticamente bien controladas y sin patologías asociadas autoinmunes o malignas no serían tributarias de vacunas adicionales, excepto la vacuna antineumocócica, VNP23¹⁴⁸, pudiendo valorarse otras vacunas frente a microorganismos capsulados en caso de que existieran datos hemáticos de disfunción esplénica grave (hematíes en diana o *pitted red-cells* y en menor medida los cuerpos de Howell-Jolly^{141,149,150}). En cuanto a la vacunación infantil, no se recomienda una pauta de vacunación específica para microorganismos capsulados en las personas diagnosticadas de enfermedad celíaca precozmente en la vida y bajo buen control dietético^{139,151}, excepto para la hepatitis B. Debido a una menor respuesta inmune a

la vacuna en celíacos, se aconseja la determinación de los títulos anti-HBs en escolares vacunados de hepatitis B en la infancia, para valorar la administración de dosis de recuerdo^{152,153}.

Tanto en la edad pediátrica como en la adulta, independientemente de que precisen vacunación frente a microorganismos capsulados (en función de la presencia de disfunción esplénica grave), deberán recibir la vacuna frente a la gripe con carácter anual¹⁵⁴.

Tabla 23. Vacunación en pacientes con enfermedades crónicas

Enfermedades crónicas	Vacunas			
	Gripe ¹	Neumococo ²	Hepatitis B	Hepatitis A
Enfermedades cardiovasculares y respiratorias crónicas	Anual	VNP23	-	-
Enfermedades neurológicas y neuromusculares graves	Anual	VNP23	-	-
Enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico	Anual	VNC+VNP23	Población infantil: vacuna pediátrica. Pauta estándar 3 dosis (0, 1 y 6 meses) Menores en diálisis: vacuna 20µg (0, 1, 6 meses) ≥15 años y adultos en diálisis: vacunas para prediálisis y diálisis ³	-
Enfermedad hepática crónica, alcoholismo crónico y cirrosis	Anual	Hepatopatía crónica: VNP23 Alcoholismo crónico y cirrosis hepática: VNC13+VNP23. Intervalo entre vacunas ≥ 8 semanas.	Pauta estándar 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses	Una dosis a partir de los 12 meses de edad. Segunda dosis a los 6-12 meses
Diabetes Mellitus	Anual	VNP23	-	-
Hemofilia y trastornos hemorrágicos crónicos. Receptores de hemoderivados y transfusiones múltiples	Anual	-	Pauta estándar 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses	-
Hemoglobinopatías y anemias	Anual	-	-	-
Obesidad mórbida	Anual	-	-	-
Tabaquismo	Anual	-	-	-
Enfermedades inflamatorias crónicas (EIC)	Anual	VNC13+VNP23 ⁴	Pauta estándar 3 dosis a los 0, 1 y 6 meses ⁵	-
Enfermedad celíaca	Anual	VNP23	- ⁶	-

¹ **Gripe.** Vacunas inactivadas (i.m) a partir de los 6 meses. 6 meses - 8 años: Una o ninguna dosis de vacuna con anterioridad: 2 dosis, separadas al menos 4 semanas. Vacunación con anterioridad: 1 dosis anual. >8 años y personas adultas: Una dosis anual.

² **Enfermedad neumocócica invasora. VNC,** vacuna conjugada --> **<12 meses:** según calendario (2, 4 y 11 meses); **Menores >12 meses sin vacunación previa con VNC:** dos dosis con intervalo de 8 semanas entre dosis; **>5 años, personas adultas y mayores de 65 años:** una dosis de VNC13. **VNP23,** vacuna polisacárida. Una dosis. Se administrará una dosis de recuerdo con VNP23 al menos 5 años después. **>65 años:** una dosis VNP23, siempre que hayan transcurrido 5 años si se ha administrado alguna dosis anterior. **Pauta secuencial (VNC+VNP23):** Una dosis de VNC (en mayores de 5 años será VNC13), seguida de una dosis de VNP23, con un intervalo de 12 meses y mínimo de 8 semanas. Si la persona ha recibido alguna dosis de VNP23, se recomienda la administración de una dosis de VNC13, con un intervalo mínimo de 12 meses entre ambas. También se recomienda una segunda dosis de VNP23 a los 5 años de la primera.

³ **Hepatitis B en nefropatías. Edad <12 meses:** según calendario. **Personas vacunadas previamente:** Es necesario realizar seguimiento serológico. **No respondedores,** en caso de una exposición a VHB, deberán recibir inmunoglobulina específica antihepatitis B. **Inicio enfermedad:** vacunación estándar. **En diálisis y prediálisis <15 años:** vacuna con 20 µg de AgHBs (pauta 0, 1, 6 meses). **En diálisis y prediálisis ≥15 años:** vacuna con 20 µg de AgHBs y adyuvante, pauta 0, 1, 2, 6 meses o vacuna de 40 µg de AgHBs, pauta 0, 1, 6 meses.

⁴ **Neumococo en EIC.** VNC13 seguida de VNP23 si inmunosupresión terapéutica.

⁵ **Hepatitis B en EIC.** Se administrará a los pacientes susceptibles con riesgo elevado de exposición (sexual, personas que se inyectan drogas, contacto de portador de AgHBs, infección con VIH o VHC, hepatopatías crónicas, TOS/TPH, recepción de hemoderivados o personal sanitario con riesgo ocupacional). Realizar marcadores (anti-HBc, anti-HBs, AgHBs) para confirmar susceptibilidad antes de indicar la vacunación.

⁶ **Hepatitis B en enfermedad celíaca.** Realizar serología (anti-HBs) 4-8 semanas tras la vacunación en menores según calendario de vacunación, para valorar administración de dosis de recuerdo. En edad adulta, no es necesaria la vacunación si buen control dietético y sin asociación de enfermedad autoinmune o maligna.

Bibliografía enfermedades crónicas

- ¹ Organización Mundial de la Salud. Enfermedades crónicas. Disponible en: http://www.who.int/topics/chronic_diseases/es/ [consultado 19 junio 2017].
- ² Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles, 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_summary_es.pdf [consultado 19 junio 2017].
- ³ Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Documentos técnicos. Programas de Vacunación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/recoVacunasEspa.a.htm> [consultado 19 junio 2017].
- ⁴ World Health Organisation. Vaccine Position Papers. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/> [consultado 19 junio 2017].
- ⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Adult immunization schedule by medical and other indications. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult-conditions.html> [consultado el 19 noviembre de 2017].
- ⁶ Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2017. Avril 2017. Disponible en: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinations_2017.pdf [consultado el 19 noviembre de 2017].
- ⁷ Public Health England. Immunisations against infectious diseases. The Green Book. Chapter 7. Immunisation of individuals with underlying medical conditions. October 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-of-individuals-with-underlying-medical-conditions-the-green-book-chapter-7>. [consultado el 19 noviembre de 2017].
- ⁸ Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). The Australian immunisation handbook 10th ed (2017 update). Canberra: Australian Government Department of Health, 2017. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home> [consultado el 19 noviembre de 2017].
- ⁹ Public Health Agency of Canada. Immunization of Persons with Chronic Diseases. En: Canadian Immunization Guide, Evergreen edition. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-chroni-eng.php> [consultado 19 junio 2017].
- ¹⁰ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional de Salud de España (ENSE 2011/12). Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm> [consultado el 19 de junio de 2017].
- ¹¹ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Europea de Salud en España 2014. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/Enc_Eur_Salud_en_Esp_2014.htm [consultado 19 junio 2017].
- ¹² Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2014. Tablas Nacionales. Defunciones por causas (lista reducida), sexo y edad. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947> [consultado 19 junio 2017].
- ¹³ GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; 388: 1545-1602.
- ¹⁴ Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. Nota descriptiva. Enero de 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/> [consultado 19 junio 2017].
- ¹⁵ Organización Mundial de la Salud. Enfermedades respiratorias crónicas. Disponible en: <http://www.who.int/respiratory/es/> [consultado 19 junio 2017].

