

Recomendaciones para la inmunización de pacientes con errores innatos de la inmunidad

Recommendations about immunizations in patients with inborn errors of immunity

María N. Tahuil¹, Carolina Bouso¹, Agustina Llarens¹, Luciano Urdinez¹, Andrea Gómez Raccio¹, Daniela Di Giovanni¹, Lucía Spossito¹, Miguel Galicchio¹, Diana Liberatore¹, Víctor C. Skrie¹, Julio C. Orellana¹, Elma Nievas¹, Lucía Tarquini¹, Lorena Regairaz¹, Jesica Triguy¹, Sonia Peña¹, María C. Ballester¹, Danila Labonia², Guadalupe Pérez³, Ana L. Tolin¹, Mariana Villa¹, Diana Cabanillas¹

RESUMEN

Los errores innatos de la inmunidad (EII) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias que afectan el número y/o la función de los distintos componentes del sistema inmune, lo que predispone a un incremento de la tasa y gravedad de infecciones, enfermedades autoinmunes, manifestaciones alérgicas, autoinflamación y malignidad.

En estos pacientes, la inmunización con vacunas inactivadas es generalmente segura, pero puede no ser efectiva en determinados grupos de EII, sin generar el efecto protector deseado. La aplicación de vacunas vivas atenuadas (virales y bacterianas) puede llevar al desarrollo de enfermedad asociada a la inmunización, con elevada morbimortalidad, por lo que amerita previamente consultar al especialista.

El presente informe resume las conclusiones del Grupo de Trabajo de Inmunología de la Sociedad Argentina de Pediatría respecto a la vacunación en pacientes con EII y sus convivientes, en pacientes bajo inmunosupresión farmacológica y en receptores de trasplante de células precursoras hematopoyéticas.

Palabras clave: vacunación; síndromes de inmunodeficiencia; receptores de trasplantes.

ABSTRACT

Inborn errors of immunity (IEI) are a heterogeneous group of hereditary disorders that affect in number and/or function different components of the immune system, resulting in an increased risk and severity of infections, autoimmune diseases, allergic manifestations, autoinflammation and malignancy.

Inactivated vaccines are generally safe in these patients, but may be ineffective in some cases, due to difference in immunogenicity. However, live viral and bacterial vaccines may lead to disease, with high morbidity and mortality, so it is essential a previous immunological work-out.

In this document, the Pediatric Immunology Work Group of the Sociedad Argentina de Pediatría summarizes recommendations about immunizations in patients with IEI, their household contacts, as well as in patients under immunosuppressive treatment and hematopoietic stem cell transplant recipients.

Keywords: vaccination; immunologic deficiency syndromes; transplant recipients.

doi: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10308>

Cómo citar: Tahuil MN, Bouso C, Llarens A, Urdinez L, Gómez Raccio A, Di Giovanni D, et al. Recomendaciones para la inmunización de pacientes con errores innatos de la inmunidad. *Arch Argent Pediatr.* 2024;e202310308. Primero en Internet 29-AGO-2024.

¹ Grupo de Trabajo de Inmunología, Sociedad Argentina de Pediatría, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ² Servicio de Trasplante de Médula Ósea, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ³ Servicio de Epidemiología e Infectología, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia para María N. Tahuil: nataliatahuil@gmail.com

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 23-12-2023

Aceptado: 5-7-2024



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Los errores innatos de la inmunidad (EII) constituyen un grupo de trastornos genéticos que afectan el número y/o la función de componentes del sistema inmune.

Su prevalencia es de 1:5000-10 000 nacimientos. Comprenden defectos de la inmunidad adaptativa, innata, inmunodeficiencias con fenotipos característicos, trastornos desregulatorios, síndromes autoinflamatorios, defectos del fagocito, del complemento y fenocopias.¹

La inmunización en estos pacientes requiere una evaluación precisa de la relación riesgo-beneficio para garantizar la mayor protección y prevenir eventos adversos.

Las vacunas inactivadas son seguras y pueden ser efectivas en estos pacientes; por otro lado, las vacunas vivas atenuadas (VVA) pueden no ser protectoras o generar enfermedad asociada a la inmunización, lo que conlleva una alta morbimortalidad.²

Con el objetivo de actualizar las recomendaciones de inmunización en pacientes con EII, el Grupo de Trabajo de Inmunología actualizó el consenso sobre la indicación de vacunas en estos pacientes, incluyendo además pacientes bajo tratamiento inmunosupresor, trasplantados y convivientes.

CONSIDERACIONES GENERALES RESPECTO A INMUNIZACIONES EN PACIENTES CON ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD

1. En la actualidad, existen más de 485 genes asociados a EII, con diferentes grados de compromiso inmunitario, lo que dificulta establecer recomendaciones universales con respecto a la inmunización.¹
2. La seguridad y la eficacia de las vacunas dependerán de la naturaleza y el grado de inmunosupresión. Al identificar el EII y la gravedad del compromiso inmunológico, se evaluará la inmunización sobre la base del beneficio o el riesgo que esto implique.²
3. Las mejores vacunas son aquellas que estimulan el desarrollo de plasmocitos de larga vida con producción de anticuerpos de alta afinidad y células B de memoria.²
4. En los últimos años, han surgido nuevas plataformas de vacunas (basadas en ácidos nucleicos, vectores virales o nanopartículas), utilizadas para desarrollar vacunas contra COVID-19 y otras enfermedades emergentes.³
5. En pacientes con EII con terapia de

reemplazo con inmunoglobulina (TRIg), independientemente del diagnóstico genético, se suspende el esquema nacional de inmunizaciones, ya que no hay evidencia de que la vacunación tenga algún efecto beneficioso en estas circunstancias, con excepción de la vacuna contra la hepatitis B (VHB), antigripal anual y esquema completo de COVID-19. Las vacunas detalladas en el punto 6 podrían ser beneficiosas en algunos de estos pacientes; se requiere consulta con especialista en inmunología.^{4,5}

