

Vacunación en niños con enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y receptores de trasplantes

M. Campins Martí*, F.A. Moraga-Llop**

*Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universidad Autónoma de Barcelona.

**Pediatra. Vicepresidente primero de la Asociación Española de Vacunología. Barcelona



Resumen

Los niños y adolescentes con enfermedades crónicas, los inmunodeprimidos y aquellos sometidos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órgano sólido tienen un mayor riesgo de infecciones, por lo que se deben adaptar sus calendarios de vacunación, añadiendo aquellas inmunizaciones indicadas por su patología de base.

Las vacunas inactivadas, los toxoides y las vacunas de polisacáridos no plantean problemas de seguridad en estos pacientes, y la vacunación antineumocócica y antigripal están especialmente recomendadas. Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas en todas las situaciones de inmunosupresión, se deben administrar antes de las 4 semanas previas al inicio de la inmunosupresión o esperar 1-3 meses después de finalizar el tratamiento.

El calendario vacunal de los pacientes con asplenia anatómica o funcional incluye: vacunaciones frente al neumococo con pauta secuencial (VNC13 + VNP23), *Haemophilus influenzae* tipo b, meningocócicas B y tetravalente ACWY conjugada, y antigripal.

Los pacientes que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos deben reiniciar el calendario vacunal completo después del trasplante. La vacunación frente al neumococo y la gripe puede realizarse a los 3 meses después del trasplante, el resto de vacunas inactivadas a partir de los 6 meses, y las vacunas atenuadas hasta los 24 meses del trasplante.

La vacunación precoz pre-trasplante de órgano sólido es fundamental para garantizar una adecuada respuesta inmune.

Palabras clave: Vacunación; Inmunosupresión; Trasplante progenitores hematopoyéticos; Trasplante órgano sólido; Pediatría.

Key words: Vaccination; Immunosuppression; Haemopoietic stem cell transplant; Solid organ transplant; Children.

Abstract

Children with chronic diseases, the immunosuppressed, and those who undergo a haemopoietic stem cell or solid organ transplant are at higher risk of infections, so their vaccination schedules should be adapted by adding those immunizations indicated by their underlying pathology.

Inactivated vaccines, toxoids, and polysaccharide vaccines do not pose safety concerns in these patients. Pneumococcal and influenza vaccination are especially recommended. Live vaccines are contraindicated in all immunosuppression conditions, they should be administered before 4 weeks prior to the start of immunosuppression or waiting 1-3 months after the end of the treatment.

The immunization schedule for patients with anatomical or functional asplenia includes vaccines against pneumococcus with a sequential schedule (PCV13 + PNCV23), Haemophilus influenzae type b, meningococcal B and tetravalent ACWY conjugated, and influenza. Patients who have received a HSCT should restart the full vaccination schedule after transplantation. Vaccination against pneumococcus and influenza can be done 3 months after transplantation, the rest of the inactivated vaccines from 6 months and the attenuated vaccines up to 24 months after transplantation.

Early solid organ transplantation vaccination is essential to guarantee a better immune response.

Introducción

En los últimos años, se ha producido un importante aumento de la supervivencia de los niños y adolescentes con enfermedades crónicas y trastornos de la inmunidad, y de los sometidos a trasplantes de progenitores hematopoyéticos y de órgano sólido, que se asocia a un incremento de la susceptibilidad a las infecciones, muchas de ellas prevenibles por vacunas. Este hecho obliga a una adaptación de los calendarios de inmunizaciones sistemáticas a estos pacientes, que deben incluir no solo las vacunas recomendadas por edad, sino también aquellas indicadas por su enfermedad de base.

Algunas patologías o situaciones médicas pueden incrementar el riesgo de sufrir enfermedades inmunoprevenibles, por lo que los niños que las padecen, deben vacunarse de forma prioritaria. Además, estos pacientes pueden requerir vacunas adicionales a las administradas de forma sistemática a la población general, o puede ser necesaria la administración de un número de dosis mayor para mantener la protección a largo plazo.

No obstante, a pesar de que, en general, esta estrategia preventiva es aceptada de manera unánime por los comités nacionales e internacionales de expertos, las coberturas vacunales en niños con

enfermedades de base o pertenecientes a grupos de riesgo son bajas.

En este capítulo, se presenta una actualización de las recomendaciones de vacunación de los niños con: enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos o de órgano sólido.

Vacunación de los pacientes con enfermedades crónicas

Los niños con enfermedades crónicas son susceptibles a algunas enfermedades inmunoprevenibles, tanto por su propia enfermedad de base, la peor evolución que pueden tener ante una infección o

CONSEJO INTERTERRITORIAL DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD										
VACUNACIÓN ESPECÍFICA EN MENORES Y ADOLESCENTES (<18 AÑOS) CON CONDICIONES DE RIESGO										
Calendario recomendado año 2020										
VACUNACIÓN	CONDICIÓN DE RIESGO									
	Embarazo	Inmunodepresión (excepto VIH)	Infección por VIH		Asplenia, deficiencias complemento y tratamiento con eculizumab	Enfermedad renal crónica avanzada y hemodiálisis	Enfermedad cardiovascular y respiratoria crónicas	Enfermedad hepática crónica	Fistula de LCR. Implante coclear	Prematuros*
			<15% o n° CD4 <200/μl	≥15% o n° CD4 ≥200/μl						
Difteria, tétanos, tosferina	dTpa ^(a)	DTPa, dTpa o Td si susceptible o vacunación incompleta ^(b)								
Haemophilus influenzae b			Hib	Hib						
Sarampión, rubéola, parotiditis	Contraindicada			TV si susceptible ^(c)						
Hepatitis B			HB ^(d)		HB ^(e)		HB			
Hepatitis A			HA				HA			
Enfermedad meningocócica			MenACWY	MenACWY, MenB						
Varicela	Contraindicada			VVZ si susceptible ^(f)						
Virus del Papiloma Humano			VPV ^(g)							
Enfermedad neumocócica		VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNC13+VNP23	VNP23	VNP23 ^(h)	VNC13+VNP23		
Rotavirus									Rotavirus ⁽ⁱ⁾	
Gripe	gripe	gripe anual								gripe anual ^(j)

