

Guías de manejo: vacunas en pacientes con inmunodeficiencias primarias

Vaccines in primary immunodeficiencies patients

Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica,^a Comité Nacional de Infectología^b y Subcomisión de Epidemiología^c

INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de enfermedades que resultan de una o más anormalidades del sistema inmunitario. Estas alteraciones pueden ocurrir en cualquiera de sus componentes: linfocito T, linfocito B, fagocitos o proteínas del sistema complemento.

La posibilidad de vincular un espectro de manifestaciones clínicas diferentes, generadas por una mutación en un gen, ha permitido establecer diagnósticos más precisos, realizar un correcto asesoramiento genético familiar y mejorar estrategias terapéuticas que incluyen las vacunas.

La gran mayoría (90%) de estas inmunodeficiencias se presentan en nuestro país en edades pediátricas. La incidencia global es de 1 en 10 000 nacidos vivos.

CONSIDERACIONES GENERALES

- Evitar retrasar los esquemas de vacunación para no dejar sin cobertura a una población susceptible que se beneficiaría con la inmunización.
- Las vacunas inactivadas no están contraindicadas, no plantean más problemas de tolerancia ni de

seguridad que los descriptos en inmunocompetentes, si bien la respuesta puede ser inadecuada.

- Teniendo en cuenta que actualmente el Plan Nacional de Inmunizaciones aplica la vacuna pentavalente (cuádruple + Hb), en aquellos pacientes en que sólo esté indicado el componente de hepatitis B se debe aplicar éste como vacuna monovalente.
- Se sugieren controles serológicos y títulos de anticuerpos posvacinales en aquellas IDP con variable respuesta de anticuerpos.
- El equipo de salud y los convivientes del paciente con IDP deben estar correctamente inmunizados: recibir vacuna antipoliomielítica intramuscular (IPV), triple viral, varicela, hepatitis A, hepatitis B e influenza anual.
- Ante la sospecha de inmunodeficiencia primaria aún no estudiada o definida, no inmunizar con vacunas a gérmenes vivos.
- En pacientes candidatos a trasplante de células hematopoyéticas progenitoras (TCHP) se contraindica la vacuna BCG y vacunas a gérmenes vivos.

a. **Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica:** Dr. Miguel F. Galicchio y Dra. Alicia Ornani.

Participantes: Dra. Liliana Bezrodnik, Dra. Daniela Di Giovanni, Dra. Andrea Gómez Raccio, Dr. Rubén Paz, Dra. Lorena Regairaz, Dra. Gabriela Belardinelli, Dra. Natalia Basile, Dr. Matías Oleastro, Dra. Alicia Ornani, Dra. Bárbara Ruprecht, Dr. Sergio Rosenzweig, Dra. Marta Zelazko, Dra. Diana Liberatore, Dr. Miguel F Galicchio, Dr. Néstor Pérez, Dr. Claudio Cantisano, Dr. Héctor Díaz y Dr. Carlos G Riganti.

b. **Comité Nacional de Infectología:** Participantes: Dra. Ángela Gentile, Dra. Virginia Bazán, Dra. Andrea Uboldi y Dr. José Marcó del Pont.

c. **Subcomisión de Epidemiología:** Participante: Dra. Gloria Califano.

Correspondencia:
Dr. Miguel Galicchio:
mgalicchio@express.
com.ar

Recibido: 28-1-10
Aceptado: 23-4-10

CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS PARA CADA GRUPO DE IDP

1. Inmunodeficiencias primarias humores.
2. Inmunodeficiencias del sistema complemento.
3. Inmunodeficiencias primarias celulares y combinadas.
4. Síndrome de Hiper IgE.
5. Enfermedad granulomatosa crónica y déficit de moléculas de adhesión.
6. Síndrome linfoproliferativo ligado al X.
7. Linfocitosis hemofagocítica.
8. Defectos de la vía IFN/IL12.
9. Síndrome de Chediak-Higashi.
10. Síndrome de Griscelli.
11. Neutropenias congénitas.

1. VACUNAS EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS HUMORALES

Las inmunodeficiencias humores (IDH) son trastornos, en su gran mayoría genéticos, que afectan principalmente al linfocito B y comprometen la respuesta adecuada de anticuerpos. Las infecciones bacterianas recurrentes son la manifestación clínica más común y su gravedad varía según el grado de compromiso inmunitario. La mayoría de los pacientes con IDH no producen anticuerpos específicos ante las provocaciones antigénicas, sean éstas infecciones naturales o las generadas a través de una inmunización activa (vacunas) y requieren tratamiento sustitutivo con gammaglobulina endovenosa (GGEV) mensual (inmunización pasiva).

Inmunodeficiencia común variable

Se trata de un grupo de enfermedades de presentación heterogénea, caracterizadas por disminución marcada de la inmunoglobulina G (IgG), acompañada del descenso de inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina M (IgM), y defectuosa formación de anticuerpos específicos. Pueden presentar compromiso de la inmunidad celular. Los pacientes tienen indicación absoluta de tratamiento sustitutivo con GGEV.

Agammaglobulinemia

Se caracteriza por ausencia de linfocitos B en sangre periférica, con marcada hipogammaglobulinemia de los tres isotipos de inmunoglobulinas, falta de respuesta de anticuerpos e inmunidad celular conservada. Clínicamente, se manifiesta por infecciones bacterianas recurrentes y susceptibilidad a enterovirus.

Tiene indicación absoluta de tratamiento con GGEV sustitutiva.

