



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

INMUNIZACIONES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CÁNCER

TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

ÉRIKA REINA BAUTISTA

TUTOR

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA



MÉXICO, D.F.

MMXI

INP  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACIÓN

INMUNIZACIONES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CÁNCER.



---

DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



---

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



---

DR. NAPOLEÓN GONZÁLEZ SALDAÑA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA



---

DR. FRANCISCO JAVIER OTERO MENDOZA  
TUTOR DE TESIS

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1-3</b>
<b>NIÑOS CON CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA.....</b>	<b>3</b>
<b><i>Vacunas de virus vivos atenuados</i></b>	
1. Sarampión, rubéola y parotiditis.....	3-4
2. Varicela.....	4-5
<b><i>Vacunas inactivadas, recombinantes, conjugadas, polisacáridas y acelulares</i></b>	
1. Difteria y tétanos.....	5
2. <i>Bordetella pertussis</i> .....	5-6
3. Poliomiélitis.....	6
4. <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B.....	6-7
5. Meningococo.....	7
6. Neumococo.....	7-8
7. Hepatitis A.....	8
8. Hepatitis B.....	8-9
9. Influenza.....	9
<b>VACUNAS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO ONCOLÓGICO TRASPLANTADO.....</b>	<b>10</b>
<b><i>Vacunas recomendadas de rutina</i></b>	
<b><i>Vacunas virus vivos atenuados</i></b>	
1. Sarampión.....	12
2. Rubéola y parotiditis.....	12
<b><i>Vacunas inactivadas, recombinantes, conjugadas, polisacáridas y acelulares</i></b>	
1. Difteria, tosferina, B. pertussis.....	12-13
2. Poliomiélitis.....	13
3. <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B.....	13-14
4. Neumococo .....	14
5. Hepatitis B.....	15
6. Influenza.....	15
<b><i>Vacunas de uso no rutinario</i></b>	
1. Meningococo.....	15-16
2. Hepatitis A.....	16
3. Varicela.....	16
4. Virus del papiloma humano.....	16-17
5. Otras vacunas.....	17
<b><i>Vacunas no recomendadas en pacientes con TCPH.....</i></b>	<b>17</b>
<b><i>Vacunación en familiares y contactos de pacientes con TCPH.....</i></b>	<b>17-18</b>
<b><i>Estrategias de vacunación pretrasplante.....</i></b>	<b>18</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>19-22</b>

## INMUNIZACIONES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO CON CÁNCER

*Reina-Bautista E, Otero-Mendoza FJ, González-Saldaña N.*

En general, el esquema de vacunación en cada país se encuentra diseñado para mantener la salud de los niños, sin embargo; en aquellos pacientes que presentan alteraciones en la inmunidad por circunstancias diversas, requieren vacunas específicas, esquemas de inmunización diferentes e incluso aplazamiento o contraindicación para la aplicación de una o varias vacunas.<sup>1</sup>

En el caso de los niños con cáncer, la mayoría son sometidos a quimioterapia a dosis estándar, pero hay otro tipo de pacientes con neoplasias hematológicas de alto riesgo, ciertos tumores sólidos o en recaída; que requieren quimioterapias más agresivas, radioterapia y/o trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).<sup>2</sup>

Los niños con cáncer en general presentan inmunosupresión por:

1. *El padecimiento de base.* La infiltración de células neoplásicas en las leucemias u otros tumores sólidos que invaden la médula ósea, provocan disminución en los leucocitos circulantes y por tanto una mayor predisposición a infecciones.
2. *Efectos secundarios a la administración de la quimioterapia y/o radioterapia.* Los fármacos antineoplásicos producen grados diferentes de neutropenia y linfopenia transitorias, por ablación en la médula ósea. Provoca también, una depleción considerable de las células B en la médula ósea y en sangre periférica acompañado además de hipogammaglobulinemia transitoria con recuperación meses después del cese de la quimioterapia. La cantidad de células T CD4+ cooperadoras permanece baja por periodos largos de tiempo, aunque las células T de memoria se mantienen, sin embargo; a pesar de ello algunas células de memoria se pierden lo que nos sugiere revacunación después del cese del tratamiento. La terapia citostática provoca una disminución de los anticuerpos protectores generados por la aplicación de vacunas administradas previo a la enfermedad, aunque estos niños muestran anticuerpos protectores después de la revacunación, reflejando una inmunidad humoral y de memoria conservadas después de la quimioterapia.<sup>3</sup> La aplicación de radioterapia tiene menores efectos sobre el sistema inmune pero si se realiza en la región esplénica puede provocar hiposplenía o asplenía funcional.<sup>2</sup> Los pacientes con linfoma de Hodgkin que son sometidos a esplenectomía para estadificación, tienen mayor predisposición a infecciones por microorganismos encapsulados.
3. En el *trasplante de células progenitoras hematopoyéticas*; en general, la memoria inmunológica se pierde y los títulos de anticuerpos son menores en comparación con los niños sanos. En el TCPH alogénico, la inmunosupresión se atribuye a varios factores como acondicionamiento pretrasplante, desarrollo de enfermedad de injerto contra huésped y/o terapia inmunosupresora administrada después del trasplante. Para el TCPH autólogo la inmunosupresión se relaciona además con el tratamiento pretrasplante.<sup>2</sup>

En resumen, se ha demostrado que en los pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia o que han sido sometidos a TCPH presentan una disminución en la cuenta de neutrófilos, linfocitos e inmunoglobulinas lo que predispone a infecciones y complicaciones agregadas así como afección en la inmunidad previa.<sup>4</sup>

Los pacientes con leucemia que se encuentran en fase de mantenimiento o que completaron esquema con quimioterapia deben recibir un esquema de inmunizaciones, sin embargo; no se ha determinado exactamente cuánto tiempo causa inmunosupresión el tratamiento antineoplásico. En un estudio realizado por *Cheng et al.*<sup>5</sup> en 28 pacientes, los niveles de inmunoglobulinas se normalizaron en 6 meses, en cuanto a la respuesta celular los linfocitos T CD4+, CD8+ y CD19+ se normalizaron hasta los 18 meses.

Aunque los pacientes sometidos a TCPH pueden recibir algún tipo de inmunidad del donador, los títulos de anticuerpos son variados y declinan años después del procedimiento si no se revacunan. Esto depende de varios factores como tipo de trasplante (mayor afección en el alogénico que en el autólogo), edad, enfermedad subyacente, tratamiento previo, régimen de acondicionamiento, presencia de enfermedad de injerto contra huésped e inmunidad preexistente tanto en el donador y como en el receptor<sup>6</sup>

La reconstitución inmune ocurre en una manera bien definida, en el caso de los pacientes con trasplante autólogo ocurre más rápido que en aquellos con trasplante alogénico. La función inmune innata se recupera más temprano que la respuesta adaptativa con normalización de la primera en semanas a meses y de la adaptativa hasta 2 años. Primero se recupera la respuesta T independiente y posteriormente la T dependiente. Los linfocitos B alcanzan los niveles esperados para la edad entre 3 y 6 meses después del trasplante. Las inmunoglobulinas comienzan a normalizarse a los 6 meses pero la función se restablece completamente cerca de los 18 meses siguiendo de manera secuencial: IgM, IgG1+IgG3, IgG2+IgG4 y por último IgA.<sup>2</sup>

Por lo anterior, de forma general se acepta que para aquellos niños con cáncer sometidos a quimioterapia y/o radioterapia deben iniciar esquema de vacunación entre 3 y 6 meses posterior al cese del tratamiento y para aquellos sometidos a TCPH la inmunización debe comenzar a partir de los 6-12 meses e incluso antes como es el caso de la vacuna contra neumococo o influenza, tomando en cuenta que las vacunas de virus vivos atenuados se sugieren hasta los 2 años postrasplante.<sup>4,7</sup>

En los pacientes con cáncer se han determinado los títulos de anticuerpos contra antígenos de la vacuna; antes, durante y después del tratamiento antineoplásico, demostrando títulos protectores mucho menores en comparación a niños sanos como se expone en la tabla 1

Tabla 1. Porcentaje de niños con cáncer que recibieron quimioterapia con protección residual debido a inmunización previa a diferentes intervalos de tiempo posterior al cese del tratamiento.<sup>8</sup>

Autores	Período de evaluación post. tratamiento	Tétanos (%)	Difteria (%)	Pertussis (%)	Polio (%)	Hib (%)	Sarampión (%)	Parotiditis (%)	Rubéola
Mustafa et al	0-12 meses	80	88	59	100	NE	NE	NE	NE
Zignol et al	0-72 meses	86	NE	NE	93	NE	75	72	76
Ercan et al	3-6 meses	20	34	34	NE	NE	29	29	NE
Nilsson et al	2-12 años	NE	NE	NE	NE	NE	60	NE	72
Ek et al	1-6 meses	33	17	NE	NE	100	NE	NE	NE
Kosmidis et al	18 meses	NE	NE	NE	63	NE	87	80	80
Brodman et al	2 años	69	88	NE	79	35	NE	46	75
Van der Does	1 año	98	98	NE	95	75	NE	NE	NE
Fedman et al	1 año	NE	NE	NE	NE	NE	77	79	64

Hib: *Haemophilus influenzae* tipo b. NE: No evaluado

Tabla tomada de Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine*. 2010; 28:3279.