^(a) Se administrará la vacuna dTpa en cada embarazo, entre las semanas 27-36.
^(b) Vacunar si susceptible o vacunación incompleta.
^(c) Personas que no se hayan vacunado con anterioridad. Pauta con 2 dosis.
^(d) En caso de no responder a primera pauta de vacunación, se administrará vacuna tipo adulto (pauta 0, 1, 6 meses).
^(e) Se utilizará vacuna de alta carga antigénica (20μg/0,5 ml) o específica para diálisis y prediálisis (si ≥15 años) en personas no vacunadas con anterioridad. Revisión serológica y revacunación cuando sea necesario.
^(f) Vacunar si no antecedentes de infección ni vacunación previa.
^(g) Tanto hombres como mujeres (3 dosis).
^(h) VNC13+VNP23 si cirrosis hepática.
⁽ⁱ⁾ Lactantes nacidos entre la semanas 25-27 (según vacuna utilizada) y 32 de gestación, clínicamente estables y sin contraindicaciones. Vacunación según edad cronológica y siguiendo pautas autorizadas para cada vacuna.
^(j) En prematuros de menos de 32 semanas de gestación, vacuna inactivada de gripe anual entre los 6 y los 24 meses de edad. Administrar 2 dosis 0,5 ml la primera vez que se vacune, con intervalo mínimo de 4 semanas. Vacunaciones posteriores, 1 dosis.
 * Resto de vacunación en prematuros se realizará según la edad cronológica siguiendo calendario de vacunación.

Recomendación específica por patología o condición
 Contraindicada
 Recomendación general
 No recomendada

Figura 1. Calendario vacunal en niños y adolescentes con condiciones de riesgo. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. 2020.

Tabla I. Vacunas indicadas en pacientes con asplenia anatómica o funcional

Vacuna	Edad	Pauta	Dosis de recuerdo
Neumocócica (VNC13 y VNP23)	2-23 meses	- VNC13 (4 dosis: pauta 3 + 1 en <6 meses) y 1 dosis VNP23 a partir de los 2 años	VNP23 (5 años desde dosis anterior)
	2-6 años	- Pauta secuencial VNC13 + VNP23 (2 dosis VNC13 con un intervalo de 8 semanas y 1 dosis VNP23)	
	>6 años	- Pauta secuencial VNC13 + VNP23 (1 dosis con un intervalo mínimo de 8 semanas)	
Meningocócica conjugada ACWY	2-11 meses	- 2 dosis con un intervalo de 8 semanas y una dosis a los 12-15 meses	A los 3 años en niños <7 años A los 5 años en niños >7 años
	12-23 meses	- 2 dosis con un intervalo de 8 semanas	
	≥2 años		
Meningocócica B	2-5 meses	- 3 dosis con un intervalo de 4 semanas	A los 12-15 meses
	6-11 meses	- 2 dosis con un intervalo de 8 semanas	Al 2.º año de vida
	12-23 meses	- 2 dosis con un intervalo de 8 semanas	A los 12-23 meses de la serie primaria
	2-10 años	- 2 dosis con un intervalo de 8 semanas	No establecido
	>10 años	- 2 dosis con un intervalo de 4 semanas	
<i>H. influenzae</i> tipo b	<5 años	- Pauta según calendario sistemático	
	≥5 años	- 1 dosis	
Gripe	≥6 meses	- 1 dosis anual	

incluso los tratamientos que reciben y, por lo tanto, puede ser necesaria la readaptación de los programas de vacunación a las características del niño.

En los niños con enfermedades crónicas, son prioritarias las vacunas antineumocócica y antigripal.

El riesgo de padecer una infección neumocócica invasora es 2 veces mayor en niños con enfermedades crónicas que en niños sanos, y el riesgo de complicaciones de la gripe es de 2 a 4 veces superior, por lo que la vacunación antineumocócica y antigripal están especialmente recomendadas en estos pacientes^(1,2).

En general, no existe ninguna contraindicación de vacunación en estos grupos de riesgo, por lo que deben recibir las vacunas sistemáticas recomendadas, además de las específicas según la patología. En la figura 1, se muestra el calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud de 2020 para niños y adolescentes con diferentes enfermedades de base⁽³⁾.

Es también importante asegurar la vacunación en los convivientes y cuida-

res de los pacientes crónicos, en especial, frente a: sarampión, varicela y gripe⁽⁴⁾.

Vacunación de pacientes con asplenia anatómica o funcional

Las personas con asplenia anatómica o funcional son más susceptibles a padecer infecciones bacterianas graves por microorganismos encapsulados y con una alta letalidad.

El bazo desempeña un papel importante en la defensa del huésped frente a la infección, al actuar como filtro de bacterias circulantes y de parásitos intracelulares, y facilitar la fagocitosis de bacterias capsuladas mediante su opsonización.

Las vacunas: antineumocócica (pauta secuencial), antimeningocócicas B y tetravalente conjugada, y frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, deben estar incluidas en el calendario para los pacientes con asplenia.

