

INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

Vol 29–Nº 5-2005

Dirección Internet: http://www.msc.es/Diseno/informaciónProfesional/profesional_farmacia.htm

SUMARIO

- Vacunaciones en niños con enfermedades de riesgo.
- Estreptococo grupo B y embarazo.
- Nuevos principios activos: Insulina detemir.
- Informaciones de interés: Nuevas indicaciones durante el primer semestre de 2005.

Vacunaciones en niños con enfermedades de riesgo

Ruiz Contreras J¹
Hernández Merino A²

RESUMEN

■ La vacunación sistemática en niños sanos es una de las medidas preventivas más eficaces que han contribuido a disminuir, e incluso eliminar, determinadas enfermedades infecciosas. Sin embargo algunos niños, como los que padecen enfermedades cardiopulmonares crónicas, hepáticas o renales, son más susceptibles a las infecciones que, si aparecen, pueden complicar gravemente su enfermedad. Estos niños deberían recibir algunas vacunas que no se encuentran en el calendario de vacunación sistemática, como son las vacunas de la gripe o la neumocócica.

El progreso en los trasplantes de precursores hematopoyéticos y órganos sólidos, junto a la expansión de terapias inmunosupresoras y la más larga supervivencia de niños que padecen inmunodeficiencias primarias, ha dado lugar a un incremento de pacientes inmunocomprometidos que necesitan una vacunación especial.

En este trabajo, se hace una revisión de la vacunación en este tipo de pacientes (principalmente niños) con inmunosupresión, teniendo en cuenta sus diferentes características inmunitarias.

PALABRAS CLAVE: Vacunación sistemática. Inmunosupresión. Trasplante. Niños.

ABSTRACT

■ Systematic vaccinations of healthy infants and children are among the most efficient preventive measures and have contributed to a significant decrease, or even elimination, of several infectious diseases. However, some children, such as those with chronic cardiopulmonary, liver or kidney diseases, are more susceptible to infectious diseases and can develop severe complications if they become infected. These children should receive some vaccines not included in the systematic vaccination schedule, such as influenza and pneumococcal vaccines.

The ongoing progress in solid-organ and haematopoietic precursors transplants, along with the expansion of immunosuppressive therapies and longer survival of children with primary immunodeficiencies, have resulted in a growing number of immunocompromised people with especial vaccination requirements.

In this article, we have carried out a review about the vaccination of immunocompromised patients (mainly infants and children), according to their different immunologic features.

KEY WORDS: Systematic vaccinations. Immunosuppression. Transplants. Children.

Inf Ter Sist Nac Salud 2005; 29: 113-132.

INTRODUCCIÓN

Las vacunaciones sistemáticas persiguen proteger a la población –generalmente a los niños– frente a enfermedades que por su gravedad o por su elevada prevalencia suponen una amenaza no sólo para la salud individual, sino también para la salud de la sociedad.

Sin embargo, hay personas con problemas de salud

que les predisponen a padecer enfermedades transmisibles con más frecuencia o mayor gravedad que la población general. En este caso pueden estar indicadas inmunizaciones que no se contemplan en las personas sanas.

VACUNACIÓN DE NIÑOS ENFERMEDADES CRÓNICAS

En los niños con las enfermedades crónicas que se exponen en la tabla I¹⁻³, está indicada la *vacunación*

¹ Departamento de Pediatría. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

² Pediatría de Atención Primaria. Alcorcón. Madrid.

TABLA I
INDICACIONES DE VACUNACIÓN ANTIGRI PAL EN NIÑOS DE RIESGO

- Asma, fibrosis quística y otras enfermedades crónicas.
- Cardiopatías con alteraciones hemodinámicas significativas.
- Estados de inmunodeficiencia (enfermedades o terapias inmunosupresoras).
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías.
- Enfermedades que requieren tratamiento crónico con salicilatos (artritis reumatoide y enfermedad de Kawasaki).
- Disfunción renal crónica.
- Enfermedades metabólicas crónicas (diabetes mellitus).

antigripal a partir de los 6 meses de edad; además, dependiendo del tipo de enfermedad, están indicadas otras vacunas no habituales o se recomienda la modificación del calendario vacunal, como sucede, por ejemplo en los niños inmunodeprimidos.

• NIÑOS CON ENFERMEDADES CARDIOPULMONARES CRÓNICAS

Durante la estación gripal, los niños tienen mayores posibilidades de padecer gripe que los adultos. De hecho, la tasa de ataque de esta infección en los menores de 5 años es mayor que en cualquier otra época de la vida⁴, y hasta un 30-40% de los niños preescolares y escolares se infectan cada año⁵⁻⁹.

La infección gripal en los niños con enfermedades crónicas es más grave y tiene más complicaciones que en los niños sanos. Un estudio reciente ha demostrado que el virus de la gripe es el que se aísla con más frecuencia en niños de 5 a 17 años con enfermedades crónicas hospitalizados por infecciones respiratorias agudas. En los niños menores de 5 años, la gripe es el segundo virus más frecuente, después del virus respiratorio sincitial (VRS)¹⁰. Los niños con asma representan la mayor población de niños de riesgo en los que la vacunación antigripal está indicada¹¹. En ellos, la gripe desencadena ataques asmáticos que muchas veces acaban en hospitalización¹²⁻¹⁶. El riesgo de hospitalización en los niños con enfermedades cardiopulmonares crónicas como asma, displasia broncopulmonar y cardiopatía congénita que adquieren gripe es 2 a 5 veces superior al de los niños sanos^{14,17} y similar al de los adultos con enfermedades crónicas en los que la vacunación antigripal está indicada.

A pesar de la recomendación de vacunación antigripal en los niños con enfermedades crónicas, no existe la certeza de que la vacuna disminuya, de forma substancial, el número de crisis asmáticas¹⁸. Aunque algunos

estudios han demostrado reducciones de hasta el 22-41% en la frecuencia de ataques asmáticos¹⁹, sus características metodológicas han sido cuestionadas²⁰. Por el contrario, otros estudios demuestran que la vacunación antigripal en los niños de riesgo reduce las hospitalizaciones por neumonía y las visitas al médico²¹.

Se ha postulado que la misma vacunación podría desencadenar ataques en los niños asmáticos²². Sin embargo, toda la evidencia disponible indica que este fenómeno no se produce^{18,23}.

Las infecciones virales, entre ellas la gripe, tienen un efecto adverso en la función pulmonar y en la progresión de la enfermedad en pacientes con fibrosis quística^{24,25}. Por todo ello, se recomienda la vacunación antigripal en todos los niños con esta enfermedad. Con todo, tampoco en este caso hay suficiente evidencia como para hacer esta recomendación²⁶.

La *vacunación frente a neumococo* está indicada en todos los niños que tienen un riesgo elevado de padecer enfermedad invasora por esta bacteria (tabla II). Aunque no se conoce con exactitud la incidencia de enfermedad invasora neumocócica en niños con enfermedades cardiopulmonares crónicas, se presume que es mayor que la de la población general, por lo que está indicada la vacunación frente a neumococo, sobre todo en las cardiopatías congénitas cianóticas o en las que cursan con algún grado de insuficiencia cardiaca y en las enfermedades pulmonares crónicas, incluido el asma tratado con dosis altas de esteroides, pero no el asma tratado con esteroides inhalados o dosis bajas de esteroides orales^{27,28}. En los niños menores de 2 años, la vacunación se hace con la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (tabla III). En los niños mayores de esta edad, que ya poseen un sistema inmune capaz de responder antígenos polisacáridos, la vacunación neumocócica se hace con pautas que utilizan las vacunas conjugada heptavalente y la de 23 polisacáridos²⁸ (tabla IV).

TABLA II
NIÑOS CON RIESGO ALTO DE PADECER “INFECCIONES NEUMOCÓCICAS INVASORAS”

<ul style="list-style-type: none"> • ALTO RIESGO (incidencia de enfermedad neumocócica invasora > 150/100.000 casos año): <ul style="list-style-type: none"> – Anemia de células falciformes, asplenia congénita o adquirida o disfunción esplénica. – Infección por el VIH. • PROBABLE ALTO RIESGO (incidencia no calculada): <ul style="list-style-type: none"> – Inmunodeficiencias congénitas (deficiencias de células T, B, complemento (especialmente deficiencias de C1, C2, C3 y C4) y alteraciones del fagocito (excluyendo enfermedad granulomatosa crónica). – Enfermedad cardíaca crónica (especialmente cardiopatías congénitas cianóticas o que cursan con insuficiencia cardíaca). – Enfermedad pulmonar crónica (incluido asma tratado con dosis altas de esteroides orales). – Fístulas del espacio subaracnoideo. – Implantes cocleares. – Insuficiencia renal crónica y síndrome nefrótico. – Enfermedades que requieren tratamiento inmunosupresor o radioterapia. – Diabetes mellitus.
--

TABLA III
PAUTA DE VACUNACIÓN CON LA “VACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA HEPTAVALANTE” EN NIÑOS NO VACUNADOS

EDAD A LA PRIMERA DOSIS (MESES)	SERIE PRIMARIA	DOSIS ADICIONALES
2-6	3 dosis separadas por intervalos de 2 meses ⁽¹⁾	1 dosis a los 12-15 meses
7-11	2 dosis separadas por intervalos de 2 meses ⁽¹⁾	1 dosis a los 12-15 meses ⁽²⁾
12-23	2 dosis separadas por intervalos de 2 meses ⁽³⁾	
24-59	<ul style="list-style-type: none"> • Niños sanos • Niños con drepanocitosis, asplenia, infección por el HIV, enfermedades crónicas, e inmunodepresión.⁽⁴⁾ 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 dosis • 2 dosis separadas por intervalos de 2 meses

(1) En niños vacunados antes del año de edad, el intervalo mínimo entre dosis es 4 semanas.

(2) La dosis de refuerzo se debería administrar al menos 8 semanas después de que se haya completado la serie primaria.

(3) El intervalo mínimo entre dosis es 8 semanas.

(4) Estas recomendaciones no incluyen niños con trasplante de células progenitoras.