-
- ¹⁶ World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Genova, Italy. WHO. 2004. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68702/1/WHO_HGN_CF_WG_04.02.pdf [consultado 29 agosto 2017].
- ¹⁷ Singh M, Rebordosa C, Bernholz J, Sharma N. Epidemiology and genetics of cystic fibrosis in Asia: In preparation for the next-generation treatments. *Respirology* 2015; 20: 1172-1181.
- ¹⁸ Posadas AS, Gartner S, Moreno RM, Novo MD. Tratado de Fibrosis Quística. Madrid: editorial Justim SL. 2012. Disponible en: http://www.sefq.es/FIBRO_QUISTICA_rev.pdf [consultado 29 agosto 2017].
- ¹⁹ Salvatore D, Buzzetti R, Mastella G. An overview of international literatura from cystic fibrosis registries. Part 4: Update 2011. *Journal of Cystic Fibrosis* 2012; 11: 480-493.
- ²⁰ Villar F, Banegas JR, Donado J, et al. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Sociedad Española de Arteriosclerosis, 2007.
- ²¹ Banegas JR, Villar F, Graciani A, et al. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España. *Rev Esp Cardiol Supl* 2006; 6: 3G-12G.
- ²² Ochoa Gondar O, Vila Córcoles A, Rodríguez Blanco T, et al. Evaluating the clinical effectiveness of pneumococcal vaccination in preventing myocardial infarction: The CAPAMIS study, three-year follow-up. *Vaccine* 2014; 32: 252-257.
- ²³ Delgado-Rodríguez M, Castilla J, Godoy P, et al. Different prognosis in hospitalized patients with influenza one season after the pandemic H1N1 influenza of 2009-2010 in Spain. *Influenza Other Respir Viruses* 2013; 7: 1336-1342.
- ²⁴ Hung IF, Leung AY, Chu DW, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 1007-1016.
- ²⁵ Sehatzadeh S. Influenza and pneumococcal vaccinations for patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence-based review. *Ont Health Technol Assess Ser* 2012; 12: 1-64.
- ²⁶ Friedman BC, Goldman RD. Influenza vaccination for children with asthma. *Can Fam Physician* 2010; 56: 1137-1139.
- ²⁷ Patria MF, Tenconi R, Esposito S. Efficacy and safety of influenza vaccination in children with asthma. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11: 461-468.
- ²⁸ Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, septiembre 2017. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf [consultado 19 octubre 2017].
- ²⁹ Grohskopf L, Sokolow L, Broder K et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2017-18 influenza season. *MMWR Recomm Rep* 2017; 66: RR-2.
- ³⁰ Urbitzondo Perdices L. Vacunación en convivientes con pacientes con patologías de riesgo. En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012, 5ª ed. Madrid: Exlibris ediciones SL; 2012. p. 255-60.
- ³¹ Malfroot A, Adam G, Ciofu O, et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 77 - 87.
- ³² Kwong J, Schwartz K, Campitelli M et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Eng J Med* 2018; 378: 345-353.
- ³³ Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf [consultado 19 junio 2017].
-

-
- ³⁴ Kobayashi M, Bennet N, Gierke N, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2015; 64: 944-947.
- ³⁵ Martínez Carrasco C, Villa Asensi JR, Luna Paredes MC, et al. Enfermedad neuromuscular: evaluación clínica y seguimiento desde el punto de vista neumológico. *An Pediatr (Barc)* 2014; 81: 258.e1258-e17.
- ³⁶ Federación Española de Enfermedades Neuromusculares. Qué son las enfermedades neuromusculares. Disponible en: <http://www.asem-esp.org/index.php/las-enfermedades-neuromusculares> [consultado 19 junio 2017].
- ³⁷ World Health Organization (WHO). Global burden of neurological disorders estimates and projections. Neurological disorders: public health challenges. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/neurology/chapter_2_neuro_disorders_public_h_challenges.pdf?ua=1 [consultado 19 junio 2017].
- ³⁸ Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases: a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991; 1: 19-29.
- ³⁹ Sociedad Española de Neurología. Nota de prensa sobre 68ª Reunión Anual de Sociedad Española de Neurología (SEN). Presentación del II Plan Estratégico Nacional para el Tratamiento Integral de las Enfermedades Neurológicas (PENTIEN II). Noviembre 2016. Disponible en: <http://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link202.pdf> [consultado 19 junio 2017].
- ⁴⁰ Ministerio de Sanidad y Política Social. Vacunación en niños en los que no está indicada la vacuna frente a tosferina. 2009. Disponible en: <http://msssi.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/docs/recomenTd2009.pdf> [consultado 19 junio 2017].
- ⁴¹ Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. General Best Practice Guidelines for Immunization. Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2017. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf> [consultado el 27 de septiembre de 2017].
- ⁴² Moreno Pérez D, Hernández Sampelayo T. Vacunación en niños con enfermedades crónicas (cardíacas, respiratorias, neurológicas, metabólicas, genéticas, renales, hepáticas, hemoglobinopatías y otras). En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP actualización 2015. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-17> [consultado 7 junio 2018].
- ⁴³ Martínez-Castelao A, Górriz-Teruel JL, Bover-Sanjuán J, et al. Detección y manejo de la ERC. Documento de consenso. *Nefrología (Madr.)* 2014; 34: 243-262.
- ⁴⁴ Fernández Cambor C, Melgosa Hijosa M. Enfermedad renal crónica en la infancia. Diagnóstico y tratamiento. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2014; 1: 385-401.
- ⁴⁵ Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. *Harrison Manual de Medicina*. 17ª Edición. McGraw-Hill/Interamericana de España, Madrid 2010.
- ⁴⁶ Otero A, de Francisco A, Gayoso P, et al. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrología* 2010; 30: 78-86.
- ⁴⁷ Wakasugi M, Kawamura K, Yamamoto S, et al. High mortality rate of infectious diseases in dialysis patients: a comparison with the general population in Japan. *Ther Apher Dial* 2012; 16:226-231.
- ⁴⁸ Bitsori M, Galanakis E. Vaccine-preventable infection morbidity of patients with chronic kidney disease and cocoon vaccination strategies. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14: 1385-1395.
- ⁴⁹ Guidelines for vaccinating dialysis patients and patients with chronic kidney disease summarized from Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). December 2012. Disponible en: https://www.cdc.gov/dialysis/pdfs/vaccinating_dialysis_patients_and_patients_dec2012.pdf [consultado 19 junio 2017].
- ⁵⁰ Viasus D, Garcia C, Cruzado JM, et al. Epidemiology, clinical features and outcomes of pneumonia in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 26: 2899-2906.
-

- ⁵¹ Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:365-372.
- ⁵² Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1257-1263.
- ⁵³ Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington D.C. Public Health Foundation, 2015. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html> [consultado 29 agosto 2017].
- ⁵⁴ Centers for Disease Control and Prevention. CDC Guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR Recomm Rep* 2013; 62: 1-19.
- ⁵⁵ Grupo de trabajo vacunación en sanitarios de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en trabajadores sanitarios. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Vacunacion_sanitarios.pdf <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html> [consultado 29 agosto 2017].
- ⁵⁶ Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre 2004. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> [consultado el 10 de octubre de 2017].
- ⁵⁷ Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med* 2014; 12: 159.
- ⁵⁸ Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, et al. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 2013; 58: 593-608.
- ⁵⁹ World Health Organisation. Global status report on alcohol and health 2014. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/ [consultado 29 agosto 2017].
- ⁶⁰ World Health Organisation. Global status report on alcohol and health 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112736/1/9789240692763_eng.pdf [consultado el 4 de septiembre de 2017].
- ⁶¹ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Plan Nacional sobre Drogas. Estadísticas 2015. Alcohol, Tabaco y otras drogas. Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/ca/profesionales/sistemasInformacion/informesEstadisticas/pdf/ESTADISTICAS_2015.pdf [consultado 29 agosto 2017].
- ⁶² Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm> [consultado 29 agosto 2017].
- ⁶³ Kim DK, Riley LE, Hunter P. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2018. *Ann Intern Med* 2018; 168: 210-220.
- ⁶⁴ Hemann EA, McGill JL, Legge KL. Chronic ethanol exposure selectively inhibits the influenza-specific CD8 T cell response during influenza A virus infection. *Alcohol Clin Exp Res* 2014; 38: 2403-2413.
- ⁶⁵ Greenbaum A, Chaves SS, Perez A, et al. Heavy alcohol use as a risk factor for severe outcomes among adults hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2005–2012. *Infection* 2014; 42: 165-170.
- ⁶⁶ Barr T, Helms C, Grant K, et al. Opposing effects of alcohol on the immune system. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 65: 242–251.
- ⁶⁷ Torres A, Rodríguez-Crélixems M, Grau I, et al. Underlying clinical conditions and invasive pneumococcal disease (IPD) in adults in Spain (ODIN study, 2010-2012). En: *European Respiratory Society Annual Congress, 2013. Barcelona, Spain; 2013.*

- ⁶⁸ Sanz F, Uranga A, García JM. Vacunación antineumocócica en pacientes con comorbilidades- Monogr Arch Bronconeumol 2014; 1: 122–131.
- ⁶⁹ Iida-Ueno A, Enomoto M, Tamori A. Hepatitis B virus infection and alcohol consumption. World J Gastroenterol 2017; 23: 2651-2659.
- ⁷⁰ Alter, MJ. Vaccinating Patients with Chronic Liver Disease. Gastroenterol Hepatol 2012; 8: 120-122.
- ⁷¹ Kramer JR, Hachem CY, Kanwal F, et al. Meeting vaccination quality measures for hepatitis A and B virus in patients with chronic hepatitis C infection. Hepatology 2011; 53: 42-52.
- ⁷² Debes J, Singh D. Beyond one virus: vaccination against hepatitis B after hepatitis C treatment. Lancet Infect Dis 2018; 18: 246-247.
- ⁷³ Grupo de trabajo hepatitis A en grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a hepatitis A en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, abril 2017. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomend_HepatitisA.pdf [consultado 29 agosto 2017].
- ⁷⁴ Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, et al. Safety and immunogenicity of Hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. Hepatology 1998; 27: 881-886.
- ⁷⁵ WHO position paper on hepatitis A vaccines. Wkly Epidemiol Rec 2012; 87: 261-276.
- ⁷⁶ Powers AC. Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. En Kasper D, Fauci A, Hauser S, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna, 19e edición (2016). McGraw-Hill Interamericana Eds.
- ⁷⁷ Triplitt C, Solis-Herrera C, Reasner C, et al. Classification of Diabetes Mellitus. (Massachusetts, Estados Unidos: MDText.com, Inc.). 2015. PMID 25905343.
- ⁷⁸ Organización Mundial de la Salud. Informe mundial sobre la diabetes, 2016. Resumen de orientación. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204877/1/WHO_NMH_NVI_16.3_spa.pdf?ua=1 [consultado 29 agosto 2017].
- ⁷⁹ Centers for Disease Control and Prevention. Diabetes type 1 and type 2 and adult vaccination. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html> [consultado 29 agosto 2017].
- ⁸⁰ Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalencia de la diabetes mellitus y de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos en España: estudio di@bet.es. Diabetología 2012; 55: 88-93.
- ⁸¹ Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), Sociedad Española de Diabetes (SED) y Federación Española de Diabetes (FED). Estudio Di@bet.es Disponible en: <http://www.ciberdem.org/programas-de-investigacion/proyectos/estudio-di-betes> [consultado 29 agosto 2017].
- ⁸² Centers for Disease Control and Prevention. Immunization Action Coalition. Vaccinations for adults with diabetes. Disponible en: <http://www.immunize.org/catg.d/p4043.pdf> [consultado 29 agosto 2017].
- ⁸³ American Diabetes Association. Position statement. Influenza and pneumococcal immunization in diabetes. Diabetes Care 2004. 27(sup 1): s111-s113.
- ⁸⁴ Akbar DH. Bacterial pneumonia: comparison between diabetics and non-diabetics. Acta Diabetol 2001; 38: 77–82.
- ⁸⁵ Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, et al. Diabetes, glycemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. Diabetes Care 2008; 31: 1541–1545.
- ⁸⁶ Younossi Z, Kochems K, de Ridder M, et al. Should adults with diabetes mellitus be vaccinated against hepatitis B virus? A systematic review of diabetes mellitus and the progression of hepatitis B disease. Hum Vaccin Immunother 2017; 13: 2352-2363.
- ⁸⁷ Henry B, Baclic O. Summary of the NACI update on the recommended use of hepatitis B vaccine. Can Commun Dis Rep 2017; 43: 104-106.