Las vacunas en general se pueden clasificar de acuerdo a los componentes en vivas atenuadas, inactivas, recombinantes, acelulares, conjugadas y polisacáridas y todas ellas tienen indicaciones específicas que se mencionarán a continuación.

## NIÑOS CON CÁNCER QUE RECIBEN QUIMIOTERAPIA

### Vacunas vivas atenuadas

#### 1. Sarampión, rubéola y parotiditis.

En pacientes sanos la inmunidad contra estos agentes virales tras la administración de la vacunas suele durar décadas ya que aunque la vida media de las inmunoglobulinas humanas es de 3 a 4 semanas, las células B son las responsables de mantener la memoria inmunológica y secretar más anticuerpos<sup>9</sup>. Debido a que son vacunas vivas, están contraindicadas durante la quimioterapia como en cualquier paciente inmunosuprimido ya que pueden reactivarse y provocar enfermedad secundaria.

En un estudio realizado por *Feldman et al.*<sup>10</sup> se determinaron títulos de anticuerpos al momento del diagnóstico y al término la quimioterapia mostrando disminución en el caso de sarampión de > 90% a 77%, en parotiditis de > 90% a 79% y en rubeola de 85% a 64%.

Por otro lado, *Nilsson et al.*<sup>9</sup> realizó una medición de anticuerpos en niños con LAL al término de la quimioterapia, encontrando que el 60% de los pacientes mantenían inmunidad contra sarampión y 72% contra rubéola. Los pacientes no inmunes (generalmente los niños de menor edad) fueron revacunados, con una respuesta de 42% en sarampión y 74% en rubéola. *Aytac et al.*<sup>11</sup> realizó el mismo tipo de estudio reportando protección en 57% para sarampión y 72% para rubéola con respuesta a la revacunación en los niños no inmunes de 55% y 92% respectivamente. Este autor también reportó que la protección para parotiditis

fue de 53% al término de la quimioterapia con 57% de respuesta después de la revacunación. *Zignol et al.*<sup>12</sup> realizó un estudio en pacientes tanto con leucemia como con tumores sólidos mostrando títulos protectores para sarampión, rubéola y parotiditis posterior a la quimioterapia en 75%, 73% y 72% respectivamente con seroconversión posterior a la revacunación de 80%, 100% y 100% respectivamente.

Todos ellos mencionan la necesidad de realizar revacunación 6 meses posterior al término de la quimioterapia siendo una medida simple y de costo-efectividad plausible para prevenir infecciones por estos agentes. Y en el caso de los pacientes que no empezaron o no completaron su esquema de vacunación previo al diagnóstico se recomienda dos dosis con separación de al menos 3 meses.<sup>8</sup>

## 2. Varicela

La infección por varicela puede ser severa en pacientes inmunocomprometidos con riesgo de diseminación en 10-40% y mortalidad en 13.8%<sup>13</sup> a pesar de terapia antiviral específica. Los pacientes inmunosuprimidos pueden ser incapaces de limitar la replicación de las vacunas de virus vivos atenuados, provocando enfermedad que puede comprometer la vida.

En países donde se ha implementado la vacuna de varicela dentro del esquema de vacunación rutinario, se ofrece una protección indirecta a los pacientes inmunosuprimidos, pero en países como el nuestro, los niños sanos aún siguen siendo los transmisores principales a niños con neoplasias.

Se han realizado estudios en pacientes que se encontraban por al menos 6 meses en fase de remisión de la quimioterapia con respuesta de forma favorable a la vacunación, mostrando una tasa de seroconversión de 91% con una sola dosis.<sup>14</sup>

*Leung et al.*<sup>15</sup> estudió a 17 pacientes con LAL que se encontraban en quimioterapia de mantenimiento con al menos 4 semanas de no haber recibido esteroides y pacientes con neoplasias sólidas en cese de quimioterapia 3-6 meses. Se administraron dos dosis de vacuna contra varicela con diferencia de 3 meses y el porcentaje de seroconversión fue de 19% posterior a la primera dosis y 94% con la administración de la segunda. De ellos sólo un paciente que había recibido dexametasona presentó fiebre y erupción de menos de 50 vesículas sin diseminación. El uso de esteroides se ha asociado a un aumento de incidencia de exantema como evento adverso. De la misma forma se ha visto que la frecuencia de complicaciones principalmente exantema es más frecuente en aquellos pacientes que reciben quimioterapia de mantenimiento (50%) versus los pacientes que la completaron (5%)<sup>17</sup>.

Por otra parte, *Cristófani et al.*<sup>16</sup> elaboró un estudio de casos y controles en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer, administrando la vacuna de varicela previo al inicio de la quimioterapia con una seroconversión del 77% de los pacientes seronegativos sin desarrollar varicela al encontrarse expuesto al virus a diferencia del grupo que no fue vacunado y que presentó 57% la enfermedad posterior al contacto.

Actualmente en el caso de pacientes con cáncer se encuentran las siguientes recomendaciones para la administración de la vacuna de varicela.<sup>17</sup>

Tabla 2. Indicaciones de aplicación de vacuna contra varicela en pacientes con leucemia aguda linfoblástica (LAL)

Pacientes con leucemia aguda linfoblástica que :
<ul style="list-style-type: none"><li>• Tengan edad 1-17 años</li><li>• Historia negativa de varicela</li><li>• En remisión por al menos 12 meses</li><li>• Linfocitos totales 700/mm<sup>3</sup></li><li>• Plaquetas 100 000/ mm<sup>3</sup> y que no hayan sido sometidos a radioterapia</li><li>• La quimioterapia no debe ser administrada 7 días antes ni 7 días después de la vacuna.</li></ul>

Referencia. Sartori AM. A review of varicella vaccine in immunocompromised Child. en. *Int J Infect Dis.* 2004; 8: 259-270

La recomendación por la ACIP en pacientes con leucemia es que si se encuentran en quimioterapia de mantenimiento o en remisión por 3 meses pueden recibir una dosis de refuerzo<sup>18</sup>. En pacientes que nunca han sido vacunados o que no han padecido varicela, deben de vacunarse con dos dosis con diferencia al menos de tres meses.

#### **Vacunas inactivadas, recombinantes, conjugadas, polisacáridas y acelulares**

##### **1. Difteria y tétanos**

Los estudios sobre los títulos de difteria y tétanos, se han realizado en varios momentos de la quimioterapia. Zengin et al<sup>19</sup> realizó un estudio en tres grupos de pacientes con LAL: al momento del diagnóstico, durante la terapia de mantenimiento y al menos 3 meses posterior al cese de esta. Se demostró que antes de la quimioterapia los anticuerpos se encontraron dentro de rangos protectores; pero en el caso de difteria los niveles fueron inadecuados durante la quimioterapia y posterior a esta por lo que se aplicó un refuerzo, restableciendo a niveles protectores. En el caso de tétanos, los pacientes mantuvieron los niveles protectores antes, durante y posterior a la quimioterapia.

Lehrnbecher et al.<sup>20</sup> determinó serología contra difteria y tétanos en pacientes con LAL que concluyeron quimioterapia a los 3, 6 ó 9 meses, mostrando niveles protectores contra tétanos de 43%, 15% y 50% respectivamente aumentando con el refuerzo a 100% en todos los casos. En cuanto a la vacuna de la difteria el porcentaje de protección previa a la vacunación de 43%, 29% y 38% incrementado con la dosis de refuerzo a 100%.

En ambos estudios se recomienda la aplicación del refuerzo después de 3 meses de cese de quimioterapia.

##### **2. Bordetella pertussis**

Es difícil estimar la seroprotección en los niños con cáncer ya que los títulos en pacientes sanos bajan en los primeros años después de la vacunación; sin embargo, Mustafa et al.<sup>21</sup> realizó un estudio en 43 pacientes con edad entre 2 y 21 años, con diferentes neoplasias determinando el porcentaje de protección al mes 0, 6 y 9-12 del cese de quimioterapia siendo para leucemia aguda linfoblástica 39%, 21% y 22%



respectivamente, para tumores sólidos 74% en las tres mediciones y 62%, 43% y 67% para linfoma de Hodgkin.

*Ercan et al.*<sup>22</sup> estudió niños con LAL, determinando serología a diferentes momentos, encontrando que el 73% tenía títulos protectores al momento del diagnóstico, con 8% durante la terapia y 33% al cese. En la revacunación durante la terapia y en el cese, se incrementó la protección a 57% y 66% respondiendo menos que el grupo control de niños sanos.

