

# Manejo de las inmunodeficiencias secundarias en Pediatría

Laia Alsina Manrique de Lara<sup>(1)</sup>, Laura Santos-Díez Vázquez<sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup>Grupo de Trabajo en Inmunología Clínica de la SEICAP. Unidad de Inmunología Clínica e Inmunodeficiencias Primarias. Servicio de Alergología e Inmunología. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Barcelona

<sup>(2)</sup>Grupo de Trabajo en Inmunología Clínica de la SEICAP. Sección de Alergología e Inmunología Clínica Infantil. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo. Bizkaia.

---

Alsina Manrique de Lara L, Santos-Díez Vázquez L. Manejo de las inmunodeficiencias secundarias en Pediatría. *Protoc diagn ter pediatri*. 2019;2:437-52.



## RESUMEN

Las inmunodeficiencias secundarias (IDS) se observan cada vez con más frecuencia como consecuencia de los tratamientos de enfermedades hematooncológicas y reumatológicas, con quimioterápicos, inmunosupresores o anticuerpos monoclonales. Además de este gran grupo de IDS, que pueden considerarse iatrogénicas, podemos encontrar IDS de causa infecciosa, nutricional o metabólica. En los pacientes afectados, el grado de inmunodeficiencia y el riesgo de complicaciones infecciosas que pueden derivarse va a ser muy variable, dependiendo de la edad del paciente, el tipo y la duración del factor o tratamiento causante de la IDS o la presencia de comorbilidades, entre otros.

Saber reconocer el grado de inmunodeficiencia y el riesgo infeccioso que conlleva, permitirá instaurar tratamientos específicos orientados a la prevención de complicaciones, entre las que se encuentran medidas higiénicas, la vacunación del paciente y familiares, la profilaxis antibiótica y, en ocasiones, el uso de gammaglobulinas o factores estimulantes.

**Palabras clave:** inmunodeficiencia secundaria; quimioterapia; inmunosupresor; corticoides; monoclonal; inmunodeprimido.

## Management of secondary immunodeficiencies in children

### ABSTRACT

Secondary immunodeficiencies (SID) are observed more and more frequently as a consequence of treatments of haemato-oncological and rheumatological diseases, with chemotherapeutic

agents, immunosuppressants or monoclonal antibodies. In addition to this large group of SID that can be considered iatrogenic, we can find SID of infectious, nutritional or metabolic cause. In affected patients, the degree of immunodeficiency and the risk of infectious complications that can be derived will be very variable, depending on the age of the patient, the type and duration of the factor or treatment causing the SID or the presence of comorbidities, among others.

The recognition of the degree of immunodeficiency and the infectious risk it entails, will allow the establishment of specific treatments aimed at the prevention of complications, among which are hygienic measures, vaccination of the patient and relatives, antibiotic prophylaxis and, sometimes, the use of immunoglobulins or stimulating factors.

**Key words:** secondary immunodeficiency; chemotherapy; immunosuppressant; steroids; monoclonal; immunocompromised.

## 1. INTRODUCCIÓN

Inmunodeficiencia se refiere a un estado en el que la capacidad del sistema inmunitario para combatir las enfermedades infecciosas se ve comprometida. Las inmunodeficiencias (ID) pueden ser el resultado de un error congénito de la inmunidad (inmunodeficiencia primaria [IDP]) o pueden ser secundarias a otros factores como infecciones, enfermedades crónicas o uso de fármacos, que afectan a un huésped con un sistema inmunitario intrínsecamente normal (inmunodeficiencia secundaria [IDS]). Las IDS son mucho más comunes que las IDP. La restauración de la inmunidad en las IDS se consigue generalmente con la eliminación del agente causal.

La principal consecuencia de las IDS es la predisposición a las infecciones.

## 2. FORMAS DE INMUNODEFICIENCIA SECUNDARIA EN PEDIATRÍA

Las causas principales de IDS son:

### 2.1. IDS de causa infecciosa

Principalmente la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). En nuestro medio, en la actualidad, gracias al cribado gestacional de infección VIH y a la terapia antirretroviral en las madres VIH positivas, la transmisión vertical del VIH es inferior al 1%. En España se estima que en el momento actual hay menos de 100 casos de infección VIH en menores de 14 años. Los niños infectados reciben tratamiento específico, por lo que en general mantienen un control adecuado de la infección y de su situación inmunológica.

### 2.2. IDS de causa iatrogénica

El uso de fármacos para modular las respuestas inmunitarias indeseables es cada vez más común en la práctica clínica, principalmente para el manejo de enfermedades de base inmunitaria, como son las enfermedades autoinmunes (en Hematología, Reumatología, Neurología,

Nefrología, Digestología, etc.), alérgicas o el rechazo en el trasplante.

purinas [6-mercaptopurina, azatioprina, micofenolato-mofetil]).

### 2.2.1. Fármacos inmunosupresores

Los fármacos inmunosupresores tienen en común su capacidad de inhibir la proliferación linfocitaria, que es la base del efecto terapéutico buscado, pero también de la IDS.