6. En pacientes con EII que no reciban TRIg, se recomiendan esquemas completos de vacunas del calendario nacional. Se deben analizar, de acuerdo al tipo de EII, las indicaciones de las vacunas vivas atenuadas (VVA) y las vacunas especiales detalladas en la *Tabla 1*.^{6,7}
7. Vacuna recombinante basada en el DENV-2 (QDENGAR[®]) y fiebre amarilla (FA): por tratarse de VVA están contraindicadas en inmunodeficiencias con compromiso celular profundo, mientras que en el resto de los EII se requiere consultar al especialista.^{8,9}
8. Con la llegada de nuevas vacunas, como contra el virus respiratorio sincitial (VRS) y la antineumocócica conjugada (PCV20), se requerirá una evaluación permanente tanto de sus indicaciones como del beneficio en pacientes con EII.

INMUNODEFICIENCIAS QUE AFECTAN LA INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL

Las inmunodeficiencias combinadas comprenden un subgrupo heterogéneo de EII que afectan en número y/o funcionalidad a los linfocitos T y B. De acuerdo al defecto genético, el compromiso de estos componentes puede variar en su gravedad. A su vez, los pacientes pueden o no tener manifestaciones sindrómicas extraimmunológicas. Para su manejo, podríamos categorizarlas en 2 grupos:

1. Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG): es el EII más grave. Si bien se han descrito varios genes que pueden dar este fenotipo, todas comparten la ausencia (cuantitativa y/o cualitativa) de linfocitos T. Los pacientes son susceptibles a infecciones por cualquier patógeno (bacterias, virus, hongos, parásitos, micobacterias), por lo que una infección en ellos representa un gran riesgo. El tratamiento consiste en prevención de infecciones (TRIg, quimioprofilaxis) hasta el trasplante de células

progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Recomendaciones:

- Contraindicación absoluta de VVA, dado que pueden generar enfermedad por el agente vacunal.¹⁰
- En caso de recibir BCG, iniciar quimioprofilaxis con isoniazida y rifampicina hasta la reconstitución inmunológica pos-TCPH. Es imprescindible descartar infección diseminada.¹¹
- El uso de vacunas inactivadas no está recomendado por la falta de respuesta. Esto representa una excepción al tratamiento de los pacientes con TRIg.¹¹

2. Inmunodeficiencias combinadas no graves e inmunodeficiencias combinadas sindrómicas: se incluyen aquí un grupo de patologías y síndromes muy diferentes entre sí; detallarlos escapa a los objetivos de este consenso. Todos presentan compromiso de linfocitos T y B menos profundo que la IDCG.

Recomendaciones:

- Contraindicación absoluta de VVA hasta la evaluación por un especialista en inmunología. En la *Tabla 2*, se resumen los criterios utilizados para establecer la inmunocompetencia del paciente con el fin de poder recibir estas vacunas.¹²
- Pueden usarse vacunas inactivadas, aunque su efectividad es variable.
- Se ha establecido con especial énfasis la recomendación de vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) cuadrivalente o nonavalente (según disponibilidad) para las siguientes entidades: deficiencias de DOCK8, STK4, NEMO, CD40, CD40L, síndrome de Wiskott-Aldrich, ataxia-telangiectasia, síndrome de Netherton y linfopenia CD4 idiopática.¹³
- En caso de requerir TRIg, ver el punto 5 de "Consideraciones generales".

DEFICIENCIAS PREDOMINANTEMENTE DE ANTICUERPOS

Estos trastornos afectan principalmente al linfocito B, con compromiso de la síntesis y/o el funcionamiento de las inmunoglobulinas. Las manifestaciones clínicas más comunes son las infecciones bacterianas recurrentes.

De acuerdo a la necesidad de TRIg, se pueden clasificar en 2 grupos:

1. Deficiencias predominantemente de anticuerpos con TRIg: incluyen agammaglobulinemia, inmunodeficiencia común variable (IDCV)

y síndrome de hiper-IgM. Si bien las VVA están contraindicadas, debido a la situación epidemiológica relacionada con la tuberculosis en nuestro país, la indicación de BCG quedará a criterio del especialista.^{6,14,15} El resto de las recomendaciones se detallan en el punto 5 de "Consideraciones generales".

2. Deficiencias predominantemente de anticuerpos sin TRIg: incluyen déficit selectivo de IgA (DSA), déficit específico de anticuerpos, déficit de subclases de IgG e hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia. En estos casos está contraindicada la vacuna oral contra la poliomielitis (OPV).^{14,15} Existen datos limitados respecto al uso de vacunas mucosas atenuadas (rotavirus, Ty21a) en DSA. Se recomienda consultar al especialista.¹⁴ Las vacunas inactivadas son seguras y deben administrarse según el calendario de vacunación vigente, aunque la efectividad es variable. En algunos casos, se indica realizar controles serológicos para evaluar la respuesta posvacunal, a fin de documentar títulos protectores y evaluar refuerzos.¹⁶ Las vacunas especiales recomendadas se detallan en la *Tabla 1*.