VACUNACIÓN EN NIÑOS INMUNODEPRIMIDOS ^{29,30}

La vacunación de los niños inmunodeprimidos es una de las medidas preventivas más eficaces, toda vez que una de las principales manifestaciones de su inmunodeficiencia es un aumento en la incidencia de infecciones que, además, son más graves que en la población general.

La vacunación de estos niños tiene, sin embargo, algunas peculiaridades. Por una parte, su respuesta a las

vacunas es menor que en los niños sanos; por otra, tienen riesgo de infección grave y diseminada si se les administran vacunas de microorganismos vivos. Un método seguro de protección es *vacunar frente a las enfermedades inmunoprevenibles a las personas susceptibles que conviven con el paciente* y a quienes se ocupan de su cuidado (tabla V). Este enfoque cobra mayor relieve con las vacunas de virus vivos como las de la varicela, y la triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis) que están contraindicadas en el paciente. También se recomienda la *vacunación antigripal de los*

TABLA IV

RECOMENDACIONES PARA LA INMUNIZACIÓN CON LA VACUNA NEUMOCÓCICA CONJUGADA 7-VALENTE (VCN7V) O DE 23 POLISACÁRIDOS (VNP23) PARA NIÑOS DE ALTO RIESGO (dependiendo de la edad y del estado previo de vacunación)

EDAD	DOSIS PREVIA	RECOMENDACIONES
≤ 23 meses	Ninguna	VCN7V, como en la tabla XI.
24-59 meses	4 dosis de VCN7V	-- 1 dosis de VNP23, como mínimo 6-8 semanas después de la última dosis de VCN7V. - 1 dosis de 23PS*, 3-5 años después de la primera dosis de VNP23.
24-59 meses	1-3 dosis de VCN7V	- 1 dosis de VCN7V. - 1 dosis de VNP23, como mínimo 6-8 semanas después de la última dosis de VCN7V. - 1 dosis de 23PS, 3-5 años después de la primera dosis de VNP23.
24-59 meses	1 dosis de VNP23	- 2 dosis de VCN7V, separadas 6-8 semanas, comenzando, como mínimo 6-8 semanas después de la dosis de VNP23. - 1 dosis de 23PS, 3-5 años después de la primera dosis de VNP23.
24-59 meses	Ninguna	- 2 dosis de VCN7V, separadas 6-8 semanas. - 1 dosis de VNP23, como mínimo 6-8 semanas después de la última dosis de VCN7V. - 1 dosis de 23PS, 3-5 años después de la primera dosis de VNP23.

(*) Es lo mismo que VNP23.

TABLA V

PRINCIPIOS PARA LA VACUNACIÓN DE HERMANOS Y OTRAS PERSONAS QUE CONVIVEN CON PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

- La vacuna oral de poliovirus atenuados (VPO) está contraindicada. Además, el niño con inmunodepresión debe evitar el contacto, durante 4-6 semanas, con otros niños que hayan recibido la VPO.
- Todos los miembros de la familia deben ser inmunizados con la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis). Si alguno de ellos ha recibido una dosis de esta vacuna, es recomendable administrar una segunda dosis siguiendo el esquema general de vacunación.
- Todos los familiares, tanto adultos como niños, deben ser vacunados cada año frente a la gripe. Esta medida incluye al personal sanitario que cuida estos pacientes.
- Las personas susceptibles a la varicela que conviven o cuidan al niño (familiares, personal sanitario) deben ser inmunizados frente a esta enfermedad.

familiares, ya que en las situaciones de inmunodepresión la gripe es una enfermedad grave no exenta de mortalidad.

Para lograr vacunaciones más efectivas y con menos riesgo se han establecido unos PRINCIPIOS GENERALES de vacunación de pacientes inmunodeprimidos (tabla VI).

• **INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS (IP)**^{29,30}

Los calendarios de vacunación de los niños con IP

vienen determinados por la rama del sistema inmune que está alterada.

• **Inmunodeficiencias primarias celulares o combinadas**

Están contraindicadas todas las vacunas de microorganismos vivos (VPO, sarampión, rubéola, parotiditis, BCG, fiebre amarilla) por el riesgo de infección diseminada y fatal. El resto de las vacunas pueden administrarse aunque es probable que su inmunogenicidad sea baja o nula.

TABLA VI
PRINCIPIOS GENERALES DE INMUNIZACIÓN DE PACIENTES INMUNODEPRIMIDOS

- La vacunación de los pacientes inmunodeprimidos debe contemplar, de forma estricta, el principio de *máximo beneficio con el mínimo riesgo*.
- En general, con excepciones aisladas, las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas.
- La VPO está no sólo contraindicada en los pacientes inmunodeprimidos, sino también en las personas que viven en el mismo domicilio, por la posibilidad de contagio a través de la eliminación fecal del virus.
- La inmunogenicidad de las vacunas puede no ser óptima y, a veces, es insuficiente.
- Cuando la inmunosupresión se va a establecer de forma programada, deben completarse los calendarios vacunales sistemáticos, utilizando, si es necesario, esquemas acelerados. La administración de dosis suplementarias de vacunas al menos 2-3 semanas antes de iniciar la inmunosupresión puede ser útil.
- Las vacunas de microorganismos vivos atenuados se administrarán, como mínimo, 1 mes antes de iniciar la inmunosupresión. Los donantes de progenitores hemopoéticos no deben recibir estas vacunas durante el mes previo a la donación.
- Si es posible, es aconsejable verificar si se ha producido seroconversión tras la vacunación. También es útil determinar periódicamente el estado inmune de la persona vacunada, ya que la respuesta a la vacuna se debilita en un plazo de tiempo más corto que en la población general.

• *Inmunodeficiencias humorales*

Además de las infecciones bacterianas de repetición por bacterias capsuladas, los niños con hipo o agammaglobulinemia tienen un riesgo elevado de enfermedad diseminada fatal y meningoencefalitis crónica por enterovirus. Por esta razón, la vacunación frente a la polio se hace con la vacuna inactivada (VPI). Las vacunas de sarampión, rubéola y parotiditis no se recomiendan en pacientes con deficiencias humorales graves (agammaglobulinemia, síndrome de hiper-IgM), aunque hay algunos datos que sugieren que pueden administrarse sin riesgo de complicaciones graves. Tampoco se deberían administrar en las formas de inmunodeficiencia variable común que tienen alteraciones de la inmunidad celular.

Los niños con inmunodeficiencias humorales puras pueden ser vacunados frente a la varicela. Sin embargo, si el niño recibe tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, la inmunogenicidad de la vacuna puede disminuir de manera notoria.

En las deficiencias selectivas de IgA o de subclases de inmunoglobulinas, IgG2 o IgG4, pueden administrarse vacunas de virus vivos, aunque es aconsejable utilizar la vacuna VPI frente a la polio.

En todas las IP humorales están indicadas las vacunaciones frente a neumococo (pautas mixtas que comprenden la vacuna conjugada heptavalente y la vacuna de 23 polisacáridos), frente a meningococo (esquemas mixtos con la vacuna conjugada frente a meningococo C y la vacuna de polisacáridos puros A + C+ Y+W135), frente a *Haemophilus influenzae* tipo b (vacunas conju-

gadas), y la vacunación anual frente a la gripe. También está indicada la vacunación frente a la hepatitis B. Aunque la respuesta a las vacunas puede ser insuficiente o incluso nula, es esperable algún grado de respuesta celular que proporcione alguna protección.

La vacuna BCG está contraindicada en todos los casos.

Si el niño recibe terapia sustitutiva con gammaglobulinas endovenosas, el mejor momento de llevar a cabo la vacunación es unos días antes de la administración de aquéllas, cuando la cifra sérica está el valle.

• *Defectos de la función granulocítica*

Excepto la BCG, que está contraindicada, puede administrarse cualquier tipo de vacuna.

• *Deficiencias del complemento*

No existe ninguna contraindicación. Están indicadas, de forma especial, las vacunas contra bacterias capsuladas como *Haemophilus influenzae* tipo b, neumococo y meningococo (estas dos últimas con esquemas mixtos de vacunas conjugadas y de polisacáridos puros), y gripe.

• **TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS (TPH)**²⁹⁻³⁶

En los TPH, los sistemas hemopoéticos e inmunes del receptor son sustituidos por los del donante. Incluso aunque el prendimiento del injerto tenga éxito, la perso-

na que recibe un TPH atraviesa diferentes estados de inmunosupresión que le hacen especialmente susceptibles a las infecciones³⁷. Aunque la producción de células sanguíneas suele ser normal a las 4-8 semanas del trasplante, hay otras funciones inmunes que permanecen alteradas durante muchos meses. Entre los 3 y los 6 meses, la concentración de inmunoglobulinas es normal. Sin embargo, la respuesta a antígenos polisacáridos - ligada sobre todo a las subclases de inmunoglobulinas IgG2 e IgG4 - está alterada hasta los 18-24 meses. Esta alteración da lugar a un incremento de la incidencia de infecciones invasoras por bacterias capsuladas,³⁸ como neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), que ocurren, la mayoría de las veces, a partir de los 100 días del trasplante. Se ha estimado que hasta un tercio de estos pacientes padecen en algún momento enfermedad invasora por neumococo o por Hib. La mortalidad de estas infecciones alcanza hasta el 20%³⁸.

La frecuencia de infecciones en las personas con TPH depende de varios factores como: tipo de trasplante (3 veces más en los trasplantes de médula ósea que en los trasplantes de células progenitoras de sangre periférica, y 3 veces más en los trasplantes alogénicos que en los autólogos); y presencia o no de enfermedad injerto contra huésped (doble cuando existe esta alteración). La mortalidad en estas infecciones alcanza hasta el 20%.

Además de las alteraciones humorales hay, también, deficiencias celulares que persisten durante varios meses y que son las responsables de un aumento en la incidencia de infecciones por herpesvirus y *Pneumocystis jiroveci*. Cuando hay enfermedad injerto contra huésped crónica, las alteraciones de la función celular se extienden más allá de los 2 años post-trasplante.