- ⁸⁸ Kabel AM. Bleeding disorders: insights into aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. *Int J Hematol Disorders* 2014; 1: 22-26.
- ⁸⁹ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Hemofilia. Aspectos organizativos. Noviembre 2012. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/publicaciones/docs/Hemofilia_AspectosOrganizativos.pdf [consultado 29 agosto 2017].
- ⁹⁰ Annual review of infections in UK blood, tissue and organ donors: 2016. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/646726/hpr3317_nhs_bt.pdf [consultado el 31 de octubre de 2017].
- ⁹¹ National Haemophilia Foundation. Medical and Scientific Advisory Council. MASAC recommendations on administration of vaccines to Individuals with bleeding disorders. October 2013. Disponible en: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac221.pdf> [consultado el 17 de noviembre de 2017].
- ⁹² Makris M, Conlon CP, Watson HG. Immunization of patients with bleeding disorders. *Haemophilia* 2003; 9: 541-546.
- ⁹³ Immunization Action Coalition. Administering Vaccines: Dose, Route, Site, and Needle Size. Disponible en: <http://www.immunize.org/catg.d/p3085.pdf> [consultado 29 agosto 2017].
- ⁹⁴ Centers for Disease Control and Prevention. General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Special Situations. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/special-situations.html> [consultado 29 agosto 2017].
- ⁹⁵ Grupo de Trabajo sobre Guías de Tratamiento. Federación Mundial de Hemofilia (FMH). Guías para el tratamiento de la hemofilia. 2ª edición. Disponible en: <http://www1.wfh.org/mwg-internal/de5fs23hu73ds/progress?id=dq-Llx1qh4fh9rA1CIY-Act8qrIJFf4YXsaSwJlfx0U> [consultado 29 agosto 2017].
- ⁹⁶ Carpenter SL, Soucie JM, Presley RJ, et al. Hepatitis B vaccination is effective by subcutaneous route in children with bleeding disorders: a universal data collection database analysis. *Haemophilia* 2015; 21: e39-43.
- ⁹⁷ Ragni MV, Lusher JM, Koerper MA, et al. Safety and immunogenicity of subcutaneous hepatitis A vaccine in children with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6: 98-103.
- ⁹⁸ Gazengel C, Courouce AM, Torchet MF, et al. Use of HBV vaccine in hemophiliacs. *Scand J Haematol* 1984; 40: 323-328.
- ⁹⁹ Benz EJ. Capítulo 18. Hemoglobinopatías. Harrison. Principios de Medicina Interna. 18ª ed.
- ¹⁰⁰ DeBaun MR, Frei-Jones MJ, Vichinsky EP. Hemoglobinopathies. In: Kliegman RM, Stanton BF, St Geme JW, Schor NF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:chap 462.
- ¹⁰¹ Modella B, Darlisona M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86: 480-487.
- ¹⁰² Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva N°311. Junio de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> [consultado 29 agosto 2017].
- ¹⁰³ Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 766-781.
- ¹⁰⁴ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estudio ALADINO 2015: Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España 2015. Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición, Madrid 2016. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/nutricion/observatorio/Estudio_ALADINO_2015.pdf [consultado 1 septiembre 2017].
- ¹⁰⁵ Jain S, Chaves SS. Obesity and Influenza. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 422-424.

- ¹⁰⁶ Kwong JC, Campitelli MA, Rosella LC. Obesity and respiratory hospitalizations during influenza seasons in Ontario, Canada, a cohort study, *Clin Infect Dis* 2011; 53: 413-421.
- ¹⁰⁷ Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010, *MMWR Recomm Rep* 2010; 59: 1-62.
- ¹⁰⁸ Santa-Olalla Peralta P, Cortes-Garcia M, Vicente-Herrero M, et al. Risk factors for disease severity among hospitalized patients with 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Spain, April–December 2009. *Euro Surveill* 2010; 15(38). pii:19667.
- ¹⁰⁹ Diaz E, Rodriguez A, Martin-Loeches I, et al. Impact of obesity in patients infected with 2009 influenza A(H1N1). *Chest* 2011; 139: 382-396.
- ¹¹⁰ Organización Mundial de la Salud. Convenio marco de la OMS para el control del Tabaco. Compendio de indicadores del CMCT de la OMS. Disponible en: <http://www.who.int/fctc/reporting/Compendium/es/> [consultado el 17 de abril de 2018].
- ¹¹¹ Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000; 342: 681-689.
- ¹¹² US National Cancer Institute and World Health Organization. The economics of tobacco and tobacco control. national cancer institute tobacco control monograph 21. NIH Publication No. 16-CA-8029A. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute; and Geneva, CH: World Health Organization; 2016. Disponible en: https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/monographs/21/docs/m21_complete.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2017].
- ¹¹³ World Health Organization. Global status report on non communicable diseases 2010. Disponible en: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report_full_en.pdf?ua=1 [consultado 29 agosto 2017].
- ¹¹⁴ Organización Mundial de la Salud - ENT Perfiles de países, 2014. Disponible en: http://www.who.int/nmh/countries/esp_es.pdf?ua=1 [consultado 29 agosto 2017].
- ¹¹⁵ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Indicadores de Salud 2013. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2013.pdf> [consultado 29 agosto 2017].
- ¹¹⁶ ESTUDES 2016/2017- Encuesta Estatal sobre Uso de Drogas en Enseñanzas Secundarias. Observatorio español sobre drogas. PNSD. Disponible en: http://www.pnsd.msssi.gob.es/ca/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_ESTUDES.htm [consultado 19 abril de 2018].
- ¹¹⁷ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Muertes atribuibles al consumo de tabaco en España, 2000-2014. Información y estadísticas sanitarias 2017. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/MuertesTabacoEspana2014.pdf> [consultado 1 septiembre 2017].
- ¹¹⁸ Qiu F, Liang CL, Liu H, et al, Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget* 2017; 8: 268–284.
- ¹¹⁹ Ananthakrishnan, AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015;12: 205–217.
- ¹²⁰ Dahlhamer JM, Zammitti EP, Ward BW, et al. Prevalence of inflammatory bowel disease among adults aged ≥18 years – United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016; 65: 1166-1169..
- ¹²¹ World Gastroenterology Organization. WGO Global Guidelines. Inflammatory Bowel Disease. 2015.
- ¹²² Jiang H, Wang S, Deng M, et al. Immune response to hepatitis B vaccination among people with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017; 35: 2633-2641.
- ¹²³ Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 942-951.