Por tal motivo también se indica revacunación a los 3-6 meses posteriores al cese de la quimioterapia.

### 3. Poliomielitis

Existen dos tipos de vacunas: la atenuada con administración vía oral y la inactivada que se aplica intramuscular. La primera se encuentra contraindicada por el riesgo de poliomielitis paralítica asociada la vacuna. En el caso de la segunda; se ha aplicado en pacientes que terminaron quimioterapia desde los 3 meses.

En un estudio realizado por *Lehrnbecher et al.*<sup>20</sup> donde se analizaron también títulos de anticuerpos contra poliomielitis en pacientes con LAL que concluyeron la quimioterapia; recibieron vacunación a los 3, 6 ó 9 meses mostrando niveles protectores contra poliomielitis de 57%, 33% y 25% respectivamente, recuperando a 100% tras la aplicación del refuerzo.

*Patel et al.*<sup>23</sup> realizó titulación de anticuerpos en pacientes que terminaron la quimioterapia por al menos 6 meses; antes de la vacunación, 2 a 4 semanas y 12 meses después encontrando que la protección en general antes del refuerzo fue de 11% de forma global y de acuerdo al serotipo: 67% para el serotipo 1, 60% para el serotipo 2 y 14.5% para el serotipo 3. Posterior a la administración de la vacuna los niveles fueron protectores en 85% de forma general, con 95% en el serotipo 1, 87% en el serotipo 2 y 3 con posterior disminución a los 12 meses donde solo el 47% tuvo protección de forma global.

Por último *Zignol et al.*<sup>12</sup> demostró que el 93% presentaron anticuerpos protectores al final de la quimioterapia, los no protegidos presentaron respuesta a la revacunación en 100%.

Por tanto la revacunación se recomienda entre tres y seis meses de haber concluido la quimioterapia, compuesta por virus inactivados y una sola dosis.

### 4. *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)

Se han realizado estudios principalmente en niños con leucemia y linfoma de Hodgkin con un rango variable de protección.

*Patel et al.*<sup>23</sup> demostró que los títulos protectores en niños con LAL al término de la quimioterapia estuvieron presentes en 25% de los pacientes pero incrementaron a 93% tras la revacunación a los 6 meses de la supresión del tratamiento manteniéndose al año de la aplicación de la vacuna. *Lehrnbecher et al.*<sup>20</sup> también realizó titulación de anticuerpos en pacientes con LAL contra Hib vacunándolos a los 3, 6 ó 9 meses del cese de la quimioterapia, determinando que el porcentaje de protección prevacunación fue de 50%, 71% y 75% respectivamente y postvacunación fue de 100%.

Los pacientes con linfoma de Hodgkin han demostrado incremento en la incidencia de enfermedades invasivas por encapsulados debido a dos factores: inmunosupresión por

quimioterapia y realización de esplenectomía para estadificación. Por ello se han realizado estudios sobre la inmunogenicidad de la vacuna conjugada contra Hib en estos pacientes. *Jakacki et al.*<sup>24</sup> encontró un incremento del 36% antes del refuerzo hasta 73% a 8-12 meses después de su administración.

Por tanto, también se recomienda una revacunación entre 3 y 6 meses del cese del tratamiento antineoplásico.

## 5. Meningococo

Esta vacuna en la mayoría de los países no se aplica de rutina por lo que hay pocos estudios publicados. *Patel et al.*<sup>23</sup> realizó serología contra meningococo serogrupo C en pacientes con LAL, determinando que solamente el 12% presentaba títulos protectores antes de la vacunación con incremento a 96% posterior a esta.

En otro estudio realizado por *Yu et al.*<sup>25</sup> en niños con LAL a los que administró una dosis de meningococo conjugada tipo C, el 52% respondió: 30 % se encontraba en quimioterapia y 70% al sexto mes de vigilancia.

Por tanto se recomienda de acuerdo a estos artículos una revacunación a los seis meses del cese de tratamiento. Cabe mencionar que no hay estudios realizados con vacuna tetravalente conjugada, recientemente la CDC ha recomendado dos dosis en todos los pacientes que no responden de forma adecuada como puede ser en este tipo de pacientes<sup>26</sup>.

## 6. Neumococo

Los niños con leucemia aguda tienen un riesgo mayor para enfermedad neumocócica invasiva<sup>27</sup> debida a la pérdida de anticuerpos y memoria inmunológica. Por ello la ACIP recomienda vacunación en esta población especial.<sup>28</sup> La mayoría de los estudios sobre la efectividad de las vacunas tanto polisacáridas como conjugadas se han realizado en pacientes con leucemia linfocítica crónica que afecta principalmente a la población adulta o en pacientes con linfoma de Hodgkin que han sido esplenectomizados.

En cuanto a los estudios realizados en niños con leucemias *Lehrnbecher et al.*<sup>29</sup> comparó los niveles protectores de anticuerpos en pacientes con leucemia 3 a 9 meses posterior al cese de quimioterapia contra niños sanos, ambos nunca vacunados; contra los serotipos 4, 5, 6B, 7F, 14, 18C, 19F y 23F; reportando cifras protectoras en menor porcentaje a comparación de los niños sanos.

Así mismo *Patel et al.*<sup>30</sup> realizó un estudio de casos y controles con medición de 12 serotipos (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F Y 23F) en pacientes con LAL y LAM y niños sanos encontrando que la protección fue más alta en los pacientes sanos.

Como se mencionó previamente, los pacientes con linfoma de Hodgkin tienen predisposición a infección por microorganismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae*. En 1979, *Levine et al.*<sup>31</sup> realizó titulación de anticuerpos con vacuna polisacárida 14 valente en pacientes con linfoma de Hodgkin versus pacientes sanos, encontrando que la respuesta fue de 50 y 56% respectivamente. Esta pobre respuesta con la aplicación de la vacuna polisacárida ya ha sido demostrada en varios estudios<sup>32</sup>, por lo que *Chan et al.*<sup>33</sup> demostró que los pacientes con linfoma de Hodgkin que recibieron vacuna heptavalente conjugada y posteriormente polisacárida 23 valente tuvieron mayor elevación en títulos de anticuerpos en comparación con aquellos niños que recibieron solo aplicación de vacuna 23valente.

Por tanto se recomienda vacunación 4 a 6 semanas previo al inicio de la quimioterapia o al menos tres meses posterior al término de ésta<sup>34</sup>, con aplicación de una dosis de neumococo conjugada 7valente (aunque hacen falta estudios para la vacuna 10 y 13 valente) seguido de una polisacárida 23 valente<sup>27</sup>.

## 7. Hepatitis A

La hepatitis A en países como México no se considera un problema de salud pública debido a que se asume que la infección ocurre durante los primeros años de la vida y por tanto, produce una enfermedad "benigna" con repercusiones poco importantes en el peso de la enfermedad., encontrando una prevalencia de 81.3% en la población general.<sup>35</sup>

Sin embargo, la vacunación contra hepatitis A en pacientes con cáncer se considera por dos razones: la elevación de las enzimas hepáticas puede provocar que se atrase el esquema quimioterápico y por otra parte si un paciente tiene una enfermedad hepática crónica que no era conocida, este puede desarrollar enfermedad hepática severa. Por tal motivo *Köksal et al.*<sup>36</sup> realizó un estudio en 28 pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de cáncer que se encontraban con serología negativa tanto IgM como IgG para hepatitis A, aplicando durante el tratamiento dos dosis de vacuna. Demostró seroconversión al primer mes en 60%, posterior a la segunda dosis al tercer mes de 74% y por ultimo al séptimo mes con 89%.

Por lo anterior se recomendó la aplicación de dos dosis de vacuna al diagnóstico o cualquier momento de la quimioterapia para evitar las situaciones ya mencionadas.

## 8. Hepatitis B

La infección por hepatitis B es un problema de salud a nivel mundial que puede conducir a hepatitis aguda, fulminante, crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepático. Los portadores en la población general varían de 2-20%. En México se ha determinado una seroprevalencia de anti-HBc en 3.3% y HBsAg de 0.21% en la población general<sup>37</sup> y 1.65% en embarazadas<sup>38</sup>. La importancia radica que en la población pediátrica la transmisión vertical es alta en mujeres con HBeAg/HBsAg positivo conduciendo a los neonatos hacia la cronicidad hasta en un 90%<sup>39</sup>; por ello en México se ha implementado esquema de vacunación al nacimiento, 2 y 6 meses.

*Alavi et al.*<sup>40</sup> realizó un estudio serológico en niños con LAL que recibieron vacunación de acuerdo al esquema nacional de vacunación (nacimiento, 1 y 6 meses) encontrando 16% de protección al diagnóstico y al término del tratamiento comparado con 40% encontrada en niños sanos. *Baytan et al.*<sup>41</sup> demostró que esta vacunación previa es muy útil para pacientes con leucemia ya que aunque el 56% pierden su protección, con la administración de otro esquema contra hepatitis B, presentan mayor seroconversión en comparación con aquellos pacientes que no cuentan con anti-HBs positivo.