- Corticoides: la dosis inmunosupresora es:  $\geq 20$  mg/día (o  $> 2$  mg/kg/día en pacientes de menos de 10 kg) de prednisona (o equivalente) durante  $\geq 14$  días. Inhiben tanto la inmunidad innata (fagocitosis y producción de citocinas proinflamatorias) como la adaptativa (linfocitaria).
- Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus y pimecrolimus): inhiben la respuesta inducida por IL-2, que es la citocina más importante para la activación y proliferación del linfocito T.
- Inhibidores mTor (sirolimus, everolimus, temsirolimus): inhiben la respuesta inducida por IL-2, pero lo hacen sin mediación de la calcineurina.
- Citotóxicos: interfieren con la síntesis de ADN, deteniendo el ciclo celular e induciendo la apoptosis. La principal limitación de la utilización de los agentes citotóxicos es su toxicidad para las células hematopoyéticas (desarrollo de IDS y citopenias) y no hematopoyéticas (desarrollo de mucositis). Los fármacos más comúnmente utilizados para estas aplicaciones son los agentes alquilantes (ciclofosfamida) y los antimetabolitos (análogos del ácido fólico [metotrexato], inhibidores de la vía de las

### 2.2.2. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales pueden tener como diana terapéutica moléculas involucradas en la inmunidad innata y adaptativa: ello permite un control más selectivo de la función inmune, habitualmente con menos efectos secundarios que con el uso de los inmunosupresores arriba descritos. Los anticuerpos monoclonales pueden bloquear la función de citocinas, sus receptores u otras moléculas de superficie en linfocitos, que son necesarias para su función.

### 2.2.3. Asplenia anatómica

El bazo juega un papel importante en el procesamiento de **antígenos** y la producción de anticuerpos. Los macrófagos esplénicos son críticos para la depuración en la sangre de bacterias capsuladas opsonizadas (como neumococos, meningococos y *Escherichia coli*) y parásitos intraeritrocitarios (como los causantes de paludismo y babesiosis). Por ello, dichas infecciones tienen un curso fulminante en personas con asplenia, ya sea anatómica (ausencia de bazo congénito o tras esplenectomía, por ejemplo, en traumatismo abdominal o plaquetopenia autoinmune rebelde, entre otras) o funcional (bazo presente pero no funcionante, por ejemplo, en drepanocitosis).

### 2.3. IDS de causa nutricional y metabólica

A nivel nutricional, la gravedad de la IDS suele estar en proporción con el grado de hipoproteïnemia, que afecta a la inmunidad tanto innata y adaptativa. Asimismo, la deficiencia de micro-

nutrientes (por ejemplo, zinc y ácido ascórbico) contribuye a una mayor susceptibilidad a las infecciones por el debilitamiento de la barrera mucosa. La vitamina D parece ser necesaria en la actividad de los macrófagos frente a patógenos intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*. En la diabetes o la insuficiencia renal crónica, las hiperglucemia y la uremia crónicas, respectivamente, afectan a la fagocitosis, la quimiotaxis de macrófagos y las respuestas de las células T.

### 3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### 3.1. IDS de causa infecciosa

##### 3.1.1. Infección por VIH

En situaciones en las que haya un deterioro inmunológico son frecuentes las infecciones bacterianas recurrentes o graves invasivas. Los gérmenes más habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* tipo B. En casos de inmunosupresión grave también se dan infecciones por *Pseudomonas* spp.

Presentan infecciones por virus más graves de lo habitual y que diseminan con mayor facilidad, sobre todo del grupo de los virus herpes (gingivostomatitis recurrente por virus herpes simple con diseminación local y a distancia, primoinfección por varicela prolongada y complicada o también episodios crónicos, atípicos o recurrentes de herpes zóster). La infección diseminada por citomegalovirus puede ocurrir en presencia de depleción intensa de CD4+, habitualmente <50 células/ $\mu$ l (neumonía, colitis, encefalitis o retinitis). El sarampión puede aparecer a pesar de la vacunación, y cursar sin el exantema típico.

Las infecciones oportunistas se suelen ver en niños con disminución grave del recuento de linfocitos T CD4+. La más frecuente en la población pediátrica es la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. La infección por micobacterias atípicas, especialmente por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) puede causar una enfermedad diseminada. La candidiasis oral de repetición o prolongada es la infección micótica más frecuente, y puede progresar al esófago. La histoplasmosis y la coccidiomicosis, o la criptococosis diseminadas son infrecuentes en la edad pediátrica, pero se pueden encontrar en áreas endémicas. Las infecciones parasitarias, como la criptosporidiosis y la microsporidiosis intestinales, y en ocasiones la isosporiasis y la giardiasis, son otras infecciones oportunistas, que en estos pacientes cursan con diarrea crónica grave.

#### 3.2. IDS de causa iatrogénica

##### 3.2.1. Fármacos inmunosupresores

El grado de inmunosupresión dependerá del tipo de fármaco utilizado, así como de la dosis y duración del tratamiento y, finalmente, de la enfermedad de base y la susceptibilidad individual. Un factor importante es la utilización de combinaciones de fármacos inmunosupresores, que puede potenciar la intensidad y duración de su efecto inmunosupresor comparado con el producido por los mismos fármacos usados en monoterapia.

Los **corticoides** a dosis inmunosupresora producen mayor riesgo de infecciones por virus (sobre todo virus herpes), bacterias (*S. aureus* y otros) y hongos (principalmente *Candida*). En pacientes que reciben dosis moderadas-altas de corticoide por periodos prolongados

hay también un mayor riesgo de infección tuberculosa. Las infecciones oportunistas se dan en pacientes con una inmunosupresión significativa, como aquellos que reciben corticoide de forma prolongada junto con otros fármacos inmunosupresores o en aquellos que presentan además una inmunosupresión por su enfermedad de base, como enfermedades hematológicas malignas. La neumonía por *Pneumocystis jirovecii* se asocia también a tratamiento con corticoides a dosis moderadas de forma crónica o ciclos cortos de dosis altas. Además, los pacientes que reciben corticoides pueden no manifestar claros signos o síntomas de infección debido a la inhibición de la liberación de citoquinas y a la reducción de la respuesta inflamatoria y febril, lo que puede hacer más difícil reconocer la infección de forma precoz.

Los **inhibidores de la calcineurina** presentan un mayor riesgo de sufrir infecciones bacterianas (especialmente por neumococo), virales (sobre todo por citomegalovirus) y fúngicas, en especial aquellos pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor combinado con ciclosporina y tacrolimus. Entre estos trastornos se encuentran la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada al virus JC.