- ¹²⁴ Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012; 142: 46-54.
- ¹²⁵ Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, et al. Altas tasas de incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal en Navarra. Resultados de un estudio prospectivo y poblacional. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31: 111-116.
- ¹²⁶ Gomollón F, García-López S, Sicilia B, et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*, 2013; 36: e1-e47.
- ¹²⁷ Pajares JM, Gisbert JP. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Spain. A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93: 9-20.
- ¹²⁸ Saro Gismera C, Riestra Menéndez S, Milla Crespo A, et al. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en Gijón, Asturias. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23: 322-7.
- ¹²⁹ Lucendo AJ, Hervías D, Roncero Ó, et al. Epidemiology and temporal trends (2000–2012) of inflammatory bowel disease in adult patients in a central region of Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26: 1399–1407.
- ¹³⁰ European Commission. Health and long-term care in the European Union. Special Eurobarometer 2007. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/ph_publication/eb_health_en.pdf [consultado 29 agosto 2017].
- ¹³¹ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia en enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas del Sistema Nacional de Salud. Madrid. 2013.
- ¹³² Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization* 2003; 81: 646-656.
- ¹³³ Sociedad Española de Reumatología. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2001.
- ¹³⁴ Pueyo MJ, Surís X, Larrosa M, et al. Importancia de los problemas reumáticos en la población de Cataluña: prevalencia y repercusión en la salud percibida, restricción de actividades y utilización de recursos sanitarios. *Gac Sanit* 2012; 26: 30-36.
- ¹³⁵ Rodríguez C, Nantes O, Gómez M, et al. Recomendaciones de vacunación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). *An Sist Sanit Navar* 2013; 36: 63-75.
- ¹³⁶ Región de Murcia. Protocolo de vacunación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/361545-intestinal_protocolo.pdf [consultado el 30 de octubre de 2017].
- ¹³⁷ Corazza G, Lazzari R, Frisoni M, A et al. Splenic function in childhood coeliac disease. *Gut* 1982; 23: 415-416.
- ¹³⁸ Polanco Allué I, Ribes Koninckx C. Enfermedad celíaca. En: *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHP-AEP*. 2ª ed. Madrid: Ergón S.A.; 2010. p. 37-46.
- ¹³⁹ Department of Health. Immunisation of individuals with underlying medical conditions. The Green Book. October 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-of-individuals-with-underlying-medical-conditions-the-green-book-chapter-7> [consultado el 13 de abril de 2018].
- ¹⁴⁰ Ferguson A, Hutton M, Maxwell J, et al. Adult coeliac disease in hyposplenic patients. *Lancet* 1970; 1: 163-164.
- ¹⁴¹ Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza G. Postesplenectomy and hyposplenic states. *Lancet* 2011; 378: 86-97.
- ¹⁴² Di Sabatino A, Brunetti L, Maffè G, et al. It is worth investigating splenic function in patients with celiac disease? *World J Gastroenterol* 2013; 19: 2313-2318.
- ¹⁴³ Corazza G, Zoli G, Di Sabatino A, et al. A reassessment of splenic hypofunction in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 391-397.
- ¹⁴⁴ Ludvigsson J, Olén O, Bell M. Coeliac disease and risk of sepsis. *Gut* 2008; 57: 1074-1080.

-
- ¹⁴⁵ Thomas H, Wolton C, Yeates D, et al. Pneumococcal infection in patients with coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 624-628.
- ¹⁴⁶ Zingone F, Abdul Sultan A, Crooks CJ, et al. The risk of community-acquired pneumonia among 9803 patients with coeliac disease compared to the general population: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 57-67.
- ¹⁴⁷ Simons M, Scott-Sheldon A, Risech-Neyman Y, et al. Celiac disease and increased risk of pneumococcal infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2018; 131: 83-89.
- ¹⁴⁸ Ludvigsson J, Bai J, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology. *Gut* 2014; 63: 1210-1228.
- ¹⁴⁹ Kuchar E, Miśkiewicz K, Karlikowska M. A review of guidance on immunization in persons with defective or deficient splenic function. *Br J Haematol* 2015; 171: 683-694.
- ¹⁵⁰ Di Sabatino A, Lenti M, Corazza G. Spleen registry: still a chimera. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 562-563.
- ¹⁵¹ Arístegui J, Ruíz J, Hernández T, et al. Documento de consenso sobre la vacunación de niños inmunodeprimidos. AEP-SLIPE-ALAPE 2015. Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/vacunacion_de_ninos_en_situaciones_especiales_documento_de_consenso_de_ssc.2015.pdf [Consultado el 22 de marzo de 2018].
- ¹⁵² Zingone N, Capone P, Tortosa R, et al. Role of gluten intake at the time of hepatitis B virus vaccination in the immune response of celiac patients. *Clin Vacc Immunol* 2013; 20: 660-662.
- ¹⁵³ Anania C, Olivero F, Spagnolo A, et al. Immune response to vaccines in children with celiac disease. *World J Gastroenterol* 2017; 23: 3205-3213.
- ¹⁵⁴ Schächpi M, Meier S, Bel M, et al. Protective antibody responses to influenza A/H1N1/09 vaccination in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 817-819.

3. PERSONAS INSTITUCIONALIZADAS

3.1. Residentes en centros sociosanitarios

Marta Soler Soneira y Susana López Hernández

Este grupo de población incluye a aquellas personas que residen en instituciones residenciales donde se coordina la asistencia sanitaria de baja complejidad y la atención psicosocial a colectivos en situación de dependencia¹, entre los que se incluyen residencias sociales (centros residenciales para mayores o centros gerontológicos), hospitales de media/larga estancia (centros de personas con discapacidad), hospitales psiquiátricos e instituciones geriátricas. Además se incluyen dentro de este grupo los centros de día para personas mayores en situación de dependencia, dado que aunque tiene un carácter diurno las personas conviven en un entorno cerrado durante un periodo de tiempo que puede ser prolongado.

La Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia (EDAD) muestra que de las 300.000 personas residentes en centros, 269.139 declararon tener alguna discapacidad. De éstos más de 200.000 personas se encuentran en residencias sociales. Predominan las mujeres (65,2%) y las personas de mayor edad (el 82,6% tiene 65 o más años). Entre estos últimos, casi tres de cada cuatro son mayores de 80 años². Por otra parte, existen alrededor de 3.000 centros de día donde acuden en torno a 88.000 personas³.

Las enfermedades infecciosas son una causa importante de morbi-mortalidad en residentes de las instituciones mencionadas, teniendo una gran repercusión en los hospitales de media y larga estancia, así como en las residencias sociales⁴. Hay diversos factores que aumentan el riesgo de infección en estas personas:

- El principal factor de riesgo de infección de estas personas es **la edad**. El envejecimiento se acompaña de un deterioro inmunitario o inmunosenescencia, que afecta tanto a la inmunidad adaptativa (función de las células B y T), como a la inmunidad innata. Esto condiciona alteraciones de la inmunidad celular, con disminución de la hipersensibilidad retardada, que podría ser la causa de una reactivación de infecciones latentes como herpes zóster o tuberculosis⁵ y alteraciones de la inmunidad humoral que explicaría algunos fallos de respuesta inmune tras la vacunación frente a neumococo o a virus de la gripe. Además, los cambios fisiológicos del envejecimiento como la disminución de la elasticidad de la piel, la disminución del reflejo de la tos y de la acidez gástrica son factores relacionados con la edad que contribuyen al desarrollo de infecciones⁵.
- **Vivir agrupados** durante largo tiempo, puede incrementar la exposición y transmisión de las enfermedades infecciosas debido al contagio persona-persona o a través de objetos contaminados⁶.
- **Otros factores** como enfermedades crónicas, inmunodepresión, malnutrición y polimedicación⁵.
- **Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS)**, debido a la alta prevalencia de discapacidad y necesidad de asistencia sanitaria especializada⁷.

A diferencia de los hospitales de agudos, la prevalencia de las infecciones en estos centros no se conoce bien, especialmente debido a una menor implantación de programas de prevención y control de la infección, así como por las características heterogéneas de los centros geriátricos. En España, la prevalencia de infecciones en estas personas es muy variable, desde 5,8 a 38,5%, como ocurre en otros países como EEUU (prevalencias entre 2,8 y 32,7%)⁵.

En relación a las enfermedades inmunoprevenibles, la gripe y la neumonía bacteriana son las infecciones que se asocian con mayor mortalidad en las personas institucionalizadas, a la vez

que constituyen un motivo frecuente de traslado al hospital⁶. Es importante señalar que la presentación clínica de la enfermedad es a menudo atípica, lo cual dificulta el diagnóstico y el tratamiento.

- **Gripe.** más del 90% de las muertes por gripe ocurren en mayores de 60 años, así como en pacientes de cualquier edad con enfermedades crónicas subyacentes^{8,9,10,11}. La mortalidad se produce, sobre todo, por complicaciones bacterianas, principalmente neumocócicas, y por descompensaciones de la enfermedad de base^{4,12}.

Durante el desarrollo de un brote, el riesgo de infección es elevado en las personas residentes, más del 60% puede infectarse debido a que se encuentran en un entorno cerrado y al contacto estrecho entre ellas y con el personal cuidador. Un 52% de las personas infectadas puede desarrollar neumonía (complicación más grave), siendo más habitual la neumonía secundaria, generalmente por *S. pneumoniae* o *S. aureus*^{9,13}.

- **Neumonía bacteriana.** *S. pneumoniae* es la principal causa de neumonía bacteriana seguido de *H. influenzae*, *S. aureus*, *Moraxella catarrhalis* y bacilos Gram negativos^{4,6}. La tasa de mortalidad por neumonía adquirida en estas instituciones es significativamente mayor que la adquirida en la comunidad para la población de edad avanzada⁶.

Recomendaciones específicas de vacunación

De los países de nuestro entorno sólo Canadá establece recomendaciones de vacunación en residentes en instituciones de larga estancia¹⁴. En EEUU se recomienda la vacunación frente a gripe en pacientes de centros de media o larga duración y centros de día^{15,16} y en algunos Estados también se recomienda la vacunación frente a neumococo¹⁷.

De entre todas las infecciones más frecuentes en este grupo descritas anteriormente, se dispone de vacunas frente a la enfermedad neumocócica y la gripe. Actualmente se están desarrollando nuevas vacunas frente a otras infecciones, como la producida por *C. difficile* y por *S. aureus* resistente a metilina. De momento se han realizado diferentes ensayos clínicos, pero no hay ninguna vacuna de este tipo autorizada a nivel europeo.