ENFERMEDADES CON DESREGULACIÓN INMUNE

Los EII con desregulación incluyen 4 subgrupos:¹

1. Linfocitosis hemofagocítica familiar (fHLH), con o sin hipopigmentación.
2. Defectos con susceptibilidad al virus Epstein-Barr (VEB), incluidas deficiencias de SAP y XIAP, que se comportan como inmunodeficiencias combinadas con predisposición a linfocitosis hemofagocítica (HLH).¹⁷
3. Síndromes con autoinmunidad con/sin linfoproliferación.
 - 3.a. Síndrome linfoproliferativo autoinmune (ALPS): asocian defecto funcional del linfocito B con riesgo de infecciones bacterianas invasivas (*Streptococcus pneumoniae*). Una minoría presenta hipogammaglobulinemia y linfopenia T CD4.^{18,19}
 - 3.b. Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (APS-1), también denominado APECED (por las siglas en inglés de *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*): presentan riesgo de atrofia esplénica en un 10-20 %.²⁰

4. Enfermedades con desregulación y colitis: los pacientes afectados, además del compromiso inmune innato, agregan el conferido por la inmunosupresión, tratamiento necesario en la mayoría de los casos. Por lo tanto, la indicación de cualquier vacuna requiere consultar al especialista.^{21,22}

Recomendaciones:

- Para los pacientes con TRIg, se aplican las recomendaciones del punto 5 de "Consideraciones generales". Las vacunas inactivadas son seguras, pero no siempre efectivas. Los grupos con predisposición a infecciones y/o asplenia se beneficiarían con vacunas especiales delineadas en la *Tabla 1* y en el apartado "Asplenia". Las VVA están contraindicadas en todos los defectos que predisponen a HLH, ya que pueden actuar como gatillo de esta.²³ En los restantes defectos, se requiere consultar al especialista.

DEFECTOS CONGÉNITOS DEL FAGOCITO (EN NÚMERO O FUNCIÓN)

Comprenden 4 grupos:¹

1. Neutropenias congénitas: los pacientes con neutropenias leves y moderadas (recuento absoluto de neutrófilos -RAN- $>500/\text{mm}^3$) no presentan mayor riesgo de efectos adversos a ninguna vacuna. En las neutropenias graves (RAN $<500/\text{mm}^3$), pueden administrarse todas las vacunas inactivadas. La aplicación de VVA requiere consultar al especialista.^{15,24}
2. Defectos de motilidad (defectos de moléculas de adhesión: LAD): grupo de patologías con falla en la expresión de moléculas de adhesión leucocitaria, que impide el normal funcionamiento de los neutrófilos. Presentan infecciones graves sin formación de pus, retardo en la caída del cordón umbilical y leucocitosis con neutrofilia. Tienen contraindicación absoluta de VVA y pueden recibir todas las vacunas inactivadas.^{15,25}
- 3 y 4. Defectos del estallido respiratorio (enfermedad granulomatosa crónica: EGC); otros defectos no linfoides (deficiencia de GATA2 y proteinosis alveolar pulmonar): la EGC es un trastorno de la actividad microbicida de los fagocitos, que predispone a infecciones recurrentes bacterianas y fúngicas graves. Tanto los pacientes con EGC como los que poseen defectos no linfoides pueden recibir todas las vacunas inactivadas. Están

contraindicadas las VVA bacterianas (BCG y Ty21). Para indicar VVA virales, se requiere consulta al especialista.^{15,24}

DEFECTOS EN LA INMUNIDAD INTRÍNSECA E INNATA

Comprenden 5 grupos de entidades con características muy diferentes. Las vacunas inactivadas son seguras, pero no siempre efectivas. Para los pacientes con TRIg, aplican las recomendaciones del punto 5 de "Consideraciones generales".

1. Susceptibilidad mendeliana a micobacterias: defectos genéticos que alteran la producción o respuesta al interferón gamma (IFN- γ), con susceptibilidad a micobacterias ambientales y a enfermedad localizada y/o diseminada por BCG. Los pacientes tienen contraindicadas las VVA bacterianas: BCG, Ty21a. Para indicar VVA virales, se requiere consulta al especialista.²⁶⁻²⁸
2. Enfermedades con predisposición a VPH: se incluye epidermodisplasia verruciforme (EV) condición con susceptibilidad a beta-VPH (VPH 5-8) y WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y mielocatexis), inmunodeficiencia combinada que cursa con infecciones recurrentes, neutropenia, linfopenia y susceptibilidad a infecciones recalcitrantes por VPH. Para indicar VVA virales, se requiere consulta al especialista. Se recomienda esquema completo de vacuna VPH tetravalente o nonavalente, según disponibilidad, a partir de los 9 años.³²⁻³⁹
3. Enfermedad con predisposición a infecciones virales graves: enfermedades con afectación de la respuesta celular a IFN tipo I y III (IFN- α/β e IFN- λ), que predisponen a infecciones graves por *Herpesviridae*, *Influenza* y SARS-CoV-2, así como reacciones potencialmente mortales a VVA virales. Están contraindicadas todas las VVA. Se recomienda especialmente aplicar esquema completo de vacuna antigripal y COVID-19.³³⁻³⁶
4. Enfermedad con predisposición a infecciones bacterianas invasivas: afectan la señalización de los receptores tipo Toll y receptores de IL-1 (deficiencia de IRAK-4, MyD88), que predispone a infecciones graves por bacterias, especialmente *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *N. meningitidis*, *H. influenzae*. Para indicar VVA, se requiere consulta al especialista. Se recomienda especialmente

esquema combinado de vacunas antineumocócica y antimeningocócica delineadas en la *Tabla 1*.³⁷