Síndrome Hiper IgM (Sme. HIGM)

Define a un grupo de inmunodeficiencias que se caracterizan por presentar niveles elevados o normales de IgM y bajos niveles séricos de IgG, IgA e IgE. Pueden presentar compromiso celular. Tienen indicación absoluta de GGEV sustitutiva.

Déficit de anticuerpos con inmunoglobulinas normales o elevadas

Se caracteriza por niveles séricos de inmunoglobulinas normales o elevadas, ausente o inadecuada respuesta de anticuerpos contra antígenos proteicos y polisacáridos. Sin alteración de la inmunidad celular. Tiene indicación de GGEV sustitutiva.

Deficiencia selectiva de anticuerpos (falta de respuesta a antígenos polisacáridos)

Se caracteriza por niveles séricos de inmunoglobulinas normales o elevadas y ausente o inadecuada respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos. Sin alteración de la inmunidad celular. El tratamiento dependerá de las manifestaciones clínicas del paciente; pueden utilizarse profilaxis antibiótica o GGEV sustitutiva (o ambas).

Deficiencia de IgA (DSA)

Es la inmunodeficiencia más frecuente. Se diagnostica en pacientes mayores de 4 años con dosaje de IgA sérica < 7 mg/dl, valores normales de IgG e IgM y respuesta funcional de anticuerpos normal en la mayoría de los pacientes.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos, sin requerimiento de tratamiento específico.

Inmunización en inmunodeficiencias humores (IDH)

Ver Tablas 1, 2 y 3.

2. VACUNAS EN DEFICIENCIAS DEL SISTEMA COMPLEMENTO

Se han descrito deficiencias genéticas en todos los componentes del sistema complemento. El tipo de compromiso clínico abarca predisposición a infecciones bacterianas, predominantemente por gérmenes capsulados y autoinmunidad.

Los niños con deficiencias de los componentes del complemento pueden recibir todas las vacunas, incluidas las de microorganismos vivos. Dada la particular susceptibilidad infecciosa, se indican las vacunas antineumocócica y antimeningocócica conjugadas o polisacáridas según edad, y sugerimos revacunación anti-Hib. Asimismo, dada la asociación entre influenza e infecciones

TABLA 1. Inmunodeficiencias humales que reciben tratamiento sustitutivo con GGEV

	A. Vacunas del Plan Nacional de Inmunización				
	BCG	OPV (Sabin)	VHB	VHA DPT-Hib IPV (Salk)	Triple viral
Agammaglobulinemia	Indicada	Contraindicada	Indicada	Suspendida	Suspendida
Inmunodeficiencia común variable	Contraindicada	Contraindicada	Indicada	Suspendida hasta interconsulta con inmunólogo	Contraindicada hasta interconsulta con inmunólogo
Sme. HIGM	Contraindicada	Contraindicada	Indicada	Suspendida	Contraindicada
Deficiencia anticuerpos con Ig normales	Indicada	Contraindicada	Indicada	Suspendida	Suspendida

OPV: vacuna antipoliomielítica oral, IPV: vacuna antipoliomielítica intramuscular, VHA: vacuna antihepatitis A, VHB: vacuna antihepatitis B, DPT-Hib: vacuna antidifteria, pertussis, tétanos-*Haemophilus influenzae* de tipo b, anti-Hib: vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b.

	B. Vacunas especiales en este grupo de pacientes			
	Varicela	Antigripal	Anti-meningococo/ neumococo conjugadas (7-10-13 serotipos)	Anti-neumococo polisacárida
Agammaglobulinemia	Contraindicada	Indicada	Suspendida	Suspendida
Inmunodeficiencia común variable	Contraindicada	Indicada	Suspendida hasta interconsulta con inmunólogo*	Suspendida hasta interconsulta con inmunólogo*
Sme HIGM	Contraindicada	Indicada	Suspendida hasta interconsulta con inmunólogo	Suspendida hasta interconsulta con inmunólogo
Deficiencia anticuerpos con Ig normales	Suspendida. Parece ser segura	Indicada	Suspendida*	Suspendida*
Deficiencia selectiva anticuerpos	Suspendida. Parece ser segura	Indicada	Suspendida*	Suspendida*

*Indicada para criterio diagnóstico de la inmunodeficiencia.

TABLA 2. Inmunodeficiencias humales sin tratamiento sustitutivo con GGEV

	A. Vacunas del Plan Nacional de Inmunización			
	BCG	OPV (Sabin)*	VHA VHB DPT-Hib IPV (Salk)	Triple viral
DSA	Indicada	IPV (Salk)	Indicada	Indicada
Deficiencia selectiva anticuerpos	Indicada	IPV (Salk)	Indicada	Indicada

OPV: vacuna antipoliomielítica oral, IPV: vacuna antipoliomielítica intramuscular, VHA: vacuna antihepatitis A, VHB: vacuna antihepatitis B, DPT-Hib: vacuna anti-difteria, pertussis, tétanos-*Haemophilus influenzae* de tipo b, anti-Hib: vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b.

* No existen estudios realizados ni comunicaciones de complicaciones por el uso de OPV en pacientes con DSA. El Grupo de Inmunología de SAP no logró definir que exista contraindicación al uso de OPV en DSA, pero considerando la disponibilidad de IPV (Salk), entre otras razones, se sugiere su empleo.