Se debe evaluar en este colectivo la necesidad de administrar las vacunas frente a tétanos y difteria, en caso de que fuera necesario completar la pauta establecida¹⁸, así como varicela y triple vírica. Por otra parte, dependiendo de la presencia de enfermedades crónicas subyacentes o del estado de inmunodepresión del residente sería aplicable lo descrito en el apartado de [deficiencias inmunitarias secundarias](#) o en el apartado de [enfermedades crónicas](#).

A continuación figuran las vacunas específicas recomendadas en este colectivo (tabla 24)

- **Gripe:** Tanto desde organismos internacionales^{19,20} como desde el CISNS²¹ se recomienda la prevención de la gripe mediante vacunación de los grupos vulnerables de alto riesgo. La mayoría de las personas en estos centros son mayores y/o tienen factores de riesgo, o conviven o contactan con las personas de riesgo, por lo que se recomienda la vacunación anual frente a la gripe.
- **Neumococo:** Se ha evaluado recientemente la vacunación frente a enfermedad neumocócica en los diferentes grupos de riesgo en el seno del CISNS²². Se recomienda la vacunación con VNP23 en personas institucionalizadas. En caso de padecer alguna enfermedad crónica y/o grado de inmunodepresión se puede contemplar la vacunación con VNC13 de manera adicional, según lo recomendado en estos grupos (apartado de [deficiencias inmunitarias secundarias](#) o en el apartado de [enfermedades crónicas](#)).

- **Hepatitis B en centros residenciales psiquiátricos:**

Las personas con discapacidad mental que residen en centros residenciales psiquiátricos han tenido históricamente altas tasas de infección por VHB, aunque la prevalencia de infección ha disminuido sustancialmente desde la implementación de la vacunación de la hepatitis B rutinaria en estos entornos. Sin embargo, tal y como se demuestra en el estudio realizado en EEUU (CDC) los brotes en residentes siguen siendo frecuentes como consecuencia del comportamiento de algunas personas y se confirma la necesidad de continuar e intensificar las políticas de vacunación en este grupo poblacional^{23,24,25}. La duración de la estancia en las instituciones psiquiátricas afecta a la probabilidad de infección, en las estancias de larga duración se incrementa la oportunidad para una transmisión viral.

En el documento de vacunación en adultos (2004), se recoge la recomendación de vacunar frente a hepatitis B a las personas con discapacidad mental que están acogidas en instituciones y al personal que trabaja con ellas¹⁶.

En EEUU, se recomienda la vacunación a pacientes que residen en estos centros y también al personal que trabaja en los mismos^{26,27}. El documento de posicionamiento de la OMS recomienda la vacunación a las personas que tengan un riesgo especial de contraer la infección y al personal a cargo de los mismos.

Se recomienda la vacunación frente a hepatitis B a las personas con discapacidad mental, no vacunadas con anterioridad y previa serología, con estancia temporal o permanente en centros psiquiátricos

Tabla 24. Vacunación de personas institucionalizadas

Vacunación recomendada	Pauta	Notas
Gripe	1 dosis anual	
Neumococo	1 dosis VNP23	Si enfermedad subyacente revisar pauta vacunación (texto)
Hepatitis B	3 dosis	En residentes de centros psiquiátricos.

3.2. Residentes en instituciones penitenciarias

María de Viarce Torres de Mier

El riesgo de adquirir una enfermedad transmisible es alto entre la población residente de un centro penitenciario si lo comparamos con la comunidad a la que pertenece. Esto se debe, en parte, a la alta proporción de individuos con conductas de riesgo, alta prevalencia de enfermedades transmisibles o la dinámica de rotación entre la población penitenciaria.

En España, la población reclusa en el año 2016 era de 55.141 hombres (92,5%) y 4.448 mujeres (7,5%); es decir, de 59.589 personas en total^{28,29}.

Como en otros grupos de población adulta, en primer lugar se debe actualizar el estado de vacunación de la población reclusa administrando en su caso las vacunas correspondientes (ver apartado de vacunación en población [adulta sana](#)). Las personas nacidas entre 1967 y 1983 (en este periodo solo se recomendaba 1 dosis)³⁰ y las nacidas posteriormente a 1983, que no estén vacunadas con dos dosis de vacuna triple vírica (frente a sarampión, rubeola y parotiditis), deben completar esta vacunación. Se oferta vacunación frente a la gripe a todas las personas reclusas, aunque se hace hincapié en la vacunación de las personas mayores, preferentemente a partir de los 65 años, y aquellas con condiciones que aumentan el riesgo de padecer complicaciones tras infección por el virus de la gripe³¹.

En la tabla 25 se resumen las recomendaciones específicas de vacunación en este grupo de población. Además, debe tenerse en cuenta que la presencia de otros factores de riesgo adicionales (inmunodepresión, infección VIH, personas que se inyectan drogas, hepatopatías, etc.) puede requerir la administración de otras vacunas (consultar apartado correspondiente de este documento).

- **Hepatitis B.** El programa de vacunación frente a VHB en las prisiones españolas, implementado desde hace más de 20 años, sigue vigente y con buenos resultados³².

Pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses). Se recomienda la realización de marcadores antes de la vacunación por las mayores posibilidades de seropositividad en este grupo. No está recomendada la determinación serológica tras la vacunación.

Tabla 25. Vacunación en residentes de instituciones penitenciarias

Grupo de Riesgo	Vacunación	Pauta
- Población de instituciones penitenciarias	Hepatitis B	3 dosis

Bibliografía personas institucionalizadas

¹ Fuentes V, Ballesteros L, Botello B, et al. Recomendaciones para la prevención de la transmisión de microorganismos multirresistentes durante la atención a residentes colonizados-infectados en centros residenciales. Secretaría General de Salud Pública y Consumo, Junta de Andalucía, 2017. Disponible en: http://www.juntadeandalucia.es/salud/export/sites/cs salud/galerias/documentos/p_4_p_1_vigilancia_de_la_salud/GuiaResidenciasMar2017v6corregido.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2017].

² Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia (EDAD). Disponible en: <https://www.mssi.gob.es/ssi/discapacidad/informacion/encuestaEdad2008.htm> [consultado el 2 de diciembre de 2017].

-
- ³ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto de Mayores y Servicios Sociales. Subdirección General de Planificación, Ordenación y Evaluación. Servicios sociales dirigidos a personas mayores en España. (2014). Disponible en: http://www.espaciomayores.es/interpresent3/groups/imserso/documents/binario/opm_sppmm_dic2011_texto_20140.pdf [consultado el 2 de diciembre de 2017].
- ⁴ Mathei C, Niclaes L, Suetens C, et al. Infections in residents of nursing homes. *Infect Dis Clin N Am* 2007; 21: 761-772.
- ⁵ Canut A. Infecciones en residencias de ancianos: microorganismos más frecuentes, uso de antimicrobianos y resistencias bacterianas. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2007; 42 (supl 1): 27-38.
- ⁶ Smith PW, Gail B, Bradely S, et al. SHEA/APIC Guideline: Infection prevention and control in the long-term care facility. *Am J Infect Control* 2008; 36: 504-535.
- ⁷ Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Estudio EARCAS, Eventos adversos en residencias y centros asistenciales sociosanitarios. Informes, Estudios e Investigación 2011 Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EARCAS.pdf> [consultado el 2 de septiembre de 2017].
- ⁸ World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper- November 2012. Disponible en: <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1> [consultado el 2 de septiembre de 2017].
- ⁹ Department of Health (England). Influenza. Green Book Chapter 19 v10_0. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/456568/2904394_Green_Book_Chapter_19_v10_0.pdf [consultado el 2 de septiembre de 2017].
- ¹⁰ Centers for Disease Control and Prevention. People at high risk of developing flu-related complications. Disponible en: https://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm [consultado el 2 de septiembre de 2017].
- ¹¹ Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Informe de Vigilancia de la Gripe en España .Temporada 2016-2017. Disponible en: http://vgripe.isciii.es/gripe/documentos/20162017/InformesAnuales/Informe_Vigilancia_GRIPE_2016-2017_v.10agosto2017.pdf [consultado el 2 de septiembre de 2017].
- ¹² Mato G, Mariano A, Alcludia F, et al. Vacunación antigripal en personas mayores. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2011; 46: 89-95.
- ¹³ Mark L, Metersky A, Robert G, et al. Epidemiology, microbiology, and treatment considerations for bacterial pneumonia complicating influenza. *Int J Infect Dis* 2012; 16: e321-e331.
- ¹⁴ Public Health Agency of Canada. Part 3-Vaccination of specific populations. Canadian Immunization Guide, 2014. Disponible en: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ciggci/p03-eng>. [consultado el 2 de septiembre de 2017].
- ¹⁵ Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidance for Influenza outbreak management in long-term care facilities. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/ltc-facility-guidance.htm> [consultado el 2 de septiembre de 2017].
- ¹⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Key facts about seasonal flu Vaccine. Disponible en: <https://www.cdc.gov/flu/protect/keyfacts.htm>. [consultado el 2 de septiembre de 2017].
- ¹⁷ Centers for Disease Control and Prevention. Menu of state long-term care facility influenza vaccination laws. Disponible en: <https://www.cdc.gov/phlp/publications/topic/menus/ltcinfluenza/index.html> [consultado el 2 de septiembre de 2017].
- ¹⁸ Grupo de trabajo de vacunación de adultos de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en adultos. Recomendaciones año 2004. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo, septiembre 2004. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/recoVacunasAdultos.pdf> [consultado el 10 de octubre de 2017].
-