La gripe es una enfermedad grave en las personas con TPH, especialmente si la infección tiene lugar antes del prendimiento y en el periodo de linfopenia. Cuando progresa a neumonía, la mortalidad alcanza hasta 20-50%^{36,39}.

Las deficiencias inmunes son, también, la causa de una respuesta alterada a las vacunas, observándose porcentajes menores de seroconversión y títulos más bajos de anticuerpos que en la población general^{40,41}. Los toxoides proteicos inducen mejores respuestas que las vacunas de polisacáridos puros³¹, pero las vacunas conjugadas de neumococo y Hib también dan lugar a buenas respuestas^{40,41}. Por añadidura, muchos pacientes pierden los anticuerpos frente a las vacunas a partir del momento del trasplante⁴². Esta pérdida se produce en la

mayoría de las personas que reciben un trasplante alogénico y en una proporción importante de los autólogos, y se acentúa cuando hay enfermedad injerto contra huésped.

Si el donante está correctamente vacunado, con el injerto se transfiere algún grado de inmunidad al receptor (inmunidad de adopción), aunque se desconoce su efectividad. Sin embargo, se recomienda la puesta al día de los calendarios vacunales e incluso la administración de dosis de refuerzo en el donante para estimular este tipo de inmunidad y potenciar la respuesta a las vacunas en el receptor^{31,36,43}. La administración de dosis de refuerzo a la persona que va a recibir del injerto antes de llevar a cabo el mismo, contribuye a mejorar los títulos de anticuerpos protectores los meses siguientes al trasplante⁴⁴.

Dados los interrogantes que rodean a la inmunidad de adopción, a efectos prácticos se considera que los pacientes que reciben un TPH deben ser revacunados^{29,32-35}. Los calendarios vacunales se plantean teniendo en cuenta el tiempo que tarda en producirse una recuperación inmune suficiente para que las vacunas sean inmunógenas, así como el plazo necesario para llevar a cabo una vacunación sin riesgo con las vacunas de virus vivos. La vacunación frente a sarampión, rubéola, y parotiditis a partir de los 2 años del trasplante es segura y produce unas tasas de seroconversión frente a los tres antígenos de casi el 80%⁴⁵.

En la tabla VII, se exponen algunos principios generales para la vacunación de pacientes con TPH.

Recogiendo la mayoría de de estos principios, los *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) y el *Royal College of Paediatrics and Child Health* han elaborado calendarios vacunales para estos pacientes (tablas VIII y IX).

• TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS (TOS)^{29,46}

En los trasplantes de órganos sólidos la situación inmune del receptor antes del trasplante suele ser normal o estar disminuida, pero después del injerto hay una inmunosupresión –que, a veces, se mantiene durante toda la vida– como consecuencia del tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo. Por tanto, es primordial poner al día las vacunaciones antes del trasplante, cuando la mayoría las vacunas inducen respuestas que no son muy distintas de las de la población general⁴⁷. Muchas personas que reciben un TOS van perdiendo con el tiempo los anticuerpos protectores de una forma mucho más rápida que las personas sanas.

TABLA VII
PRINCIPIOS GENERALES DE VACUNACIÓN DE PACIENTES CON TRASPLANTES DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS

- En todos los niños que reciben un TPH (allogénico o autólogo) está indicado un programa de reinmunización.
- La reinmunización debería llevarse a cabo a partir de los 12 meses del trasplante siempre y cuando se cumplan las siguientes condiciones:
 - No hay enfermedad injerto contra huésped (en caso contrario, puede considerarse el uso de vacunas que no sean de virus vivos).
 - El niño ha estado al menos 6 meses sin terapia inmunosupresora ó 12 meses si se van a administrar vacunas de virus vivos.
 - El niño no ha recibido inmunoglobulinas en los tres meses previos.
- Las vacunas de micro-organismos muertos o de subunidades, están indicadas incluso si hay EICHHC*, aunque cabe esperar respuestas subóptimas.
- La VPO está contraindicada tanto en el paciente como en los familiares que conviven en el mismo domicilio.
- Las vacunas de micro-organismos vivos están contraindicadas hasta que hayan transcurrido 18 -24 meses desde el trasplante, y esto siempre y cuando no haya enfermedad injerto contra huésped.
- Está indicada la vacunación anual frente a la gripe, tanto en el paciente como en todos sus familiares. También está recomendada la vacunación frente a varicela, en todos los convivientes susceptibles.
- Es recomendable completar, antes del trasplante, el calendario vacunal del donante y administrar dosis de refuerzo con objeto de mejorar la inmunidad de adopción y acortar el período de tiempo en el que el receptor carece de anticuerpos protectores. Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas en las 4 semanas previas al trasplante, tanto en el donante como en el receptor.
- El calendario vacunal depende de la edad. En los pacientes mayores de 7 años no se administra la vacuna de tos ferina de células completas. En ellos se utilizan las nuevas vacunas acelulares.
- Aunque no hay suficiente experiencia, la vacunación frente a neumococo, al menos en los niños menores de 6 años, debe llevarse a cabo utilizando esquemas mixtos con la vacuna neumocócica conjugada heptavalente y la vacuna de 23 polisacáridos.
- En general, las vacunas son más efectivas si se administran al menos 12 meses después del trasplante.

(*) = Enfermedad Injerto Contra Huésped Crónica.

Este fenómeno no es igual para todas las vacunas. Así, la mayoría de los niños que reciben la primoinmunización frente a tétanos antes de un trasplante renal mantiene títulos protectores frente a este toxoide a los 10 años, mientras que frente al toxoide diftérico sólo lo hacen alrededor de la mitad^{48,49}.

Después del trasplante, la inmunogenicidad de las vacunas disminuye notablemente, alcanzándose títulos de anticuerpos y porcentajes de seroconversión menores que en la población general⁵⁰⁻⁵³.

La edad a la que se realiza el trasplante tiene también importancia en la respuesta a las vacunas, ya que algunas funciones inmunes se van adquiriendo a lo largo de los primeros años de la vida. Por ejemplo, sólo un 25% de los niños en los que se realiza un trasplante cardíaco antes de los 4 años responde a la inmunización postrasplante con la vacuna neumocócica de 23 polisacáridos, mientras que cuando el trasplante se realiza

después de esta edad responde el 80%⁵⁴. Se ha postulado que la inmunosupresión en los niños más pequeños podría impedir la maduración de las respuestas a los polisacáridos, que tiene lugar en los primeros años de la vida, dejándoles incapacitados para responder a este tipo de antígenos⁵⁴.

Es posible que los pacientes con TOS necesiten *dosis suplementarias de vacunas* después del trasplante, aunque no se han establecido pautas de vacunación. En el caso de la difteria, es recomendable determinar el título de anticuerpos y administrar refuerzos si es necesario. También, a la vista de los escasos datos existentes, es recomendable administrar una dosis suplementaria de VPI después del trasplante. En niños con trasplante hepático, un refuerzo con VPI proporciona unas tasas de seroprotección similares a la de los controles⁴⁶.

La morbimortalidad asociada a *gripe* es mucho más alta en estos pacientes que en la población general⁵⁵. En

TABLA VIII
CALENDARIO DE VACUNACIÓN EN PACIENTES CON TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS (CDC)

VACUNAS o TOXOIDE	ESQUEMA VACUNAL: Nº de DOSIS Y TIEMPO POSTRASPLANTE
• DTPa/DTPe (niños < 7 años) ⁽¹⁾	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
• DT/dTpa (niños ≥ 7 años) ⁽²⁾	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
• Polio parenteral (VPI)	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
• Vacuna conjugada frente a Hib	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
• Hepatitis B	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
• Meningococo C conjugada	3 dosis: 12, 14 y 24 meses
• Neumocócica 23-valente ⁽³⁾	2 dosis: 12 y 24 meses
• Gripe (de unidades o fracciones subcelulares) ⁽⁴⁾	Anual: inicio a los 6-12 meses
• Sarampión/rubeola/parotiditis ⁽⁶⁾	2 dosis: 24 meses y 30 ó 36 meses ⁽⁵⁾
• Varicela	Contraindicada

MMWR 2000;49(RR-10):1-127.

- (1) **DTPa**: toxoides diftérico, tetánico y vacunas acelulares de tos ferina; **DTPe**: toxoides diftérico, tetánico y vacunas de tos ferina de célula entera.
- (2) **Td/dTpa**: toxoides tetánico y diftérico (tipo adulto); **pa**: acelular de tos ferina con menos cantidad de antígeno (tipo adulto).
- (3) Aunque no hay datos disponibles sobre la vacuna neumocócica conjugada 7-valente en pacientes con trasplante de precursores hematopoyéticos, su mayor inmunogenicidad la convierte en la vacuna de elección si el niño que ha recibido el trasplante tiene menos de 6 años de edad, en cuyo caso se utiliza en esquemas mixtos de vacunación con la vacuna de 23 polisacáridos.
- (4) Cuando existe circulación del virus de la gripe en el momento de recibir la vacuna antigripal, está indicado administrar al paciente profilaxis con amantadina o rimantadina durante dos semanas después de la vacunación hasta que haya tenido tiempo de desarrollar anticuerpos. Dosis: niños de 1-9 años de edad: 5 mg/kg/día (máximo 150 mg), oral, en 1 ó 2 dosis. Niños > de 10 años y <40 kg de peso: 5 mg/kg/día en 1 ó 2 dosis. Niños >10 años y > 40 kg, 200 mg/día en 1 ó 2 dosis. Hay que tener en cuenta que estos fármacos son activos frente a la gripe A pero no frente a la gripe B. La vacunación frente a la gripe esta también recomendada, anualmente en cada estación gripal, en las personas que conviven en el mismo domicilio que el paciente, comenzando antes del trasplante y extendiéndose al menos hasta los 24 meses después del mismo, o más tiempo, si el paciente continua inmunodeprimido.
- (5) La vacunación antigripal probablemente no es efectiva cuando se administra en los 6 primeros meses postrasplante. Por tanto, los pacientes que se encuentran en este periodo deben recibir profilaxis continua con amantadina o rimantadina durante el período que dure el brote de gripe en la comunidad. Los niños menores de 9 años que son vacunados frente a la gripe por primera vez, deben recibir dos dosis de vacuna separadas por un intervalo de 1 mes. Estos niños no generan títulos de anticuerpos protectores hasta 6 semanas después de recibir la segunda dosis. Por tanto, deben recibir profilaxis con amantadina o rimantadina durante al menos 6 semanas después de recibir la primera dosis de vacuna.
- (6) Estas vacunas están contraindicadas en situaciones de inmunodeficiencia, como la enfermedad injerto contra huésped crónica o cuando el paciente tiene enfermedades neoplásicas malignas subyacentes.

un estudio, un tercio de los pacientes con trasplante de órgano sólido desarrolló neumonía con una letalidad del 20%⁵⁶. Además, en los pacientes con trasplante hepático la gripe puede dañar el injerto⁵⁷ e incluso contribuir al rechazo del mismo⁵⁸. Por ello, se recomienda la vacunación antigripal anual, aunque la inmunogenicidad y eficacia sea menor que en la población sana^{52,59}. La utilización de dos dosis de vacuna no aporta prácticamente ninguna ventaja⁵².