Las personas con asplenia anatómica o funcional son más susceptibles

a padecer infecciones bacterianas graves, de letalidad elevada^(5,6). *Streptococcus pneumoniae* sigue siendo el agente causal más frecuente de sepsis y de meningitis en los pacientes con asplenia anatómica o funcional, a pesar de la disponibilidad de vacunas efectivas para la prevención de las formas invasoras de esta infección y de la profilaxis antibiótica sistemática. Entre el 50 y el 90% de los episodios de sepsis fulminante están ocasionados por este microorganismo y su letalidad es superior al 50%⁽⁷⁾. Por el contrario, el riesgo de sepsis y de meningitis por *H. influenzae* tipo b (6-8% del total) ha disminuido considerablemente en muchos países, gracias a la inmunización sistemática y a la reducción secundaria de la circulación de este microorganismo en la población. La frecuencia de infección por *Neisseria meningitidis* de alta gravedad no supera el 3-4%.

El riesgo de infección probablemente persiste durante toda la vida, y se estima una frecuencia de alrededor del 5%. La mayoría de las infecciones ocurren en los primeros 2 años después de la esplenectomía y, hasta un tercio, se manifiestan en los 5 años siguientes, aunque se

han descrito casos de sepsis fulminante hasta 20 años después^(8,9). Este riesgo es mayor en los pacientes con enfermedades de base hematológicas o inmunitarias que, en los casos secundarios a traumatismos, con cifras de incidencia según los diferentes estudios de 0,7 a 4 casos por 1.000 pacientes-año en los primeros, y de 0,3 a 2,7 por 1.000 pacientes-año en los segundos. En los pacientes con drepanocitosis, el riesgo es mayor y de aparición muy precoz (a partir de los 3 meses de vida); la incidencia de sepsis oscila entre 1,6 y 9,7 por 100 personas-año, dependiendo de la edad (5,8-8 en niños menores de 5 años, 1,1 en los de 5 a 9 años y 0,6 en los mayores de 10 años)^(10,11).

En general, la asplenia *per se* no contraindica la administración de ninguna vacuna, tanto inactivada como atenuada. La reactogenicidad vacunal es comparable a la observada en personas sanas. Las vacunas indicadas en estos pacientes y las pautas de administración se muestran en la tabla I.

El momento más adecuado para la vacunación, en función del tipo de asplenia, es el siguiente⁽⁷⁾:

- Esplenectomía programada: se recomienda vacunar como mínimo 2 semanas antes de la cirugía. Si no se dispone de este tiempo, se procederá a la vacunación en cualquier momento antes de la cirugía.
- Esplenectomía urgente: se recomienda vacunar preferiblemente dentro de los 14 días de la intervención y siempre antes del alta hospitalaria.
- Esplenectomía o asplenia funcional en pacientes inmunodeprimidos: siempre que sea posible, se vacunará antes del inicio del tratamiento inmunosupresor. Si la vacunación se realiza durante el periodo en que el paciente está en tratamiento inmunosupresor, quimioterapia o radioterapia, se deberá revacunar a partir de 3 meses de finalizado el tratamiento.

Vacunación de pacientes inmunodeprimidos

Las vacunas inactivadas, los toxoides y las vacunas de polisacáridos (conjugadas o de polisacáridos planos) se pueden administrar a los pacientes inmunodeprimidos.

Al considerar la inmunización del paciente inmunodeprimido, deben tenerse en cuenta dos aspectos fundamentales:

1. La tolerabilidad y la seguridad de las vacunas.
2. La inmunogenicidad vacunal o respuesta inmunitaria inducida por las vacunas.

Las vacunas inactivadas, los toxoides y las vacunas de polisacáridos (conjugadas o de polisacáridos planos) no plantean problemas de seguridad en el paciente inmunodeprimido, por lo que pueden administrarse siguiendo las mismas recomendaciones que en los niños sanos^(7,12-14). Sin embargo, como su efectividad puede ser más baja, se recomienda, siempre que sea posible, determinar la concentración de anticuerpos alcanzados tras la vacunación y complementar la inmunización con otras estrategias, como la vacunación de convivientes y del personal sanitario que atiende a estos pacientes. Siempre que sea factible, se recomienda administrar estas vacunas lo antes posible tras el diagnóstico de la enfermedad, y a poder ser como mínimo 2 semanas antes del inicio de la inmunosupresión. Si se administran durante el tratamiento inmunosupresor, habrá que revacunar al finalizarlo.

Las vacunas antigripal y antineumocócica (pauta secuencial VNC13 + VNP23, con un intervalo mínimo de 8 semanas) están especialmente indicadas (Fig. 1).

Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas, en general, en las situaciones de inmunodepresión.

Las vacunas vivas atenuadas, tanto víricas como bacterianas, están contraindicadas en estos pacientes, ya que plantean problemas de seguridad por dos motivos:

1. La persistencia del agente vacunal en el organismo.
2. La posibilidad de que el microorganismo vacunal se comporte como patógeno en el paciente inmunodeprimido.

Las vacunas atenuadas deben administrarse como norma general 1 mes antes del inicio del tratamiento inmunosupresor o esperar 1-3 meses tras su finalización^(7,12-15).