Los **inhibidores mTor** aumentan la susceptibilidad a infecciones, incluyendo infecciones oportunistas bacterianas, virales y fúngicas. Entre estas enfermedades en pacientes con trasplante renal se encuentran la nefropatía asociada al virus BK y la leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada al virus JC. En los que no recibieron profilaxis antimicrobiana se han notificado casos de neumonía por *Pneumocystis jirovecii*.

Los fármacos **citotóxicos** producen una importante mielosupresión con una disminución de la respuesta celular y de la fagocitosis, que en algunos casos se asocia también a hipogammaglobulinemia. Pero lo que marca fundamentalmente el riesgo infeccioso en el paciente oncológico es la neutropenia secundaria. Es importante tener en cuenta que en ocasiones hay escasez de datos clínicos y de signos inflamatorios en algunas infecciones, especialmente en los pacientes con neutropenias graves y prolongadas. También existe un riesgo elevado de que puedan padecer infecciones graves de riesgo vital, incluso en ausencia de fiebre alta, especialmente en pacientes diagnosticados de leucemias, linfomas o neoplasias metastásicas con quimioterapia invasiva o trasplante. La infección más frecuente es la bacteriemia. Otras infecciones afectan al tracto gastrointestinal, como mucositis oral o intestinal (tiflitis en su forma más grave) o diarrea por organismos como *Clostridium difficile* y *Salmonella*, infecciones respiratorias del tracto superior e inferior, infecciones de orina e infecciones de piel y tejidos blandos. Las bacteriemias pueden ser tanto por gérmenes Gram positivos como Gram negativos, con una mayor frecuencia de Gram positivos en probable relación con el uso de catéteres. Los Gram positivos más frecuentemente aislados son *Staphylococcus coagulasa negativos*, *Streptococcus viridans* y *S. aureus* (incluido meticilín resistente). Dentro de los Gram negativos también se aíslan con frecuencia *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomona*, *Acinetobacter* y *Enterobacter*. Las infecciones por hongos, fundamentalmente por *Candida*, suelen darse tras ciclos prolongados de tratamiento antibiótico, pero también puede ser el patógeno primario. Las infecciones virales más significativas son las producidas por herpes simple y varicela, así como virus respiratorios

### 3.2.2. Anticuerpos monoclonales (mAb)

Las infecciones más frecuentes son virales, bacterianas y oportunistas.

Los **anti-TNF alfa** producen una susceptibilidad aumentada a infecciones bacterianas (sobre todo neumonía), herpes zóster e infecciones oportunistas, y favorecen la reactivación de infecciones adquiridas previamente, como *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium tuberculosis* y micobacterias no tuberculosas. Por este motivo está indicada la realización de un PPD y Quantiferón antes de iniciar el tratamiento para tratar una posible tuberculosis latente.

Los pacientes tratados con **anti IL-1 y anti IL-6** tienen un perfil infeccioso similar a los defectos congénitos de función de los receptores Toll-like: infecciones fundamentalmente por neumococo, *Staphylococcus* y *Pseudomona* (neumonías, celulitis y sepsis principalmente). También pueden ser más susceptibles a infecciones por micobacterias atípicas, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* y herpes zóster, cuando se utilizan de forma combinada con otros inmunosupresores. Al bloquear IL-1 e IL-6, pueden no tener fiebre y no presentar elevación de reactantes de fase aguda, por lo que hay que mantener una elevada sospecha de infección para indicar antibioterapia de forma precoz.

En los tratados con **rituximab** (anti-CD20, que produce una destrucción inmediata de los linfocitos B circulantes, que suelen recuperarse alrededor de los 6 meses de recibido el tratamiento), el riesgo infeccioso es similar al de un paciente con un defecto de anticuerpos: infecciones bacterianas de repetición, sobre todo respiratorias-otorrinolaringológicas (ORL) y

digestivas. Estas infecciones suelen ocurrir en pacientes que reciben otros inmunosupresores junto a rituximab, causando cierto grado de hipogammaglobulinemia secundaria. Rituximab se ha asociado también con encefalopatía multifocal progresiva por reactivación de virus JC en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes, reactivación de hepatitis B latente e infección grave por citomegalovirus. Aunque poco frecuente, en algunos casos la hipogammaglobulinemia es permanente una vez finalizado el tratamiento con rituximab. Antes de pautar rituximab, debemos asegurarnos de que el paciente tiene una cifra normal de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM.

### 3.2.3. Asplenia anatómica

La infección más frecuente es por *Streptococcus pneumoniae*, seguido de *Neisseria meningitidis*; las infecciones por *Haemophilus influenzae* son hoy en día menos frecuentes debido a la vacunación universal. Los pacientes asplénicos son también más susceptibles a infecciones por *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, y bacilos gramnegativos como *Salmonella*, *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa*. Tienen también mayor riesgo de malaria y babesiosis grave. La asplenia es además un factor de riesgo para infección grave por *Capnocytophaga canimorsus* o *C. cynodegmi* tras mordeduras de animales.

El riesgo de infección es mayor en los primeros años después de la esplenectomía y mayor cuanto menor sea la edad del niño. El riesgo es mayor en pacientes esplenectomizados por causa médica que en los de causa hematológica. La sepsis fulminante es el cuadro más característico en pacientes esplenectomizados, que presenta una mortalidad del 50 al 70% en las primeras 48 horas de la infección.

### 3.3. IDS de causa nutricional y metabólica

#### 3.3.1. Malnutrición grave

Son frecuentes las infecciones respiratorias y las diarreas infecciosas, así como una mayor susceptibilidad frente a patógenos intracelulares, especialmente *Mycobacterium tuberculosis*.