-
- ¹⁹ World Health Organisation. WHO position paper. Vaccines against influenza. Wkly Epidemiol Rec 2012; 87: 461-476.
- ²⁰ European Centre for Disease Control and Prevention. Seasonal influenza vaccination in Europe Overview of vaccination recommendations and coverage rates in the EU Member States for the 2012–13 influenza season. Disponible en: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Seasonal-influenza-vaccination-Europe-2012-13.pdf> [consultado el 30 de octubre de 2017].
- ²¹ Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones 18 de julio de 2017. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf [consultado el 30 de octubre de 2017].
- ²² Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf [consultado 19 junio 2017].
- ²³ Jasuja S, Thompson N, Peters Ph, et al. Investigation of hepatitis B virus and human immunodeficiency virus transmission among severely mentally ill residents at a long term care facility. PLOS ONE 2012;7:e43252.
- ²⁴ Vellinga A, Van Damme P, Meheus A. Hepatitis B and C in institutions for individuals with intellectual disability. J Intellect Disabil Res 1999; 43: 445-453.
- ²⁵ Asensio F, Bayas J, Bertran M, et al. Prevalence of hepatitis B infection in long-stay mentally handicapped adults. Eur J Epidemiol 2000; 16: 725-729.
- ²⁶ Kim DK, Riley LE, Hunter P, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2018. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2018; 67: 158–160.
- ²⁷ Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2018; 67(RR-1): 1-36.
- ²⁸ Informe general anual de Instituciones Penitenciarias, 2016. Ministerio de Interior. Disponible en: http://www.institucionpenitenciaria.es/web/export/sites/default/datos/descargables/publicaciones/Informe_General_2016_acc.pdf [consultado 12 junio 2018].
- ²⁹ Ministerio de Interior. Estadística de población reclusa. Disponible en: <http://www.institucionpenitenciaria.es/web/portal/documentos/estadisticas.html?r=m&adm=TES&am=2016&mm=12&tm=GENE&tm2=GENE> [consultado 12 junio 2018].
- ³⁰ Centro Nacional de Epidemiología. Estudio seroepidemiológico: Situación de las enfermedades vacunables en España. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. 1996. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/SEROEPIDEMIOLOGICO.pdf> [consultado 22 diciembre 2017].
- ³¹ Recomendaciones de Vacunación frente a la gripe. Temporada 2017-2018. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, septiembre 2017. Disponible en: https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2017].
- ³² Sequera VG, Bayas JM. Vacunación en población encarcelada. Una revisión. Rev Esp Sanid Penit 2012; 14: 99-105.

4. OTROS GRUPOS DE RIESGO

Aurora Limia Sánchez y Silvia Rivera Ariza

Síndrome de Down: Josep María Corretger Rauet, Luis Carlos Urbiztondo Perdices y Eva Borràs López.

Mujeres con tratamiento escisional de cérvix: Jaime Jesús Pérez Martín

4.1. Implante coclear

El **implante coclear** es una tecnología que ha revolucionado el mundo de la deficiencia auditiva profunda neurosensorial que supone actualmente una ayuda tecnológica imprescindible para el tratamiento de determinado tipo de sorderas. El primer dispositivo se colocó en febrero de 1957 y en España en 1985. Actualmente, en España se estima que viven unas 13.500 personas con implantes cocleares¹.

Las personas receptoras de implante coclear o aquellas candidatas a recibirlo poseen un alto riesgo de ENI, por lo que deben recibir vacunación secuencial frente a neumococo (VNC+VNP23). El número de dosis de vacuna conjugada depende de la edad de inicio: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas). En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 5 años después². En estas personas se recomienda, además, la vacuna frente a la gripe con carácter anual³ (tabla 26).

Por no considerarse de alto riesgo y por la situación epidemiológica actual, estas personas no son candidatas a recibir las vacunas frente a *N. meningitidis* ni frente a *H. influenzae* tipo b. Por otra parte, las infecciones causadas por *Haemophilus* en personas con implante coclear suelen estar causadas por *H. influenzae* no tipificados^{4,5,6}.

4.2. Fístula de líquido cefalorraquídeo

La **fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR)** es relativamente frecuente en personas con fractura de base de cráneo⁷. Se define fístula a la salida anormal hacia el exterior de LCR, siendo producido en general por un desgarro de aracnoides y duramadre, permitiendo una comunicación del espacio subaracnoideo con el exterior. De esta manera, se produce una solución de continuidad entre la barrera ósea y las meninges (brecha osteomeníngea), generando una comunicación entre el endocráneo y el exocráneo. Dicha comunicación se da principalmente hacia las cavidades relacionadas con la base de cráneo: senos frontal y esfenoidal, celdillas etmoidales, trompa de Eustaquio y celdillas mastoideas^{8,9,10,11}. Si bien no es muy frecuente, la brecha osteomeníngea puede generarse de forma “espontánea” (por debilidad congénita de las barreras anatómicas), lo que permite clasificar las fístulas en traumáticas y espontáneas¹². Las fístulas traumáticas pueden ser secundarias a traumatismos o procedimientos quirúrgicos (iatrogénicas).

Las personas con fístula de LCR presentan alto riesgo de ENI, por lo que deben recibir la pauta combinada con una dosis de vacuna VNC seguida de una dosis de VNP23 con un intervalo mínimo de 8 semanas entre ambas dosis². Además, tiene un mayor riesgo de complicaciones tras padecer gripe^{3,13} (tabla 26).

4.3. Tratamiento prolongado con ácido acetilsalicílico o anticoagulantes

La utilización de un medicamento debe estar sustentado en un balance beneficio/riesgo, puesto que ningún tratamiento está libre de efectos secundarios, incluyendo también el ácido acetilsalicílico. Aunque la sugerencia de la relación causa-efecto entre la toma de ácido acetilsalicílico y el síndrome de Reye en menores no se apoya en evidencia suficiente¹⁴, no se recomienda la toma de ácido acetilsalicílico en menores para evitar la aparición de este síndrome ante una infección vírica.

La utilización de ácido acetilsalicílico es de práctica habitual en enfermedades e intervenciones cardiovasculares^{15,16}. En España se estima que hay alrededor de 2.200.000 personas tratadas con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS)¹⁷. Según el Informe del SNS 2016, el AAS es el 4º principio activo por envases más consumido en España tras el omeprazol, el paracetamol y la simvastatina, con unos 26 millones de envases consumidos durante 2015¹⁸.

La inflamación es un componente esencial de la respuesta inmune a las vacunas¹⁹, por lo que se ha considerado que puede producirse una peor respuesta inmune cuando se administran vacunas de manera concomitante con fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Esto se comprobó en estudios *in vitro*^{20,21}. En estudios más recientes *in vivo*, en los que se han administrado vacunas junto con acetaminofeno, no se ha observado esta asociación ni en la infancia ni en la edad adulta^{22,23}. Además, se ha observado que el uso crónico de ácido acetilsalicílico a bajas dosis en personas adultas no disminuye la respuesta inmune a vacunas frente a la gripe²⁴.

Las personas con trastornos de la coagulación y aquellas que reciben tratamiento anticoagulante tienen mayor riesgo de sangrado tras una inyección intramuscular. Para favorecer la hemostasia se debe hacer presión sobre la zona de punción (sin frotar) durante al menos 2 minutos. Estas personas tienen que estar advertidas de la posible formación de hematomas y en este caso el hielo y la inmovilización pueden ser útiles. Es conveniente el control visual tras la vacunación^{28,25}. En hemofilia o similares, vacunar inmediatamente después de recibir la terapia sustitutiva.

La administración por vía subcutánea, si está indicada en la ficha técnica, podría considerarse como alternativa a la intramuscular, aunque se prefiere esta última porque podría haber disminución de la inmunogenicidad^{28,25}.

En la edad pediátrica, el riesgo de sangrado está en relación con el calibre de la aguja y no con la longitud de la misma, por lo que se empleará una aguja de calibre máximo 23G^{28,25,26}.

No se han observado efectos adversos tras la vacunación frente a varicela asociados al tratamiento con salicilatos, aunque en las fichas técnicas de las vacunas frente a varicela figura la precaución de evitar el uso de salicilatos durante las 6 semanas posteriores a la vacunación²⁷.

En personas en tratamiento crónico con ácido acetilsalicílico y aquellas con trastornos de la coagulación o que reciben tratamiento con anticoagulantes, se recomienda la administración anual de vacunación frente a la gripe^{3,28} (tabla 26).

4.4. Síndrome de Down (SD)

Para conocer la prevalencia del síndrome de Down (SD) se revisan dos fuentes de información, la Base de Datos Estatal de Discapacidad (BDEPD2012), que consta de más de 3 millones de registros de personas que han solicitado reconocimiento oficial de discapacidad, y la Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia (EDAD2008), realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE). Para conocer la incidencia, la fuente principal es el

denominado Estudio colaborativo español de malformaciones congénitas (ECEMC), un Programa de Investigación que registra desde 1976 las alteraciones congénitas que se observan en recién nacidos. La EDAD2008 estima una población de 34.000 personas de 6 o más años con SD. La BDEPD2012 contabiliza 16.550 personas con SD que han sido reconocidas oficialmente con certificado de discapacidad en toda España. Respecto a la incidencia, se aprecia una sostenida disminución en las últimas décadas, desde los 16 nacimientos por cada 10.000 nacidos vivos a finales de los años 70, a los 5,5 por 10.000 en el periodo 2011-2015²⁹.

