

Abordaje práctico de las infecciones más frecuentes en pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias

Susana Melendo Pérez⁽¹⁾, Natalia A. Mendoza Palomar⁽¹⁾, Peter Olbrich⁽²⁾

⁽¹⁾Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

⁽²⁾Sección de Infectología, Reumatología e Inmunología Pediátrica. UGC Pediatría. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Melendo Pérez S, Mendoza Palomar NA, Olbrich P. Abordaje práctico de las infecciones más frecuentes en pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias. *Protoc diagn ter pediatr.* 2023;2:401-410.



RESUMEN

El concepto de paciente pediátrico inmunodeprimido engloba una gran diversidad de pacientes, con características específicas que condicionan un diferente riesgo infeccioso para cada uno de ellos. Además de las infecciones propias de la comunidad, pueden presentar patología por microorganismos oportunistas e infecciones asociadas a la asistencia sanitaria cuya prevención, diagnóstico y tratamiento es fundamental conocer.

En los pacientes con inmunodeficiencias primarias, destaca la necesidad de una alta sospecha ante infecciones poco habituales o de curso especialmente grave. Una vez diagnosticados, se debe instaurar profilaxis específica. En caso de trasplante de progenitores hematopoyéticos, la neutropenia preimplante y la enfermedad injerto contra receptor son los determinantes infecciosos más importantes, los cuales determinan el pronóstico del procedimiento. Respecto al trasplante de órgano sólido, es fundamental un correcto cribado de patología infecciosa tanto en el donante como en el receptor, así como una profilaxis adecuada al riesgo de cada paciente. Finalmente, es imprescindible conocer el riesgo infeccioso asociado al tratamiento inmunomodulador, cada vez más utilizado en Pediatría.

Palabras clave: inmunodeficiencia primaria; trasplante; profilaxis; diagnóstico; factores de riesgo; infecciones oportunistas; citomegalovirus; *Pneumocystis jirovecii*.

PRACTICAL APPROACH TO THE MOST FREQUENT INFECTIONS IN PATIENTS WITH IMMUNODEFICIENCIES

ABSTRACT

The concept of immunocompromised pediatric patients is broad and heterogeneous. Each patient has specific characteristics resulting in a particular infectious risk. In addition to community-acquired infections, patients may present with disease due to opportunistic microorganisms and healthcare-associated infections. The prevention, diagnosis and treatment of these complications is key for an appropriate management.

In patients with inborn errors of immunity, awareness of unusual or potential severe infections is mandatory and early treatment and specific prophylaxis should be considered. In patients receiving hematopoietic stem cell transplantation, pre-implantation neutropenia and graft-versus-recipient disease are the most important infectious risk factors, often determining the prognosis. The management of patients receiving solid organ transplantation includes appropriate infectious disease screening in both the donor and the recipient, as well as prophylaxis adjusted to the risk of each individual patient. Finally, with the increased use of immunomodulatory treatment options in pediatrics it is essential to know the infectious risk associated with some of the most important drugs.

Key words: primary immunodeficiency; transplant; prophylaxis; diagnostic; risk factors; opportunistic infections; cytomegalovirus; *Pneumocystis jirovecii*.

1. INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son infrecuentes en la población general, pero están asociadas a morbilidad con secuelas graves y elevada mortalidad. Por otra parte, las IDP son probablemente una de las patologías más infradiagnosticadas, lo que resulta en retrasos diagnósticos y afecta su pronóstico global.

El primer paso consiste en identificar a aquellos pacientes que tienen infecciones sugestivas de una IDP, como infecciones por gérmenes inusuales (oportunistas), localizaciones poco típicas o un curso clínico complicado (recurrencia o persistencia a pesar de un tratamiento adecuado). En un consenso publicado entre

varias sociedades científicas, se detalla el proceso diagnóstico incluyendo la evaluación de un paciente con infecciones recurrentes³.