La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) es una enfermedad grave en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos^{46,60}, lo que indica la necesidad de llevar a cabo esta vacunación. Como sucede con otras vacunas, la

de la hepatitis B induce respuestas inmunes menores en los pacientes trasplantados que en la población normal⁵⁰. Además, los títulos caen por debajo de los niveles protectores más rápidamente y las dosis de refuerzo también producen respuestas inadecuadas. De ahí la importancia de asegurar la vacunación antes del trasplante, utilizando en caso de necesidad, esquemas acelerados. En estos pacientes de deben usar dosis altas de la vacuna, como en los inmunodeprimidos. Sin embargo, esquemas acelerados de tres dosis a los 0, 1 y 21 días producen seroconversión en sólo un tercio de los pacientes con cirrosis⁶¹. Otros esquemas acelerados con más tiempo entre las dosis pueden dar mejores resultados⁶¹. Con todo, si no es posible realizar la vacunación antes del trasplante se

TABLA IX
CALENDARIO VACUNAL DE NIÑOS CON TPH
(Royal College of Paediatrics and Child Health)

TPH alogénico de un donante hermano idéntico o singénico

- A los *12 meses* postrasplante se administran:
 - DTPa (tres dosis con intervalo de 1 mes).
 - VPI (tres dosis con intervalos de un mes).
 - Conjugada de Hib (tres dosis con intervalos de 1 mes).
 - Meningococo C (tres dosis con intervalo de 1 mes).
- A los *15 meses* postrasplante se administran:
 - Vacuna neumocócica conjugada, inicialmente, seguida por vacuna de 23 polisacáridos una vez que hayan transcurrido 24 meses del trasplante:
 - Si el niño es menor de 24 meses de edad, se administran 3 dosis de vacuna conjugada, con intervalos de un mes (posteriormente, como se indica más abajo, se administra la vacuna de 23 polisacáridos).
 - Si el niño es mayor de 24 meses, se administran 2 dosis de vacuna conjugada con un intervalo de 1 mes (posteriormente, como se indica más abajo, se administra la vacuna de 23 polisacáridos).
- A los *18 y 24 meses* postrasplante, se administran:
 - Triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis) siempre y cuando hayan transcurrido como mínimo 12 meses sin tratamiento inmunosupresor. Estas dos dosis deberían administrarse con un intervalo mínimo de 6 meses, pero la segunda dosis puede darse 4 semanas después de la primera si se produce un brote de sarampión.
- A los *24 meses* postrasplante se administra:
 - Vacuna neumocócica de 23 polisacáridos (1 dosis).
- Cada *otoño* se administra:
 - Vacuna antigripal.

Cualquier otro TPH

- Reinmunización como anteriormente, pero comenzando y continuando 6 meses más tarde.

debería llevar acabo después del mismo, una vez pasado el periodo de máxima inmunosupresión. Se ha demostrado que en niños con trasplante hepático la vacuna de la hepatitis B produce unas tasas de seroconversión de hasta el 70%⁵¹. En cualquier caso, siempre se deberían determinar los títulos de anticuerpos tras la revacunación, administrando dosis adicionales, si es necesario.

Los pacientes con *enfermedad hepática crónica* tienen un riesgo muy alto de desarrollar fallo hepático fulminante si se infectan por el virus de la hepatitis A. Se ha estimado que la letalidad de personas con hepatitis crónica B que se infectan por la hepatitis A es tan alta como el 11% mientras que en la hepatitis crónica C alcanza hasta el 40%⁶². La vacunación frente a la hepatitis A se lleva a cabo con dos dosis de vacunas separadas por 6-12 meses. La inmunogenicidad de la vacuna depende del estadio de la enfermedad hepática (es menor en los casos de cirrosis descompensada). Con todo, la mayoría de los niños con enfermedades hepáti-

cas crónicas se benefician de la vacunación frente a la hepatitis A, ya que aunque la media de los títulos es menor que en los controles sanos, el porcentaje de seroconversiones tras la segunda dosis no es muy diferente⁶³. Después de realizado el trasplante hepático, la inmunogenicidad es mucho más baja con tasas de seroconversión que oscilan entre el 0% y el 25%^{64,65}. Además, incluso aunque hayan respondido satisfactoriamente muchos pacientes pierden los anticuerpos a los dos años después de la vacunación⁶⁶.

En la tabla X, se exponen las guías de vacunación de los pacientes con trasplantes de órganos sólidos.

• **VACUNACIÓN EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA) Y TUMORES SÓLIDOS**^{29,30}

La quimioterapia para la leucemia linfoblástica aguda produce una inmunodepresión, que afecta a las

TABLA X

GUÍAS DE VACUNACIÓN EN LOS PACIENTES CON TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

- Comprobar el estado de las vacunaciones en cuanto se haya indicado la necesidad de un trasplante de órgano sólido (TOS).
- Completar los calendarios vacunales, e incluso administrar dosis de refuerzo, en todos los pacientes en los que se ha programado un TOS. Si no hay tiempo, pueden utilizarse esquemas acelerados.
- Las vacunas de virus vivos atenuados están contraindicadas un mes antes del trasplante, y después del trasplante.
- La vacuna de la varicela se administra, si el paciente es susceptible, como mínimo un mes antes del trasplante.
- Están indicadas la vacunación de hepatitis B y hepatitis A, que deberán realizarse, si es posible, antes de que el trasplante se lleve a cabo. De hecho, es aconsejable llevar a cabo estas inmunizaciones tan pronto como se haga el diagnóstico de enfermedad crónica hepática. Después del trasplante, se recomienda monitorizar los títulos de anticuerpos cada 1-2 años, administrando dosis de refuerzo si es necesario.
- Es recomendable que todos los pacientes reciban una dosis de refuerzo de VPI después del trasplante. Aunque no se conoce el mejor momento, es conveniente que se realice a partir de los 12 meses del trasplante, una vez que el periodo de máxima inmunosupresión ha pasado.
- Está indicada la vacunación anual frente a la gripe, según las normas generales de inmunización frente a esta enfermedad.
- Está indicada la vacunación frente a neumococo, utilizando esquemas mixtos con la vacuna conjugada heptavalente y la de 23 polisacáridos .

células T y B, tanto cuantitativa como cualitativamente. Las alteraciones cuantitativas se recuperan, generalmente, en los 6-12 meses siguientes al cese del tratamiento. Esta inmunodepresión transitoria condiciona que pierdan la inmunidad frente a antígenos vacunales administrados antes de la enfermedad⁶⁷, lo que hace necesaria la *reinmunización* o la *administración de dosis adicionales de vacuna*, una vez suprimido el tratamiento inmunosupresor. La administración de la vacuna de hepatitis B durante la quimioterapia de mantenimiento de la leucemia linfoblástica aguda produce seroconversión en hasta un tercio de los pacientes por lo que debería considerarse esta vacuna en los niños que sean seronegativos⁶⁸.

En la tabla XI, se exponen los principios generales de la vacunación en niños con leucemia linfoblástica.

• NIÑOS ASPLÉNICOS^{29,30, 69-73}

Además de intervenir en la producción de anticuerpos, el bazo actúa como filtro mecánico de los microorganismos y produce sustancias opsonizantes que favorecen la fagocitosis. Por ello, los pacientes con asplenia funcional (anemia de células falciformes, talasemia mayor, síndrome de asplenia o poliesplenia) o esplenectomía tienen un riesgo alto de infecciones graves por bacterias capsuladas^{69,74}, como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* y otros organismos menos comunes como gramnegativos, *Babesia*, *Ehrlichia* y

Capnocytophaga canimorsus (bacilo DF2), este último asociado a mordeduras de perro. Con frecuencia, estas infecciones, sobre todo el neumococo, llevan un curso fulminante con coagulación intravascular diseminada y mortalidad que alcanza hasta el 50%⁷⁴. Se ha estimado que el riesgo acumulado de padecer una infección fulminante durante toda la vida es del 5%⁷². Es mayor en los niños menores de 5 años que en los adultos⁶⁹, y en la anemia de células falciformes y en la talasemia mayor que en la esplenectomía postraumática⁶⁹. En este último caso, la mayoría de los episodios de sepsis ocurre en los dos primeros años⁷⁵ después de realizar la misma, pero hasta un tercio de los episodios tiene lugar entre los 5 y 20 años⁶⁹.

Si viajan a zonas endémicas de malaria, las personas con asplenia tienen un riesgo alto de padecer enfermedad grave, por lo que debieran realizar la profilaxis de forma muy estricta.

Por tanto, en los pacientes con asplenia están indicadas las vacunas frente a neumococo, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis* (A,C, Y, W135).

La penicilina V oral disminuye más del 80 % la incidencia de bacteriemia neumocócica en niños con anemia de células falciformes. Sin embargo, en otras formas de asplenia funcional u orgánica este hecho no es evidente y algunos autores piensan que la profilaxis antibiótica puede ser más perjudicial que beneficiosa por la selección de resistencias bacterianas, especialmente en nuestro país dada la elevada tasa de resistencias.