#### 3.3.2. Insuficiencia renal crónica (IRC) y síndrome nefrótico

Las infecciones suponen una importante morbilidad en pacientes con insuficiencia renal crónica. Las personas con IRC y diálisis pueden presentar defectos de la función de las células T y tienen además riesgo de infección por catéter. Los pacientes con síndrome nefrótico tienen pérdida de anticuerpos por orina, por lo que las manifestaciones clínicas serán las mismas que en un déficit de anticuerpos primario (infecciones respiratorias y ORL por gérmenes capsulares). Tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades neumocócicas, con formas más graves y con mayor probabilidad de complicaciones.

Las infecciones son una de las complicaciones más frecuentes en los niños sometidos a diálisis peritoneal. La principal es la peritonitis y su etiología es fundamentalmente bacteriana (sobre todo grampositivos: *Staphylococcus coagulasa negativo* spp., *Streptococcus* spp., *S. aureus*, *Enterococcus* spp. y *Corynebacterium* spp.; y con menos frecuencia gramnegativos: *E. coli*, *Klebsiella* spp. y *Pseudomonas aeruginosa*). Las peritonitis fúngicas (*Candida*) son poco frecuentes, pero son más susceptibles los menores de 2 años.

#### 3.3.3. Enfermedad hepática crónica (EHC) y cirrosis

Los pacientes con EHC (incluyendo esteatosis hepática y aquellos con transaminasas al doble del límite superior de lo normal) y cirrosis tienen alterada la función fagocítica y la producción de anticuerpos, por lo que son más susceptibles a infecciones, sobre todo bacterianas. Además, tienen más riesgo de hepatitis fulminante por VHA y VHB.

#### 3.3.4. Diabetes mellitus

Presentan alteraciones del sistema inmunitario, con una menor respuesta de anticuerpos y alteración de la fagocitosis. Son más susceptibles fundamentalmente a infecciones cutáneas y respiratorias, de origen bacteriano y fúngicas. También a reactivaciones de virus herpes e infecciones virales más sintomáticas.

#### 3.3.5. Enfermedades inflamatorias crónicas

Incluyen enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa) y artropatías inflamatorias (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil...). El riesgo de infecciones inmunoprevenibles en las personas con enfermedades inflamatorias es multifactorial: se debe tanto a una respuesta inmune alterada como a una posible malnutrición en el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal, y también a la inmunosupresión generada por los tratamientos específicos (ver apartado IDS de causa iatrogénica).

#### 3.3.6. Enteropatía pierde-proteínas

Al igual que en el síndrome nefrótico, hay una pérdida de anticuerpos, en este caso digestiva

(que puede observarse determinando los niveles de alfa-1-antitripsina en heces); por lo tanto, en función de la gravedad de la pérdida, pueden presentar el mismo riesgo infeccioso que un déficit de anticuerpos primario (infecciones respiratorias y ORL por gérmenes capsulares).

### 3.3.7. Estados asociados con alteración de la circulación linfática: linfangiectasia intestinal y quilotórax

La linfangiectasia intestinal primaria produce una hipoalbuminemia con edema, hipogammaglobulinemia y linfopenia. Se han descrito infecciones bacterianas y oportunistas, sobre todo en pacientes con IgG y linfocitos T CD4+ bajos. El quilotórax, bien iatrogénico tras cirugía torácica o primario (típico del síndrome de Noonan), produce una pérdida de inmunoglobulinas y células T y un riesgo aumentado de infecciones bacterianas y oportunistas.

### 3.3.8. Enfermedad celíaca

Se ha asociado la enfermedad celíaca con cierto grado de hipoesplenismo en adultos, aunque no está clara su patogenia y suele revertir al instaurar una dieta exenta de gluten. En la edad pediátrica, el hipoesplenismo moderado o grave asociado a enfermedad celíaca es excepcional.

## 4. ESTUDIO DEL GRADO DE INMUNODEFICIENCIA

Las herramientas de diagnóstico que se utilizan para detectar IDS incluyen la evaluación cuantitativa y cualitativa de las células (leucocitos) y las moléculas solubles (complemento, inmunoglobulinas) de la inmunidad:

- A nivel cuantitativo: el **hemograma** permite evaluar el grado de linfopenia y neutropenia; la **citometría de flujo** se emplea para la enumeración de las diferentes poblaciones linfocitarias (**B, T y NK**), y evaluar el grado de linfopenia B (tras rituximab, por ejemplo) o de linfopenia CD4+ (en infecciones virales, y fármacos inmunosupresores); la cuantificación en suero de las diferentes **inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM)**. Los niveles de complemento C3 y C4 se cuantifican para evaluar el grado de consumo de este en enfermedades por inmunocomplejos, y su descenso puede indicar (además de brote de enfermedad), cierto riesgo infeccioso por capsulares. En caso de asplenia podemos observar en la extensión de sangre periférica, la presencia de cuerpos de Howell-Jolly en los eritrocitos, que son remanentes nucleares basófilos en eritrocitos circulantes que no han sido correctamente depurados por el bazo.
- A nivel cualitativo, se pueden medir los títulos de anticuerpos específicos (generalmente IgG) en respuesta a antígenos vacunales o infecciones pasadas (difteria, tétanos, neumococo, antiestreptolisinas). Ello permite evaluar el riesgo infeccioso del paciente o indicar ciertas dosis de vacuna de refuerzo, y se debe confirmar posteriormente que se ha conseguido la protección adecuada.