El porcentaje de seropositividad varía ampliamente en varios estudios, así mismo el esquema de vacunación no están bien establecidos en la población pediátrica con cáncer. *Somjee et al.*<sup>42</sup> reportó una seropositividad de 43.2% después de 5 dosis de vacuna iniciando en la inducción a la remisión. *Gosh et al.*<sup>43</sup> encontró una seroconversión de 70% en el mismo tipo de pacientes con tres dosis de vacuna.

Un estudio realizado por *Köksal et al.*<sup>44</sup> en donde comparaba la administración de vacuna contra hepatitis B con esquema habitual (0, 1, 2 y 12 meses) contra esquema

acelerado (0,7, 21 y 365 días) en pacientes con cáncer de reciente diagnóstico, sin encontrar diferencias significativas en ambos grupos. Se encontró además que la aplicación de la vacuna combinada (A/B) daba mayor inmunogenicidad para que la aplicación de vacuna contra hepatitis B solamente.

*Yetgin et al.*<sup>45</sup> administró solamente dos dosis de vacuna, obteniendo una seroconversión del 35.4%, pero con una respuesta clínica similar a aquellos pacientes con títulos protectores; lo que sugiere que la protección de la vacuna se relaciona con la inmunidad celular y humoral.

Por tanto la recomendación en cuanto al número de dosis se sugieren 3 dosis, que pueden ser administradas al diagnóstico o durante la quimioterapia de mantenimiento.

## 9. Influenza

La CDC recomienda la aplicación de vacuna inactiva contra influenza anualmente en todas las personas mayores de 6 meses y en caso de tener abastecimiento limitado de dicha vacuna, los pacientes con neoplasias se encuentran dentro del grupo de riesgo para ser vacunados anualmente.<sup>46</sup> Los niños con neoplasias se encuentran dentro del grupo de riesgo porque presentan alteraciones inmunológicas que los hacen más vulnerables a adquirir una infección por el virus de la influenza.<sup>47</sup>

*Goosen et al.*<sup>48</sup> en un meta-análisis identificó que la respuesta a la vacuna en pacientes que recibieron quimioterapia fue menor en comparación con niños sanos.

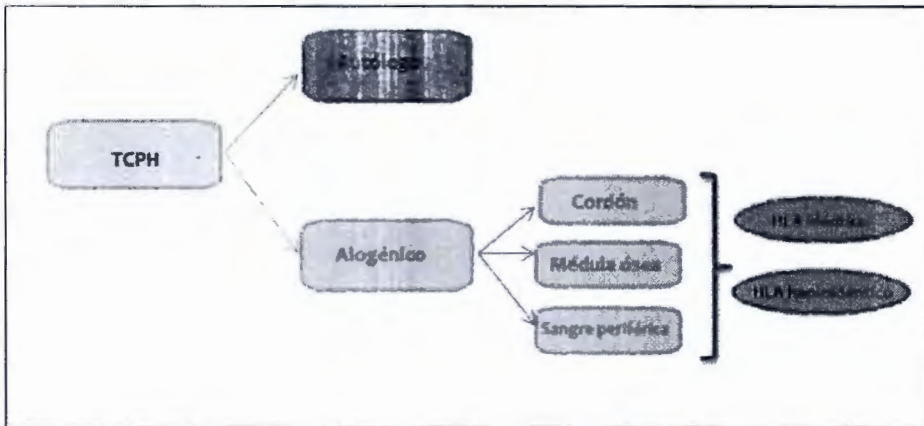
En otra revisión sistemática realizada por *Cheuck et al.*<sup>49</sup> se concluyó que la vacuna inactivada es efectiva para la prevención de infecciones respiratorias tanto superiores como inferiores, reduciendo también la hospitalización, días de fiebre, uso de antibióticos y pérdida de días escolares sin encontrar diferencia entre la aplicación de una o dos dosis. Así mismo no fueron reportados mayores efectos adversos que en comparación con la población general.

Por ello se recomienda la aplicación de dicha vacuna en cualquier momento en este tipo de pacientes por los riesgos ya mencionados.<sup>8</sup>

I N P  
CENTRO DE INFORMACION  
Y DOCUMENTACION

## VACUNAS EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO ONCOLÓGICO TRASPLANTADO

En años recientes, el TCPH (trasplante de células progenitoras hematopoyéticas) ha sido una práctica cada vez más frecuente requiriendo la administración de quimioterapia y/o radioterapia a altas dosis en pacientes con neoplasias hematológicas y no hematológicas. El TCPH se clasifica en autólogo cuando se reinfunden células del propio paciente y alogénico cuando se infunden células progenitoras hematopoyéticas de un donador (células de cordón, médula ósea o sangre periférica) que tiene HLA idéntico o haploidéntico.



Los pacientes antes del trasplante reciben un régimen de acondicionamiento generalmente con ciclofosfamida y radiación corporal total lo que provoca inmunosupresión profunda. Las complicaciones que se han reconocido posterior al TCPH son hiposplenía, asplenia y atrofia tímica por la irradiación total.

Como la mortalidad secundaria al TCPH ha mejorado, se han mostrado complicaciones a largo plazo. Entre ellos, se ha demostrado la pérdida de anticuerpos adquiridos durante la vacunación e infecciones previas.<sup>2</sup>

Es difícil establecer un plan de vacunación debido a que este depende de muchos factores como la edad del paciente, el tipo de trasplante, el esquema de vacunación del donador y la presencia de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) la cual provoca inmunosupresión por mayor periodo de tiempo por los fármacos inmunosupresores que se usan para controlarla.<sup>2</sup>

Se considera la aplicación de vacunas en pacientes con TCPH debido al riesgo y severidad de infecciones prevenibles por inmunizaciones. Dichas infecciones pueden subdividirse en:

- Infecciones más frecuentes y/o severas en pacientes con TCPH que en la población general (neumococo, Hib, virus varicela zóster, sarampión e influenza)
- Infecciones que no son frecuentes pero que protegen a la población en general (tétanos, difteria, poliomielitis, hepatitis B, rubéola, parotiditis)
- Infecciones en situaciones especiales como los habitantes de áreas endémicas o viajeros (hepatitis A, encefalitis japonesa, fiebre amarilla)

Ya existen guías de vacunación por diversas organizaciones desde hace más de una década para este tipo de pacientes, sin embargo; no existe un consenso en general para estos niños y varía de acuerdo a cada organización el lapso para el inicio de inmunización.

Entre las organizaciones más importantes se encuentran: *European Group of Blood and Marrow Transplantation* (EBMT), *Centers for Disease Control* (CDC), *Infectious Disease Society of América* (IDSA), *American Society for Blood and Marrow Transplant* (ASBMT), *Royal College of Paediatrics and Child Health* (RCPCH), entre otros. Cada una de ellas, recomienda de acuerdo a la vacuna y el tipo de trasplante, la cronología para aplicación de las vacunas, como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Recomendaciones sobre la aplicación de las vacunas en pacientes con TCPH

Organización	Tipo de trasplante	Recomendaciones generales
EBMT <sup>50</sup> 2005	Independiente del tipo de trasplante	-Vacunación incluso desde los tres meses posterior al TCPH particularmente con la vacuna de neumococo. -Las vacunas inactivadas a partir del sexto al décimo segundo mes y las de virus vivos atenuados después de los 24 meses -No en pacientes con EICH
CDC, IDSA, ASBMT <sup>51 52</sup> 2001	Independiente del tipo de trasplante	-Vacunación a partir de los 6 meses en influenza -Resto de vacunas no vivas a los 12 meses y las vivas atenuadas después de los 24 meses -No en pacientes con EICH
RCPCH <sup>53</sup> 2002	TCPH autólogo o alogénico con HLA idéntico	-Revacunación 12 meses posterior al trasplante*
	TCPH alogénico con HLA no idéntico	-Revacunación a los 18 meses posterior al TCPH *
EBMT, CDC, IDS, ASBMT 2009 <sup>54</sup>	Independiente del tipo de trasplante	- Vacunación a 3-6 meses en neumococo conjugada - Influenza inactivada a los 4-6 meses - Resto de inactivas a los 6-12 meses - Vacunas vivas a los 24 meses
Consenso alemán, austriaco, Suizo <sup>55</sup>	TCPH alogénico	-A partir del sexto mes en las inactivadas, incluso cuarto mes en influenza -A los 2 años en las vivas atenuadas -Si aplicación de vacunas no vivas en EICH crónico -Sin en pacientes con prednisona <0.5mg/kg -Diferencia entre adultos y niños

\*ambos sin EICH, no terapia inmunosupresora por al menos 6 meses y que no haya recibido inmunoglobulina por 3 meses.

A continuación se describirá la particularidad de cada vacuna.