TABLA XI
PRINCIPIOS GENERALES DE VACUNACIÓN DE NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

- Las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas mientras el enfermo no esté en remisión y esté recibiendo quimioterapia, y durante los 3-6 meses siguientes a la finalización del tratamiento.
- Los niños con LLA, como excepción, pueden recibir la vacuna de la varicela cuando se cumplen las siguientes condiciones: remisión de al menos 1 año; recuento de linfocitos en sangre periférica superior a 1200/mm³ y el de plaquetas superior a 100.000/mm³; retirada de la quimioterapia de mantenimiento durante una semana antes y una semana después de la vacunación (los corticosteroides deben suspenderse al menos dos semanas después de recibir la vacuna).
- La VPO está contraindicada en las personas que conviven en el mismo domicilio del paciente, por el riesgo de contagio del virus a través de las heces; sin embargo, pueden recibir la vacuna triple vírica.
- Las vacunas inactivadas, toxoides y vacunas subcelulares pueden administrarse en niños que están en tratamiento por leucemia o tumores sólidos, siguiendo el calendario vacunal. Cabe, sin embargo, esperar una menor inmunogenicidad.
- La vacunación frente a *H. influenzae* tipo b está indicada, incluso aunque el niño esté recibiendo quimioterapia. Sin embargo, debido a la menor inmunogenicidad de las vacunas, si el niño es mayor de 15 meses es preferible administrar dos dosis de vacuna, en lugar de una sola como es habitual.
- La vacunación frente a neumococo se llevará a cabo utilizando esquemas mixtos con la vacuna conjugada heptavalente y la de 23 polisacáridos.
- La vacuna de la gripe está indicada. Si es posible, la administración debe realizarse después de suspender la quimioterapia 3-4 semanas antes y con una cifra de neutrófilos superior a 1.000/mm³. Si no se cumplen estas condiciones, la inmunogenicidad de la vacuna es menor aunque no aumenta el riesgo.
- Se recomienda administrar un refuerzo de DTPa, VPI, Hib, meningococo C y triple vírica, a partir de los 6 meses de acabar el tratamiento.

En la tabla XII, se exponen los principios generales de prevención de infecciones en pacientes esplenectomizados.

• VACUNACIÓN DEL NIÑO CON INFECCIÓN POR EL HIV^{29, 76-78}

En las personas con infección por el HIV no tratada, se produce una pérdida progresiva de linfocitos TCD4, que repercute negativamente en la inmunogenicidad de la vacuna.⁷⁸⁻⁸¹ Por esto, la vacunación de los niños con infección por el VIH debe hacerse lo más precozmente posible, antes de que el sistema inmunológico se deteriore.^{78,81} La respuesta a las vacunas en las personas que recuperan y normalizan la cifra de linfocitos CD4 como consecuencia del tratamiento antirretroviral mejora notablemente⁸², pero hay evidencia de que la recuperación del repertorio inmunológico puede no ser total⁸³. Sin embargo, muchos niños que han perdido los títulos protectores de anticuerpos responden a una dosis de refuerzo, especialmente si su función inmune ha mejorado como consecuencia de la terapia inmune altamente efectiva. Por esta razón, algunos autores recomiendan revacunar a

todos los niños, una vez que su función inmune mejora con el tratamiento.

Algunos estudios han demostrado que la vacunación se acompaña de un aumento transitorio de la carga viral, que regresa al estado basal en 6-8 semanas^{78, 84-86}. Sin embargo, otros estudios no han demostrado este hecho⁸⁷⁻⁹¹ y en cualquier caso no se ha demostrado progresión de la enfermedad.

La respuesta a la mayoría de las vacunas está disminuida^{78,79,91-93}, tanto en porcentajes de seroconversión como en magnitud de los títulos. Además, hay una pérdida mucho más rápida que en la población general de anticuerpos protectores. El grado de respuesta es menor cuanto mayor es la inmunodepresión⁷⁸.

Con la única excepción de la *vacuna triple vírica* (SRP) y la de *varicela*, que se aconsejan en determinadas condiciones, las vacunas de microorganismos vivos están contraindicadas.

La vacuna triple vírica está recomendada cuando no hay inmunodepresión grave, definida como tal un porcentaje de linfocitos CD4 menor del 15% o un número absoluto que varía con la edad (Tabla XIII)⁹⁴ toda vez que la letalidad por sarampión en niños con infección por el HIV oscila entre el 40 y el 70%⁷⁸.

TABLA XII
GUÍAS DE INMUNIZACIÓN Y PROFILAXIS DE PACIENTES ESPLENECTOMIZADOS

- La vacunación antineumocócica en los niños asplénicos, dependiendo de la edad, se realizará con la vacuna conjugada heptavalente o utilizando esquemas mixtos con la vacuna conjugada heptavalente y la de 23 polisacáridos.
- Si la esplenectomía es programada, se recomienda realizar las vacunaciones al menos 2 semanas antes de la misma. Si no hay tiempo antes de la esplenectomía, se recomienda esperar 2 semanas después.
- La vacunación contra *H. influenzae* tipo b está indicada si el niño no está vacunado, siguiendo el esquema de vacunación normal.
- La vacunación frente a *Neisseria meningitidis* se llevará a cabo utilizando esquemas mixtos con las vacunas conjugadas de meningococo C y la vacuna de polisacáridos puros A+C.
- Es recomendable la vacunación anual de la gripe.
- Ante cualquier enfermedad febril debe contactarse inmediatamente con un médico. Si el paciente no va a tener un acceso fácil y rápido a un médico o centro sanitario (campamentos, excursiones, etc.) debe ir provisto de amoxicilina o amoxicilina-clavulánico y tomar el antibiótico siempre que le aparezca fiebre u otro signo o síntoma de infección. También es recomendable que lleve un carnet, medalla u hoja de información donde conste el riesgo de sepsis fulminante.
- Profilaxis de las mordeduras de animal: amoxicilina-clavulánico a dosis de 30-40 mg/kg/día, repartidos cada 8 horas, durante 5 días, independientemente de otras medidas.
- Los pacientes deben ser informados de que tienen un riesgo elevado de padecer malaria grave por *Plasmodium falciparum* si viajan a zonas endémicas, por lo que deben cumplir rigurosamente la profilaxis establecida.

Para lograr que la inmunización sea lo más eficaz posible, se recomienda administrar la primera dosis de triple vírica a los 12 meses y la segunda tan pronto como a los 13 meses, cuando el sistema inmune está todavía indemne. Es importante recordar que todas las personas que conviven con el niño y que son susceptibles a la enfermedad deben ser vacunadas.

Aunque es de virus vivos, la vacuna frente a varicela está indicada en los niños con infección por el VIH asintomáticos o con síntomas leves (estadios N1 y A1 de los CDC) y con un porcentaje de linfocitos CD4 superior al 25% (no inmunodeprimidos). Se administran dos dosis separadas por un intervalo de tres meses.

La recomendación de esta vacuna se basa en que la varicela es una enfermedad muy contagiosa que la

mayoría de los niños con infección por el VIH, como todos los niños, padecerán en algún momento. Esta enfermedad no parece tener un riesgo alto de diseminación visceral en los niños con infección por el HIV, pero son frecuentes las recurrencias en forma de varicela y, sobre todo, de zoster. Hasta un 80% de los niños con infección por el VIH con menos del 25% de linfocitos CD4 en el momento de padecer varicela, tendrán algún episodio de zoster en los tres años siguientes⁹⁵.

La vacunación frente a la varicela no aumenta la carga viral ni hace progresar a la infección por el VIH; sin embargo, sólo produce anticuerpos en un 60% de los niños y respuestas celulares en un 83%⁹⁶. En los niños con terapia antirretroviral de alta efectividad no se produce una recuperación total de la inmunidad celu-

TABLA XIII
GRADOS DE INMUNOSUPRESIÓN EN LOS NIÑOS CON INFECCIÓN POR EL HIV DEFINIDA POR EL NÚMERO Y PORCENTAJE DE LOS LINFOCITOS CD4

Categoría	Edad		
	< 12 meses	1-5 años	6-12 años
	Células/μL (%)	Células/μL (%)	Células/μL (%)
No inmunosupresión	≥ 1.500 (≥ 25)	≥ 1.000 (≥ 25)	≥ 500 (≥ 25)
Inmunosupresión moderada	750-1.499 (15-24)	500-999 (15-24)	200-499 (15-24)
Inmunosupresión grave	<750 (<15)	<500 (<15)	<200 (<15)

lar específica frente a varicela por lo que persiste el riesgo de zóster⁹⁷. Se ha postulado que la reconstitución inmune frente a esta infección requeriría, además del control de la carga viral y de un número normal de linfocitos CD4, la re-exposición antigénica⁹⁷. Considerando esta hipótesis, la re-vacunación frente a varicela de los niños con tratamiento antirretroviral de alta efectividad podría disminuir la frecuencia de herpes zóster.

La vacunación con BCG puede dar lugar a una infección diseminada por *Mycobacterium bovis*, por lo que en áreas de baja prevalencia de tuberculosis como en España, no está indicada.

La vacunación contra la *poliomielitis* se hace con la VPI, no sólo para evitar la infección del niño, sino el contagio de los padres por el virus vacunal eliminado por las heces, si la vacunación se hace con VPO. Por esta razón, la VPI está también indicada en los hijos no infectados de personas con infección por el HIV.

Los niños con infección por el VIH que vayan a viajar a zonas endémicas de fiebre amarilla deben recibir

la vacuna frente a esta enfermedad, siempre y cuando tengan una cifra normal de linfocitos CD4⁷⁸.

El calendario vacunal es el mismo, tanto para los pacientes con infección asintomática como sintomática (tabla XIV), con las únicas precauciones referidas para administrar la triple vírica y la vacuna de la varicela.

• **VACUNACIONES EN NIÑOS CON TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**^{29,30,71,98}

Además de las normas generales de vacunación de todos los pacientes inmunodeprimidos (puesta al día de los calendarios vacunales antes de iniciar la inmunosupresión, contraindicación de las vacunas de microorganismos vivos en el niño, vacunación contra la gripe y la varicela a las personas que conviven en el mismo domicilio, contraindicación de la VPO en estas últimas, etc.), se establecen las siguientes recomendaciones para los niños que están con tratamiento inmunosupresor (Tabla XV).