En los pacientes pediátricos, todos los parámetros inmunológicos deben correlacionarse con los valores de referencia apropiados para la edad del paciente. Por último, utilizaremos la microbiología para identificar a los patógenos (PCR y cultivos más que serología, que en estos pacientes puede ser falsamente negativa por la incapacidad del paciente de generar anticuerpos

específicos), y la bioquímica, para la evaluación y seguimiento de la causa subyacente (función renal, niveles de proteínas, albumina, microelementos, glicemia, alfa-1-antitripsina, etc.).

## 5. TRATAMIENTO

### 5.1. Vacunación

#### 5.1.1. Vacunación en infección por VIH

En los niños con infección VIH, se recomienda la vacunación adecuada a su situación como grupo de riesgo de enfermedades infecciosas, prevenibles con vacunas. Las **vacunas de virus vivos** (triple vírica y varicela) se administrarán en función de la situación inmunológica del paciente (**Tabla 1**).

**Tabla 1.** Vacunas de virus vivos en infección por VIH

Edad	Contraindicadas	No contraindicadas
<12 meses	CD4+ <15% o <750/ $\mu$ l	CD4+ $\geq$ 15% o $\geq$ 750/ $\mu$ l*
1-5 años	CD4+ <15% o <500/ $\mu$ l	CD4+ $\geq$ 15% o $\geq$ 500/ $\mu$ l*
$\geq$ 5 años	CD4+ <15% o <200/ $\mu$ l	CD4+ $\geq$ 15% o $\geq$ 200/ $\mu$ l*

\*Al menos durante los últimos 6 meses.

Todas las **vacunas inactivadas** son seguras y están indicadas en todos los niños con infección VIH. Se deben administrar todas las vacunas inactivadas según la pauta vacunal habitual y se recomiendan especialmente las vacunas contra gérmenes capsulados (*Haemophilus influenzae* de tipo b, vacuna antineumocócica conjugada 13-valente y polisacárida 23-valente, vacuna frente a meningococo B y vacuna tetravalente meningocócica).

A pesar de haberse demostrado la seguridad y la adecuada seroconversión tras administrar

vacunas inactivadas en pacientes infectados por VIH, también se ha observado una caída de los títulos de anticuerpos por debajo de títulos protectores varios años tras la inmunización, incluso en pacientes con cifras normales de CD4+, por lo que conviene una reevaluación periódica de los títulos de anticuerpos frente a antígenos vacunales a partir de los 4-6 años, para revacunar en caso de que sea necesario.

Otras vacunas recomendadas son: vacuna frente a virus hepatitis A (administración de fármacos antirretrovirales potencialmente hepatotóxicos, situación de coinfección por HBV y HCV) y vacuna frente a virus de papiloma humano (niños y niñas, con pauta de 3 dosis). La vacuna antigripal inactivada anual se recomienda para pacientes a partir de los 6 meses de vida y convivientes. La vacuna contra el bacilo de Calmette-Guérin está contraindicada por el riesgo de desarrollar enfermedad diseminada grave.

#### 5.1.2. Vacunación en IDS por fármacos inmunosupresores

En general, en cualquier niño que vaya a recibir tratamiento inmunosupresor, la vacunación debe realizarse si es posible antes del inicio de este. De todas formas, no está justificado retrasar el inicio del tratamiento para vacunar si este es imprescindible.

Si el inicio del tratamiento inmunosupresor no es urgente, conviene asegurar la inmunidad contra el sarampión, rubeola, parotiditis y varicela antes del tratamiento, revisando antecedentes de enfermedad, vacunación y serologías si es necesario.

Las indicaciones sobre vacunación en pacientes con tratamiento inmunosupresor varían en

función del tipo de vacuna y del momento del tratamiento, ya que incluso cuando las vacunas no están contraindicadas, hay una serie de intervalos de tiempo que se deben respetar para asegurar su eficacia (Tabla 2).

En aquellos pacientes que reciben tratamiento con **corticoides a dosis bajas o moderadas**

(menos de 2 mg/kg/día) durante menos de 2 semanas, en los que reciben tratamiento a dosis fisiológicas de mantenimiento (tratamiento sustitutivo) o tratamiento tópico, intraarticular, conjuntival o inhalado, pueden administrarse todas las vacunas del calendario vacunal, incluidas las de virus vivos atenuados, durante el tratamiento con corticoides.

**Tabla 2.** Intervalos recomendados entre vacunación y tratamiento inmunosupresor\*

Tipo de inmunosupresor	Tipo de vacuna	Momento de la vacunación respecto al tratamiento		
		Antes del inicio del tratamiento	Durante el tratamiento <sup>a</sup>	Finalizado el tratamiento
Corticoides a dosis inmunosupresoras <sup>b</sup>	Atenuada	4 semanas	Contraindicadas	4 semanas (3 meses en caso de bolo)
	Inactivada	2 semanas <sup>c</sup>	No existe contraindicación <sup>d</sup>	Ningún intervalo <sup>e</sup>
Otros inmunosupresores	Atenuada	4 semanas	Contraindicadas	3 meses mínimo <sup>f</sup>
	Inactivada	2 semanas <sup>c</sup>	No existe contraindicación <sup>d</sup>	Ningún intervalo <sup>e,f</sup>

<sup>a</sup>Las vacunas atenuadas están contraindicadas, pero si se considera necesario y factible, pueden abrirse ventanas terapéuticas para vacunar.

<sup>b</sup>Para los corticoides, se considera dosis inmunosupresora una dosis diaria  $\geq 20$  mg (o  $> 2$  mg/kg/día en pacientes de menos de 10 kg) de prednisona (o equivalente) durante  $\geq 14$  días.

<sup>c</sup>Aunque las vacunas inactivadas se pueden administrar en cualquier momento, se recomienda un mínimo de 2 semanas antes del inicio del tratamiento inmunosupresor para asegurar una respuesta óptima.