5. Enfermedad con predisposición a candidiasis mucocutánea crónica: grupo de defectos genéticos en la señalización de la IL-17 que predisponen a infecciones persistentes y recurrentes en piel y mucosas por *Candida spp*. Para indicar VVA, se requiere consulta al especialista.³⁸

ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS

Grupo heterogéneo de EII, caracterizados por inflamación sistémica estéril o desencadenadas por gatillos particulares según la causa genética, que se presentan mayoritariamente en etapas tempranas de la vida.³⁹ Se caracterizan por fiebre recurrente, asociada a elevación de reactantes de fase aguda y afectación cutánea, articular, intestinal y/o neurológica en grado variable; pueden tener intervalos asintomáticos.⁴⁰

Se clasifican según la vía involucrada en la fisiopatología de la enfermedad. Las causadas por alteraciones en el inflamasoma se caracterizan por aumento en la producción de IL-1 (fiebre mediterránea familiar, deficiencia de mevalonato cinasa: MKD, criopirinopatías). Otras son ocasionadas por desregulación en la vía de los IFN tipo I o alteración en la vía NFκB.^{39,41,42} Los tratamientos se orientan según la vía afectada;

los inhibidores de IL-1 e inhibidores de JAK son los más utilizados.

La vacunación es fundamental para evitar infecciones secundarias al tratamiento y a la patología en sí misma, considerando que en algunos casos la respuesta de anticuerpos podría ser defectuosa.^{43,44}

Se recomienda completar esquema con vacunas inactivadas (ver el punto 6 de "Consideraciones generales"), idealmente previo al inicio del tratamiento inmunomodulador y en períodos de estabilidad clínica.^{45,46} Para indicar VVA, se requiere consulta al especialista. En MKD la inmunización puede gatillar crisis, pero no está contraindicada.⁴⁰

DEFICIENCIAS DE COMPLEMENTO. ASPLENIA

Se han descrito deficiencias genéticas en todos los componentes del sistema complemento. La clínica varía desde la predisposición a infecciones por gérmenes capsulados hasta autoinmunidad y angioedema. En estos pacientes, y en aquellos con asplenia congénita, la aplicación de VVA y vacunas inactivadas puede realizarse sin contraindicaciones. Se recomienda la aplicación de vacunas especiales (*Tabla 1*), para proteger principalmente contra el neumococo, meningococo y *Haemophilus influenzae b*.

TABLA 1. Vacunas recomendadas en pacientes con errores innatos de la inmunidad que no reciban terapia de reemplazo con inmunoglobulina

Vacunas especiales	Recomendación
Antigripal	2 dosis en mayores de 6 meses, refuerzo anual.
COVID-19	Esquema primario, más dosis adicional. Periodicidad del refuerzo, cada 6 o 12 meses según indicación del inmunólogo.
VPH *	3 dosis (0, 2 y 6 meses) entre 11 y 26 años.
RZV	Mayores de 18 años con EII, en tratamiento inmunosupresor o en lista de trasplante. 2 dosis con intervalo de 1 mes.
4C-MenB	Menores de 2 años: 3 dosis con intervalo de 1 mes. Mayores de 2 años: 2 dosis con intervalo de 1 mes.
Vacunas antineumocócicas	Pacientes con esquema completo VCN13: VPN23 a partir de los 2 años, intervalo mínimo de 2 meses posteriores a la última VCN13. Pacientes sin vacunas antineumocócicas: VCN13 (una dosis) y con un intervalo mínimo de 8 semanas, VPN23 (una dosis). Refuerzo de VPN23 a los 5 años.

VPH: vacuna cuadrivalente o nonavalente recombinante contra el virus del papiloma humano.

*Considerar iniciar a los 9 años cuando existan condiciones de base o factores que los hagan más vulnerables adquirir la infección por VPH.

RZV: Vacuna herpes zóster inactivada recombinante.

4C-MenB: vacuna antimeningocócica recombinante multicomponente del grupo B.

VCN13: vacuna conjugada 13 valente.

VPN23: vacuna polisacárida 23 valente.

La disfunción esplénica (drepanocitosis), deficiencias de complemento (C3, C5-C9, properdina, factor D o factor H) y tratamientos con eculizumab u otros inhibidores del complemento tendrán la misma consideración.^{47,48}

En pacientes con indicación de esplenectomía, se recomienda completar esquemas para gérmenes capsulados al menos 2 semanas previas a la cirugía o iniciarlos luego de 2 semanas.^{47,48}

VACUNACIÓN EN PACIENTES BAJO TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR

Las personas bajo tratamiento inmunosupresor (TIS) tienen un riesgo elevado de infecciones, por lo que no se deben retrasar los esquemas de vacunación. Si urge iniciar el TIS, no posponer por vacunación, pero realizar la prueba de PPD y evaluación de infecciones virales crónicas antes de iniciarlo. El estado de inmunosupresión puede alterar la reacción a la PPD y las respuestas serológicas.⁴⁹

Existen múltiples TIS utilizados en niños y adultos, principalmente con enfermedades autoinmunes. La mayoría alteran el funcionamiento de los linfocitos T. Por otro lado, el rituximab (anti-CD20) elimina transitoriamente los linfocitos B circulantes, pero no los plasmocitos de vida media larga, por lo que limita la formación de nuevos anticuerpos, pero no los preformados. Bajo este tratamiento, existe riesgo de hipogammaglobulinemia transitoria o permanente.