TABLA XIV
CALENDARIO VACUNAL EN NIÑOS INFECTADOS POR EL HIV

EDAD	VACUNAS
Nacimiento	Hepatitis B
2 meses	Hepatitis B, DTPa/DTPe, polio inactivada, Hib, meningitis C conjugada, vacuna neumocócica conjugada heptavalente
4 meses	DTPa/DTPe, polio inactivada, Hib, meningitis C conjugada, vacuna neumocócica conjugada heptavalente
6 meses	Hepatitis B ⁽¹⁾ , DTPa/DTPe, polio inactivada, Hib, meningitis C conjugada, vacuna neumocócica conjugada heptavalente
12 meses	Triple vírica (Sarampión/rubeola/parotiditis) ⁽²⁾ , Varicela
13 meses	Segunda dosis de triple vírica ⁽²⁾
15-18 meses	DTPa, polio, Hib, vacuna neumocócica conjugada heptavalente Varicela ⁽³⁾
24 meses	Neumocócica 23-valente ⁽⁴⁾
4-6 años	DTPa, polio inactivada
14-16 años	Td o Tdpa
Anualmente	Vacuna de la gripe

(1) Se determinarán títulos de anti-HBs 2-3 meses después de la 3ª dosis. Si el paciente no tiene una seroconversión, se administrarán hasta 3 dosis más.

(2) Se administran dos dosis, a los 12 y a los 15 meses respectivamente, a niños asintomáticos o levemente sintomáticos con porcentaje de CD4 > 25 %.

(3) Esta segunda dosis puede retrasarse hasta los 3-6 años, si el niño mantiene buena función inmune.

(4) Se recomienda administrar otra dosis 3 a 5 años después.

TABLA XV

RECOMENDACIONES SOBRE VACUNACIÓN EN NIÑOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

- Son aconsejables la vacunación frente a neumococo e Hib, incluso en el seno del tratamiento inmunosupresor, ya que estos niños tienen una mayor susceptibilidad a infecciones invasoras por estas bacterias. La inmunogenicidad es, sin embargo, menor que en los niños sanos por lo que se recomienda la determinación de anticuerpos postvacunación siempre que sea posible.
- Es recomendable revacunar o administrar dosis de recuerdo cuando hayan transcurrido al menos 3-6 meses desde la cesación de la terapia inmunosupresora. La vacunación frente a neumococo se lleva a cabo con esquemas mixtos, utilizando la vacuna conjugada heptavalente y la vacuna de 23 polisacáridos puros.
- La vacuna contra la gripe puede administrarse 3-4 semanas después de finalizado el tratamiento inmunosupresor y siempre que el recuento de linfocitos sea superior a 1.000/mm³.
- La administración de vacunas de virus vivos atenuados, con la excepción de la vacuna de varicela en la LLA que cumplen las condiciones que se enumeran en la tabla XI, está contraindicada hasta que hayan transcurrido al menos 3-6 meses después de la suspensión del tratamiento inmunosupresor.
- Los niños con enfermedad de Hodgkin deben recibir la vacuna antineumocócica, según los esquemas apropiados para la edad (tablas III y IV) y la vacuna frente a Hib, según el esquema vacunal apropiado para la edad. La inmunogenicidad de estas vacunas es mayor si se administran al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento. Si la vacunación se lleva a cabo durante el tratamiento de la enfermedad, se revacunará al niño cuando hayan transcurrido al menos tres meses, una vez finalizado el mismo.

VACUNACIONES EN NIÑOS QUE RECIBEN CORTICOSTEROIDES^{29,30,71,99}

La inmunodepresión producida por los corticosteroides depende de la dosis administrada, la vía de administración, la duración del tratamiento y el grado de inmunocompetencia del niño antes del inicio del tratamiento. De acuerdo con estas variables, pueden establecerse los siguientes grupos:

- *Niños previamente sanos en tratamiento con corticosteroides sistémicos a dosis bajas o moderadas* (menos de 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente) diarias o en días alternos. No hay contraindicación de usar ninguna vacuna, ni siquiera las de microorganismos vivos atenuados.
- *Niños sanos que reciben dosis altas de corticosteroides sistémicos* (> 2 mg/kg o > 20 mg/día de prednisona o su equivalente) diarias o en días alternos:
 - Durante menos de dos semanas. Pueden recibir vacunas de microorganismos vivos inmediatamente después de suspender el tratamiento, aunque algunos autores recomiendan esperar al menos 10-14 días.
 - Durante más de dos semanas. Están contraindicadas las vacunas de virus vivos atenuados hasta que hayan transcurrido al menos 3 meses después de la suspensión del tratamiento. Algunos autores pro-

ponen que un mes es suficiente. El resto de las vacunas son seguras pero su inmunogenicidad puede verse afectada. La respuesta mejora si la vacunación se realiza al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento.

La vacunación *antineumocócica* y la vacunación *antigripal* anual están indicadas en todos los niños con tratamientos crónicos de esteroides.

VACUNACIONES EN NIÑOS ALÉRGICOS AL HUEVO^{71, 100-103}

Algunas vacunas de virus atenuados que han crecido en cultivos de células de embrión de pollo, contienen cantidades mínimas de proteínas derivadas del huevo, como el ovomucoide y la ovoalbúmina, que pueden provocar reacciones de hipersensibilidad en niños con alergia al huevo.

• VACUNA TRIPLE VÍRICA (SARAMPIÓN/RUBÉOLA/PAROTIDITIS)

Los virus del sarampión de la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola y parotiditis) o los de la vacuna monovalente del sarampión se obtienen mediante cultivos en fibroblastos de embrión de pollo y contienen cantidades trazas de proteínas del huevo. Se desconoce

la frecuencia de reacciones alérgicas a esta vacuna, pero parece ser muy baja; las reacciones graves como la anafilaxia aparecen con una frecuencia que oscila entre menos de 2 y 10 por millón de dosis. El análisis de cientos de niños alérgicos al huevo, vacunados con la triple vírica o la monovalente del sarampión, ha demostrado que los casos de alergia grave con manifestaciones cardiorrespiratorias tras la vacunación son extraordinariamente infrecuentes o nulos^{101,102,104}. Por otra parte, en 10 niños que presentaron manifestaciones alérgicas graves tras la vacuna triple vírica o la vacuna monovalente del sarampión, la alergia al huevo no se demostró de forma inequívoca. Además, en 5 de los 10 niños coexistía junto con la alergia al huevo una alergia a la gelatina. La vacuna triple vírica contiene gelatina y neomicina –dos potenciales alérgenos– a concentraciones mucho más altas que la ovoalbúmina¹⁰⁰. La concentración de esta última es tan baja que se encuentra por debajo del dintel necesario para provocar reacciones alérgicas en la mayoría de los sujetos con alergia al huevo¹⁰¹. Por el contrario, muchos de los pacientes que presentan reacciones alérgicas graves tras la vacunación frente a sarampión son alérgicos a la gelatina pero no al huevo. Además, se han descrito pacientes no alérgicos al huevo que han presentado reacciones alérgicas con manifestaciones cardiorrespiratorias tras la vacunación con triple vírica o sarampión, lo que también apunta a la gelatina y a la neomicina como posibles alérgenos^{101,102}. Algunos estudios llevados a cabo en Japón han demostrado que más del 90% de los sujetos que presentan anafilaxia tras la vacunación con triple vírica o sarampión tienen anticuerpos IgE específicos frente a la gelatina, mientras que no se demuestra en las personas vacunadas que no presentan ninguna reacción o en las que tienen reacciones locales¹⁰⁰. En Europa y EEUU, el porcentaje de personas con anafilaxia tras la vacunación con triple vírica que tiene IgE específica frente a gelatina oscila entre el 20 y el 30%, mientras que la IgE específica frente a las proteínas del huevo es mucho menos frecuente^{105,106}. Se ha postulado que en los casos negativos la alergia podría ser debida a otros componentes de la vacuna como neomicina, sorbitol o el látex del frasco que contaminaría la aguja al hacer la extracción.

No se conoce la razón de la diferencia de los porcentajes de IgE específica frente a la gelatina entre los estudios japoneses y los europeos. Se ha postulado que podría radicar en que la gelatina de las vacunas japonesas, elaboradas en la década de los 90, de origen bovino, estaba menos hidrolizada que la gelatina de las vacunas europeas, de origen porcino y mucho más alto grado de hidrolización. En apoyo de esta hipótesis está

el hecho de que una mayor hidrólisis de la gelatina en las vacunas japonesas ha conducido a una disminución de las reacciones anafilácticas. Otra posibilidad es que se deba a diferencias genéticas.

Un hecho difícil de explicar es cómo se produce la sensibilización a la gelatina. Algunos estudios sugieren que la vacunación previa con vacunas DTPa, que contienen este conservante, podría actuar como sensibilizante, induciendo la formación de anticuerpos IgE frente a la gelatina.

El análisis de los casos publicados de reacciones anafilácticas graves tras la administración de vacuna triple vírica o monovalente del sarampión en niños alérgicos al huevo ha permitido identificar dos factores de riesgo: la historia de reacciones cardiorrespiratorias graves tras la exposición al huevo y la presencia de asma crónico y activo en un niño que, además, tiene alergia al huevo^{101,102}.

Por todo ello, el *Comité sobre Infección e Inmunización del Royal College of Paediatrics and Child Health* y la *British Society of Allergy and Clinical Immunology*^{101,102}, la *Academia Americana de Pediatría*⁷¹, la *Guía Canadiense de Inmunizaciones*¹⁰⁷ y la *Asociación Española de Pediatría*¹⁰⁸ establecen que la vacuna triple vírica es una vacuna segura que puede administrarse de forma rutinaria, sin precauciones especiales en la mayoría de los niños con manifestaciones no graves (gastrointestinales, urticaria o angioedema) de alergia al huevo. Dada la falta de fiabilidad de las pruebas cutáneas, no se aconseja llevarlas a cabo antes de la vacunación.