Una vez establecida la sospecha o el diagnóstico de una IDP, se valora la indicación de profilaxis y de tratamiento precoz, que varía en función del defecto inmunológico del paciente. En la **Tabla 1** se resumen los grupos de IDP clásicos y su susceptibilidad frente a cierto tipo de infecciones. Es de destacar que el espectro, la recurrencia y la gravedad varían no solamente en función del defecto concreto sino en función de otras variables, como pueden ser la vacunación previa (protección o infección iatrogénica), exposición (contacto con *Herpesviridae*, acudir a guardería, enfermedades infecciosas endé-

Tabla 1. Grupos de IDP clásicos y su susceptibilidad frente a cierto tipo de infecciones

Diagnóstico o grupo de enfermedades	Clínica predominante	Etiología infecciosa
Agammaglobulinemia Inmunodeficiencia común variable Déficit específico de anticuerpos	Infecciones sinopulmonares, diarrea	Bacterias encapsuladas (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , enterovirus (posible afectación SNC), <i>Giardia intestinalis</i>
Déficit de los linfocitos T Inmunodeficiencia combinada (grave)	Espectro de infecciones muy amplio Infecciones sinopulmonares, diarrea prolongada, fallo de medro, CMC, infecciones víricas diseminadas o crónicas Autoinmunidad	CMV, VHS, VEB, VVZ Otros virus: VRS, VPH, <i>Molluscum</i> , influenza, adenovirus, rotavirus Bacterias encapsuladas e intracelulares (micobacterias no tuberculosas), <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Cryptosporidium parvum</i>
EGC	Infecciones pulmonares recurrentes de difícil tratamiento Abscesos superficiales y viscerales (hígado) Clínica digestiva simulando EI CMC	Bacterias catalasa positiva <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Burkholderia cepacia</i> , <i>Nocardia</i> spp. Hongos catalasa positiva <i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp.
Neutropenia congénita Déficit de adhesión de leucocitos	Infecciones de la piel y tejidos, lesiones mucocutáneas, periodontitis, onfalitis	<i>Pseudomonas</i> spp. <i>Staphylococcus aureus</i>

IDP: inmunodeficiencias primarias; **CMC:** candidiasis mucocutánea crónica; **CMV:** citomegalovirus; **SNC:** sistema nervioso central; **EI:** enfermedad inflamatoria intestinal; **VHS:** virus herpes simple; **VEB:** virus Epstein-Barr; **VPH:** virus papiloma humano; **VRS:** virus respiratorio sincitial; **VVZ:** virus varicela zóster; **EGC:** enfermedad granulomatosa crónica.

micas, uso de mascarillas, medidas de higiene y acceso al sistema de salud) u otros factores de riesgo asociados (defectos anatómicos, exposición al humo, hipotonía, etc.).

Ante la sospecha de una IDP, es recomendable contactar con un servicio especializado para optimizar el proceso diagnóstico-terapéutico. Se deben tener en cuenta una serie de aspectos para identificar el potencial agente infeccioso en pacientes con IDP: a) gérmenes atípicos u oportunistas que deben ser considerados tanto en relación al procesamiento/estudio microbiológico como al tratamiento empírico;

b) expresividad clínica alterada (menos reactivantes de fase aguda y signos de inflamación);
c) afectación de rentabilidad o interpretación de pruebas diagnósticas como serología, test de Mantoux o Quantiferon® por alteración de la respuesta inmune o tratamientos administrados (por ejemplo, las inmunoglobulinas); y
d) necesidad de obtener muestras en ocasiones invasivas (lavado broncoalveolar, biopsias, endoscopias).

Para el tratamiento empírico no existen pautas concretas con evidencia suficiente para ser recomendados de forma general, aunque se

suelen usar pautas con un espectro más amplio para cubrir etiologías atípicas y duraciones más prolongadas. Es recomendable consensuar el tratamiento empírico y definitivo con los servicios especializados. Un pilar importante en el manejo es el seguimiento clínico monitorizando posibles complicaciones relacionadas con la enfermedad de base o secundarias a los medicamentos prescritos, como niveles de inmunoglobulinas o fármacos, muestras microbiológicas (cultivos, cargas virales) y pruebas de imagen incluso en ausencia de síntomas.