Niños que reciben fármacos inmunosupresores

Según el tipo de tratamiento inmunosupresor y su duración, las recomendaciones son las siguientes:

- **Corticoides:** se consideran inmunosupresoras: dosis ≥ 2 mg/kg/día de prednisona o equivalentes, o dosis totales >20 mg/día en niños con peso >10 kg, si la duración del tratamiento es superior a 2 semanas. En estos casos, están contraindicadas las vacunas atenuadas durante el tratamiento y hasta 1 mes de su finalización a estas dosis. Los tratamientos cortos (<2 semanas), las dosis más bajas, el tratamiento sustitutivo a dosis fisiológicas y los tratamientos tópicos, intraarticulares o en aerosol, no contraindican la administración de vacunas atenuadas.
- **Otros fármacos inmunosupresores y agentes biológicos:** están contraindicadas las vacunas atenuadas, independientemente del agente inmunosupresor y de las dosis administradas. Hay que vacunar 4 semanas antes de iniciar el tratamiento o esperar hasta transcurridos 3 meses de su finalización. El intervalo debe ser de, al menos, 6 meses en caso de terapia con anticuerpos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral (etanercept, adalimumab, certolizumab pegolino, infliximab) o con anticuerpos contra las interleucinas (ustekinumab), y hasta de 12 meses para los anticuerpos contra los receptores de los linfocitos B (rituximab) (Tabla II).

Los pacientes que reciben: metotrexato a dosis $\leq 0,4$ mg/kg/semana, azatioprina a dosis ≤ 3 mg/kg/día o 6-mercaptopurina a dosis $\leq 1,5$ mg/kg/día, tienen una inmunosupresión de bajo nivel; por lo que, en estos casos, no están contraindicadas las vacunas atenuadas.

Los convivientes de los niños inmunodeprimidos deben vacunarse de la gripe y se debe asegurar que son inmunes frente a la varicela y el sarampión. Hay que tener precauciones especiales con la vacuna frente al rotavirus en lactantes que conviven con niños inmunodeprimidos, y extremar las medidas higiénicas durante 7-10 días posteriores a la vacunación.

Tabla II. Intervalos para la administración de vacunas atenuadas en pacientes en tratamiento con agentes biológicos

Agente biológico		Tiempo desde final tratamiento hasta vacunación	Tiempo desde vacunación hasta inicio tratamiento
Antagonistas TNF-α	Etanercept	12 semanas	4 semanas
	Adalimumab	12 semanas	4 semanas
	Golimumab	12 semanas	4 semanas
	Certolizumab	12 semanas	4 semanas
	Infliximab	12 semanas	4 semanas
Inhibidores unión CD28 a CD80/CD86	Abatacept	12 semanas	4 semanas
Bloqueadores receptores IL-6	Tocilizumab	12 semanas	4 semanas
Anti-IL12/23	Ustekinumab	15 semanas	4 semanas
Anti-IL-1	Anakinra	12 semanas	4 semanas
	Canakinumab	12 semanas	4 semanas
Anti-CD20	Rituximab	12 meses	4 semanas
Anti-BLyS	Belimumab	12 semanas	4 semanas
Anti-CD52	Alemtuzumab	12 meses	6 semanas

Adaptada de⁽⁷⁾: Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.

Niños con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Las vacunas: antigripal, antineumocócica (pauta secuencial) y frente al VPH, están indicadas en el paciente con infección por el VIH.

Un grupo de riesgo especial son los niños con infección por el VIH. Además de las vacunas indicadas en el calendario de vacunación sistemático, en estos pacientes se recomienda: vacuna antigripal, antineumocócica (pauta secuencial VNC13 y VNP23) y vacuna frente al virus del papiloma humano noavalente (en ambos sexos y siempre en pauta de 3 dosis)^(7,13,14). Además, las personas con VIH presentan mayor riesgo de enfermedad meningocócica invasiva, por lo que se recomienda la vacuna conjugada tetravalente (Men ACWY) en lugar de la monovalente MenC, a los 2, 4, 12 meses y 12 años⁽¹⁶⁾. La vacuna triple vírica y la de la varicela pueden adminis-

trarse con seguridad en pacientes clínicamente estables y sin inmunosupresión grave (linfocitos CD4 >15%).

Niños con inmunodeficiencias primarias

La vacuna de la varicela está contraindicada en pacientes con defectos de la inmunidad celular, pero puede administrarse con seguridad en aquellos afectos de trastornos de la inmunidad humoral.

Las inmunodeficiencias primarias pueden clasificarse en diferentes grupos según la gravedad del defecto del sistema inmunitario y sus características en relación con las vacunaciones^(7,13,14,17-19).

Inmunodeficiencias graves

- Inmunodeficiencia severa combinada y otras inmunodeficiencias combinadas.
- Síndrome de DiGeorge*.
- Síndrome de Wiskott Aldrich*.
- Ataxia telangiectasia*.

- Deficiencia de la adhesión de los leucocitos.
- Síndrome de hiper-IgM (deficiencia ligada a CD40).
- Candidiasis mucocutánea crónica (síndrome APECED [*Autoimmune Poly-Endocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy*]).
- Síndrome de hiper-IgE (síndrome de Job)*.
- Linfocitosis eritrofagocítica familiar.
- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X.
- Inmunodeficiencia común variable*.

**El grado de inmunodeficiencia puede ser variable, por lo que las recomendaciones vacunales no son las mismas en todos los casos.*

En general, las vacunas atenuadas están contraindicadas, excepto en los casos más leves, en los que la administración de la vacuna triple vírica no se ha asociado a problemas de seguridad importantes. La vacuna de la varicela está contraindicada en personas con defectos de la inmunidad celular, pero puede administrarse con seguridad en aquellos afectos de trastornos de la inmunidad humoral (hipogammaglobulinemia, etc.); no obstante, hay que tener en cuenta que estas personas pueden estar en tratamiento con inmunoglobulinas y su efectividad puede ser menor.