<sup>d</sup>Los pacientes vacunados dentro de un periodo de 14 días antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor o mientras reciben terapia inmunosupresora, deben considerarse no vacunadas y deberán vacunarse al menos 3 meses después de suspender el tratamiento si se ha restaurado la competencia inmune.

<sup>e</sup>Aunque una vez finalizado el tratamiento no hay que respetar ningún intervalo para administrar vacunas inactivadas en cuanto a seguridad, para garantizar una respuesta adecuada, es preferible administrarlas a los 3 meses de terminar el tratamiento.

<sup>f</sup>En el caso de los citotóxicos se recomiendan 6 meses para las vacunas inactivadas y 6-12 meses para las atenuadas para asegurar una buena respuesta (considerar vacuna de varicela en pacientes en remisión al menos 12 meses).

\*El desarrollo de una respuesta inmune robusta puede requerir más tiempo que estos intervalos, sobre todo si se trata de una vacunación primaria. Se considera que las personas que reciben metotrexato a dosis de  $\leq 0,4$  mg/kg/semana, azatioprina  $\leq 3$  mg/kg/día, o 6-mercaptopurina  $\leq 1,5$  mg/kg/día, tienen inmunosupresión de bajo nivel, como en el caso de los tratamientos con corticoides a dosis no inmunosupresoras, por lo que no es necesario aplicar estos intervalos.

Adaptada de: 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, 2018.

Los **candidatos a trasplante de órgano sólido** deben recibir todas las vacunas del calendario vacunal habitual según edad antes de entrar en lista de trasplante. Las vacunas inactivadas se pueden administrar a partir de 2-6 meses tras el trasplante.

Se deben establecer indicaciones específicas sobre vacunación durante el tratamiento con **citotóxicos**, pero faltan estudios. Durante el tratamiento se pueden administrar las vacunas de gérmenes inactivados, siempre considerando el riesgo/beneficio y solo durante la fase de baja intensidad de la quimioterapia (linfocitos totales  $>1000/\mu\text{l}$ ), que permite al paciente generar una respuesta inmune adecuada y disminuir el riesgo de efectos secundarios. Se debe administrar la vacuna antineumocócica al diagnóstico. También se ha demostrado un adecuado riesgo/beneficio en el caso de la vacuna de la hepatitis B. La inmunosupresión suele mantenerse hasta 6-12 meses después de finalizar el tratamiento quimioterápico, con la consiguiente desaparición de la inmunidad vacunal en algunos pacientes que habían completado el calendario vacunal antes de comenzar la quimioterapia. Los niveles de inmunoglobulinas se normalizan unas semanas después del fin del tratamiento, pero la respuesta celular frente a gérmenes como citomegalovirus, herpes simple, varicela, cándida, tétanos o difteria no se suele recuperar hasta pasado un año o más. Por eso se recomienda un periodo de 6-12 meses tras suspender el tratamiento antes de volver a vacunar (**Tabla 2**).

Se recomienda **vacunación antigripal anual** en todos los pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores, también en convivientes. En el caso de los citotóxicos está justificada hasta 3 meses después de haber finalizado la

quimioterapia. a los 3 meses de terminar el tratamiento. la administracióecesidad de volver a administrar las vacunas que se administraron dura

### 5.1.3. Vacunación en IDS por anticuerpos monoclonales

Las vacunas recomendadas incluyen la vacuna antigripal anual a partir de los 6 meses de edad. También la antineumocócica 23-valente en mayores de 2 años con pauta de vacuna 13-valente completa según calendario vigente o la 13-valente en caso de no haberla recibido aún.

Las **vacunas inactivadas** se pueden administrar durante el tratamiento según el calendario habitual, pero preferiblemente 2 semanas antes de este.

Las **vacunas de virus vivos** están contraindicadas durante el tratamiento. Administrar no más tarde de 4 semanas antes del inicio del tratamiento y como mínimo 3 meses tras finalizarlo. En el caso de algunos fármacos biológicos se recomiendan intervalos de tiempo mayores porque la inmunosupresión que producen se prolonga más tras la finalización del mismo: en tratamientos con anticuerpos anti-TNF y contra interleucinas al menos 3 meses, pero incluso 6 meses después de finalizado el tratamiento; en tratamientos con anticuerpos contra receptores de linfocitos B (rituximab) hasta 12 meses (para este último se aconseja incluso realizar un recuento previo de células B antes de vacunar).

Los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales que afectan al sistema del complemento (eculizumab) son una excepción, ya que la función del resto del sistema inmune es

normal y no tiene contraindicadas las vacunas atenuadas, pero en cambio tienen indicaciones de vacunación específicas dada su mayor susceptibilidad a infecciones producidas por bacterias capsuladas (similares a las indicaciones en pacientes con asplenia o déficits primarios del sistema del complemento, ver apartado de vacunación en asplenia funcional).

#### 5.1.4. Vacunación en asplenia anatómica

Se recomiendan todas las vacunas del calendario, ninguna vacuna está contraindicada.

En caso de indicar una esplenectomía programada, estas vacunas deben administrarse al menos 2 semanas antes de la cirugía si no las ha recibido previamente.

Están recomendadas especialmente: la vacuna conjugada neumocócica, (pauta 3 + 1, si comienzan la vacunación antes de los 6 meses de vida), con pauta secuencial con VNP23 a partir de 2 años de edad (al menos 2 meses tras VCN-13), con dosis de refuerzo de VNP23 a los 5 años de la primera dosis.