## **A. Vacunas recomendadas de rutina**

### **Vacunas virus vivos atenuados**

#### **1. Sarampión**

La infección por sarampión en pacientes trasplantados puede ser severa como lo demuestra *Machado et al.*<sup>56</sup> durante un brote de sarampión, de 47 pacientes susceptibles y no candidatos a vacunación, todos sometidos a TAMO alogénico y la mayoría adultos; 8 presentaron sarampión, uno neumonía intersticial, 7 exantema y 5 manchas de Koplik. Así mismo vio que los pacientes seroconvertidos por la vacunación (77%) perdieron sus títulos protectores al cabo de un año (23%).

En general, referente a la aplicación de esta vacuna hay un criterio uniforme para el momento de la aplicación. Debido a que estas vacunas está hechas de virus vivos atenuados, los pacientes con TCPH pueden presentar enfermedad diseminada secundaria si se administran de forma temprana, por lo que se recomiendan a los 24 meses postrasplante, con una segunda dosis 6-12 meses después.<sup>50-53 55</sup>

Hay pocos estudios sobre la aplicación de vacuna contra sarampión antes de este periodo, como el de *Machado et al.*<sup>57</sup> donde en un brote de sarampión vacunó a 9 pacientes no inmunes sometidos a TCPH (entre 9 y 18 meses) con una seroconversión de 100% y muy pocos efectos adversos.

Aun no hay suficientes estudios que apoyen la aplicación de vacuna en pacientes con terapia inmunosupresora,<sup>58</sup> por lo que no se recomienda en EICH agudo o crónico.

#### **2. Rubéola y parotiditis.**

La enfermedad causada por el virus de la rubéola o por el virus de la parotiditis no causa una enfermedad grave en pacientes sometidos a TCPH. Se recomienda su uso de rutina ya que los títulos protectores en ambos disminuyen, aunque en menor grado que en el caso de sarampión. La seroconversión en rubéola es generalmente alta.<sup>2</sup> La vacunación se realiza a los 24 meses idealmente, dos dosis porque acompaña a la de sarampión.

Se recomienda además vacunación a la familia y contactos estrechos.<sup>55</sup> No recomendado en EICH agudo o crónico.

### **Vacunas inactivadas, recombinantes, conjugadas, polisacáridas y acelulares**

#### **1. Difteria, tétanos, pertussis**

Tétanos y difteria son enfermedades que pueden comprometer la vida, aunque raras ya que su incidencia ha bajado debido a la cobertura con vacunación. Se ha comprobado que posterior al trasplante se pierden los niveles protectores de anticuerpos para ambos microorganismos.

Existen dos presentaciones de la vacuna TD la cual contiene mayor cantidad de toxoide diftérico (aprobada en menores de 7 años) y la Td con menor contenido de toxoide diftérico (aprobada en mayores de 7 años) ya que provoca más reacciones adversas a mayor edad. Por tanto, que se recomiendan los siguientes esquemas de vacunación:

-RCPCH (2002)<sup>53</sup> : aplicación de tres dosis de DTPa a partir de los doce meses con diferencia de 1-2 meses entre cada una.

-EBMT (2005)<sup>69</sup>: aplicación de tres dosis a partir de los 6 a 12 meses con un intervalo de 1 a 3 meses, con recomendación de vacuna al donador previo al trasplante para aumentar la respuesta a la vacuna en el receptor.

-Guías IDSA, CDC, EBMT, ASBMT (2009)<sup>54</sup>: DTaP en menores de 7 años y Tdap en mayores de 7 años, con inicio a los 6-12 meses

-Consenso alemán-suizo-austríaco en pacientes con TCPH alogénico (2011)<sup>55</sup>: Vacunación con DTaP independientemente de la edad a los 6,7,8 meses con un refuerzo a los 18 meses.

La revacunación se debe realizar cada 10 años.

En cuanto a infección por *Bordetella pertussis* en pacientes sometidos a TCPH, pueden ser particularmente vulnerables a complicaciones por esta patología por el daño pulmonar subyacente secundario a quimioterapia, irradiación corporal total, EICH etc.<sup>54</sup> Por esto, la evolución ha sido cambiante; por principio se usa actualmente una vacuna acelular que ha incrementado el número de componentes (desde 2 hasta 5); además en el 2001, la CDC<sup>51</sup> y en el 2005 la EBMT<sup>50</sup> solamente recomendaban la aplicación de vacuna contra pertussis en menores de 7 años; pero debido a la alta cobertura de la vacuna en niños, ahora los adolescentes y los adultos son los principales reservorios de esta enfermedad por lo que a partir del 2009, se recomendó la aplicación de vacuna contra pertussis a todos los pacientes.<sup>54</sup> Al igual que el toxoide diftérico, la toxina pertussis también causa mayores reacciones secundarias en pacientes adultos por lo que se encuentran dos presentaciones la aP con mayor contenido y la ap con menor contenido de toxina.

Debido a que los últimos datos sobre esta vacuna revelan poco inmunogenicidad con Tdap, se recomienda la aplicación de Tdap aunque no se encuentra autorizada en adultos. Así mismo se sugiere la aplicación de un refuerzo como lo recomienda en consenso alemán-suizo-austríaco.<sup>55</sup>

## 2. Poliomielitis

Al igual que en los pacientes con cáncer, se contraindica la aplicación de vacuna de virus vivos atenuados (OPV) por el riesgo de presentar poliomielitis parálitica asociada a la vacuna.

*Ljungman et al.*<sup>59</sup> realizó un estudio en paciente sometidos a trasplante alogénico, con administración de tres dosis, dos meses después del trasplante. Encontró que el 15.6% no tuvieron niveles protectores a al menos un serotipo siendo el más frecuente el tipo 3, entre ellos se encontraban principalmente niños pequeños, y se les aplicó una dosis de refuerzo con respuesta del 100%, concluyendo que la inmunidad estimada a 10 años es más de 90% en los 3 serotipos. Además los pacientes que presentan EICH presentan mayor disminución en los títulos de anticuerpos.<sup>55</sup>

Existe, del mismo un modo en general un consenso de aplicar la vacuna de virus inactivados (eIPV) en los pacientes sometidos a TCPH, 6-12 meses después en 3 dosis con diferencia entre cada una de 1 a 3 meses<sup>50</sup> o a los 12, 14 y 24 meses post TCPH<sup>51</sup> y en el caso de trasplante alogénico se sugiere a la aplicación de tres dosis: a los 6,7 y 8 meses con un refuerzo a los 18 meses.<sup>55</sup> Así mismo se recomienda la aplicación de la vacuna a familiares y contactos estrechos.<sup>50</sup>

## 3. *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib)

La infección por Hib es causante infecciones invasivas severas y los pacientes trasplantados se encuentran en más riesgo, aunque después de la amplia cobertura con la vacunación



rutinaria en niños, es una entidad rara. Se ha comprobado que la vacuna contra Hib posterior al TCPH es bien tolerada e inmunogénica.

En general, se aplican tres dosis junto con DTaP, Poliomielitis y Hepatitis B a partir de los 6-12 meses siguiendo el mismo esquema.<sup>50 51 52</sup> Sin embargo, también se ha comprobado también que la aplicación de vacuna al donador 3 meses antes del trasplante puede provocar mejor respuesta en el receptor pudiendo vacunar incluso en el caso del trasplante autólogo a los 3,6, 12 y 24 meses postrasplante.<sup>51,54</sup>

En los pacientes sometidos a trasplante alogénico se recomienda la aplicación de tres dosis: a los 6,7 y 8 meses con refuerzo a los 18 meses.<sup>55</sup>

#### 4. Neumococo

Las infecciones invasivas por neumococo permanecen como una causa significativa y prevenible de morbimortalidad posterior al trasplante debido a la hiposplenia funcional que desarrollan, alteración en la inmunidad humoral, así como la presencia de EICH por el uso de terapia inmunosupresora de larga duración<sup>55</sup>. Se estima una incidencia de 8.23 x 1000 trasplantados, con mayor riesgo en pacientes con EICH con una tasa de 20.8 x 1000 cuando la incidencia en la población en general es de 3.8 x 1000 personas.<sup>50</sup> Por lo tanto se han realizado estudios en pacientes para valorar cual es la mejor vacuna en este tipo de pacientes.

*Pao et al.*<sup>60</sup> realizó un estudio en 127 paciente sometidos a TCPH alogénico tanto en adultos como en niños a los que aplicó 3 dosis de neumococo conjugada heptavalente (PCV7) con dosis posterior de polisacárida 23 valente (PPV23) versus PPV23 solamente. Se reportó que 80% de los pacientes antes de la vacunación no tuvieron niveles protectores recibiendo revacunación a los 13 meses si no tenían EICH y 18 meses si lo tenían, presentado respuesta a la vacunación en 62% en el caso de la PCV7 (88% de los niños y 44% de los adultos) y de los que no tenían anticuerpos protectores 25% respondió a una dosis de PPV 23 y 44% a una segunda serie de PCV7.