	B. Vacunas especiales en este grupo de pacientes			
	Varicela	Antigripal	Anti-meningococo/ neumococo conjugadas (7-10-13 serotipos)	Anti-neumococo polisacárida
DSA	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada
Deficiencia selectiva anticuerpos	Indicada	Indicada	Indicada	Indicada

bacterianas secundarias, se indica vacunación antigripal anual. En caso de exposición a enfermedades infectocontagiosas, aplicar normas vigentes para inmunocompetentes (ver *Tabla 4*).

3. VACUNAS EN INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS CELULARES Y COMBINADAS

Constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por la alteración cuantitativa o cualitativa del linfocito T, individual o combinada con la afectación de otros componentes del sistema inmunitario. El compromiso inmunológico es variable, por lo cual, son patologías heterogéneas en lo que respecta a las indicaciones y contraindicaciones vaccinales.

Como normas generales, las vacunas inactivadas no están contraindicadas en esta población,

pero se requiere más experiencia acerca de su eficacia, ya que la respuesta puede ser inadecuada, con títulos de anticuerpos posvaccinales ausentes o con valores más bajos y de menor persistencia. Puede ser necesario repetir los esquemas y es conveniente controlar la seroconversión y repetir periódicamente las determinaciones.

El gran problema de las inmunizaciones en esta categoría de pacientes radica en las vacunas a gérmenes vivos, con riesgo de reacciones adversas graves o incluso fatales, en relación al desarrollo de enfermedad por las cepas vaccinales. Sin embargo, la contraindicación de estas vacunas no debe generalizarse, sino que su administración debe evaluarse de acuerdo al grado de afectación de la inmunidad celular.

Los estudios inmunológicos deben caracterizar

TABLA 3. Vacunas especiales en inmunodeficiencias humorales

Vacuna	Seguridad	Eficacia
Virus vivos	No segura en aquellas con compromiso celular asociado. Segura en familiares	Inhabilidad para generar respuesta de anticuerpos
Fiebre amarilla		
Virus inactivados	Teóricamente seguras	
Encefalitis japonesa		
Rabia		
Bacterias vivas	No segura en aquellas con compromiso celular asociado	
Tifoidea oral		
Bacterias inactivadas	Teóricamente seguras	
Cólera		
Tifoidea		

TABLA 4. Vacunas en deficiencias del sistema complemento

	A. Vacunas del Plan Nacional de Inmunización		
	BCG	VHA-VHB DPT-Hib Sabin/Salk Triple viral	Anti-Hib
Deficiencias sistema complemento	Según calendario	Según calendario	Según calendario. Se indica iniciar vacunación sólo si no la recibieron en la infancia

OPV: vacuna antipoliomielítica oral, IPV: vacuna antipoliomielítica intramuscular, VHA: vacuna antihepatitis A, VHB: vacuna anti hepatitis B, DPT-Hib: vacuna anti-difteria, pertusssis, tétanos-*Haemophilus influenzae* de tipo b, anti-Hib: vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b.

	B. Vacunas especiales en este grupo de pacientes		
	Antigripal	Anti-neumococo	Anti-meningococo
Deficiencias sistema complemento	Indicada	Indicada. Vacuna conjugada heptavalente-polisacárida 23 serotipos según edad. Revacunación a los 3-5 años por única vez.	Indicada. Vacuna conjugada cuadrivalente: esquema habitual según edad. Vacuna polisacárida: revacunación cada 3-5 años.*

*No hay claridad con respecto a la necesidad de revacunación cuando se utiliza la vacuna conjugada cuadrivalente, pero es preferible, en aquellos niños que recibieron previamente la vacuna polisacárida cuadrivalente, inmunizar con vacuna conjugada cuadrivalente si transcurrieron 3 años desde que recibieron la vacuna polisacárida.

con precisión el compromiso inmunitario, a fin de poder planear el esquema vaccinal según la patología y más apropiado para el paciente. El objetivo de esta valoración, que debe ser actualizada dentro de los 3 meses previos a la inmunización activa, es establecer de manera correcta los beneficios frente a los posibles riesgos que podría implicar la intervención. Se presentan criterios orientados a la definición de indicaciones y contraindicaciones de las vacunas a gérmenes vivos en pacientes con deficiencia de la inmunidad celular.

Criterios de inmunocompetencia para indicación de vacunas a gérmenes vivos

Se requieren 4/4 criterios. Se asegura el beneficio sin perjuicio al paciente:

1. Recuento de linfocitos T CD3 $\geq$ Pc 5, en números absolutos para la edad.*
2. Recuento de linfocitos T CD4 $\geq$ Pc 5, en números absolutos para la edad.*
3. Respuesta linfocitaria proliferativa a mitógenos (fitohemaglutinina-PHA) mayor a -2 DE.**
4. Buena respuesta posvaccinal a toxoide tetánico u otro antígeno proteico.

Criterios de inmunocompromiso para contraindicación absoluta de vacunas a gérmenes vivos

Se requieren 3/3 criterios. Se asegura el no perjuicio al paciente:

1. Recuento de linfocitos T CD3 menor a Pc 5, en números absolutos para la edad.*
2. Recuento de linfocitos T CD4 menor a Pc 5, en números absolutos para la edad.*
3. Respuesta linfocitaria proliferativa a mitógenos (fitohemaglutinina - PHA) menor a -2 DE.**

Nota: aun en presencia de los tres últimos criterios mencionados, en circunstancias de excepción

y sometido a la determinación del especialista inmunólogo, en aquellos pacientes con compromiso inmunitario celular que mantienen respuestas anticorpóreas posvaccinales frente a toxoide tetánico u otro antígeno proteico, podrían indicarse vacunas a gérmenes vivos, siempre y cuando el beneficio potencial exceda los riesgos estimados.