Las personas con SD padecen una inmunodeficiencia primaria que forma parte integral del síndrome^{30,31}. Además, muestran una inmunosenescencia precoz^{30,32}, que se corresponde con el envejecimiento prematuro que presentan estas personas³³. Las alteraciones inmunitarias comprenden ligera a moderada linfopenia de los linfocitos T y B, alteración en la proliferación de células T inducida por mitógeno, reducción en las respuestas de anticuerpos específicos a la inmunización y defectos en la quimiotaxis de neutrófilos. Además, en las personas con síndrome de Down se producen con mayor frecuencia que en el resto de la población fenómenos de tipo autoinmune, como el hipotiroidismo y la enfermedad celíaca, además de ciertas anomalías hematológicas como la leucemia linfoblástica aguda y el trastorno mieloproliferativo transitorio³³. No obstante, no se trata de una inmunodeficiencia grave, por lo que se deben utilizar las vacunas atenuadas con normalidad si no existe ninguna otra contraindicación.

Las personas con SD tienen una particular predisposición a padecer infecciones, que durante décadas se ha asociado a anomalías del sistema inmune, hasta el punto de que el síndrome de Down es el síndrome genético identificado que más frecuentemente se asocia con defectos inmunitarios³³. En estas personas, además, se presentan problemas médicos y anatómicos concurrentes (anomalías estructurales y funcionales del aparato respiratorio): vías respiratorias superiores pequeñas, tono de las vías respiratorias superiores deficiente, laringomalacia, hipoplasia pulmonar y amígdalas linguales, cardiopatías, aspiraciones orofaríngeas, aspiración de cuerpo extraño, déficit intelectual y dismorfismo craneofacial) que aumentan la susceptibilidad a las infecciones y favorecen la localización de estas infecciones en el tracto respiratorio^{34,35}, sobre todo durante los primeros 5 años de vida, pero también en edades más avanzadas³⁶.

Por otra parte, la particular predisposición a estas infecciones y una posible menor respuesta inmunitaria a ciertas vacunas³⁷ puede aconsejar la valoración de recomendaciones adicionales en este colectivo (tabla 26):

- **Hepatitis B.** La vacunación sistemática de los lactantes contra esta enfermedad contrarresta la predisposición de los menores con SD a padecerla y a su cronicidad. A pesar de que algunos estudios muestran una respuesta adecuada a la vacunación, similar a menores sin esta patología³⁸, otros muestran una seroconversión inferior a la habitual^{39,40}. Por ello, está justificada la comprobación serológica de la respuesta tras la vacunación y valorar la necesidad de repetirla, sobre todo si van a frecuentar centros educativos especializados y similares.
- **Gripe.** Recientes trabajos han mostrado mecanismos inmunitarios agravantes de la gripe en personas con SD, lo que refuerza la recomendación de su vacunación sistemática a partir de los 6 meses de vida, independientemente de la coexistencia o no de otros factores de riesgo^{41,42}.
- **Neumococo.** Las personas con SD tienen características anatómicas e inmunológicas que incrementan el riesgo de padecer infecciones del tracto respiratorio, entre ellas de las producidas por neumococo, que las convierte en una de las principales causas de mortalidad en estas personas³⁷. Además, presentan envejecimiento precoz que afecta también al sistema inmunitario y la edad media de mortalidad se produce antes que en

la población general⁴³. Por estas razones, se recomienda la vacunación frente a neumococo con pauta secuencial (VNC+VNP23)⁴³. La pauta de vacunación depende de la edad de la persona y de si se ha vacunado previamente. En menores de 2 años se recomienda VNC13 por ser la que cubre mayor número de serotipos. El número de dosis depende de la edad de inicio: pauta 3+1 si comienzan antes de los 6 meses de vida seguida de VNP23 a partir de los 2 años de edad; entre los 2 y 6 años de edad, se administrarán 2 dosis de VNC13 y una dosis de VNP23 a los 12 meses (intervalo mínimo de 8 semanas) de haber recibido la última dosis de VNC13; a partir de los 6 años, se administrará pauta secuencial (VNC13+VNP23) con un intervalo recomendado de 12 meses (mínimo de 8 semanas). En todas las situaciones se administrará una dosis de VNP23 que se repetirá 5 años después.

Los estudios sobre pautas secuenciales VNC13+VNP23 sugieren que los intervalos cortos entre ambas (por ejemplo, 8 semanas) pueden asociarse con un incremento de reactogenicidad local al compararlos con intervalos más amplios y que intervalos iguales o superiores a un año pueden dar lugar a una respuesta inmune mejorada frente a los serotipos de ambas vacunas, al compararlos con respuestas a dosis únicas de cualquiera de ellas⁴⁴. Aunque el intervalo mínimo entre las vacunas VNC13 y VNP23 es de 8 semanas, se recomienda, por lo anteriormente expuesto, un intervalo de 12 meses entre ambas.

En caso de que hubieran recibido previamente VNP23, se administrará una dosis de VNC13 al menos 12 meses más tarde desde la última dosis.

Las recomendaciones del resto de vacunaciones sistemáticas no difieren de las estandarizadas. Su efectividad es comparable y también la reactogenicidad. En conclusión, las personas con SD deben recibir todas las vacunas indicadas en el calendario infantil de vacunaciones sistemáticas asignadas a cada edad, además de tener en consideración otras de indicación selectiva para grupos de riesgo³⁹, como son la vacunación antigripal anual a partir de los 6 meses de vida y la vacunación antineumocócica con pauta secuencial como en otras inmunodeficiencias primarias.

4.5. Tratamiento escisional de cérvix

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) se ha descrito como causa necesaria del cáncer de cérvix, pudiéndose reducir la incidencia del mismo mediante un programa de cribado⁴⁵. El cribado consiste en la detección de citologías anormales y su posterior diagnóstico así como el tratamiento posterior cuando esté indicado. La actitud se verá condicionada por la lesión detectada, siendo en general de seguimiento posterior en las de bajo grado (LSIL/CIN1) y de tratamiento escisional en las de alto grado (HSIL/CIN 2-3)⁴⁶; con posterioridad al tratamiento pueden aparecer reactivaciones/reinfecciones entre el 5 y el 30% de los casos lo que obliga a un cuidadoso seguimiento y a un segundo tratamiento al identificar las lesiones⁴⁷. La carga de enfermedad anual en España de lesiones de alto grado (HSIL) se estima entre 54.087 y 92.423 mujeres mayores de 18 años⁴⁸. Según datos del CMBD el número de intervenciones anuales (conizaciones e hysterectomías) realizadas en mujeres con lesiones preneoplásicas en el quinquenio 2011-2015 osciló entre 10.444 y 11.753.

Aunque no se ha demostrado un beneficio terapéutico de la vacunación frente al VPH, distintos estudios han probado la eficacia de la vacuna para prevenir la reactivación o reinfección por los tipos vacunales⁴⁸. Un análisis con la vacuna bivalente observó una eficacia frente a la recurrencia transcurridos 60 días desde el tratamiento del 88,2% (IC95%: 14,8, 99,7) frente a CIN2+ independientemente del genotipo causal⁴⁹, sin embargo no se observaron diferencias en la tasa de recurrencias tras el tratamiento en otro estudio⁵⁰. Estudios realizados

con la vacuna cuadrivalente han estimado, por un lado una eficacia frente a lesiones preneoplásicas de alto grado del 64,9% (IC95%: 20,1, 86,3)⁵¹ y, en otro estudio, una tasa de recurrencia del 2,5% en el grupo de personas vacunadas frente al 7,2% en el de no vacunadas (diferencia significativa), siendo mayor la diferencia en las lesiones causadas por genotipos vacunales (2,5% en las no vacunadas frente a 8,5% en los no vacunadas) y el riesgo de recurrencia mayor entre las pacientes no vacunadas (HR=2,84; IC95%: 1,335, 6,042)⁵².

Se recomienda vacunar frente a VPH a las mujeres que van a sufrir tratamiento escisional de cérvix con cualquiera de las vacunas disponibles, debiéndose administrarse de forma precoz tras el diagnóstico, preferentemente antes de la conización⁴⁸. Cuando la vacunación se realiza tras la conización, aunque no existe evidencia del plazo de tiempo para proteger frente a la reinfección o reactivación de la lesión preneoplásica, se recomienda administrar la vacuna VPH hasta 12 meses tras la conización (tabla 26).

No es necesario la realización de cribado de VPH prevacunal puesto que la vacunación está recomendada en todos los casos de lesiones preneoplásicas con tratamiento escisional independientemente del genotipo causal⁴⁸, si bien la determinación tiene interés para realizar estudios de seguimiento.

Se recomienda la vacunación a mujeres con lesiones preneoplásicas en las que se vaya a realizar intervención, independientemente de la edad, con pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses).

Tabla 26. Vacunación en otros grupos de riesgo

Otros grupos de riesgo	Vacunación recomendada	Pauta
Implante coclear	Neumococo (VNC+VNP23) Gripe	Intervalo de 12 meses (mínimo de 8 semanas) entre ambas vacunas Anual
Fístula de líquido cefalorraquídeo	Neumococo (VNC+VNP23) Gripe	Intervalo de 12 meses (mínimo de 8 semanas) entre ambas vacunas Anual
Tratamiento crónico con AAS o anticoagulantes	Gripe	Anual
Síndrome de Down	Hepatitis B Gripe Neumococo (VNC+VNP23)	3 dosis, si es necesario repetir tras serología Anual Intervalo de 12 meses (mínimo de 8 semanas) entre ambas vacunas
Mujeres con tratamiento escisional de cérvix	VPH	3 dosis*

*independientemente de la edad. Administrar de forma precoz tras el diagnóstico de la lesión, preferentemente antes de la intervención y hasta 12 meses tras la misma.