Otras vacunas especialmente recomendadas son la vacuna frente a Hib y vacunas frente a meningococo B y meningococo ACWY. La vacuna frente a Hib se administrará según calendario habitual, administrando una dosis adicional si la patología sobreviene a partir del año de vida. En mayores de 5 años se recomienda una dosis adicional independientemente de la vacunación anterior. La vacuna tetravalente meningocócica (ACWY) debe administrarse a partir de los 2 meses de vida (en función del tipo de preparado y edad del niño), con revacunación a los 5 años. La vacuna frente a meningococo B se recomienda a partir de los 2 meses de vida (con

pautas en función de la edad del paciente). En esta vacuna no está definida la administración de dosis de recuerdo.

La vacuna inactivada antigripal anual está indicada a partir de los 6 meses de edad en pacientes y convivientes.

#### 5.1.5. Vacunación en IDS de causa nutricional y metabólica

En todos los pacientes con IDS de causa nutricional y metabólica está indicada la vacunación antigripal anual por presentar una mayor probabilidad de complicaciones en caso de infección por el virus de la gripe.

Están contraindicadas las vacunas de virus vivos en pacientes con linfangiectasia intestinal o quilotórax con una disminución intensa de linfocitos T CD4+ (<750/ $\mu$ l en menores de 12 meses, <500/ $\mu$ l en niños de 1-5 años y <200/ $\mu$ l en mayores de 5 años, adaptado de la infección por VIH). En el resto de los casos no hay ninguna vacuna contraindicada.

En enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico, enfermedad hepática y cirrosis y diabetes *mellitus* hay un mayor riesgo de infección neumocócica. Se recomienda por tanto VNC13 (pauta 3 + 1, si comienzan la vacunación antes de los 6 meses de vida), con pauta secuencial con VNP23 a partir de los 2 años de edad (al menos 2 meses tras VCN13) y con dosis de refuerzo de VNP23 a los 5 años de la primera dosis.

En enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico tiene especial indicación la vacuna contra el virus de hepatitis B, y en el caso de niños en diálisis y prediálisis se debe elegir una vacuna

de alta carga antigénica (20 µg/0,5 ml) en vez de la del calendario vacunal habitual.

En niños con enfermedad celíaca se administrará vacuna contra virus de hepatitis B según calendario habitual, aunque debido a una menor respuesta inmune, se aconseja la determinación de los títulos anti-HBs en escolares vacunados de hepatitis B en la infancia, para valorar la administración de dosis de recuerdo si precisan.

## 5.2. Antibiótico profiláctico

Algunos pacientes con inmunodeficiencia secundaria precisan antibiótico profiláctico por su riesgo infeccioso aumentado, independientemente del estado vacunal (Tabla 3).

## 5.3. Tratamiento sustitutivo con inmunoglobulinas

Su uso se está contemplado en algunas inmunodeficiencias secundarias con hipogammaglobulinemia significativa, en caso de presentar infecciones de repetición que no hayan respondido a tratamiento antibiótico profiláctico. En las formas secundarias, recientemente se ha recomendado demostrar que existe un defecto de función de los anticuerpos (incapacidad de generar anticuerpos específicos a refuerzo vacunal)

## 5.4. Otras medidas

- **Higiene/lavado de manos.** Una parte fundamental en la profilaxis de infecciones es el frecuente y adecuado lavado de manos antes y después del contacto con el paciente inmunodeprimido, así como la educación de la familia y pacientes sobre estas medidas.

- **Vacunación de convivientes.** En todos los casos se recomendará siempre que sea posible la inmunización de todas las infecciones prevenibles mediante vacuna en los convivientes del paciente inmunodeprimido. De hecho, en algunos pacientes en los que algunas vacunas están contraindicadas, la única manera de protegerles frente a estas infecciones es vacunando a sus contactos cercanos.

- **Inmunoprofilaxis pasiva o quimioprofilaxis.** En pacientes con inmunodeficiencias secundarias expuestos a enfermedades inmunoprevenibles, en caso de que no se pueda garantizar la protección, se debe considerar la aplicación de inmunoprofilaxis pasiva o quimioprofilaxis después de un contacto con una persona con infección activa.

- **Tratamiento del estreñimiento en pacientes con neutropenia secundaria a citotóxicos.** El mayor riesgo de infección en estos pacientes proviene de su flora endógena potencialmente patógena. El estreñimiento y el íleo favorecen el crecimiento bacteriano y de hongos en la luz intestinal y su invasión de las mucosas, sobre todo si se encuentran dañadas por infiltración neoplásica o por efecto de la quimioterapia. Se recomiendan medidas dietéticas y medicamentos tipo lactulosa oral. No es recomendable utilizar enemas en pacientes con neutropenia grave ya que se puede dañar la mucosa anorrectal, con el riesgo de desarrollar una celulitis.

- **Tratamiento con factores de crecimiento de granulocitos (G-CSF) en casos seleccionados de pacientes con neutropenia secundaria a citotóxicos.** El tratamiento con G-CSF reduce el grado y la duración de la neutropenia