Entre las situaciones extremas que definen indicación-contraindicación absoluta, se presentarán casos a valorar individualmente por el especialista.

Inmunodeficiencia combinada severa

Las formas graves de las inmunodeficiencias combinadas (IDCG) constituyen un conjunto de síndromes de transmisión genética autosómica recesiva o ligada al sexo que se presentan en los primeros meses de vida y que, de no ser enérgicamente tratados, llevan a la muerte temprana del paciente. Desde un punto de vista práctico, las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) se pueden dividir en formas clásicas o típicas, aquellas que se presentan con linfopenia T marcada, agammaglobulinemia y ausencia de función inmunitaria celular y humoral; y las formas no clásicas o atípicas que comparten con las primeras la deficiencia de función inmunitaria celular y humoral.

Suelen presentarse con infecciones graves por cualquier tipo de microorganismo, incluidos gérmenes oportunistas y agentes vaccinales, como el bacilo de Calmette-Guerin (BCG), en aquellos que hubieren recibido la vacuna.

El trasplante de células hematopoyéticas progenitoras y la terapia génica son las opciones terapéuticas curativas para estos pacientes.

Estos pacientes tienen contraindicación absoluta de recibir vacunas a gérmenes vivos. A partir de la reconstitución inmunitaria postrasplante de células progenitoras hematopoyéticas,

TABLA 5. Valores absolutos normales de recuento linfocitario T CD3+ total y T CD4+ según edad

	2-3 meses	4-8 meses	12-23 meses	2-5 años	7-17 años*	Adulto*
Linfocitos T CD3+	2070-6540	2280-6450	1460-5440	1610-4230	1400-2000	960-2600
Linfocitos T CD4+	1460-5116	1690-4600	1020-3600	900-2860	700-1100	540-1660

El intervalo de confianza dado corresponde a los percentilos 5-95, excepto cuando se indica (*); estos corresponden a los percentilos 25-75.

Adaptado de: Stiehm ER, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic Disorders in Infants and Children 5ª Ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004.

* Ver Tabla 5.

** Según valores de referencia Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan": -2 DE de la media= 45 000 cuentas por minuto.

pueden recibir las vacunas inactivadas del calendario y, además, deben recibir antineumocócica, antihemofílica, antigripal y antimeningocócica, aun así debemos tener en cuenta que pueden ser ineficaces, por lo que debe verificarse la respuesta posvaccinal.

Inmunodeficiencias combinadas no graves

La ataxia telangiectasia, síndromes de DiGeorge y de Wiskott Aldrich serán tratados en el apartado siguiente.

Son enfermedades heterogéneas caracterizadas por alteración, en grado variable, de la inmunidad celular y humoral. En estos pacientes, todas las vacunas inactivadas son seguras, sin embargo la eficacia de esas inmunizaciones podría ser subóptima o nula.

Cuando el tratamiento incluye gammaglobulina endovenosa (GGEV) supletoria se suspenden las vacunas inactivadas incluidas en el Calendario Nacional de Vacunación, con excepción de las vacunas para hepatitis B y antigripal, que podrían ser administradas en beneficio del paciente.

Inmunización en otras inmunodeficiencias primarias bien caracterizadas, con compromiso inmunitario celular o combinado *Ataxia telangiectasia*

Es un trastorno autosómico recesivo incluido dentro de los síndromes de ruptura cromosómica con inestabilidad del genoma. Se caracteriza por neurodegeneración progresiva, inmunodeficiencia, infecciones recurrentes predominantemente del tracto respiratorio, anormalidades cutáneas y alta incidencia de patología oncológica.

El compromiso inmunitario es variable, tanto humoral como celular.

El tratamiento depende del grado de afectación inmunológica. En aquellos casos que lo requieran, se indica GGEV supletoria o profilaxis antibiótica, o ambos.

En estos pacientes, todas las vacunas inactivadas son seguras, pero la eficacia de esas inmunizaciones podría ser subóptima o nula.

Cuando el tratamiento incluye gammaglobulina endovenosa (GGEV) supletoria, se suspenden las vacunas inactivadas incluidas en el Calendario Nacional de Vacunación, con excepción de las vacunas para hepatitis B y antigripal, que podrían ser administradas en beneficio del paciente.

Síndrome de DiGeorge

Este síndrome abarca un grupo heterogéneo de pacientes que pueden presentar grados varia-

bles de dismorfismo facial, cardiopatía congénita, anomalías velopalatinas y de las glándulas paratiroides, con inmunodeficiencia o sin ella.

De asociarse el compromiso inmunológico, éste es predominantemente celular y, en muchos casos, leve y transitorio. En casos más graves, la inmunodeficiencia es combinada (en estos casos debe aplicarse el plan de inmunizaciones indicado para la inmunodeficiencia combinada grave). El tratamiento depende del grado de afectación inmunológica; en aquellos casos que lo requieran consiste fundamentalmente en profilaxis antibiótica.

- Las vacunas inactivadas del Calendario Nacional de Vacunación se indican según corresponda a la edad.
- Está indicada la vacunación antigripal anual, así como la vacunación antineumocócica; se sugiere esquema combinado secuencial (vacuna conjugada heptavalente-polisacárida de 23 serotipos), según edad y vacuna antimeningocócica. La indicación no sólo se basa en el compromiso inmunitario, sino en las comorbilidades asociadas.