En los casos en los que existan antecedentes de reacciones cardiorrespiratorias graves (dificultad respiratoria, respiración ruidosa, estridor, ronquera, cianosis, disminución del nivel de conciencia, palidez o hipotensión) tras la exposición al huevo o en los niños con alergia al huevo y asma activo, se recomienda que la vacunación se lleve a cabo en el hospital, con monitorización de constantes durante las dos horas siguientes a la vacunación, y observación continua durante 20 minutos. Debe disponerse de un equipo instrumental de reanimación cardiorrespiratoria.

• VACUNAS ANTIGRIPALES y VACUNAS FRENTE A LA FIEBRE AMARILLA¹⁰⁹

Las vacunas frente a la gripe de virus inactivados, virus fraccionados o subunidades virales, se derivan de cultivos del virus en huevos embrionados, y contienen cantidades mesurables, entre 1 y 7 µg/ml, de proteínas

alergénicas del huevo como ovoalbúmina. Sin embargo, las reacciones alérgicas tras la inyección de la vacuna antigripal en niños alérgicos al huevo son muy raras.

Un estudio multicéntrico de 83 sujetos con alergia documentada al huevo, que en algunos casos se había manifestado como reacción anafiláctica, demostró que la vacunación frente a la gripe no se acompañó de reacciones anafilácticas significativas, ni siquiera en 4 sujetos que tenían una respuesta cutánea positiva a la vacuna¹¹⁰.

Pese al riesgo mínimo, pero dado que la vacunación frente a la gripe es anual, lo que puede favorecer la sensibilización a los componentes de la misma, la *Academia Americana de Pediatría*⁷¹ y la *Guía Canadiense para las Inmunizaciones*¹⁰⁷ recomiendan no administrar las vacunas antigripales a los niños que han tenido reacciones alérgicas al huevo como urticaria, tumefacción de la boca, edema faríngeo, dificultad respiratoria e hipotensión).

La vacuna frente a la fiebre amarilla se obtiene con los mismos medios de cultivo que las vacunas de la gripe por lo que las recomendaciones en los casos de alergia al huevo son similares. Cuando haya una necesidad imperativa de administrar la vacuna de la fiebre amarilla a un niño que ha tenido un episodio previo de alergia grave al huevo (urticaria, hipotensión o manifestaciones respiratorias) puede hacerse una prueba cutánea con la vacuna. Consiste en realizar una escarificación o pinchazo superficial en el antebrazo (superficie ventral) sobre las que se deposita una gota de una solución de la vacuna en suero fisiológico a concentración 1/10. Además se utiliza un control positivo con histamina y otro negativo con suero fisiológico. La lectura se hace a los 20 minutos y se interpreta como positiva cuando aparece un habón de al menos 3 mm de diámetro, generalmente rodeado de eritema. El control debe ser positivo. Dado que existe peligro de reacciones anafilácticas, la prueba debería realizarse en un medio donde exista el personal y equipo necesarios para tratar la anafilaxia.

Si la prueba cutánea es negativa puede procederse a la vacunación en varios estadios, iniciando la administración con la vacuna muy diluida y aumentando la concentración progresivamente en las siguientes administraciones, si no aparecen efectos secundarios.

IMUNIZACIÓN y LACTANCIA MATERNA

La lactancia materna no contraindica ni disminuye la inmunogenicidad de las vacunas, ni siquiera de las

vacunas de virus vivos, en los niños que la reciben. Por tanto, deben ser vacunados según el calendario vacunal normal.

Las madres que lactan a sus hijos pueden ser vacunadas con cualquier vacuna que esté indicada, según sus circunstancias personales o las condiciones epidemiológicas del país en el que viven.

INMUNIZACIÓN DE NIÑOS CON CONVULSIONES u OTRAS ALTERACIONES NEUROLÓGICAS^{71,111}

No hay contraindicación de ninguna vacuna en niños con antecedentes personales o familiares de convulsiones. Aunque tienen mayor riesgo de convulsiones tras la administración de DTP o de la vacuna triple vírica, la mayoría de las veces son autolimitadas, de corta duración, asociadas a fiebre y no dejan secuelas.

Para no introducir factores de confusión, la vacunación frente a tos ferina debería retrasarse en niños que tienen una historia reciente de convulsiones, hasta haber descartado una enfermedad neurológica progresiva.

En niños con convulsiones febriles, se recomienda premedicación con paracetamol (15 mg/kg) antes de administrar las vacunas DTP, DTPa o triple vírica.

BIBLIOGRAFÍA

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004; 53 (RR-6); 1-40.
- American Academy of Pediatrics. Influenza. In: Pickering LK, ed. Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: *Am Acad Pediatr* 2003; 381-382.
- American Academy of Pediatrics. Committee on infectious diseases. Recommendations for influenza immunization of children. *Pediatrics* 2004; 113: 1141-1147.
- Terebuh P, Uyeki T, Fukuda K. Impact of influenza on young children and the shaping of United States influenza vaccine policy. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S231-S235.
- Longini IM jr, Koopman JS, Monto AS, Fox JP. Estimating household and community transmission parameters for influenza. *Am J Epidemiol* 1982; 115: 736-751.

6. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Gruber WC, Piedra PA. Influenza virus infections in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1065-1068.
7. Heikkinen T, Ziegler T, Peltola V, Lehtinen P, Toikka P, Lintu M, et al. Incidence of influenza in Finnish children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S204-S206.
8. Rennels MB, Meissner C, and the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics ; Technical report. Reduction of the influenza burden in children. *Pediatrics* 2002; 110(6). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/6e/80>.
9. Chiu SS, Lau YL, Chan KH, Wong WH, Peiris JS. Influenza-related hospitalizations among children in Hong Kong. *N Engl J Med* 2002; 347: 2097-2103.
10. Glezen WP, Greenber SB, Atmar RL, Piedra PA, Cough RB. Impact of respiratory virus infections on persons with underlying conditions. *JAMA* 2000; 283: 499-505.
11. Erhart LM, Rengel MC, Lu PJ, Singleton JA. Prevalence and characteristics of children at increased risk for complications from influenza, United States, 2000.
12. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al. The relationship between upper respiratory infections and hospital admissions for asthma: a time trend analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 654-660.
13. Glezen WP, Greenberg SB, Atmar RL, et al. Impact of respiratory virus infections in persons with chronic underlying conditions. *JAMA* 2000; 283: 499-505.
14. Neuzil KM, Wright PE, Mitchel EF, Griffin MR. The burden of influenza illness in children with asthma and others chronic medical conditions. *J Pediatr* 2000; 137: 856-864.
15. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson S, Smith S, et al. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310:1225-1228.
16. Turner D, Wailoo A, Nicholson K, Cooper N, Dutton A, Abrams K. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A y B. <http://www.nice.org.uk/pdf/influenzaassrep.pdf> (acceso Mayo de 2004).
17. Forster J. Influenza in children: the German perspective. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: S217-7.
18. Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vacunas para la prevención de la influenza en personas con asma (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
19. Kramarz P, DeStefano F, Gargiullo PM, Chen RT, Lieu TA, Davis RL, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children?. *J Pediatr* 2001; 138: 306-310.
20. Neuzil K M. Influenza vaccine in children with asthma: why no progress? *J Pediatr* 2001; 138:301-303.
21. Hak E, Buskens E, Van Essen GA, De Bakker DH, Grobbee DE, Tacken MA, et al. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions. The Prisma Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 274-280.
22. Rothbarth PH, Kempen BM, Sprenger MJ. Sense and nonsense of influenza vaccination in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151(5):1682-1685 and 1685-1686.
23. Bueving HJ, Bernsen RMD, De Jongste JC, Van Suijlekom-Smit, LWA, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADM, et al. Does influenza vaccination exacerbate asthma in children? *Vaccine* 2004; 23: 91-96.
24. Smyth AR, Smyth RL, Tong CY, Hart CA, Heaf DP. Effect of respiratory virus infections including rhinovirus on clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1995;73:1-4.
25. Collinson J, Nicholson KG, Cancio E, Ashman J, Ireland DC, Hammersley V et al. Effects of upper respiratory tract infections in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996;51:1115-1122.
26. Tan A, Bhalla P, Smyth R. Vacunas para la prevención de la gripe en personas con fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
27. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. *MMWR* 2000; 49 (RR09); 1-38.
28. American Academy of Pediatrics. Committee on infectious diseases. Policy statement: Recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar), pneumococcal polysaccharide vaccine and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2005; 106: 362-366.
29. Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunisation of the immunocompromised child. Best Practice Statement. February 2002. www.rcpch.ac.uk
30. National Advisory Committee on Immunization. Immunization in immunocompromised children. Canadian Immunization Guide. Sixth edition. 2002; 20-30.
31. Somani J, Larson RA. Reimmunization after allogenic bone marrow transplantation. *Am J Med* 1995; 98:389-398.
32. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients: recommendations