Las VVA están contraindicadas. Las vacunas inactivadas son seguras, pero pueden ser menos efectivas. En la *Tabla 3*, se resumen indicaciones,

contraindicaciones y momento ideal para la inmunización en pacientes con TIS.⁵⁰⁻⁵¹

VACUNACIÓN EN PACIENTES CON ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD QUE HAYAN RECIBIDO UN TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

El TCPH es el tratamiento curativo para un número creciente de EII. Los receptores de un TCPH tienen un riesgo aumentado de infecciones. La mayoría de los pacientes pierden la inmunidad humoral adquirida luego del TCPH. Por este motivo, se recomienda revacunarlos luego de un determinado período pos-TCPH, dependiendo del tipo de vacuna y la condición del huésped.^{52,53}

Independientemente de la edad y de las vacunas recibidas antes del TCPH, se recomienda reiniciar esquema de vacunación. Las dosis y los tiempos de aplicación de cada vacuna se detallan en la *Tabla 4*.

Las vacunas inactivadas son seguras y pueden aplicarse desde los 6 meses pos-TCPH; las VVA están contraindicadas los dos primeros años pos-TCPH y requieren consulta al especialista.

VACUNACIÓN DE CONVIVIENTES DE PACIENTES CON ERRORES INNATOS DE LA INMUNIDAD Y TRASPLANTE DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOYÉTICAS

La vacunación de convivientes de pacientes con EII permite disminuir el riesgo de infecciones graves, por lo que se debe indagar y asegurar el esquema completo de inmunización.

TABLA 2. Criterios para la definición de indicaciones y contraindicaciones de vacunas vivas atenuadas en pacientes con deficiencia celular

Para indicar vacunas vivas atenuadas (VVA), se requiere cumplir 4 criterios:

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

La contraindicación absoluta de VVA requiere cumplir 3 criterios*:

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

* Aun en presencia de los tres criterios, excepcionalmente y por consejo de inmunólogo, en pacientes con compromiso inmunitario celular que mantienen respuestas anticorpóreas posvacunales frente a toxoide tetánico u otro antígeno proteico, podrían indicarse VVA, siempre que el beneficio potencial exceda los riesgos estimados.

Pc5: percentilo 5; DE: desviación estándar.

TABLA 3. Vacunas en pacientes bajo terapia inmunosupresora (TIS)

Tratamiento inmunosupresor/biológico (TIS)	Momento ideal para aplicación de vacunas	Aplicación de vacunas inactivadas durante TIS	Aplicación de vacunas atenuadas durante TIS	Aplicación de vacunas atenuadas al finalizar TIS
Corticoides altas dosis *		Sí (puede haber falla de respuesta).		1 a 3 meses posteriores a la suspensión.
Azatioprina				
Metotrexate		Se sugiere suspender durante 2 semanas posvacuna.		1 a 3 meses posteriores a la suspensión.
Tacrolimus, sirolimus, micofenolato, ciclofosfamida, ciclosporina, anti-TNF alfa, IgG-CTLA4 (abatacept), anti-IL6 (tocilizumab).	2-4 semanas previas al inicio del tratamiento inmunosupresor o biológico.	Sí (puede haber falla de respuesta).	CONTRAINDICADA	3 meses posteriores a la suspensión.
Rituximab (anti-CD20)		5 meses después de última dosis y 1 mes previo a la próxima. Antigripal debe aplicarse en período invernal.		12 meses posteriores a la suspensión.

* Niños >0,5 mg/kg/día durante 14 días; adultos >2 mg/kg/día o más de 20 mg/día de prednisona o equivalentes.

TABLA 4. Vacunas en pacientes que recibieron trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH)

	Tiempo pos-TCPH									
	6 m	7 m	8 m	12 m	13 m	14 m	18 m	20 m	24 m	26 m
Influenza (1)	1 ^o									
DPT (2)				1. ^a	2. ^a	3. ^a	refuerzo			
H. influenzae b (3)				1. ^a	2. ^a	3. ^a	refuerzo			
IPV (4)				1. ^a	2. ^a	3. ^a	refuerzo			
Hepatitis B (5)				1. ^a	2. ^a		3. ^a			
Hepatitis A (6)				1. ^a			2. ^a			
VCN13 (7)	1. ^a	2. ^a	3. ^a				4. ^a si EICH cr			
VPN23 (>2 años) (7)										1. ^a
A,C Y,W135 (8)				1. ^a		2. ^a		3. ^a		
4C-MenB (8)				1. ^a		2. ^a				
HPV (≥ 9 años) (9)				1. ^a		2. ^a	3. ^a			
COVID-19 (10)	1. ^a	2. ^a	3. ^a							
SRP (11)									1. ^a	2. ^a
VVZ (11)									1. ^a	2. ^a

EICH cr: enfermedad injerto contra huésped crónica.

(1) Vacuna antigripal: dosis única al inicio de la temporada, anual y de por vida. En menores de 9 años y mayores con EICH grave o linfopenia, se aplicará segunda dosis al mes, el primer año que la reciban.

(2) Vacuna contra la difteria, el tétanos y la tosferina: 3 dosis con intervalo de 1 mes, iniciando a los 6-12 meses pos-TCPH.

(3) Haemophilus influenzae b: 3 dosis con intervalo de 1 mes, iniciando a los 6-12 meses pos-TCPH; refuerzo a los 18 meses.

(4) Vacuna contra la poliomielitis: 3 dosis entre los 6-12 meses pos-TCPH con un intervalo de 1-2 meses; refuerzo a los 18-24 meses.

(5) Hepatitis B: 3 dosis entre los 6-12 meses pos-TCPH; intervalo de 0-1-6 meses.

(6) Hepatitis A: 2 dosis separadas por 6 meses, a partir de los 6-12 meses pos-TCPH.

(7) Vacunas antineumocócicas: VCN13: 3 dosis a partir de los 6 meses pos-TCPH, con intervalo mínimo de 1 mes interdosis.

En pacientes con EICH, se recomienda dar 4 dosis de VCN13 (6-7-8-18 meses pos-TCPH). VPN23: (mínimo 2 meses posteriores a la última VCN13) una dosis a los 24 meses pos-TCPH.

(8) Vacuna antimeningocócica: ACYW 3 dosis a partir de los 12 meses. 4C-MenB: 2 dosis a partir de los 12 meses pos-TCPH.

(9) Virus del papiloma humano: 3 dosis luego de 12 meses pos-TCPH, a partir de los 9 años de edad.

(10) Vacunas contra COVID-19: esquema primario de 3 dosis a partir de los 6 meses con intervalo de 1 mes, luego refuerzos cada 6 meses.

(11) Vacunas a virus vivo: triple viral (SRP) y varicela (VVZ): las VVA están contraindicadas durante los primeros 2 años pos-TCPH. Se recomienda aplicar solo a huéspedes seronegativos para estas enfermedades, a partir de los 24 meses pos-TCPH, en aquellos con reconstitución inmune constatada, que no tengan EICH y sin tratamiento inmunosupresor en últimos 3 meses, así como 8-11 meses de la última TRlg. Esta indicación requiere consulta con el especialista. Para ambas vacunas, se recomiendan 2 dosis con intervalo mínimo de 4-8 semanas.

Los niños y adultos convivientes pueden recibir todas las vacunas del calendario nacional, incluso las VVA.

Requieren particular atención las siguientes vacunas:

1. Antipoliomielítica: Argentina solo aplica IPV, que no representa riesgo para los inmunocomprometidos.⁵⁴
2. Rotavirus: extremar las medidas para evitar la transmisión fecal-oral durante los 30 días posvacunación.⁵⁵
3. Antigripal: los inmunocomprometidos presentan mayor riesgo de internación y muerte por infección por influenza.⁵⁶ Se recomienda la vacuna antigripal anual a contactos cercanos.⁵⁷
4. Vacuna COVID-19: para disminuir la transmisión intrafamiliar, todo mayor de 6 meses debe contar con el esquema primario, más una dosis adicional en los inmunocomprometidos y mayores de 50 años que hayan recibido esquema primario con vacuna inactivada (Sinopharm). Se recomienda continuar con sucesivas dosis de refuerzo según lineamientos del Ministerio de Salud.
5. Virus de la varicela-zóster: deben vacunarse convivientes que no hayan padecido varicela y con IgG negativa. Ante la aparición de vesículas (exantema posvacunal), separar al paciente con EII del conviviente vacunado.⁵⁸
6. Sarampión-rubeola-papera: la circulación de sarampión en la región y las bajas coberturas de vacunación aumentan el riesgo de reintroducción del virus. Todos los mayores de 5 años, y personas nacidas después de 1965, deben acreditar 2 dosis de SRP o IgG positiva. Los nacidos antes de 1965 no necesitan vacunarse.⁵⁹
7. Situaciones especiales: los pacientes deben consultar precozmente luego del contacto con personas enfermas. Las estrategias de profilaxis posexposición, como la gammaglobulina, permiten disminuir el riesgo de enfermedad o de formas graves de infección.⁶⁰ ■