Algunos autores cuestionan la inmunización activa en estos pacientes, en especial, en los que reciben tratamiento con inmunoglobulinas, por su interferencia con la inmunogenicidad y la efectividad vacunales. Sin embargo, la mayoría de las vacunas inducen inmunidad humoral y celular, por lo que están indicadas incluso en pacientes con alteraciones importantes de la producción de anticuerpos.

Inmunodeficiencias moderadas

- Déficit de IgA o déficit de subclases de IgG.
- Defecto de producción de anticuerpos con vacunas específicas.

En estos casos, no se han descrito reacciones adversas graves tras la administración de vacunas atenuadas; por lo

que, en general, no están contraindicadas. No obstante, se recomienda una cuidadosa valoración del estado inmunario del paciente antes de la vacunación. Las vacunas antineumocócica y antigripal están especialmente indicadas en estos casos.

Inmunodeficiencias inespecíficas

- Neutropenia crónica.
- Enfermedad granulomatosa crónica.
- Defectos del complemento.
- Otros defectos de la opsonización.

En estos pacientes, no existe ninguna contraindicación vacunal, incluso para las vacunas atenuadas, excepto en aquellos con enfermedad granulomatosa crónica, que no pueden recibir la vacuna BCG por el riesgo de BCG-itis diseminada. Se recomienda la administración de las vacunas: antineumocócica y antigripal, así como de las antimeningocócicas (B y tetravalente conjugada ACWY) y frente a *Haemophilus influenzae* tipo b, en los pacientes con defectos del complemento (incluye niños en tratamiento con eculizumab)^(20,21).

Inmunodeficiencias no definidas

- Aumento de la susceptibilidad a las infecciones sin anomalías ni trastornos de la inmunidad definidos o demostrables mediante pruebas inmunológicas básicas.

No hay contraindicaciones vacunales específicas en este grupo de pacientes, por lo que deben recibir todas las vacunas indicadas según la edad, así como la antineumocócica y la antigripal.

Vacunación de pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

Las vacunas atenuadas están contraindicadas durante los 24 meses posteriores al trasplante de progenitores hematopoyéticos y siempre que exista enfermedad del injerto contra el huésped o el paciente esté recibiendo tratamiento inmunosupresor.

La vacuna combinada hexavalente está recomendada en los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, con independencia de la edad.

Las personas que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos pueden sufrir, en grado variable, pérdidas en la inmunidad humoral y celular frente a antígenos a los que habían sido previamente expuestos de forma natural (infección por microorganismos salvajes) o artificial (mediante vacunación). En el trasplante de progenitores hematopoyéticos, se sustituye el sistema inmunario del paciente, debido a la eliminación casi completa de su inmunidad mediante un tratamiento de acondicionamiento. La inmunización de estos pacientes pre-

tende corregir las deficiencias específicas surgidas como consecuencia del propio trasplante, así como conseguir un estatus vacunal correcto.

Las recomendaciones de vacunación para pacientes inmunodeprimidos no son aplicables en su totalidad a aquellos que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos y, por esto, se han desarrollado guías específicas para ellos. Su objetivo es alcanzar una respuesta inmunitaria óptima (mejor en relación con el tiempo transcurrido desde el trasplante), teniendo en cuenta la necesidad de protección en los momentos de mayor riesgo (primeros meses postrasplante).

Se han publicado guías nacionales e internacionales específicas para la vacunación de estos pacientes⁽²²⁻²⁵⁾. Estas recomendaciones no suelen distinguir entre: trasplante alogénico y autólogo, fuente de los progenitores hematopoyéticos (sangre periférica, médula o cordón umbilical), ni régimen de acondicionamiento recibido.

Las vacunas atenuadas están contraindicadas durante los 24 meses posteriores al trasplante y siempre que exista enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) o el paciente esté recibiendo tratamiento inmunosupresor. Las vacunas inactivadas y los toxoides no tienen contraindicaciones especiales. En general, se administrarán a partir de los 6 meses del trasplante, independien-

Tabla III. Calendario vacunal para pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos

Vacunas	Meses tras el trasplante											Intervalo mínimo entre dosis
	≥3	≥4	≥5	≥6	≥7	≥8	≥12	≥13	≥14	≥18	≥24	
VNC13	1 ^a	2 ^a	3 ^a									1 mes
VNP23*							1 ^a					2 meses tras VNC
DTPa-VPI-Hib-HB (hexavalente)**				1 ^a	2 ^a	3 ^a					4 ^a	1 mes
Men ACWY							1 ^a				2 ^a	6 meses
Men B							1 ^a				2 ^a	1 mes
Gripe***				1 ^a								
Hepatitis A							1 ^a				2 ^a	6 meses
VPH****							1 ^a		2 ^a	3 ^a		
Triple vírica											1 ^a	2 ^a dosis intervalo de 1 mes
Varicela											1 ^a	2 ^a dosis intervalo de 1 mes

*Administrar a partir de los 2 años de edad. **Se recomienda utilizar vacuna hexavalente, independientemente de la edad. ***Puede administrarse a partir de los 3 meses del trasplante, si es temporada gripal. Niños menores de 9 años, administrar 2 dosis separadas 4 semanas. ****Niñas y mujeres hasta los 26 años. – Adaptada de referencia 7.

temente de la existencia de EICH o de tratamiento inmunosupresor.

Hay que considerar siempre la vacunación de los contactos familiares (convivientes) frente a la gripe, y asegurar la inmunidad frente al sarampión y la varicela, a ser posible antes del trasplante. En la tabla III, se muestra el calendario vacunal para pacientes pediátricos sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.

Vacunación de pacientes receptores de trasplante de órgano sólido

En los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, se debe actualizar el calendario de vacunaciones recomendado antes de realizar el trasplante.