Bibliografía de otros grupos de riesgo

-
- ¹ Federación de Asociaciones de implantados cocleares de España. ¿Qué es un implante coclear? Disponible en: http://implantecoclear.org/index.php?option=com_content&view=article&id=76&Itemid=82 [consultado el 15 de julio de 2017].
- ² Grupo de trabajo vacunación frente a neumococo en grupos de riesgo 2015 de la Ponencia de Programas y Registro de Vacunaciones. Utilización de la vacuna frente a neumococo en grupos de riesgo. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, mayo 2015. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Neumococo_Gruposriesgo.pdf [consultado el 15 de julio de 2017].
- ³ Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a la gripe. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, septiembre 2016. Disponible en: http://msssi.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Recomendaciones_vacunacion_gripe.pdf [consultado el 15 de julio de 2017].
- ⁴ National Advisory Committee on Immunization. Immunization recommendations for cochlear implant recipients. *Can Commun Dis Rep* 2003; 29: 1-4.
- ⁵ Centers for Disease Prevention and Control. Cochlear Implants & Meningitis Vaccination. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/mening/cochlear/dis-cochlear-faq-hcp.htm> [consultado el 15 de julio de 2017].
- ⁶ American Academy of Pediatrics. Cochlear implants in children: surgical site infections and prevention and treatment of acute otitis media and meningitis. *Pediatrics* 2010; 126: 381-391
- ⁷ Komatsu M, Komatsu F, Cavallo L, et al. Purely endoscopic repair of traumatic cerebrospinal fluid rhinorrhea from the anterior skull base. *Neurol Med Chir (Tokio)* 2011; 51: 222-225.
- ⁸ Nazar G, Iñiguez R, Iñiguez R. Fístula de líquido cefalorraquídeo en oído. *Rev Otorrinolaringol cir cab-cuello* 2001; 61: 125-132.
- ⁹ Aydin K, Terzibasoglu E, Sencer S, et al. Localization of cerebrospinal fluid leaks by gadolinium-enhanced magnetic resonance cisternography: a 5-year single-center experience. *Neurosurgery* 2008; 62: 584-589.
- ¹⁰ Scholsem M, Scholtes F, Collignon F, et al. Surgical management of anterior cranial base fractures with cerebrospinal fluid fistulae: a single-institution experience. *Neurosurgery* 2008; 62: 463-471.
- ¹¹ Liu P, Wu S, Li Z, et al. Surgical strategy for cerebrospinal fluid rhinorrhea repair. *Neurosurgery* 2010. 66: ons281-ons286.
- ¹² Locatelli D, Rampa F, Acchiardi I, et al. Endoscopic endonasal approaches for repair of cerebrospinal fluid leaks: nine-year experience. *Neurosurgery* 2006. 58: ons-246-ons257.
- ¹³ Public Health Agency of Canada. Immunization of Persons with Chronic Diseases. In: Canadian Immunization Guide, Evergreen edition <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-7-immunization-persons-with-chronic-diseases.html#p3c6a12> [consultado el 15 de julio de 2017].
- ¹⁴ Schrör K. Aspirin and Reye Syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs* 2007; 9: 195-204.
- ¹⁵ Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.
- ¹⁶ Brotons Cuixart C, Moral Peláez I. Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con aspirina: ¿qué dicen las guías de práctica clínica?. *Aten Primaria* 2010; 42: 470-481.
- ¹⁷ Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (datos no publicados), julio 2017.

- ¹⁸ Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2016. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm> [consultado el 15 de julio de 2017].
- ¹⁹ Coffman RL, Sher A, Seder RA. Vaccine adjuvants: putting innate immunity to work. *Immunity*, 2010; 33: 492–503.
- ²⁰ Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 374: 1339–1350.
- ²¹ Bancos S, Bernard MP, Topham DJ, et al. Ibuprofen and other widely used non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit antibody production in human cells. *Cell Immunol* 2009; 258: 18–28.
- ²² Gross PA, Levandowski RA, Russo C, et al. Vaccine immune response and side effects with the use of acetaminophen with influenza vaccine. *Clin Diagn Lab Immunol* 1994; 1: 134-138.
- ²³ Chernesky M, O'Neill D, Pickard L, et al. Immunogenicity and adverse reactions of influenza vaccination in elderly patients given acetaminophen or placebo. *Clin Diagn Virol* 1993; 1: 129–136.
- ²⁴ Jackson ML, Bellamy A, Hill H, et al. Low-dose aspirin use does not diminish the immune response to monovalent H1N1 influenza vaccine in older adults. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 768–771.
- ²⁵ Immunization Action Coalition. Administering Vaccines: Dose, Route, Site, and Needle Size. Disponible en: <http://www.immunize.org/catg.d/p3085.pdf> [consultado el 1 de septiembre de 2017].
- ²⁶ Moreno Pérez D. Hernández Sampelayo T. Vacunación en niños con enfermedades crónicas (cardíacas, respiratorias, neurológicas, metabólicas, genéticas, renales, hepáticas, hemoglobinopatías y otras). En: Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP actualización 2015. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-17> [consultado 7 junio 2018].
- ²⁷ Marin M, Güris D, Chaves SS, et al. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; 56(RR04): 1-40.
- ²⁸ MASAC Recommendations on Administration of Vaccines to Individuals with Bleeding Disorders. October 2013. Disponible en: <https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/masac221.pdf> [consultado el 1 de septiembre de 2017].
- ²⁹ Huete García A. Demografía e inclusión social de las personas con Síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down* 2016; 33: 38-50. Disponible en: http://revistadown.downcantabria.com/wp-content/uploads/2016/06/revista129_38-50.pdf acceso 28/02/2018 [consultado el 3 de marzo de 2018].
- ³⁰ Carsetti R, Valentini D, Marcellini V, et al. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. *Eur J Immunol* 2015; 45: 903–914.
- ³¹ Huggard D, Molloy E. Do children with Down syndrome benefit from extra vaccinations? *Arch Dis Child*. pii: archdischild-2018-315541 [Epub ahead of print].
- ³² Muñoz-López F, Corretger JM. Síndrome de Down: valoración de la inmunidad. *Rev Med Intern Sindr Down* 2015; 19: 3-8.
- ³³ Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol* 2011; 164: 9–16.
- ³⁴ Pandit C, Fitzgerald DA. Respiratory problems in children with Down syndrome. *J Pediatr Child Health* 2012; 48: E147-E152.
- ³⁵ Jensen KM, Sevick CJ, Seewald LAS, et al. Greater risk of hospitalization in children with Down syndrome and OSA at higher elevation. *Chest* 2015; 147: 1344-1351.
- ³⁶ Hermida Pérez JA, Hernandez Guerra JS. Neumonía adquirida en la comunidad en pacientes adultos con síndrome de Down. Presentación de tres casos clínicos y revisión de la literatura. *International Medical Review on Down Syndrome* 2010; 14: 25-30.

-
- ³⁷ Joshi AY, Abraham RS, Snyder MR, et al. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? *Vaccine* 2011; 29: 5040-5046.
- ³⁸ Troisi CL, Heiberg DA, Hollinger FB. Normal immune response to hepatitis B vaccine in patients with Down's syndrome. A basis for immunization guidelines. *JAMA* 1985; 254: 3196-3199.
- ³⁹ Corretger Rauet JM y Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Vacunaciones en el niño con síndrome de Down. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2014; 16: 159-167.
- ⁴⁰ Nisihara R, De Bern RS, Negreiros PH, et al. Low hepatitis B vaccine response in children with Down syndrome from Brazil. *Child Care Health Dev* 2014; 40: 607-609.
- ⁴¹ Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME, et al. Frequency of lower respiratory tract infections in relation to adaptative immunity in children with Down syndrome compared to healthy siblings. *Acta Paediatr* 2012; 101: 862-867.
- ⁴² Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME, et al. Increased pro-inflammatory cytokine production in Down syndrome children upon stimulation with live influenza A virus. *J Clin Immunol* 2012; 32: 323-329.
- ⁴³ Kusters MA, Versteegen RH, Gemen EF, et al. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol* 2009; 156: 189-193.
- ⁴⁴ Kobayashi M, Bennet N, Gierke N, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR* 2015; 64: 944-947.
- ⁴⁵ Van de Vijver A, Poppe W, Verguts J, et al. Pregnancy outcome after cervical conisation: a retrospective cohort study in the Leuven University Hospital. *BJOG* 2010; 117: 268-273.
- ⁴⁶ Oncoguía SEGO: Prevención del cáncer de cuello de útero. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/01/AEPCC_revista02.pdf [consultado el 20 de enero de 2018].
- ⁴⁷ Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344: e1401.
- ⁴⁸ Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. AEPCC-Guías: Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Publicaciones AEPCC, 2016. Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/12/AEPCC_revista07_VACUNACION-SELECTIVA.pdf [consultado el 20 de enero de 2018].
- ⁴⁹ Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2016; 139: 2812-2826.
- ⁵⁰ Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 212.e1-212.e15.
- ⁵¹ Joura EA, Garland SM, Paavonen J, et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344: e1401.
- ⁵² Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in patients with high grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2-3). *Gynecol Obstet* 2013; 130: 264- 268.