**Tabla 3.** Antibiótico profiláctico en inmunodeficiencias secundarias

<p><b>1. Infección por VIH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxis contra <i>Pneumocystis jirovecii</i> con trimetoprim-sulfametoxazol:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– 1-12 meses: todos los pacientes con infección por VIH</li> <li>– 1-5 años: pacientes con CD4+ &lt;15% o &lt;500/μl</li> <li>– &gt;5 años: pacientes con CD4+ &lt;15% o &lt;200/μl</li> </ul> </li> <li>• Profilaxis antifúngica: no se recomienda de forma rutinaria</li> <li>• Viajes a países con elevada prevalencia de infecciones bacterianas o malaria: profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol independientemente del recuento de CD4+ (además de la profilaxis específica de malaria y la vacunación requerida en función de la zona visitada, evitando vacunación con salmonella atenuada, debe ser inactivada)</li> </ul>
<p><b>2. Fármacos inmunosupresores*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxis contra <i>Pneumocystis jirovecii</i> con trimetoprim-sulfametoxazol en:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– Corticoides a dosis inmunosupresoras durante un mes o más y que asocian otra causa de inmunocompromiso (algunas enfermedades hematológicas malignas o terapia combinada con otro fármaco inmunosupresor)</li> <li>– Inhibidores de la calcineurina e inhibidores mTor. En trasplantados de órganos sólidos mantener 6-12 meses tras el trasplante</li> <li>– Citotóxicos (en algunos tumores sólidos y cerebrales no es preciso)</li> </ul> </li> <li>• Profilaxis de CMV con valganciclovir o vanciclovir en trasplantados renales en pacientes de riesgo (receptores con serología de CMV positiva o receptores de donantes con serología de CMV positiva)                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inhibidores de la calcineurina: mantener 3-12 meses tras el trasplante</li> <li>– Inhibidores mTor: mantener 3 meses tras el trasplante</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>3. Anticuerpos monoclonales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eculizumab. Profilaxis de infección meningocócica con penicilina o amoxicilina, aunque estén correctamente vacunados, por el mayor riesgo de infección meningocócica grave</li> <li>• Anti IL-1 y anti IL-6, anti-TNF y rituximab solo precisan profilaxis antibiótica si es en terapia combinada con otros inmunosupresores</li> </ul>
<p><b>4. Asplenia anatómica</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxis con penicilina (algunas guías recomiendan amoxicilina para asegurar adherencia al tratamiento por su mejor sabor) o eritromicina en alérgicos a betalactámicos. Duración de la profilaxis:                     <ul style="list-style-type: none"> <li>– Como mínimo los primeros 5 años de vida</li> <li>– Considerar de por vida si antecedente de sepsis grave o esplenectomía indicada por enfermedad hematológica o maligna (sobre todo si reciben tratamiento inmunosupresor)</li> </ul> </li> <li>• Profilaxis con amoxicilina-clavulánico durante 5 días en mordeduras de animales por riesgo aumentado de infección grave por <i>C. canimorsus</i> (sobre todo mordedura de perro)</li> <li>• Profilaxis antimalárica si viaje a zona endémica</li> </ul>
<p><b>5. Causa nutricional y metabólica</b></p> <p>Linfangiectasia intestinal. Considerar profilaxis antibiótica ± tratamiento con gammaglobulina sustitutiva (tras consulta con inmunólogo clínico) en pacientes con infecciones graves a pesar de tratamiento dietético y quirúrgico.</p>

**CMV:** citomegalovirus; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

\*En algunos pacientes pediátricos con alto riesgo de infecciones graves, como leucemias mieloides agudas, recaídas, tumores refractarios o metastásicos, se suelen utilizar diferentes pautas de profilaxis antibiótica de amplio espectro y antifúngica durante el tratamiento quimioterápico. Existen algunas guías de consenso basadas en recomendaciones de expertos, pero la medicación debe también ajustarse a las características de cada paciente y a la microbiología de cada centro.

tras la quimioterapia, así como la incidencia de episodios de fiebre durante este periodo, aunque no se ha demostrado que reduzca la mortalidad. Las recomendaciones sobre la utilización de G-CSF varían mucho de unos centros a otros y los efectos mielotóxicos de los fármacos citotóxicos también tienen gran variabilidad individual. En general se recomienda la administración profiláctica de G-CSF durante alrededor de 5-7 días tras la finalización de ciclos de quimioterapia que suelen provocar neutropenia prolongada o en aquellos pacientes que han sufrido neutropenias febriles graves en ciclos previos. El inicio del tratamiento con G-CSF en infecciones graves no ha demostrado un beneficio claro en el pronóstico en la mayoría de los casos, por lo que es preferible la indicación de G-CSF de forma profiláctica en los pacientes con riesgo más elevado de infección grave y neutropenia secundaria a la quimioterapia.

travenous administration (IVIg). En: European Medicines Agency [en línea] [consultado el 25/07/2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Agostini C, Blau IW, Kimby E, Plesner T. Prophylactic immunoglobulin therapy in secondary immune deficiency - an expert opinion. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(9):921-6.
2. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, *et al*. Pediatric European Network for Treatment of AIDS (PEN-TA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life. *HIV Med*. 2018 Jan;19(1):e1-e42.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on core SmPC for human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg). En: European Medicines Agency [en línea] [consultado el 25/07/2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-core-smpc-human-normal-immunoglobulin-intravenous-administration-ivig-rev-5_en.pdf)
4. Chinen J, Shearer WT. Secondary immunodeficiencies, including HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(Suppl 2):S195-203.
5. Davies HD; Committee on Infectious Diseases. Infectious complications with the use of biologic response modifiers in infants and children. *Pediatrics*. 2016 Aug;138(2). pii: e20161209.
6. Dropulic LK, Lederman HM. Overview of Infections in the Immunocompromised Host. *Microbiol Spectr*. 2016;4(4).
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, 2018.
8. Guía de Recomendación Terapéutica de la LAL Infantil. SEHOP-PETHEMA. Actualización 2014. En: Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia [en línea] [consultado el 25/07/2019]. Disponible en: <https://www.sehh.es/en/documents/guides-and-documents/2751-guia-recomendacion-terapeutica-infantil-pethema>
9. Maródi L, Casanova JL. Primary immunodeficiencies may reveal potential infectious diseases associated with immune-targeting

- mAb treatment. *Allergy Clin Immunol.* 2010;126:910-7.
10. 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 Nov 29;36(50):7753.
11. Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos T, Navarro Gómez ML, Grupo de Colaboradores del Documento de Consenso SEIP-CAV de la AEP. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Barc).* 2011;75:413.e1-e22.
12. Rubin LG, Schaffner W. Care of the asplenic patient. *N Engl J Med.* 2014;371:349-56.