Las complicaciones infecciosas continúan siendo la causa principal, junto

al rechazo de la morbilidad y la mortalidad después de un trasplante de órgano. Muchas de estas infecciones tienen un origen exógeno, incluidas las producidas por patógenos transmitidos por el órgano trasplantado, y otras se asocian a microorganismos endógenos. Las infecciones por neumococo, la gripe y la varicela son especialmente frecuentes en estos pacientes. La infección o la reactivación del virus de la hepatitis

Tabla IV. Protocolo de vacunación para niños sometidos a trasplante de órgano sólido

<i>Vacuna</i>	<i>Indicación pretrasplante</i>	<i>Indicación postrasplante</i>	<i>Revacunación</i>	<i>Comentarios</i>
Gripe	Sí	Sí	- Anual	- Niños <9 años, 2 dosis separadas 4 semanas la primera vez
Hepatitis B	Sí	Sí	- Si anti-HBs <10 UI/l (pauta completa) - 1 dosis de recuerdo en pacientes que respondieron a la vacunación	- Dosis según calendario sistemático en pacientes no inmunodeprimidos - En caso de inmunosupresión, valorar vacunación con vacuna de carga antigénica aumentada - Comprobar respuesta vacunal 1-2 meses después de última dosis
Hepatitis A	Sí	Sí	- No	
Meningocócicas conjugadas C/ACWY	Sí	Sí	- Según calendario de vacunaciones sistemáticas	
DTPa/dTpa	Sí	Sí	- Según calendario de vacunaciones sistemáticas	
VNC13	Sí	Sí	- Según calendario de vacunaciones sistemáticas - Pauta secuencial (VNC + VNP23)	- El número de dosis depende de la edad del paciente
VNP23	Sí	Sí	- A los 3 años de la primera dosis en <9 años y a los 5 años en el resto	- A partir de los 2 años de edad
Antipoliomielítica inactivada	Sí	Sí	- Según el calendario de vacunaciones sistemáticas	
<i>H. influenzae</i> tipo b	Sí	Sí	- Según el calendario de vacunaciones sistemáticas	
Triple vírica	Sí	Contraindicada	- No	- Pauta vacunal: 2 dosis separadas 1 mes - Comprobar respuesta vacunal 1 mes después de la última dosis
Varicela	Sí	Contraindicada	- No	- Pauta vacunal: 2 dosis separadas 1 mes - Comprobar respuesta vacunal 1 mes después de la última dosis
Virus del papiloma humano	Sí	Sí	- No	- Pauta vacunal en inmunodeprimidos o mayores de 14 años: 3 dosis (0-2-6 meses)

Adaptada de referencia 7.

B durante los primeros meses postrasplante hepático, han sido y son otros de los problemas importantes que requieren enfoques preventivos mediante inmunoprofilaxis activa o pasiva.

La necesidad de vacunación de estos pacientes se justifica por la disminución de su capacidad de defensa inmunitaria asociada a su enfermedad de base y al tratamiento inmunosupresor que reciben, para evitar el rechazo del órgano trasplantado. Los profesionales que atienden a estos pacientes, deben revisar de forma periódica la situación vacunal, así como los cambios en los calendarios recomendados, ya que algunos de estos pacientes no han seguido las pautas indicadas para su edad, por presentar enfermedades crónicas o por estar inmunodeprimidos.

En los últimos años, se han publicado guías y documentos de consenso sobre las indicaciones de vacunación para los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido⁽²⁵⁻²⁷⁾, pero las evidencias científicas sobre la respuesta y la seguridad vacunal son aún limitadas. El esquema para la vacunación de un paciente en lista de espera de trasplante de órgano sólido es el que se indica a continuación.

Valorar el momento idóneo para la vacunación

Una vez realizado el trasplante, como consecuencia del efecto de la medicación inmunosupresora, la respuesta inmunitaria posvacunal es menor y, además, no es posible administrar determinados tipos de vacunas. Por eso, el mejor momento para actualizar el calendario de vacunaciones recomendado es antes de realizar el trasplante, ya que el paciente es capaz de desarrollar una mejor respuesta inmunitaria. Para la administración de vacunas atenuadas se recomienda garantizar un intervalo mínimo de 4 semanas después de la inmunización hasta el trasplante. Aunque no existe un intervalo mínimo para la administración de vacunas inactivadas, se recomienda vacunar como mínimo 2 semanas antes, para asegurar una respuesta óptima.

Dado que la capacidad de desarrollar una respuesta inmunitaria adecuada frente a la vacunación se ve afectada por el tipo y la intensidad del tratamiento inmunosupresor, no se recomienda la

administración de vacunas antes de 3-6 meses después del trasplante, hasta que las dosis del tratamiento inmunosupresor se hayan reducido en la fase de mantenimiento. Por otra parte, teóricamente, un estímulo antigénico en un paciente receptor de trasplante puede desencadenar una respuesta inmunitaria no específica, que aumente el riesgo de rechazo. Aunque los datos disponibles en la literatura no apoyan esta hipótesis, algunos estudios indicaron que la vacuna antigripal y el toxoide tetánico se habían asociado a algún caso de rechazo. Otros estudios posteriores no confirman esta asociación y sugieren que las infecciones víricas intercurrentes, más que las vacunas, son la causa del rechazo. Sin embargo, en general, se recomienda retrasar la inmunización hasta que haya una función estable del injerto, lo cual no ocurre hasta 6 meses después del trasplante. Hay equipos de trasplante renal que inician la administración de algunas vacunas a los 3 meses del trasplante.