En algunos pacientes se recomienda la sustitución con inmunoglobulinas intravenosas

o subcutáneas y/o profilaxis antibiótica para prevenir infecciones y sus secuelas relacionadas (Tabla 2). Para detalles acerca de las pautas concretas se recomienda revisar el documento del consenso³.

1.1. Recomendaciones para la vacunación en niños con IDP

En los niños con IDP se pueden administrar todas las vacunas inactivadas, aunque la respuesta vacunal puede ser limitada y puede ser necesario determinar títulos de anticuerpos tras la administración de las vacunas, así como valorar dosis adicionales. Mientras que la

Tabla 2. Recomendaciones sobre medidas profilácticas en pacientes con IDP

Tipo de IDP	Profilaxis
EGC	TMP-SMX ^a + itraconazol
Hiper-IgE (deficiencia STAT3)	TMP-SMX ^a o cloxacilina/cefadroxilo Si bronquiectasias, considerar azitromicina Si neumatocele o infección fúngica previa, itraconazol Valorar inmunoglobulinas ^b
Agammaglobulinemia	Sustitución inmunoglobulinas ^b Si infecciones (respiratorias) recurrentes, considerar profilaxis continua o intermitente con TMP-SMX, azitromicina o amoxicilina (+/- clavulánico)
Inmunodeficiencia común variable	Sustitución con inmunoglobulinas ^b Si infecciones (respiratorias) recurrentes, considerar profilaxis continua o intermitente con TMP-SMX ^a , azitromicina o amoxicilina (+/- clavulánico)
Otras deficiencias de anticuerpos	Valorar sustitución con inmunoglobulinas ^b y/o profilaxis antibiótica intermitente o continuada
Inmunodeficiencia combinada (grave)	TMP-SMX ^c Sustitución con inmunoglobulinas ^b Valorar profilaxis antifúngica Valorar profilaxis antiviral
Defectos congénitos de complemento	Valorar profilaxis con penicilina o amoxicilina (+/- clavulánico)
Asplenia congénita	Penicilina/amoxicilina hasta 5 años de vida

EGC: enfermedad granulomatosa crónica; **IDP:** inmunodeficiencia primaria; **TMP-SMX:** trimetoprima-sulfametoxazol. ^aCotrimoxazol: dos dosis diarias (profilaxis antibacteriana). ^b0,5 g/kg cada tres o cuatro semanas, intravenosas. ^cCotrimoxazol: tres días a la semana (continua o discontinua) (profilaxis *Pneumocystis jirovecii* pneumonia [PJP]).

vacuna inactivada de la influenza se recomienda para todos los pacientes y sus convivientes, incluso para aquellos bajo tratamiento con inmunoglobulinas, las vacunas atenuadas están contraindicadas en muchos niños con IDP.

En pacientes con asplenia y defectos de complemento, se debe asegurar una protección vacunal (especialmente, neumococo, *Haemophilus influenzae B*, meningococo).

Para más detalles acerca de la vacunación en niños con IDP, recomendamos revisar el capítulo correspondiente del Manual de Vacunas (disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14#4>).

2. TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO

Las complicaciones infecciosas suponen una causa importante de morbilidad y mortalidad en el paciente pediátrico sometido a un trasplante de órgano sólido (TOS) ya que la inmunosupresión (IS) a la que se debe someter al paciente dificulta su capacidad de respuesta ante la infección. El riesgo de infección viene determinado por el grado de IS y por el grado de exposición a potenciales patógenos. Muchos de estos patógenos tienen origen exógeno, ya sea por el propio acto quirúrgico (alta complejidad técnica con tiempos de isquemia prolongados y necesidad de transfusiones y de mantener tórax o abdomen abiertos, etc.) o bien, debido a patógenos transmitidos por el órgano trasplantado. La transmisión de infecciones derivadas del donante en los receptores de TOS es rara (incidencia próxima al 1%), sin embargo, causa un elevada morbilidad y mortalidad. Es de suma importancia evaluar rigurosamente la situación del donante (D) y del receptor (R)

de cara a realizar pautas profilácticas que optimicen la evolución del trasplante.

La literatura, clásicamente, establece una secuencia temporal de las infecciones específicas tras el TOS:

- **Primer mes post-TOS:** las infecciones suelen ser relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) (infección de herida quirúrgica [IHQ], infección de orina relacionada con catéter, neumonía asociada a ventilación mecánica [NAVM] o bacteriemia relacionada con catéter [BRC]).
- **1-6 meses post-TOS:** es un periodo que se caracteriza por infecciones oportunistas, ya que se trata del periodo de mayor IS. La infección por citomegalovirus (CMV) es la infección viral más frecuentemente asociada a TOS. El riesgo de presentarla viene determinado por diferentes factores: el estado serológico pretrasplante del D y del R (el de mayor riesgo es el binomio D+/R-), el tipo de TOS realizado y la IS iniciada. En función de estos factores, la estrategia profiláctica variará, siendo profilaxis universal o bien tratamiento anticipado. Otras infecciones virales son la infección por virus BK, típicamente en pacientes sometidos a trasplante renal, o la infección por virus de Epstein-Barr (VEB). La infección por *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) es la infección fúngica de mayor incidencia. Todos los pacientes sometidos a TOS deben recibir profilaxis con cotrimoxazol (trimetoprima [TMP] y sulfametoxazol [SMX]) al menos hasta seis meses postrasplante. El riesgo de infección por *Aspergillus* spp. es variable en función del órgano trasplantado, de la técnica quirúrgica y de la IS prescrita, por lo que la indicación de profilaxis no es universal y se realiza de ma-

nera más individualizada según los distintos programas de TOS.

- **> 6 meses post-TOS:** las infecciones más habituales son las adquiridas en la comunidad, aunque pueden presentar una evolución más tórpida. Siempre hay que tener presentes posibles situaciones de rechazo del injerto que obliguen a intensificar la IS y, por lo tanto, aumenten de nuevo el riesgo de presentar infecciones oportunistas.

En la **Tabla 3** se recogen las infecciones más frecuentes que padecen los pacientes de TOS divididas temporalmente.

En caso de sospecha de infección en estos pacientes, es fundamental intensificar el pro-

ceso diagnóstico para llegar a un diagnóstico etiológico. Siempre que sea posible, sobre todo ante sospecha de infección viral, se recomienda intentar disminuir la IS e iniciar tratamiento antimicrobiano empírico de amplio espectro, principalmente, en pacientes sometidos al TOS durante los seis meses previos.

3. TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS

La infección, junto a la enfermedad injerto contra receptor (EICR), constituye una de las principales causas de morbimortalidad durante el trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Por esta razón, es fundamental realizar una adecuada estrategia de prevención, en la que destacan

Tabla 3. Principales infecciones en el paciente sometido a TOS

Infección	Momento infección	Profilaxis	Tratamiento	Observaciones
Infección nosocomial o IRAS (ITU, IRV, BRC, IHQ)	0-1 mes	Control de la infección PAQ		
CMV	1-6 meses	Ganciclovir/valganciclovir Profilaxis universal Tratamiento anticipado Duración 3-6 meses	Disminuir IS Tratamiento antiviral	Más frecuente TOS pulmonar o intestinal Riesgo: Estado serológico pre-TOS y/o tratamiento inducción
Virus BK	1-6 meses	No indicada específica	Disminuir IS Tratamiento antiviral	Mayor incidencia en Tx renal Mayor incidencia en lactantes
VEB, adenovirus, VHS	1-6 meses	No indicada específica	Disminuir IS	
Pneumocystis jirovecii	1-6 meses	Cotrimoxazol (3 veces/sem) Duración 3-12 meses	Tratamiento antibiótico Valorar corticoides	Valorar en > 6 meses si intensificación de IS
Aspergillus spp.	1-6 meses	Amfotericina B (nebulizada/IV)	Tratamiento antifúngico	Mayor riesgo trasplante pulmonar

TOS: trasplante de órgano sólido; **BRC:** bacteriemia relacionada con catéter; **CMV:** citomegalovirus; **IHQ:** infección herida quirúrgica; **IRAS:** infección relacionada con la asistencia sanitaria; **IS:** inmunosupresión; **ITU:** infección tracto urinario; **IRV:** infección relacionada con ventilación mecánica; **PAQ:** profilaxis antibiótica quirúrgica; **TOS:** trasplante órgano sólido; **Tx:** trasplante; **VEB:** virus Epstein-Barr; **VHS:** virus herpes simple.

una cuidadosa selección de donantes, la higiene de manos, el control ambiental y la profilaxis farmacológica. Además, se debe hacer un cribado exhaustivo de patología importada en pacientes y donantes que provengan de zonas endémicas. De forma general, el trasplante autólogo tiene menor riesgo infeccioso que el alogénico, por presentar el primero menor tiempo de neutropenia y ausencia de EICR.

Se distinguen cuatro fases durante el TPH: acondicionamiento, preimplante, postimplante inmediato y postrasplante tardío. Durante cada una de ellas, predominan unos factores de riesgo que condicionan una mayor incidencia de determinadas infecciones.

Durante el acondicionamiento, el riesgo infeccioso depende fundamentalmente de la enfermedad de base del paciente y de los tratamientos e infecciones previos. Los pacientes presentan principalmente infecciones bacterianas.

En la fase de preimplantación (0-30 días), la neutropenia, la mucositis y el uso intensivo de dispositivos (sobre todo, catéteres venosos centrales) condicionan un predominio de las infecciones bacterianas, así como por herpes simple y hongos (especialmente *Candida* spp.).

En la fase postimplante inmediato (30-100 días) suele resolverse la neutropenia y las infecciones se relacionan con la alteración de la inmunidad celular, por lo que predomina la patología vírica (CMV, adenovirus, virus respiratorios) y la causada por microorganismos oportunistas como *P. jirovecii*, *Aspergillus* spp., *Candida* spp. y *Toxoplasma gondii*.

Finalmente, durante el postimplante tardío (a partir de los 100 días), la presencia y el grado

de EICR son el mayor determinante infeccioso. Los pacientes sin EICR o con formas leves presentan infecciones propias de la comunidad, mientras que los pacientes con formas graves o persistentes de EICR siguen presentando infecciones graves por virus y hongos y, además, por bacterias encapsuladas debido a la asplenia funcional que conlleva.

En la **Tabla 4** se describen las principales infecciones en el paciente sometido a TPH.

4. TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES

La inmunosupresión o inmunomodulación con terapias biológicas y otros fármacos son indispensables herramientas en el manejo de las enfermedades autoinmunes e inflamatorias con un uso cada vez más extendido en Pediatría. Además, estos agentes se utilizan frecuentemente en diferentes combinaciones ajustándose a la necesidad clínica de cada paciente. Sin embargo, esto también implica un riesgo aumentado de infecciones oportunistas asociadas a la administración de tratamientos inmunomoduladores en pacientes con alteraciones inmunológicas de base. Dependiendo del medicamento, el efecto inmunosupresor puede persistir días o semanas después de la última administración del fármaco.

En caso de sospecha de una infección, se debe obtener una descripción precisa del cuadro clínico actual del paciente, estado vacunal, infecciones previas, control de su enfermedad de base, medicamentos administrados (con dosis, intervalo y fecha de última administración) y potenciales riesgos en cuanto a exposición. La exploración física debe ser completa, recordando que signos inflamatorios sistémi-

Tabla 4. Principales infecciones en el paciente sometido a TPH

Microorganismo	Presentación clínica habitual	Factores de riesgo	Profilaxis farmacológica
Bacilos gramnegativos	Bacteriemia Sepsis origen abdominal	Neutropenia Mucositis	No
Cocos grampositivos	BRC Bacteriemia	Mucositis Uso de CVC	No
Bacterias encapsuladas	Bacteriemia Neumonía	EICR Asplenia	Sí EICR o asplenia
<i>Candida</i> spp.	Candidemia Infección CVC Candidiasis hepatoesplénica	Neutropenia Uso de CVC NP	Sí
<i>Aspergillus</i> spp.	Infección pulmonar Infección cutánea/cerebral/diseminada	Neutropenia Infección CMV EICR Corticoides	Sí
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Neumonía	Neutropenia Corticoides	Sí
<i>Toxoplasma gondii</i>	Infección cerebral Neumonitis Miocarditis	Infección previa EICR	Sí seropositivo
Citomegalovirus	Viremia Colitis Neumonitis	EICR Corticoides Infección previa	Sí
Adenovirus	Viremia Colitis Hepatitis	EICR Corticoides	No
Virus herpes simple	Gingivostomatitis Encefalitis	Infección previa	Sí
Virus Epstein-Barr	Síndrome linfoproliferativo	EICR Infección previa Depleción linfocitos T	No

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; **BRC:** bacteriemia relacionada con catéter; **CMV:** citomegalovirus; **CVC:** catéter venoso central; **EICR:** enfermedad injerto contra receptor; **NP:** nutrición parenteral.

cos o locales pueden estar reducidos o incluso ausentes.

El conjunto de datos clínicos, hallazgos de exploración física y datos analíticos determina-

rá la necesidad de pruebas complementarias invasivas, la indicación de ingreso y el inicio precoz de tratamientos empíricos ajustados al riesgo infeccioso asociado al tratamiento inmunosupresor y/o la enfermedad de base.

En la **Tabla 5** se resumen los principales fármacos inmunosupresores utilizados en Pediatría. De forma global, se recomienda no administrar estos medicamentos en pacientes con fiebre no filiada hasta que lleven 72 horas afebriles.

La profilaxis frente al *P. jirovecii* se recomienda en aquellos pacientes con: a) ≥ 3 fármacos inmunosupresores (entre ellos, ciclosporina o inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa

[anti-TNF-alfa]); b) dosis altas de corticoides ($= 2 \text{ mg/kg/día}$ o $> 20 \text{ mg/día}$, > 2 semanas); c) malnutrición y con ≥ 2 fármacos inmunosupresores; d) sospecha de IDP; y e) lupus eritematoso sistémico con corticoides y ciclofosfamida.

Parecido a las IDP, es importante optimizar la cobertura vacunal tanto de los niños como de sus convivientes idealmente **antes** de comenzar la inmunosupresión. Para obtener detalles acer-

Tabla 5. Efectos de los principales inmunosupresores utilizados en Pediatría sobre el sistema inmune

Fármaco	Efecto en el sistema inmune	Susceptibilidad infección	Susceptibilidad patógeno	Observaciones
Corticoides	Linfopenia global Disminución síntesis inmunoglobulinas Disminución citoquinas proinflamatorias	Dependiente de dosis y duración	Espectro muy amplio que incluye oportunistas	Dosis altas = 2 mg/kg/día o $> 20 \text{ mg/día}$ durante > 14 días
FAME ^a	Linfopenia Neutropenia	Riesgo leve si no se combinan	No gérmenes específicos	
Anti-TNF: infiximab, adalimumab, etanercept	Disminución: • respuesta adaptativa • formación de granulomas • activación de macrófagos • inmunidad viral	Leve	Bacterias, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Histoplasma spp.</i> y <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Despistaje TBC previo tratamiento
Anti-IL1b: anakinra, canakinumab	Neutropenia Inhibición de producción de citoquinas proinflamatorias	Moderado	Celulitis, neumonía, micobacterias	Despistaje TBC previo tratamiento
Anti-IL-6: tocilizumab, siltuximab	Inhibe la secreción de inmunoglobulinas y activación linfocito T Neutropenia	Moderado	Similar anti- TNF, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Candida spp.</i>	Despistaje TBC previo tratamiento
Anti-CD20: rituximab	Eliminación de células B Posible neutropenia, hipogammaglobulinemia	Moderado	<i>Pneumocystis jirovecii</i> Neumococo Enterovirus	Riesgo de encefalopatía multifocal progresiva
Anti-mTOR: sirolimus	Inhibe la activación de las células T	Moderado-grave	Herpes zóster, <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Monitorizar concentraciones plasmáticas evitar toxicidad

TBC: tuberculosis; **anti-TNF:** inhibidores del factor de necrosis tumoral; **anti-IL1b:** inhibidores de la interleuquina 6; **anti-IL-6:** inhibidores de la interleuquina 6. ^aAzatioprina, ciclosporina, metotrexato.

ca de las pautas e indicaciones específicas, se recomienda revisar el capítulo correspondiente del Manual de Vacunas (<https://vacunasaep.org/printpdf/documentos/manual/cap-14>).

BIBLIOGRAFÍA

1. Noguera A, Saavedra J, Núñez E (coords.). Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Infectología Pediátrica Avanzada: abordaje práctico. 1.ª ed. Madrid: Médica Panamericana; 2014.
2. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, *et al.* Human inborn errors of immunity: 2019 update of the IUIS Phenotypical Classification. *J Clin Immunol* 2020;40(1):66-81.
3. Cordero E, Goycochea Valdivia W, Méndez Echevarría A, Allende LM, Alsina L, Bravo García-Morato M, *et al.* Executive Summary of the Consensus Document on the Diagnosis and Management of Patients with Primary Immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3342-7.
4. Ortiz Aljaro P, Neth O. Inmunología. Alteraciones congénitas de la inmunidad. En: Hurtado Mingo A, Carmona Ponce JM, Sánchez Álvarez MJ, Núñez Jaldón AM. Manual Clínico de Urgencias de Pediatría. 1.ª ed. Sevilla: H-Tecnología; 2022.
5. Vacunación en niños inmunodeprimidos o con tratamiento inmunosupresor. Manual de vacunas en línea de la AEP. En: Comité Asesor de Vacunas-Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) [en línea] [consultado el 13/05/2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14>.
6. Len O, Los Arcos I, Aguado JM, Blanes M, Bodro M, Carratalà J, *et al.* Documento de Consenso del Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) sobre los Criterios de Selección del Donante de Órganos Sólidos en Relación a las Enfermedades Infecciosas, 2019. En: Organización Nacional de Trasplantes (ONT) [en línea] [consultado el 19/05/2022]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/gesitra-ont-dc-2019-donacion-castellano.pdf>.
7. Green M, Michaels MG. Infections in pediatric solid organ transplant recipients. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2012;1(2):144-51.
8. Otto WR, Green AM. Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Br J Haematol.* 2020;189(4):607-24.
9. Düver F, Weißbrich B, Eyrich M, Wöfl M, Schlegel PG, Wiegner V. Viral reactivations following hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients - A single center 11-year analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0228451.
10. 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;29;9:705179.
11. Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious complications of biological and small molecule targeted immunomodulatory therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):e00035-19.
12. Álvarez Vallejo B, Escudero Ávila R, Neth O. Inmunología. Infecciones en tratamiento inmunomodulador. En: Hurtado Mingo A, Carmona Ponce JM, Sánchez Álvarez MJ, Núñez Jaldón AM. Manual Clínico de Urgencias de Pediatría. 1.ª ed. Sevilla: H-Tecnología; 2022.