- of CDC, the Infectious Disease Society of America, and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *MMWR* 2000; 49 (No.RR-10): 1-127.
33. De la Cámara R, Bischofberger C, Campins M, Carreras E: Inmunización postrasplante de progenitores hemopoéticos: revisión y recomendaciones. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:146-156.
 34. 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 Transplant* 1995; 15:455-460.
 35. Ljungman P. Immunization of transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 635-636.
 36. Edwards KM, Gruber WC. Immunization in hematopoietic cell transplantation. *Pediatr Pathol Molec Med* 2000; 19: 133-148.
 37. Dykewicz CA. Preventing opportunistic infections in bone marrow transplant. *Transplant Infect Dis* 1999; 1: 40-49.
 38. Engelhard D, Cordonier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenter C, Martino R, et al on behalf of the Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplant. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation Survey. *Br J Haematol* 2002; 117: 444-450.
 39. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 1300-1306.
 40. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, Pignatti P, Marconi M, et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *J Clin Immunol* 1995; 15:137-144.
 41. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, Zecca G, Pession A, et al. Immunization with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in children given bone marrow transplantation: comparison with healthy age-matched controls. *J Clin Immunol* 1998; 18:193-201.
 42. Ljungman P, Duraj V, Magnius L. Response to immunization against polio after allogenic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7:89-93.
 43. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH et al.: Donor immunization with *Haemophilus influenzae* type b (HIB)-conjugate vaccine in allogenic bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87:3012-3019.
 44. Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Wheeler C, Parsons SK, Weinstein HJ, et al. *Haemophilus influenzae* type b (HIB)-conjugate immunization before bone marrow harvest in autologous bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 1149-1155.
 45. King SM, Saunders EF, Petric M, Gold R. Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplants recipients. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:633-636.
 46. Stark K, Günter M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet* 2002; 359: 957-965.
 47. Kano H, Mizuta K, Sakakiara Y, Kato H, Miki Y, Shibuya N, et al. Efficacy and safety of immunization for pre- and post-liver transplant children. *Transplantation* 2002; 74: 543-550.
 48. Ghio L, Pedrazzi C, Assael BM, Panuccio A, Foti M, Edefonti A. Immunity to diphtheria and tetanus in a young population on a dialysis regimen or with a renal transplant. *J Pediatr* 1997; 130: 987-989.
 49. Enke BU, Bokenkamp A, Offner G, Bartmann P y Brodehl J. Responses to diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64 (2): 237-241.
 50. Duca P, Del Pont JM, D'Agostino D. Successful immune response to a recombinant hepatitis B vaccine in children after liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutrition* 2001; 32: 168-170.
 51. Dengler TJ, Strnad N, Bühring I, Zimmermann R, Girsgsdies O, Kübler WE, et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1340-1347.
 52. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J, et al. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996; 22:295-302.
 53. Huzly D, Neifer S, Reinke P, Schoroder K, Schonfeld C, Hofman T, et al. Routine immunizations in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63:839-845.
 54. Gennery AR, Cant AJ, Spickett GP, Walshaw D, Hunter S, Hasan A, et al. Effect of immunosuppression after cardiac transplantation in early childhood on antibody response to polysaccharide antigen. *Lancet* 1998; 351: 1778-1781.
 55. Mauch TJ, Bratton S, Myers T, Krane E, Gentry SR, Kashtan. Influenza virus infection in pediatric solid organ transplant. *Pediatrics* 1994; 94: 225-229.
 56. Hayden FG. Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997; 102: 55-60.
 57. Duchini A, Hendry RM, Redfield DC, Pockros PJ. Influenza infection in patients before and after liver transplantation. *Liver Transplant* 2000; 6: 531-542.
 58. Wendt CH. Community respiratory viruses: organ transplant recipients. *Am J Med* 1997; 102: 31-36.
 59. Fraund S, Wagner D, Pethig K, Drescher J, Girsgsdies OE, Haverich A. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18: 220-225.

60. Segovia R, Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, Bruguera M, Costa J, et al. Evidence of serious graft damage induced by the novo hepatitis B virus infection after liver transplantation. *Liver Transplant* 2001; 7: 106-112.
61. Castells L, Esteban R. Hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 359-361.
62. Vento S, Garofano T, Renzin C, Cainell F, Casal F, Ghironz G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-290.
63. Ferreira CT, Reverbel da Silveira T, Vieira SM, Taniguchi A, Pereira-Lima J. Immunogenicity and safety of hepatitis A vaccine in children with chronic liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37: 258-261.
64. Dumot JA, Barnes DS, Younossi Z, Gordon SM, Avery RK, Domen RE, et al. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in decompensated liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1601-1604.
65. Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Zein NN. Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation* 2001; 72: 272-276.
66. Günter M, Stark K, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Bienzle U. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 71: 477-490.
67. Nilsson A, De Milito A, Engström P, Nordin M, Narita M, Grillner L, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002; 109 (6). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e91>.
68. Yetgin S, Tunç B, Koç A, Toksoy HB, Ceyhan M, Kanra G. Two booster dose hepatitis b virus vaccination in patients with leukemia. *Leukemia Research* 2001; 25: 647-649.
69. Working party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force: Guidelines for the prevention and treatment in patients with absent or dysfunctional spleen. *BMJ* 1996; 312:430-434.
70. Styr B. Risk of infection and protective strategies for the asplenic patient. *Infect Dis Clin Pract* 1996; 5:94-100.
71. American Academy of Pediatrics. Immunization in special clinical circumstances In: Pickering LK, ed. Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: *Am Acad Pediatr* 2003; 66-98.
72. Davidson RN, Wall RA. Prevention and management of infections in patients without a spleen. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 657-660.
73. Castagnola E, Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenism or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes. *Eur J Haematol* 2003; 71: 319-326.
74. Waghorn DJ. Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 2001; 54: 214-218.
75. Holdsworth RJ, Irving AD, Cuschieri A. Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 1991; 78: 1031-1038.
76. Centers for Disease Control and Prevention: 1997 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1997; 46 (No. RR-12):1-47.
77. American Academy of Pediatrics. Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Pickering LK, ed. Red Book 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: *Am Acad Pediatr* 2003; 360-381.
78. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-infected children. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 510-518.
79. Arpadi SM, Markowitz LE, Baughman AL, Shah K, Adam H, Wiznia A, et al. Measles antibody in vaccinated human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics* 1996; 97: 653-657.
80. Gibb D, Spoilou V, Giacomelli A, Griffiths H, Masters J, Misbah S, Nokes L, et al. Antibody responses to *Haemophilus influenzae* type b and *Streptococcus pneumoniae* vaccines in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:129-135.
81. Lima M, De Menezes Succi RC, Nunes dos Santos AM, Weckx LY, De Moraes-Pinto MI. Rubella immunization in human immunodeficiency virus type 1-infected children: cause for concern in vaccination strategies. *Pediatr Infect Dis J* 2004 ;23: 604-607.
82. Valdez H, Smith KY, Landay A, Connick E, Kuritzkes DR, Kessler H, et al. Response to immunization with recall and neoantigens after prolonged administration of an HIV-1 protease inhibitor-containing regimen. ACTG 375 team. AIDS Clinical Trials Group. *AIDS* 2000;14:11-21.
83. Lederman HM, Williams PL, Wu JW, Evans TG, Cohn SE, McCutchan JA, et al. Incomplete immune reconstitution after initiation of highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected patients with severe CD4+ cell depletion. *J Infect Dis* 2003; 188:1794-1803.
84. Stanley SK, Ostrowski MA, Justement JS, Hedayati S, Mannix M, et al. Effect of immunization with a common recall antigen on viral expression in patients infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1996; 334: 1222-1230.
85. Brichacek A, Swindells S, Janoff EN, Pirruccello M, Stevenson M. Increased plasma Human Immunodeficiency

- Virus type 1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 119-129.
86. Ramilo O, Hicks PJ, Borvack , Gross LM, Zhong D, Squires J, et al. T cell activation and human immunodeficiency virus replication after influenza immunization of infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 197-203.
 87. Farber CM, Barath AA, Cieye T. The effects of immunization in human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 817.
 88. Kroon FP, Van Furth R, Bruisten SM. The effects of immunization in human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1996; 335: 818.
 89. Glesby MJ, Hoover DR, Farzadegan H, Margolick JB, Saah AJ. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 1996; 174: 1332-1336.
 90. Keller M, Deveikis A, Cutillar-García M, Gagajena A, Elkins K, Plaeger S, et al. Pneumococcal and influenza immunization and human immunodeficiency virus load in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 613-618.
 91. Jackson CR, Vavro CL, Valentine ME, Pennington KN, Lanier ER, Katz SL, et al. Effect of influenza immunization on immunologic and virologic characteristics of pediatric patients infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 200-204.
 92. Kroon FP, van Dissel JT, de Jong JC, Zwinderman K, van Furth R. Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine* 2000; 18: 3040-3049.
 93. Tarragó D, Casal J, Ruiz-Contreras J, Ramos JT, Rojo P, Snippe H, et al. Assessment of antibody response elicited by a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Clin Diagnost Laborator Immunol* 2005; 12: 165-170.
 94. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS. Measles Immunization in HIV-infected children. *Pediatrics* 1999; 103: 1057-1059.
 95. Derryck A, LaRussa P, Steinberg S, Capasso M, Pitt J, Gershon AA: Varicella and zoster in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:931-933.
 96. Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, Blanchard S, Nowak B, Palumbo P, et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr* 2001;139:305-310.
 97. Weinberg A, Wiznia AA, LaFleur BJ, Shah S, Levin MJ. Varicella-Zoster virus-specific cell-mediated immunity in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2004 ;190:267-270.
 98. Lujman P. Immunization in the immunocompromised host. *Curr Op Infect Dis* 1995; 8:254-257.
 99. Ochs HD: Steroids and immunizations. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:760.
 100. Rottem M, Shoenfeld Y. Vaccination and allergy. *Curr Op Otolaryngol* 2004; 12: 223-231.
 101. Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000; 320: 929-931.
 102. Khakoo GA, Lack G. Guidelines for measles vaccination. *Clin Exper Allergy* 2000; 30: 288-293.
 103. National Advisory Committee on Immunization. Anaphylactic hypersensitivity to egg and egg-related antigens. Canadian Immunization Guide. Sixth edition. 2002; 12-14.
 104. James JM, Burks W, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1262-1266.
 105. Patja A, Mäkinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001; 107(2). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/107/2/e27>
 106. Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United states. *Pediatrics* 2002; 110 (6). URL: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/110/6/e71>.
 107. National Advisory Committee on Immunization. Anaphylactic hypersensitivity to egg and egg-related antigens. Canadian Immunization Guide. Sixth edition. 2002; 12-14.
 108. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Recomendaciones para usar la vacuna triple vírica (TV) en niños alérgicos al huevo. http://www.vacunas-aep.org/pdf/tv_alergia_huevo.pdf
 109. Zeiger RS. Current issues with influenza vaccination in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 834-840.
 110. James JM, Zeiger RS, Lester MR, Fasano MB, Gern JE, Mansfield LE, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *J Pediatr* 1998; 133: 624-628.
 111. National Advisory Committee on Immunization. Immunization of children with neurologic disorders. Canadian Immunization Guide. Sixth edition. 2002; 20.