Síndrome de Wiskott-Aldrich

El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada por eczema, plaquetopenia con microplaquetas, infecciones recurrentes y riesgo aumentado de autoinmunidad y neoplasias linfoproliferativas. Los agentes patógenos pueden ser bacterianos o virales, con una particular susceptibilidad a infecciones por virus del grupo herpes. El compromiso inmunológico es progresivo, tanto de la inmunidad celular como humoral. El tratamiento curativo es el trasplante de precursores hematopoyéticos.

Todas las vacunas inactivadas son seguras, pero la eficacia de esas inmunizaciones podría ser subóptima.

Como el tratamiento de sostén incluye gammaglobulina endovenosa (GGEV) supletoria, se suspenden las vacunas inactivadas incluidas en el Calendario Nacional de Vacunación, con excepción de las vacunas para hepatitis B y antigripal.

Inmunización en inmunodeficiencias celulares/combinadas

Ver Tabla 6.

Inmunización en otras inmunodeficiencias primarias bien caracterizadas, con compromiso inmunitario celular o combinado

Ver Tablas 7 y 8.

Consideraciones especiales-Manejo de contactos (en inmunodeficiencias primarias humores, celulares y combinadas)

En el caso de exposición a enfermedades infectocontagiosas, los pacientes con compromiso inmunitario humoral, celular/combinado deberán ser considerados susceptibles, salvo evidencia reciente de lo contrario (dosaje de niveles adecuados de anticuerpos).

Ante una exposición a tétanos, rabia, hepatitis A y B debe administrarse tratamiento con gammaglobulina hiperinmunitaria o de *pool* (hepatitis A) según normas. En el caso de sarampión y varicela, si el contacto es dentro de las tres semanas de la aplicación de la gammaglobulina endovenosa, el paciente está

protegido y no requiere manejo de contacto. De lo contrario, debe procederse a aplicar gammaglobulina de *pool* (sarampión) o gammaglobulina hiperinmunitaria o aciclovir por vía oral (varicela), o bien adelantar la dosis suplementaria mensual de gammaglobulina endovenosa. En el caso de exposición a *Haemophilus* deberá realizarse profilaxis antibiótica. Se contraindica la vacuna antivariela a los contactos estrechos de pacientes con inmunodeficiencia combinada grave.

4. VACUNAS EN SÍNDROME DE HIPER IgE

El síndrome de Hiper IgE o síndrome de Job es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por infecciones piógenas recurrentes, particularmente

TABLA 6. Inmunización en inmunodeficiencias celulares/combinada con tratamiento sustitutivo con GGEV

	A. Vacunas del Plan Nacional de Inmunización				
	BCG	OPV (Sabin)	VHB	VHA-Salk DPT-Hib	Triple viral
Inmunodeficiencia combinada grave	Contraindicada	Contraindicada	Suspendida	Suspendida	Contraindicada
Inmunodeficiencias combinadas no graves	Contraindicada	Contraindicada	Indicada	Suspendidas	Contraindicada

OPV: vacuna antipoliomielítica oral, IPV: vacuna antipoliomielítica intramuscular, VHA: vacuna anti-hepatitis A, VHB: vacuna anti-hepatitis B, DPT-Hib: vacuna anti-difteria, pertussis, tétanos-*Haemophilus influenzae* de tipo b, anti-Hib: vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b.

	B. Vacunas especiales en este grupo de pacientes		
	Anti-varicela	Antigripal	Anti-meningococo/ neumococo
Inmunodeficiencia combinada grave	Contraindicada	Suspendida	No indicadas
Inmunodeficiencias combinadas no graves	Contraindicada según compromiso celular	Indicada	Puede ser administrada. Interconsulta con inmunólogo

TABLA 7. Inmunización en otras inmunodeficiencias primarias bien caracterizadas, con compromiso inmunitario celular o combinado con tratamiento sustitutivo con GGEV

	A. Vacunas del Plan Nacional de Inmunización				
	BCG*	OPV (Sabin)	VHB	VHA-Salk DPT-Hib	Triple viral
Ataxia telangiectasia	Contraindicada*	Contraindicada	Indicada	Suspendidas	Contraindicada
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Contraindicada	Contraindicada	Indicada	Suspendidas	Contraindicada

OPV: vacuna antipoliomielítica oral, IPV: vacuna antipoliomielítica intramuscular, VHA: vacuna anti-hepatitis A, VHB: vacuna anti-hepatitis B, DPT-Hib: vacuna anti-difteria, pertussis, tétanos-*Haemophilus influenzae* de tipo b, anti-Hib: vacuna anti-*Haemophilus influenzae* de tipo b.

* Habitualmente estos pacientes reciben BCG al nacimiento, previo al diagnóstico y no se han constatado complicaciones.

	B. Vacunas especiales en este grupo de pacientes		
	Anti-varicela	Antigripal	Anti-meningococo / neumococo
Ataxia telangiectasia	No indicada	Indicada	No indicadas
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Contraindicada	Indicada	No indicadas

estafilocócicas, eczema, dismorfismo facial, alteraciones esqueléticas y dentales. Una característica clínica es la formación de neumatoceles persistentes luego de una neumonía estafilocócica.

Los hallazgos inmunológicos son variables, la IgE suele estar muy elevada y las IgG, IgA e IgM elevadas o normales.

- BCG: contraindicada en los pacientes.

Se debe diferir en hermanos hasta valoración inmunológica, para descartar diagnóstico de síndrome Hiper IgE.

- Recomendamos: antineumocócica, antivariela y antigripal.
- Resto según esquema habitual.

5. VACUNAS EN INMUNODEFICIENCIAS DEL FAGOCITO

Las principales deficiencias fagocitarias comprenden:

- Enfermedad granulomatosa crónica (EGC).
- Deficiencias de moléculas de adhesión.

Enfermedad granulomatosa crónica (EGC)

La EGC es un trastorno hereditario de la actividad bactericida y fungicida de los fagocitos. Los neutrófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos de estos pacientes son incapaces de generar radicales oxígeno con actividad microbicida debido a una disfunción del complejo enzimático NADPH oxidasa, lo que predispone a infecciones recurrentes graves. En la mayoría de los casos, la EGC se here-

da como una enfermedad ligada al cromosoma X; la otra forma de herencia es autosómica recesiva.

Esquema de vacunación

Se contraindican absolutamente vacunas bacterianas vivas:

- BCG
- *Salmonella typhi* Ty21a

Todo el resto de las vacunas virales a gérmenes vivos y vacunas inactivadas son eficaces.

Deficiencias de moléculas de adhesión

Falta de expresión de moléculas de adhesión (proteínas expresadas en superficies celulares). Clínicamente se manifiestan por presentar infecciones sin material purulento en lesiones, retardo en la caída del cordón umbilical y leucocitosis con neutrofilia.

Esquema de vacunación

Se contraindican absolutamente vacunas a gérmenes vivos, tanto bacterianas como virales:

- BCG
- *Salmonella typhi* Ty21a
- Vacunas a virus vivos

Todo el resto de las vacunas inactivadas son probablemente eficaces.

En pacientes con inmunodeficiencia del fagocito (enfermedad granulomatosa crónica o deficiencia de moléculas de adhesión) que son candidatos a TCHP: contraindicada BCG.

TABLA 8. Inmunización en otras inmunodeficiencias primarias bien caracterizadas, con compromiso inmunitario celular o combinado. Sin tratamiento sustitutivo con GGEV

A. Vacunas del Plan Nacional de Inmunización			
	BCG	VHA -VHB DPT-Hib Salk*	Triple viral
Ataxia telangiectasia	Contraindicada	Según calendario	Valorar según compromiso inmunidad celular
Síndrome de DiGeorge	Contraindicada	Según calendario	Valorar según compromiso inmunidad celular
OPV: vacuna antipoliomielítica oral, IPV: vacuna antipoliomielítica intramuscular, VHA: vacuna antihepatitis A, VHB: vacuna anti-hepatitis B, DPT-Hib: vacuna anti-difteria, pertussis, tétanos- <i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b, anti-Hib: vacuna anti- <i>Haemophilus influenzae</i> de tipo b.			
* Sabin (OPV): se suspende su administración, se aplica Salk (IPV).			
B. Vacunas especiales en este grupo de pacientes			
	Anti-varicela	Antigripal	Anti-meningococo / neumococo
Ataxia telangiectasia	Valorar según compromiso inmunidad celular. No hay datos que avalen seguridad y eficacia	Indicada	Indicada. Se sugiere esquema combinado conjugada heptavalente-polisacárida 23 serotipos según edad
Síndrome de DiGeorge	Recomendada. Valorar según compromiso de inmunidad celular.	Indicada	Recomendada. Esquema vacuna conjugada o polisacárida según edad

A pesar de no contar con experiencia evidente al respecto, se sugiere no inmunizar previo al inicio de la inmunosupresión para el TCHP.

Vacunas especiales que deben recibir estos pacientes

- Antimeningocócica conjugada o no conjugada.
- Antineumococo conjugada o no conjugada (o ambas).
- Antigripal.
- Varicela (contraindicada en deficiencias de moléculas de adhesión).

6. VACUNAS EN SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO LIGADO AL X (XLP)

El síndrome linfoproliferativo ligado al X (XLP, por su sigla en inglés) es una inmunodeficiencia primaria (IDP) caracterizada por una inapropiada respuesta inmunitaria a la infección por el virus Epstein-Barr (EVB) y eventualmente a otros virus, lo que genera una proliferación descontrolada de linfocitos B y linfocitos T citotóxicos. Los individuos afectados suelen presentarse principalmente con uno o más de los siguientes cuadros clínicos: mononucleosis infecciosa fulminante (MNI fulminante) (50%), hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia (30%) y linfoma de células B no Hodgkin (20%). El pronóstico es reservado, con una mortalidad elevada (70-80%). El único tratamiento curativo es el TCHP.

Si es candidato a TCHP: contraindicada BCG.

A pesar de no contar con experiencia evidente al respecto, se sugiere no inmunizar previo al inicio de la inmunosupresión para el TCHP.

Los pacientes deben recibir gammaglobulina endovenosa (GGEV) hasta el TCHP. Todas las vacunas inactivadas son seguras, pero la eficacia de esas vacunaciones podría ser subóptima o nula.

El tratamiento con GGEV confiere inmunidad pasiva, con excepción de las vacunas para hepatitis B y antigripal que podrían ser administradas en beneficio del paciente.

7. VACUNAS EN LA LINFOHISTIOCIDIOSIS HEMOFAGOCÍTICA FAMILIAR (LHF)

La LHF, forma hereditaria de la linfocitosis hemofagocítica, es un raro trastorno autosómico recesivo. Esta IDP presenta episodios denominados "fase acelerada", caracterizados por una activación incrementada de linfocitos T y macrófagos, sobreproducción de citoquinas e infiltración linfocítica benigna multiorgánica con fenómenos de hemofagocitosis; clínicamente,

se manifiesta por fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias, coagulopatía y compromiso hepático.

El único tratamiento curativo es el TCHP.

Si es candidato a TCHP: contraindicada BCG.

A pesar de no contar con experiencia evidente al respecto, se sugiere no inmunizar previo al inicio de la inmunosupresión para el TCHP.

Cuando el diagnóstico es posterior a la fase acelerada, el paciente va a iniciar tratamiento inmunosupresor hasta el TCHP y tendrá contraindicación del uso de vacunas a gérmenes vivos.

No hay información que avale la inmunización en este grupo de pacientes, por lo tanto deben recibir tratamiento con GGEV.

8. VACUNAS EN DEFECTOS DE LA VÍA INTERLEUKINA 12-INTERFERÓN GAMMA (IL12- IFN Gamma)

Las deficiencias de la vía IL 12-IFN gamma son inmunodeficiencias genéticas caracterizadas por susceptibilidad a infecciones por micobacterias y otros gérmenes (*Salmonella*).

La vacunación con BCG y *Salmonella typhi* Ty21a está contraindicadas.

El resto del esquema vaccinal puede realizarse según normas nacionales.

En las tres entidades mencionadas en los puntos 6, 7 y 8, las conductas se basan en evidencia concreta o consenso de expertos y no es de esperar que se produzca evidencia de mejor calidad (trabajos controlados) en ninguna de ellas. Los avances podrían basarse en la comprensión de la patogenia de cada una.

La heterogeneidad de las situaciones por encontrar hace que la mayor parte de los casos deban discutirse puntualmente.

9. VACUNAS EN NEUTROPENIAS CONGÉNITAS GRAVES (NCG)

Se denomina así a distintos cuadros clínicos que presentan una alteración cuantitativa de los neutrófilos, con recuentos menores de 500/mm³ desde el nacimiento, razón por la cual los pacientes presentan infecciones piógenas recurrentes.

Tratamiento: administración de G-CSF para mantener el recuento de neutrófilos entre 1000 y 2000/mm³.

Inmunizaciones recomendadas:

- Paciente: esquema de vacunación oficial.
 - Convivientes: esquema de vacunación oficial.
- Este grupo de pacientes se beneficiaría con:
- Antigripal
 - Antivaricela
 - Antineumococo

10. VACUNAS EN EL SÍNDROME DE CHEDIAK-HIGASHI

Clínicamente se caracteriza por presentar hipopigmentación de piel y pelo, albinismo parcial oculocutáneo, fotofobia, disminución de la agudeza visual, nistagmus, diátesis hemorrágica, infecciones piógenas recurrentes, neuropatía periférica progresiva. Durante la evolución y generalmente asociada a algún proceso infeccioso, el 85% de los pacientes suele presentar un fenómeno de alta mortalidad conocido como “fase acelerada”, que se refiere a un síndrome de activación macrófaga.

Tratamiento: trasplante de células hematopoyéticas progenitoras (TCHP).

Inmunizaciones contraindicadas: vacunas vivas atenuadas.

Paciente: si es candidato a TCHP: contraindicada BCG.

A pesar de no contar con experiencia evidente al respecto, se sugiere no inmunizar previo al inicio de la inmunosupresión para el TCHP.

Convivientes: esquema oficial, con IPV.

11. VACUNAS EN EL SÍNDROME DE GRISCELLI DE TIPO 2

El síndrome de Griscelli de tipo 2 (SG2) es una inmunodeficiencia primaria, caracterizada por presentar hipopigmentación, sin evidencias de alteraciones neurológicas (salvo las relacionadas con el desarrollo de una “fase acelerada”) y un importante compromiso inmunológico. Pueden desarrollar síndrome de activación macrófaga.

Tratamiento (SG2): trasplante de células hematopoyéticas progenitoras (TCHP).

Inmunizaciones contraindicadas: vacunas vivas atenuadas.

Paciente: si es candidato a TCHP: contraindicada BCG.

A pesar de no contar con experiencia evidente al respecto, se sugiere no inmunizar previo al inicio de la inmunosupresión para el TCHP.

Convivientes: Esquema oficial, con IPV (en lugar de Sabin). ■

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Inmunodeficiencias primarias humores

- Stiehm E, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic disorders in infants and children. 5ª ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 1999;93:190-7.
- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK, ed. Red Book: 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village; 2003. Págs. 71-72.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunization

of the immunocompromised child. Best Practice Statement; 2002;6-9.

- MMWR, General recommendations on immunizations; 2002. Vol. 51. RR02. Págs. 1-35.
- CDC prevention varicella: update recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1999;48:1-5.
- CDC. Poliomyelitis prevention in the United States: Updated recommendations of the ACIP. *MMWR* 2000;49 (No. RR-5):1-22.
- CDC. Prolonged poliovirus excretion in an immunodeficient person with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *MMWR* 1997;46(28):641-3.
- Halliday E, Winkelstein J, Webster AD. Enteroviral infections in primary immunodeficiency (PID): a survey of morbidity and mortality. *J Infect* 2003;46:1-8.
- Halsey NA, Pinto J, Espinosa-Rosales F, Faure-Fontenla MA, et al. Search for poliovirus carriers among people with primary immune deficiency diseases in the United States, Mexico, Brazil, and the United Kingdom. *Bull World Health Organ* 2004;82(1):3-8.
- Khetsuriani N, Prevots DR, Quick L, Elder ME, et al. Persistence of vaccine-derived polioviruses among immunodeficient persons with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Infect Dis* 2003;188:1845-52.
- Reichenbach J, Rosenzweig S, Doffinger R, Dupuis S, et al. Mycobacterial disease in primary immunodeficiencies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:503-11.

2. Inmunodeficiencias del sistema complemento y

3. Inmunodeficiencias primarias celulares y combinadas

- Azzari C, Gambineri E, Resti M, Morinondo M, et al. Safety and immunogenicity of measles-mumps-rubella vaccine in children with congenital immunodeficiency (DiGeorge syndrome). *Vaccine* 2005;23:1668-1671.
- Bazán V, Nolte F, Lamy P, Del Valle H, et al. Vacunas en huéspedes especiales. *Rev Hosp Niños B Aires* 2005;47(214):278-288.
- The Pink Book. Epidemiology and prevention of vaccine preventable diseases. 10ª Edition. The National Immunization Program. Center for Disease Control and Prevention; 2007.
- Moylett E, Wasan A, Noroski L, Shearer W. Live viral vaccines in patients with partial DiGeorge syndrome: clinical experience and cellular immunity. *Clin Immunol* 2004;112:106-112.
- Pérez E, Boksaczanin A, Mc Donald D, Zackai E, Sullivan K. Safety of live viral vaccines in patients with chromosome 22q11.2 deletion syndrome. *Pediatrics* 2003;112:e325-e327.
- Plotkin S, Orenstein W. Vaccines. 3ª Ed. Filadelfia: WB Saunders Company; 1999.
- Pohl K, Farley J, Jan J, Junker A. Ataxia telangiectasia in a child with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J Pediatr* 1992;121:405-7.
- Stiehm ER, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic disorders in infants and children. 5ª Ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004.
- Sullivan K. Live viral vaccines in patients with DiGeorge syndrome. *Clin Immunol* 2004;113:3.

4. Síndrome de Hiper IgE

- Stiehm ER, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic disorders in infants and children. 5ª Ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004.

5. Enfermedad granulomatosa crónica y déficit de moléculas de adhesión

- Stiehm ER, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic disorders in infants and children. 5ª Ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004.
- Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 1999;93:190-7.

- American Academy of Pediatrics. En: Pickering LK, ed. Red Book: 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village; 2003. Págs. 71-72.
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunization of the immunocompromised child. Best Practice Statement 2002. Págs. 6-9.
- Bazán V, Nolte F, Lamy P, Del Valle H, et al. Vacunas en huéspedes especiales. *Rev Hosp Niños B Aires* 2005;47(214): 278-288.

6. Síndrome linfoproliferativo ligado al X

- Ochs HD, Nelson D, Stiehm R. Other well-defined immunodeficiency syndromes. En: Stiehm R, Ochs HD, Wilkenstein JA. Immunologic disorders in infants and children, 5th ed. Filadelfia: Elsevier Company; Part II Chapter 17; 2004. Págs. 516-520.
- Sullivan JL. The abnormal gene in X-linked lymphoproliferative syndrome. *Curr Opin Immunol* 1999;11(4):431-4.
- Morra M, Howie D, Simarro Grande M, Sayos J, et al. X-Linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency. *Ann Rev Immunol* 2001;19:657-682.
- Coffey AJ, Brooksbank RA, Brandau O, et al. Host response to EBV infection in X-linked lymphoproliferative disease results from mutations in an SH2-domain encoding gene. *Nat Genet* 1998;20(2):129-135.
- Morra M, Silander O, Calpe S, Choi M, et al. Alterations of the X-linked lymphoproliferative disease gene SH2D1A in common variable immunodeficiency syndrome. *Blood* 2001;98(5):1321-1325.
- Morra M, Simarro-Grande M, Martin M, Chen AS, et al. Characterization of SH2D1A missense mutations identified in X-linked lymphoproliferative disease patients. *J Biol Chem* 2001;276:36809-36816.
- Latour S, Veillette A. The SAP family of adaptors in immune regulation. *Semin Immunol* 2004;16(6):409-419.
- Latour S, Veillette A. Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 2003; 192:212-224.

7. Linfohistiocitosis hemofagocítica

- Stiehm ER, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic disorders in infants and children. 5^a Ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004.
- Ochs HD, Nelson D, Stiehm R. Other well-defined immunodeficiency syndromes. En: Stiehm R, Ochs HD, Wilkenstein JA. Immunologic disorders in infants and children, 5th ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004.
- Janka G, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematology* 2004;124:4-14.
- Janka G, Uzur Stadt. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematology* 2005. (1) Págs. 82-87.

8. Defectos de la vía IL12- IFN

- Ochs HD, Smith E, Puck J. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. New York: Oxford University Press; 1999.
- Notarangelo L, Casanova JL, Fisher A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases, an update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3):667-687.
- Stiehm ER, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic disorders in infants and children. 5^a Ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004.

9. Neutropenias congénitas

10. Síndrome de Chediak-Higashi

11. Síndrome de Griscelli

- Ochs HD, Smith CI, Puck J. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. New York: Oxford University Press; 1999.
- Notarangelo L, Casanova JL, Fisher A, Puck J, et al. Primary immunodeficiency diseases, an update. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114(3):667-687.
- Stiehm ER, Ochs H, Winkelstein J. Immunologic disorders in infants and children. 5^a Ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004.
- Lawrence T, Casanova J. Autosomal-dominant primary immunodeficiencies. *Curr Op Hematol* 2005;12:22-30.