En los pacientes en quienes se produzca una interrupción de la pauta vacunal (p. ej., debido a la realización del trasplante), toda dosis administrada antes del trasplante se considerará válida, por lo que se proseguirá la vacunación siguiendo la pauta establecida, respetando un intervalo de 6 meses después del trasplante.

No se considerarán válidas las dosis recibidas antes del trasplante, si el paciente presentaba inmunosupresión grave. En estos casos, se considerará al paciente como no vacunado y se reiniciará la vacunación a los 6 meses del trasplante. No es necesario reiniciar la vacunación después del trasplante con aquellas vacunas para las que el paciente tenga una respuesta adecuada (títulos de anticuerpos protectores).

Valorar las vacunas indicadas

Se tendrán en cuenta: pauta vacunal, intervalos mínimos, consideraciones especiales de cada vacuna y control de la respuesta posvacunal.

Estos pacientes deben recibir todas las vacunas del calendario de vacunaciones sistemáticas indicadas según la edad. En la tabla IV, se muestra el calendario vacunal recomendado en pacientes en lista de espera o sometidos a trasplante de órgano sólido, así como las pautas

de revacunación. Hay que considerar siempre la vacunación de los contactos familiares (convivientes) frente a la gripe y asegurar la inmunidad frente al sarampión y la varicela, a ser posible antes del trasplante.

Bibliografía

Los asteriscos muestran el interés del artículo a juicio de los autores.

- 1.*** American Academy of Pediatrics. Immunization in Special Clinical Circumstances. En: Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics; Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases. 31 st Edition. American Academy of Pediatrics; 2018.
- 2.*** Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación en niños con enfermedades crónicas. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; nov/2020. Consultado el 10 de noviembre de 2020. Disponible en: <http://vacunasae.org/documentos/manual/cap-17>.
- 3.*** Consejo interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Vacunación específica en menores y adolescentes (<18 años) con condiciones de riesgo. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_GRInfantil.pdf.
4. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación de convivientes de pacientes con patologías de riesgo. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; ene/2019. Consultado el 10 de noviembre de 2020. Disponible en: <http://vacunasae.org/documentos/manual/cap-18>.
5. Barmparas G, Lamb AW, Lee D, Nguyen B, Eng J, Bloom MB, et al. Postoperative infection risk after splenectomy: A prospective cohort study. *Internacional Journal of Surgery*. 2015; 17: 10-4.
6. Rubin LG, Schaffner W. Care of the Asplenic Patient. *N Engl J Med*. 2014; 371: 349-56.
- 7.*** Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.
8. Davies JM, Lewis M, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs P. Review

- of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol*. 2011; 155: 308-17.
- 9.** Bonnani P, Grazzini M, Niccolai C, Paolini D, Varone O, Bartoloni A, et al. Recommended vaccination for asplenic and hyposplenic adults patients. *Human Vaccin Immunother*. 2017; 13: 359-68.
 10. Campins M, Bayas JM, Martínez X, Caro J. Vacunaciones para adultos asplénicos. *Medicina Preventiva*. 2014; (nº especial); capítulo 19.
 11. Edgren G, Almqvist R, Hartman M, Utter GH. Splenectomy and the risk of sepsis: a population-based cohort study. *Ann Surg*. 2014; 260: 1081-7.
 - 12.** Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Graham Davies E, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58: 309-18.
 - 13.*** Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; jul/2020. Consultado el 10 de noviembre de 2020. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14>.
 - 14.*** American Academy of Pediatrics. Immunization and other considerations in immunocompromised children. En: 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. p.72-91.
 15. Esposito S, Cecinati V, Brescia L, Principi N. Vaccinations in children with cancer. *Vaccine*. 2010; 28: 3278-84.
 16. Simmons RD, Kirwan P, Beebejaun K, Riordan A, Borrow R, Ramsay ME, et al. Risk of invasive meningococcal disease in children and adults with HIV in England: a population-based cohort study. *BMC Med*. 2015; 13: 297.
 - 17.** Bonilla FA. Update: vaccines in primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 141: 474-81.
 18. Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy*. 2015; 7: 1273-92.
 19. Hofstetter AM, Jakob K, Klein NP, Dekker CL, Edwards KM, Halsey NA, et al. Live vaccine use and safety in DiGeorge syndrome. *Pediatrics*. 2014; 133: e946-54.
 20. McNamara LA, Topaz N, Wang X, Hariri S, Fox L, MacNeil JR, et al. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. *MMWR*. 2017; 66: 734-7.
 21. Benamu E, Montoya JG. Infections associated with the use of eculizumab: recommendations for prevention and prophylaxis. *Curr Opin Infect Dis*. 2016; 29: 319-29.
 - 22.*** Cordonnier C, Einardottir S, Cesaro S, Di Blasi R, Mikulska M, Rieger C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis*. 2019; 19: e200-12.
 - 23.** Carpenter PA, Englund JA. How I vaccinate blood and marrow transplant recipients. *Blood*. 2016; 127: 2824-32.
 24. Kamboj M, Shah MK. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infect Dis Clin N Am*. 2019; 33: 593-609.
 - 25.** Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Vacunación de niños con trasplante de progenitores hematopoyéticos y trasplante de órganos sólidos. Manual de vacunas en línea de la AEP (Internet). Madrid: AEP; jul/2020. Consultado el 15 de noviembre de 2020. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-16>.
 - 26.** Camille N Kotton, MDPatricia L Hibberd, MD, PhD. Immunizations in solid organ transplant candidates and recipients. *UpToDate*. 2018. Disponible en: www.uptodate.com/contents/immunizations-in-solid-organ-transplantcandidates-and-recipients.
 - 27.*** Danziger-Isakov L, Kumar D. AST Infectious Diseases Community of Practice. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019; e13563.
 28. Antolín LF, Moreno Pérez D. Vacunación en enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y trasplantes. *Pediatr Integral*. 2015; XIX(10): 703-16.