REFERENCIAS

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473-507.
2. Martire B, Azzari C, Badolato R, Canessa C, Cirillo E, Gallo V, et al. Vaccination in immunocompromised host: Recommendations of Italian Primary Immunodeficiency Network Centers (IPINET). *Vaccine.* 2018;36(24):3541-54.
3. Blakney AK, Ip S, Geall AJ. An Update on Self-Amplifying mRNA Vaccine Development. *Vaccines (Basel).* 2021;9(2):97.
4. Milito C, Soccodato V, Collalti G, Lanciarotta A, Bertozzi I, Rattazzi M, et al. Vaccination in PADs. *Vaccines (Basel).* 2021;9(6):626.
5. Cahn F, Barcán L, Bonvehí P, Nacinovich F, Vázquez H, Mónaco A, et al. Documento de posición sobre vacunación COVID-19 en pacientes inmunosuprimidos en todas las etapas de la vida. *ASEI.* 2024;32(114).
6. Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P. General Best Practice Guidelines for Immunization. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>
7. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Vaccination of immune compromised children-an overview for physicians. *Eur J Pediatr.* 2021;180(7):2035-47.
8. Comité Nacional de Infectología. Sociedad Argentina de Pediatría. Dengue. Diciembre 2023. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_dengue-sap-2023_1702306860.pdf
9. Argentina. Ministerio de Salud. El Ministerio de Salud refuerza las recomendaciones vigentes de vacunación contra fiebre amarilla para personas que viajan y para equipos de salud. Julio 2023. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gov.ar/sites/default/files/2023-07/Recomendaciones%20vigentes%20de%20vacunaci%C3%B3n%20contra%20fiebre%20amarilla%20para%20personas%20que%20viajan%20y%20para%20equipos%20de%20salud.pdf>
10. Gothe F, Howarth S, Duncan CJ, Hambleton S. Monogenic susceptibility to live viral vaccines. *Curr Opin Immunol.* 2021;72:167-75.
11. Papadopoulou-Alataki E, Hassan A, Davies EG. Prevention of infection in children and adolescents with primary immunodeficiency disorders. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2012;30(4):249-58.
12. Comité Nacional de Infectología, Sociedad Argentina de Pediatría. Actualización sobre vacunas: recomendaciones de 2018. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117 Supl 2:S37-119.
13. Bonilla FA. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):474-81.
14. Government of Canada. Immunization of immunocompromised persons: Canadian Immunization Guide. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>
15. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation, Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Ballas Z, Ballou M, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):961-6.
16. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. Vaccination of immune compromised children-an overview for physicians. *Eur J Pediatr.* 2021;180(7):2035-47.
17. Tangye SG. Genetic susceptibility to EBV infection: insights from inborn errors of immunity. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):885-901.
18. Oksenhendler E, Spaan AN, Neven B, Stolzenberg MC, Fusaro M, Casanova JL, et al. Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome Presenting with Invasive *Streptococcus pneumoniae* Infection. *J Clin Immunol.* 2020;40(3):543-6.
19. Lisco A, Wong CS, Price S, Ye P, Niemela J, Anderson M, et al. Paradoxical CD4 lymphopenia in autoimmune

- lymphoproliferative syndrome (ALPS). *Front Immunol.* 2019;10:1193.
20. Oikonomou V, Break TJ, Gaffen SL, Moutsopoulos NM, Lionakis MS. Infections in the monogenic autoimmune syndrome APECED. *Curr Opin Immunol.* 2021;72:286-97.
 21. Elkadri AA, Muise A. Inflammatory bowel disease in primary immunodeficiencies. In Segal B (ed). *Management of Infections in the Immunocompromised Host.* Cham: Springer; 2018:167-81.
 22. Sharifinejad N, Zaki-Dizaji M, Sepahvandi R, Fayyaz F, Vilela MM, ElGhazali G, et al. The clinical, molecular, and therapeutic features of patients with IL10/IL10R deficiency: A systematic review. *Clin Exp Immunol.* 2022;208(3):281-91.
 23. Marsh RA, Haddad E. How i treat primary haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol.* 2018;182(2):185-99.
 24. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3):309-18.
 25. Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine.* 2014;32(30):3725-31.
 26. Fekrvand S, Yazdani R, Olbrich P, Gennery A, Rosenzweig SD, Condino-Neto A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Vaccine-Derived Complications: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(4):1371-86.
 27. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):993-1000.
 28. Sohani M, Habibi S, Delavari S, Shahkarami S, Yazdani R, Shirmast P, et al. Evaluation of patients with primary immunodeficiency associated with Bacille Calmette-Guerin (BCG)-vaccine-derived complications. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):729-37.
 29. Gay J, Johnson N, Kavuru V, Phillips M. Utility of the Human Papillomavirus Vaccination in Management of HPV-associated Cutaneous Lesions. *Skin Therapy Lett.* 2021;26(2):6-8.
 30. Geier CB, Ellison M, Cruz R, Pawar S, Leiss-Piller A, Zmajkovicova K, et al. Disease Progression of WHIM Syndrome in an International Cohort of 66 Pediatric and Adult Patients. *J Clin Immunol.* 2022;42(8):1748-65.
 31. Zampella J, Cohen B. Consideration of underlying immunodeficiency in refractory or recalcitrant warts: A review of the literature. *Skin Health Dis.* 2022;2(1):e98.
 32. Handisurya A, Schellenbacher C, Reininger B, Koszik F, Vyhnanek P, Heitger A, et al. A quadrivalent HPV vaccine induces humoral and cellular immune responses in WHIM immunodeficiency syndrome. *Vaccine.* 2010;28(30):4837-41.
 33. Le Voyer T, Sakata S, Tsumura M, Khan T, Esteve-Sole A, Al-Saud B, et al. Genetic, Immunological, and Clinical Features of 32 Patients with Autosomal Recessive STAT1 Deficiency. *J Immunol.* 2021;207(1):133-52.
 34. Abolhassani H, Landegren N, Bastard P, Materna M, Modaresi M, Du L, et al. Inherited IFNAR1 Deficiency in a Child with Both Critical COVID-19 Pneumonia and Multisystem Inflammatory Syndrome. *J Clin Immunol.* 2022;42(3):471-83.
 35. Zhang Q. Human genetics of life-threatening influenza pneumonitis. *Hum Genet.* 2020;139(6-7):941-8.
 36. Pöyhönen L, Bustamante J, Casanova JL, Jouanguy E, Zhang Q. Life-Threatening Infections Due to Live-Attenuated Vaccines: Early Manifestations of Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol.* 2019;39(4):376-90.
 37. Karananou P, Alataki A, Papadopoulou-Alataki E. Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase 4 Deficiency in a Greek Teenager. *Case Reports Immunol.* 2020;2020:8846827.
 38. Baghdad B, Benhsaien I, El Fatoiki FZ, Migaud M, Puel A, Chiheb S, et al. Candidose cutanéomuqueuse chronique avec mutation gain-de-fonction du gène STAT1 associée a des infections herpétiques et a mycobactérie. *Ann Dermatol Venereol.* 2020;147(1):41-5.
 39. Montealegre Sanchez GA, Almeida de Jesus AA, Goldbach-Mansky R. Monogenic Autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger sensing and cytokine dysregulation. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39(4):701-34.
 40. Massaro M, Caldarelli M, Franza L, Candelli M, Gasbarrini A, Gambassi G, et al. Current evidence on vaccinations in pediatric and adult patients with systemic autoinflammatory diseases. *Vaccines (Basel).* 2023;11(1):151.
 41. De Jesus A, Hou Y, Brooks S, Malle L, Biancotto A, Huang Y, et al. Distinct interferon signatures and cytokine patterns define additional systemic autoinflammatory diseases. *J Clin Invest.* 2020;130(4):1669-82.
 42. Savic S, Caseley EA, McDermott MF. Moving towards a systems-based classification of innate immune-mediated diseases. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):222-37.
 43. Rollet-Cohen V, Mirete J, Dingulu G, Hofer F, Hofer M, Woerner A, et al. Suboptimal vaccination coverage of recommended vaccines among French children with recurrent autoinflammatory fever syndromes: a study from the Juvenile Inflammatory Rheumatism cohort. *Clin Rheumatol.* 2021;40(7):2855-64.
 44. Friedman M, Curtis J, Winthrop K. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1255-65.
 45. Ostrov B, Amsterdam D. Interplay of Anti-Viral Vaccines with Biologic Agents and Immunomodulators in Individuals with Autoimmune and Autoinflammatory Diseases. *Immunol Invest.* 2021;50(7):833-56.
 46. Jansen M, Rondaan C, Legger G, Minden K, Uziel Y, Toplak N, et al. Efficacy, Immunogenicity and Safety of Vaccination in Pediatric Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (pedAIIRD): A Systematic Literature Review for the 2021 Update of the EULAR/PRES Recommendations. *Front Pediatr.* 2022;10:910026.
 47. Kanhutu K, Jones P, Cheng AC, Grannell L, Best E, Spelman D. Spleen Australia guidelines for the prevention of sepsis in patients with asplenia and hyposplenism in Australia and New Zealand. *Intern Med J.* 2017;47(8):848-55.
 48. España. Dirección General de Salud Pública y Adicciones. Vacunación de pacientes con asplenia anatómica o funcional o en aquellos que van a sufrir esplenectomía. [Consulta: 1 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/300464-Esplenectomizados.pdf>
 49. van Sleen Y, van der Geest KSM, Huckriede ALW, van Baarle D, Brouwer E. Effect of DMARDs on the immunogenicity of vaccines. *Nat Rev Rheumatol.* 2023;19(9):560-75.
 50. Engel ER, Walter JE. Rituximab and eculizumab when treating nonmalignant hematologic disorders: Infection risk, immunization recommendations, and antimicrobial prophylaxis needs. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020;20(1):312-8.
 51. Calvet X, Carpio D, Rodríguez-Lago I, García-Vicuña R, Barreiro de Acosta M, Juanola X, et al. Riesgo de infección asociado a los inhibidores de las quinasas Janus (JAK) y las terapias biológicas en enfermedad inflamatoria intestinal y artritis reumatoide. Estrategias de prevención. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(8):587-98.
 52. Ifversen M, Meisel R, Sedlacek P, Kalwak K, Sisinni L, Hutt D, et al. Supportive Care During Pediatric Hematopoietic

- Stem Cell Transplantation: Prevention of Infections. A Report from Workshops on Supportive Care of the Paediatric Diseases Working Party (PDWP) of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Front Pediatr.* 2021;9:705179.
53. Conrad A, Alcazer V, Valour F, Ader F; Lyon HEMINF Study Group. Vaccination post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: what is feasible? *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(4):299-309.
 54. Organización Panamericana de la Salud. Chau Polio, gracias Sabin. Desde el 1 de junio, nuevo esquema de vacunación contra la poliomielitis en Argentina. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://argentina.campusvirtualsp.org/chau-polio-gracias-sabin-desde-el-1-de-junio-nuevo-esquema-de-vacunacion-contra-la-poliomielitis-en>
 55. American Academy of Pediatrics. Rotavirus. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31st ed. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018:700-5.
 56. Sociedad Argentina de Infectología. Comisión de Vacunas. Recomendaciones sobre vacunas: Actualización 2019. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/item/797-recomendaciones-sobre-vacunas-actualizacion-2019
 57. Argentina. Ministerio de Salud. Guía rápida vacunación antigripal 2023. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2023-02/Guia_Vacunacion_Antigripal_2023.pdf
 58. Argentina. Ministerio de Salud. Lineamientos Técnicos: introducción de la segunda dosis de vacuna contra varicela al Calendario Nacional de Inmunizaciones. 2021. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-introduccion-de-la-segunda-dosis-de-la-vacuna-contra-varicela>
 59. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica: Sarampión, 8 de febrero 2023. [Consulta: 5 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/alerta-epidemiologica-sarampion-8-febrero-2023>
 60. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Vaccine-Specific Recommendations. [Consulta: 18 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/index.html>