Aunque la vacuna conjugada tiene menor cobertura ya que no tiene los 23 serotipos de la conjugada, se ha mostrado que tiene más inmunogenicidad<sup>54</sup> por lo que actualmente se recomienda en niños la aplicación de tres dosis de vacuna conjugada, comenzando a los 3-6 meses posterior al TCPH, seguido por una dosis de PPV23.<sup>52</sup> Se ha usado también la aplicación de tres dosis de PCV7 a los 6,7,8 meses con un refuerzo de la misma a los 18 meses tanto en niños como en adultos sometidos a TCPH alogénico y EICH.<sup>55</sup> Se recomienda vacunación al donador.<sup>50</sup>

Actualmente han sido lanzadas al mercado vacunas conjugadas de 10 y 13 valencias que serán promisorias y vaticinan adecuada inmunogenicidad en pacientes sometidos a TCPH.<sup>54 55</sup>

#### 5. Hepatitis B

Los pacientes que pierden inmunidad posterior al TCPH, que no fueron vacunados o que no respondieron a la vacunación (5-15% en población sana<sup>50</sup>) antes del trasplante pueden tener una respuesta inefectiva a la vacunación temprana. La inmunidad del donador puede transferirse en hasta el 50% de los pacientes.<sup>50</sup> Aun así, se sugiere la revacunación.

Existen entre los pacientes que fueron sometidos a TCPH tienen mayor riesgo de adquirir una infección crónica por las múltiples transfusiones así como por la inmunosupresión farmacológica. Esto depende del estado inmunológico contra el virus de la hepatitis B tanto del donador como del receptor.

No existe hasta el momento un consenso general para vacunar a una población específica, el inicio de la vacunación, el número de dosis y la profilaxis aplicada por lo que se muestran diferentes opiniones.

La CDC recomienda un esquema de vacunación contra hepatitis B con la vacuna de uso rutinario (recombinante) a los 12, 14 y 24 meses pero solo en personas susceptibles con edad menor a 18 años o aquellos adultos que tienen factores de riesgo para adquirirla.<sup>51</sup> La EBMT recomienda la inmunización en pacientes que habitan países donde se encuentra dentro del cuadro básico de vacunaciones a partir de los 6-12 meses y puede considerarse adelantarlo en pacientes con serología previa al trasplante con anti-HBs positivo.<sup>50</sup>

El consenso alemán-austriaco-suizo recomienda en pacientes sometidos a TCPH alogénico lo siguiente de acuerdo a los siguientes escenarios serológicos así como conducta a realizar<sup>55</sup>:

- *Receptores con HbsAg +.* Presentan reactivación frecuentemente por lo que se deben vacunar
- *Receptores con Anti-HBc + o con Anti-HBc y Anti-HBs +.* Pueden presentar reactivación, deben recibir vacuna a los 6, 7, 8 y 18 meses posterior al TCPH además de dar tratamiento profiláctico con análogos nucleos (t)idos para prevenir la seroconversión reversa.
- *Receptor seronegativo.* Es susceptible de adquirir HbsAg por lo que se recomienda vacunación al donador previa al trasplante con profilaxis adicional al pacientes con administración de inmunoglobulina específica y con análogos nucleos(t)idos.

## 6. Influenza

La infección por el virus de la influenza puede provocar en pacientes que recibieron TCPH mayor morbimortalidad, incluso años después de este.<sup>55</sup> Con la finalidad de proporcionar protección contra las cepas virales circulantes, las cuales difieren año con año; la vacuna se ajusta cada año.

Se ha recomendado de forma consensada la aplicación de la vacuna inactivada contra influenza a partir de los seis meses de edad y en caso de que se encuentre con riesgo epidemiológico incluso a los 4 meses posterior al TCPH, con una revacunación anual de por vida.

Si el paciente se vacuna por primera vez y tiene menos de 9 años o recibió su primera dosis a los 4 meses del TCPH (ya que sólo el 25% responden<sup>50</sup>); se recomienda una segunda dosis con un mes de diferencia.<sup>52</sup> Así mismo también es recomendable la aplicación de la vacuna al donador y a los familiares o contactos estrechos.<sup>52, 54</sup>

### B. Vacunas de uso no rutinario

#### 1. Meningococo

La enfermedad meningocócica, cursa por lo regular como una enfermedad grave e invasiva. Debido a que es un microorganismo encapsulado, en los pacientes con TCPH puede ser aún más grave. Sin embargo, en algunos países dicha enfermedad se presenta en brotes por lo que no todas las asociaciones lo indican de rutina.

La vacuna con que se tiene más experiencia en el TCPH es la tetravalente polisacárida con buena respuesta en los adultos en general, sin embargo; como en el caso de neumococo, los

pacientes pediátricos menores de 2 años tienen poca respuesta debido a que la respuesta que genera es T independiente.

Posteriormente en niños se ha empleado la vacuna conjugada contra el serogrupo C(MCC) de meningococo con resultados adecuados

La RCPCH<sup>53</sup> incluye de rutina la vacuna conjugada contra serogrupo C aunque la IDSA, CDC y EBMT solo la recomiendan en brotes o en zonas endémicas.<sup>51 54</sup> En el caso de pacientes con trasplante alogénico, se recomienda la vacuna de forma opcional de acuerdo a la situación epidemiológica, aplicación de e dosis MCC con separación mensual desde los 6 -12 meses incluyendo aquellos pacientes con EICH.<sup>55</sup>

En el año 2007, la CDC autoriza la aplicación de vacuna tetravalente conjugada, sin embargo no existen estudios que avalen la aplicación en pacientes sometidos a TCPH.

## 2. Hepatitis A

La infección por hepatitis A, como ya se comentó es frecuente en países en vías de desarrollo como lo es el nuestro. Se ha comprobado que en los pacientes sometidos a TCPH pierden anticuerpos contra dicho virus, sin embargo; hay pocos datos sobre la inmunogenicidad en esta población.<sup>55</sup>

La CDC no recomienda el uso rutinario de esta vacuna.<sup>51</sup> Debido a que la vacuna es inactivada, se considera segura en pacientes sometidos a TCPH.

El esquema de vacunación se recomienda con dosis a partir de los 6-12 meses o 3 dosis cuando se aplica de forma conjunta con hepatitis B.<sup>50 55</sup>

Se desconoce si la aplicación de vacuna al donador mejora la respuesta en el receptor.<sup>50</sup>

## 3. Varicela

Los pacientes sometidos a TCPH se encuentran en alto riesgo de tener infecciones severas por el virus de varicela zóster debido a la inmunosupresión severa y prolongada con una incidencia desde 23 hasta 67%. Sin embargo la tasa de complicaciones es baja (3%).<sup>61</sup> La ventaja es que estos pacientes pueden tener tratamiento o profilaxis específica con aciclovir.

Los pacientes que no son inmunes al virus de varicela zóster pueden desarrollar cuadro de varicela y si ya la padecieron, están más propensos a desarrollar reactivación de la enfermedad como herpes zóster.<sup>58</sup>

La capacidad de los pacientes sometidos a TCPH para responder al antígeno de virus varicela zóster se ha mostrado con la aplicación de una vacuna inactiva con aparente respuesta a partir del tercer mes después del trasplante (una dosis antes y tres dosis después del TCPH) reportando en 12 meses postrasplante 13% de incidencia de infección comparada con 30% de los que no se aplicaron la vacuna, aunque no se encuentra disponible en el mercado.<sup>62</sup>

Se ha recomendado la aplicación de dos dosis con diferencia de al menos 3 meses, 2 años posteriores al TCPH siempre y cuando no reciban tratamiento inmunosupresor por 3 meses, que no tenga EICH y que muestre respuesta inmunológica a la aplicación de vacunas inactivas.

<sup>50</sup> Debe aplicarse vacuna a los familiares y contactos estrechos.<sup>50</sup>

## 4. Virus del papiloma humano

La enfermedad genital causado por este virus es una complicación tardía significativa en paciente con TCPH alogénico, ocurriendo en una tercera parte de los sobrevivientes con riesgo

de desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales asociadas en el caso del EICH ya que usan terapia inmunosupresora prolongada.<sup>55</sup>

La vacuna está elaborada por tecnología recombinante, existes dos tipos: bivalente y tetravalente. No existen estudios sobre la eficacia e inmunogenicidad en pacientes con TCPH sin embargo se puede considerar la aplicación de 3 dosis a los 6-12 meses posteriores al trasplante en niñas de 12 a 17 años.<sup>55</sup>

## 5. Otras vacunas

Existen otras vacunas que pueden aplicarse en pacientes que viven o viajan a zonas endémicas, pero que no se consideran de México como:

- *Fiebre amarilla*. Esta infección que compromete la vida ocurre principalmente en centro y Sudamérica cuya vacuna disponible se compone de virus vivos atenuados que pueden causar efectos adversos severos y fatales incluso, en pacientes sanos. Por tal motivo hay pocos estudios sobre la aplicación de esta en pacientes sometidos a TCPH.<sup>50</sup>
- *Encefalitis transmitida por garrapatas*. Se recomienda en pacientes que viven en áreas endémicas, a partir de los 6-12 meses posterior al TCPH.
- *Rabia*. Sólo se acepta en aquellas personas con exposición ocupacional. La vacunación postexposición debe ser probablemente retrasada hasta 12-24 meses post-TCPH, por lo que si se recomienda la aplicación de gammaglobulina específica.<sup>54</sup>
- *Encefalitis japonesa*. Sólo en pacientes que viven en zonas endémicas, aunque no hay estudios sobre su eficacia e inmunogenicidad.<sup>54</sup>

### ***Vacunas no recomendadas en pacientes con TCPH***

Existen vacunas contraindicadas en paciente sometidos a TCPH debido a que no son seguras o no hay datos suficientes sobre su inmunogenicidad. Estas se enumeran en la tabla 3.

Tabla 3. Vacunas no recomendadas en pacientes sometidos a TCPH<sup>54</sup>

Vacuna	Observaciones
BCG	Contraindicada
Polio oral (OPV)	Puede causar poliomielitis paralítica asociada a la vacuna y existe vacuna inactivada
Influenza intranasal	Compuesta de virus vivos, no se ha comprobado eficacia y existe vacuna inactivada
Cólera	No hay datos suficientes sobre su eficacia e inmunogenicidad
Tifoidea oral (viva)	No hay datos suficientes sobre su eficacia e inmunogenicidad
Rotavirus	No después de las 12 semanas de vida
Zoster	Sólo aprobada para mayores de 60 años, no hay datos suficientes sobre su eficacia e inmunogenicidad

### ***Vacunación en familiares y contactos de pacientes con TCPH***

Las vacunas en los familiares o contactos estrechos ofrecen una protección indirecta al paciente sometido a TCPH por lo que se recomiendan las siguientes.

Tabla 4. Vacunas en familiares y contactos estrechos de paciente trasplantado<sup>51 54</sup>

Vacuna	Recomendaciones para su uso
Hepatitis A	Vacunación de rutina en mayores de 12 meses de edad y personas en riesgo
Influenza inactivada	A todos de forma anual durante la temporada de influenza
Poliomielitis	No de rutina, solo de acuerdo a esquema de vacunación habitual Aplicación de eIPV, no OPV
Rotavirus	Permitida la aplicación de acuerdo a esquema de vacunación habitual
SRP	Recomendada de acuerdo al esquema nacional de vacunación y no en embarazadas
Pertussis	Recomendación de vacunación a toda la población
Varicella	Vacunación a toda persona mayor de 12 meses, excepto embarazadas

#### Estrategias de vacunación pretrasplante

La vacunación en el donador ha mostrado mejorar la inmunidad postrasplante del paciente por lo que es importante aplicar ciertas inmunizaciones proporcionar protección en la fase temprana del trasplante.<sup>54</sup> Tal y como lo muestra Parkkali et al.<sup>63</sup> inmunizando a donadores contra Hib, tétanos, difteria y poliomieltis; 2-10 semanas antes de TAMO. Los receptores fueron vacunados a los 3, 6 y 12 meses pos-TAMO presentado mejor respuesta en el caso de la vacunación contra difteria y Hib.

Moline et al.<sup>64</sup> también realizó un estudio en donadores, vacunándolos contra Hib, tétanos y PPV23 con vacunación a los 3,6,12 y 24 meses a los receptora posterior TCPH, mostrando títulos considerablemente más altos tanto para Hib como para tétanos.

Además, la vacunación temprana del receptor antes del trasplante puede proporcionar antígeno en el receptor para estimular los linfocitos antígeno-específicos.<sup>65</sup>

A continuación se muestran las vacunas que se recomiendan en los donadores.

Tabla 5. Vacunas en donadores<sup>54 65</sup>

Recomendación	Vacuna
Si recomendada. *	Neumococo conjugada <i>Haemophilus influenzae</i> tipo B Tétanos
Probablemente	Difteria Hepatitis B
Se desconoce	Pertussis Meningococo conjugada Poliomielitis Influenza Sarampión-rubéola-parotiditis

\*Estudios que avalan su efectividad

REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Menezes RC, Karaila C. Vaccination in special situations. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 83 (S3):91-100.
- <sup>2</sup> Patel SR, Chisholm JC, Heath PT. Vaccinations in children treated with standard dose cancer therapy or hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Clin N Am* 2008; 55: 169-186.
- <sup>3</sup> Tilburg CM, Sanders EAM, Rovers MM, Wolfs TFW, Bijerings MB. Loss of antibodies and response to (re-) vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia; a systematic review. *Leukemia*. 2006; 20:1717-1721.
- <sup>4</sup> Naqvi A, Fadoo Z, Alvi S. Vaccination Guidelines for Children With Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Living in Resource-Poor Countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2010; 54: 3-7.
- <sup>5</sup> Cheng FW, Leung TF, Chan PK, Leung WK, Lee V, Shing MK et al. Recovery of humoral and cellular immunities to vaccine-preventable infectious diseases in pediatric oncologic patients. *Ped Hem Onc*. 2010; 27: 195-204.
- <sup>6</sup> Capello M, Leach C, Weinberg GA, Chadwick EG, McGannK, Weiner L, et al. Vaccination in the immunocompromised children. A probe of immune reconstitution. *Ped Inf Dis J*. 2009; 28:233-236.
- <sup>7</sup> Chisholm JC. Reimmunization after therapy for childhood cancer. *Clin Inf Dis*. 2007; 44: 643-645.
- <sup>8</sup> Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine*. 2010; 28:3278-3284.
- <sup>9</sup> Nilsson A, De Milito A, Engström P, Nordin M, Narita M, Grillner M, et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics*. 2002; 109; e91-96.
- <sup>10</sup> Feldman S, Andrew M, Norris M, Mcintrye B, Iyer R. Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunized children treated for acute leukemia. *Clin Inf Dis* 1998; 27: 388-390.
- <sup>11</sup> Aytac S, Yalcin SS, Cetim M, Yetgin S, Gumruk F, Tuncer M et al. Measles, mumps and rubella antibody status and response to immunization in children after therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 27 (5): 333-343.
- <sup>12</sup> Zignol M, Peracchi M, Tridello G, Pillon M, Fregonese F, D'Elia R et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella and mumps in children after chemotherapy. *Cancer*. 2004; 101: 635-641.
- <sup>13</sup> Folatr I, Zolezzi P, Schmidt D, Marin F, Täger M. Infecciones por virus varicella zóster en menores de 15 años con cáncer. *Rev Méd Chile*. 2003; 131: 759-764.
- <sup>14</sup> Arbeter AM, Granowelter L, Satarr SE, Lange B, Wimmer R, Plotkin SA. Immunization of children with acute lymphoblastic leukemia with live attenuated varicella vaccine without complete suspension of chemotherapy. *Pediatrics* 1990; 85 (3): 338-344.
- <sup>15</sup> Leung TF, Li CK, Hung ECW, Chan PK, Mo CW, Wong RP, Chik KW. Immunogenicity of a two-dose regimen of varicella vaccine in children with cancer. *Eur J Haematol*. 2004; 72: 353-357.
- <sup>16</sup> Cristofani LM, Weinberg A, Peixoto V, Boas LS, Marques HH, Maluf PT, et al. Administration of live attenuated varicella vaccine in children with cancer before starting chemotherapy. *Vaccine*. 1991; 9 (12): 873-876.
- <sup>17</sup> Sartori AM. A review of varicella vaccine in immunocompromised children. *Int J Infect Dis*. 2004; 8: 259-270
- <sup>18</sup> Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2007; 56:RR-4 <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5604.pdf>
- <sup>19</sup> Zengin E, Sarper N. Humoral immunity to diphtheria, tetanus, measles, and Haemophilus influenza type b in children with acute lymphoblastic leukemia and response to re-vaccination. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 53: 967-972.
- <sup>20</sup> Lehrnbecher T, Schubert RS, Allwinn R, Dogan K, Koehl U, Grünter HP. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia: a pilot study comparing different schedules. *Br J Haematol* 2011; 152 (6): 754-757.
- <sup>21</sup> Mustafa MM, Buchanan GR, Winick NJ, Tkaczewski I, Lipscomb M, Ansaris Q et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20 (5): 451-457.

- <sup>22</sup> Ercan TE, Saycan LY, Apak H, Celkan T, Ozkan A, Akdenizli E, et al. Antibody titers and immune response to diphtheria, tetanus-pertussis and measles-mumps-rubella vaccinations in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27 (5): 273-277.
- <sup>23</sup> Patel SR, Orti'n M, Cohen BJ, Barrow R, Irving D, Sheldon J et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia. *CID* 2007; 44: 635-642.
- <sup>24</sup> Jakacki R, Luery N, McVerry P, Lange B. Haemophilus influenza diphtheria protein conjugate immunization after therapy in splenectomized patients with Hodgkin disease. *Ann Intern Med* 1990; 112 (2): 143-144.
- <sup>25</sup> Yu JW, Borkowski A, Danzig L, Reiter S, Kavan P, Mazer BD. Immune response to conjugated meningococcal C vaccine in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49 (7): 918-923.
- <sup>26</sup> . Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines. Advisory Committee on immunization practices (ACIP), 2010.  
[http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6003a3.htm?s\\_cid=mm6003a3\\_w](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6003a3.htm?s_cid=mm6003a3_w)
- <sup>27</sup> Meisel R, Toshke AM, HeiligensetzaerC, Diloo D, Laws HJ, von Kries R. Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2007; 137 (5): 457-460
- <sup>28</sup> Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 1997/46 (RR-08) :1-24. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00047135.htm>
- <sup>29</sup> Lehnbecher T, Schubert R, Behl M, Koenig M, Rose MA, Koehl U, et al. Impaired pneumococcal immunity in children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Br J Haematol* 2009; 147 (5): 700-705.
- <sup>30</sup> Patel SR, Bate J, Borrow R, Heath PT. Serotype-specific pneumococcal concentrations in children treated for acute leukemia. *Arch Dis Child* 2010. [Epub ahead of print]
- <sup>31</sup> Levine AM, Overturf GD, Field RF, Holdorf D, Paganini-Hill A, Feinstein DI. Use and efficacy of pneumococcal vaccine in patients with Hodgkin disease. *Blood*. 1979; 54 (5): 1171-1175.
- <sup>32</sup> Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, Kalin M, Björkholm M. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine* 2006; 24(1): 75-81.
- <sup>33</sup> Chan CY, Molrine DC, George S, Terbell NJ, Mauch P, Diller L, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Inf Dis*. 1996; 173 (1): 256-258.
- <sup>34</sup> Melcher L. Recommendations for influenza and pneumococcal vaccinations in people receiving chemotherapy. *Clin Oncol*. 2005; 17 (1): 12-15.
- <sup>35</sup> Valdespino JL, Ruiz-Gómez J, Olaiz-Fernández G, Arias-Toledo E, Conde-González CJ, Palma O, et al. Seroepidemiología de la hepatitis A en México. Sensor de inequidad social e indicador de políticas de vacunación. *Salud Publica Mex* 2007; 49 (s3): s377-s385.
- <sup>36</sup> Köksal Y, Yalçın B, Aydın GB, Sari N, Yazıcı N, Varan A, Kutluk T, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Immunogenicity of hepatitis A vaccine in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2006; 23 (8): 619-624.
- <sup>37</sup> Valdespino JL, Conde-González CJ, Olaiz-Fernández G, Palma O, Sepúlveda J. Prevalencia en México de la infección y el estado de portador de la hepatitis B en adultos. *Salud Publica Mex* 2007;49 supl 3:S404-S411
- <sup>38</sup> Vázquez-Martínez JL, Coreño-Juárez MO, Montaña-Estrada LF, Atllan M, Gómez-Dantés H. Seroprevalence of hepatitis B in pregnant women in Mexico. *Salud Publica Mex* 2003;45:165-17
- <sup>39</sup> Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007; 12 (3): 160-167.
- <sup>40</sup> Alavi S, Rashidi A, Arzanian MT, Shamsian B, Nourbakhsh K. Humoral immunity against hepatitis B, tetanus, and diphtheria following chemotherapy for hematologic malignances. *Pediatr Hematol Oncol* 2010; 27 (3): 188-194.
- <sup>41</sup> Eaytan B, Gunes AM, Gunay U. Efficacy of primary hepatitis B immunization in children with acute lymphoblastic leukemia. *Indian Pediatr* 2008; 45 (4): 265-270.
- <sup>42</sup> Somjee S, Pai S, Kelkar L, Advani S. Hepatitis B vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia: results on an intensified immunization schedule. *Leuk Res* 1999; 23 (4): 365-367.
- <sup>43</sup> Gosh N, Mannan MA, Monjour F, Rizwan F, Salim AF. Escalated regimen of hepatitis B vaccine in childhood haematological malignances while on chemotherapy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41 (3): 555-561.

- <sup>44</sup> Köksal Y, Varan A, Aydin GB, Sari N, Yazici N, Yalcin B, Kutluk T, Akyuz C, Büyükpamukçu M. Comparison of accelerated and rapid schedules for monovalent hepatitis and combined hepatitis A/B in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2007; 24 (8): 587-594.
- <sup>45</sup> Yetgin S, Tavil V, Aytac S, Kuskonmaz B, Kanra G. Unexpected protection from infection by two booster hepatitis B vaccination in children with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res* 2007; 31: 493-496
- <sup>46</sup> 2010-11 Influenza Prevention & Control Recommendations  
[http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/flu\\_vax1011.htm#box1](http://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/flu_vax1011.htm#box1)
- <sup>47</sup> Esposito S, Cecinati V, Russo FG, Principi N. Influenza vaccination in children with cancer receiving chemotherapy. *Hum Vaccin* 2009; 5 (6): 430-432.
- <sup>48</sup> Goosen GM, Kremer LC, Van de Wetering MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 15 (2): CD006484
- <sup>49</sup> Cheuck DK, Chiang AK, Lee TL, Chan CG, Ha SY. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 16 (3):CD006505.
- <sup>50</sup> Ljungman P, Engelhard D, de la Cámara R. Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Vaccination of stem cell transplant recipients: recommendations of the Infectious Diseases Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2005;8:737-746.
- <sup>51</sup> Sullivan KM, Dykewicz CA, Longworth DL, Boeckh M, Baden LR, Rubin RH, et al. Centers for Disease Control and Prevention; Infectious Diseases Society of America; American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. Preventing opportunistic infections after hematopoietic stem cell transplantation: the Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Diseases Society of America, and American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guidelines and beyond. *Hematol Educ Prog Am Soc Hematol* 2001:392-421.
- <sup>52</sup> General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2011; 60(2):1-60. <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>
- <sup>53</sup> Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH). Immunization of the immunocompromised child—best practice statement. United Kingdom: *RCPCH*; 2002. 10–13.
- <sup>54</sup> Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Centers for Disease Control and Prevention Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-238.
- <sup>55</sup> Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, et al. Vaccination of allogenic hematopoietic stem cell transplant recipients: report from International consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine* 2011; 29 (16): 2825-2833.
- <sup>56</sup> Machado CM, Gonçalves FB, Pannuti CS, Dulley FL, de Sousa VA. Measles in bone marrow transplant recipients during an outbreak in São Paulo, Brazil. *Blood* 2002; 99 (1): 83-87
- <sup>57</sup> Machado CM, de Souza VA, Sumita LM, da Rocha IF, Dulley FL, Pannuti CS. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005; 35 (8): 787-791.
- <sup>58</sup> Danerseau AM, Robinson JL. Efficacy and safety of measles, mumps, rubella and varicella live viral vaccines in transplant recipients receiving immunosuppressive drugs. *World J Pediatr* 2008; 4 (4): 254-258.
- <sup>59</sup> Ljungman P, Aschan J, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, Winiarski J, Ringde'n. Long-term immunity to poliovirus after vaccination of allogenic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 1067-1069.
- <sup>60</sup> Pao M, Papadopoulos EB, Chou J, Glenn H, Castro-Malspina H, Jakubowski AA, et al. Response to pneumococcal (PNCRM7) and Haemophilus influenza conjugate vaccines (HIB) in pediatric and adult recipients of an allogenic hematopoietic cell transplantation (alloHCT). *Biol Blood Marrow Transplantation* 2008; 14: 1022-1030.



---

<sup>61</sup> Leung TF, Chik KW, Li CK, Lai H, Shing MM, Chan PK, Lee V, Yuen PM. Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 25 (2): 167-172.

<sup>62</sup> Hata A, Asanmuma H, Rinki M, Sharp M, Wong RM, Blume K, et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic cell transplants. *N Eng J Med* 2002; 347 (1):26-34.

<sup>63</sup> Parkkali T,

Käyhty H, Hovi T, Olander RM, Roivainen M, Volin L, et al. A randomized study on donor immunization with tetanus-diphtheria, Haemophilus influenzae type b and inactivated poliovirus vaccines to improve the recipient responses to the same vaccines after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39 (3): 179-188.

<sup>64</sup> Molrine DC, Guinan EC, Antin JH, Parsons SK, Weinstein HJ, Wheeler C, et al . Donor immunization with Haemophilus influenzae type b (HIB)-conjugate vaccine in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1996; 87 (7): 3012-3018.

<sup>65</sup> Wilck MB, Baden LR. Vaccination after stem cell transplant: a review of recent developments and implications for current practice. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 399-408

INP  
CENTRO DE INFORMACION  
Y PROMOCION