Artículos de interés

- Canadian Immunization Guide. Vaccination of Specific Populations. Immunization of Immunocompromised Persons. 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>.
- The Green Book. Public Health England. Immunisation against infectious disease. Immunisation of individuals with underlying medical conditions. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-of-individuals-with-underlying-medical-conditions-the-green-book-chapter-7>.
- CDC. Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. General Recommendations on Immunisation. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/genrec.html>.
- Agencia de Salut Pública de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Manual de vacunacions 2018. Agencia de Salut Pública de Catalunya (ed) 1a. edició: Barcelona, maig de 2018. Disponible en: http://salutpublica.gencat.cat/web/.content/minisite/aspacat/promocio_salut/vacunacions/00manual_de_vacunacions/Manual-de-vacunacions.pdf.
- Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/VacGruposRiesgo/docs/VacGruposRiesgo_todas_las_edades.pdf.
- Public Health Agency of Canada. Part 3-Vaccination of specific populations. Immunization of immunocompromised persons. Canadian Immunization Guide (2017 update). Consultado el 10 de noviembre de 2020. 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>.
- Chong PP, Avery RK. A Comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Ther*. 2017; 39: 1581-98.

Caso clínico

Niña de 12 años afecta de leucemia linfoblástica aguda y sometida a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos hace 2 meses.



Cuestionario de Acreditación

A continuación, se expone el cuestionario de acreditación con las preguntas de este tema de *Pediatría Integral*, que deberá contestar "on line" a través de la web: www.sepeap.org.

Para conseguir la acreditación de formación continuada del sistema de acreditación de los profesionales sanitarios de carácter único para todo el sistema nacional de salud, deberá contestar correctamente al 85% de las preguntas. Se podrán realizar los cuestionarios de acreditación de los diferentes números de la revista durante el periodo señalado en el cuestionario "on-line".

Vacunación en niños con enfermedades crónicas, inmunodeprimidos y receptores de trasplantes

54. ¿Qué INTERVALO de tiempo se recomienda esperar para la administración de la vacuna de la varicela en un niño con artritis idiopática juvenil en tratamiento con etanercept?
- Hasta 1 mes después de la finalización del tratamiento.
 - Hasta 12 meses después de la finalización del tratamiento.
 - Hasta 3 meses después de la finalización del tratamiento.
 - Hasta 2 semanas de la finalización del tratamiento.
 - Se puede vacunar en cualquier momento durante el tratamiento.
55. Señale cuál de las siguientes NO es una indicación específica para la vacunación antimeningocócica tetravalente conjugada ACWY:
- Pacientes con infección por el VIH.
 - Pacientes en tratamiento con eculizumab.
 - Pacientes con antecedente de trasplante de progenitores hematopoyéticos.
 - Pacientes con asplenia anatómica y/o funcional.
 - Pacientes con insuficiencia renal.
56. ¿Cuál de las siguientes vacunas está CONTRAINDICADA en una adolescente con síndrome nefrótico en tratamiento con prednisona a dosis de 25 mg/día?
- Antigripal.
 - Antineumocócica conjugada 13v.
 - Antineumocócica no conjugada 23v.
 - Vacuna frente al virus del papiloma humano.
 - Ninguna de las anteriores vacunas está contraindicada.
57. Niña de 15 meses de vida, afecta de infección por el VIH de transmisión vertical. Está recibiendo tratamiento con antirretrovirales, tiene una carga viral indetectable y la cifra de linfocitos CD4 es de 650, ¿cuál de las siguientes vacunas está CONTRAINDICADA en esta paciente?
- Antigripal.
 - Triple vírica.
 - Varicela.
 - b y c están contraindicadas.
 - Ninguna de estas vacunas están contraindicadas.
58. ¿A partir de qué momento del trasplante, puede INICIARSE la vacunación antigripal en un paciente con trasplante hepático?
- 6 meses.
 - 1 mes.
 - 3 meses.
 - 12 meses.
 - 24 meses.
- Caso clínico**
59. ¿Cuál de las siguientes afirmaciones en relación a la vacunación de esta niña sometida a un trasplante de progenitores hematopoyéticos NO es correcta?
- Se continuará con el calendario de vacunaciones sistemáticas del paciente y se administrarán, además, la vacuna antigripal y antineumocócica.
 - La administración de vacunas inactivadas está indicada, en general, a partir de los 6 meses del trasplante, independientemente de la existencia de enfermedad de injerto contra huésped o de estar recibiendo tratamiento inmunosupresor.
 - Las vacunas atenuadas están contraindicadas durante los 24 meses posteriores al trasplante y siempre que exista enfermedad de injerto contra el huésped o el paciente esté recibiendo tratamiento inmunosupresor.
 - Todos los convivientes de la niña deben vacunarse de la gripe.
 - Dentro de 1 mes, a los 3 meses del trasplante, se debe administrar la vacuna antineumocócica conjugada 13v.
60. ¿En qué MOMENTO después del trasplante, se puede administrar la vacuna frente al virus del papiloma humano?
- 3 meses.
 - 6 meses.
 - 9 meses.
 - 12 meses.
 - 24 meses.
61. ¿Cuál de las siguientes vacunas NO está indicada en esta paciente?
- Hexavalente.
 - Antineumocócica no conjugada 23v.
 - Antimeningocócica tetravalente conjugada.
 - Antimeningocócica B.
 - Todas las vacunas anteriores están incluidas en el calendario vacunal de los pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos.