

# Inmunoprofilaxis activa después del trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos en pacientes pediátricos

M. Ortín de Miguel<sup>a</sup>, E. Bureo Dacal<sup>b</sup>, C. Bonilla Miera<sup>c</sup>,  
M.J. Lozano de la Torre<sup>d</sup> y A. Zubizarreta Ypiña<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Bone Marrow Transplant Unit. Department of Haematology and Oncology. The Birmingham Children's Hospital. Reino Unido. Servicios de <sup>b</sup>Hematología y <sup>d</sup>Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. <sup>c</sup>Consejería de Sanidad, Consumo y Bienestar Social del Gobierno de Cantabria.

(*An Esp Pediatr* 2001; 55: 39-44)

Existen diferentes evidencias de la desaparición de inmunidad frente a las enfermedades para las que existe inmunoprofilaxis activa, tras un trasplante alogénico de medula ósea. Estos hallazgos no constituyen sólo un problema epidemiológico. Desde un punto de vista estrictamente clínico, estos pacientes podrían beneficiarse de la administración de determinadas formas de vacunas frente a enfermedades a las que son especialmente susceptibles. Sin embargo, no existe en la actualidad una pauta unificada para la revacunación de estos pacientes. Más aún, diferentes encuestas sugieren que la inmunoprofilaxis activa es con frecuencia infravalorada en estos pacientes.

En la presente revisión, se pretende ofrecer tanto una información actualizada sobre las actuales tendencias, como una guía práctica para la reinmunización de estos pacientes de acuerdo con las necesidades de nuestro medio.

## Palabras clave:

*Trasplante de medula ósea. Vacuna. Inmunoprofilaxis. Calendario vacunal. Enfermedades infecciosas. Niños. Adolescentes. Lactante. Enfermedad de injerto contra huésped.*

## ACTIVE IMMUNE-PROPHYLAXIS AFTER ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC PROGENITOR CELL TRANSPLANTATION IN PEDIATRIC PATIENTS

**There is considerable evidence supporting the disappearance of immunity against diseases for which there is active immune-prophylaxis available after allogeneic hematopoietic progenitor cell transplantation. These findings do not constitute merely an epidemiologic problem. From a strictly clinical point of view, these patients might benefit from the administration of different forms of vaccines**

**against diseases to which they are particularly susceptible. There are, however, no unified criteria for the revaccination of these patients. Moreover, several surveys suggest that active immune-prophylaxis is frequently undervalued in these patients. In the present review, we provide up-to-date information on current trends as well as practical guidelines for the re-immunization of these patients in our environment.**

## Key words:

*Bone marrow transplantation. Vaccine. Immuno-prophylaxis. Immunization schedule. Infectious diseases. Child. Adolescence. Infant. Graft vs. host disease.*

## INTRODUCCIÓN

Una reciente encuesta realizada en los centros pertenecientes al National Marrow Donor Program (NMDP) de Estados Unidos ha puesto de manifiesto las discrepancias que existen a la hora de establecer un calendario vacunal adecuado para los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hemopoyéticos (TPH)<sup>1</sup>. De acuerdo con esta encuesta, sólo la mitad de centros administra regularmente la vacuna para la hepatitis B, y sólo 3 de cada 4 centros administran habitualmente las vacunas anti-*Streptococcus pneumoniae* o anti-*Haemophilus influenzae*.

La situación en nuestro medio es probablemente similar, como parece deducirse del estudio realizado en 1995 en los centros adscritos al European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)<sup>2</sup>, ya que sólo el 65% de centros participantes inmunizaba de forma sistemática a los pacientes que reciben un TPH.

**Correspondencia:** Dr. M. Ortín de Miguel.  
Consultant Paediatric Haematologist. Bone Marrow Transplant Unit.  
Department of Paediatric Haematology and Oncology. The Royal Marsden Hospital.  
Downs Road. Sutton (Surrey) SM2 5PT. Reino Unido.  
Correo electrónico: miguel.ortin@talk21.com

Recibido en agosto de 2000.

Aceptado para su publicación en febrero de 2001.

No es difícil explicarse esta situación si se tiene en cuenta el riesgo que conlleva la administración de vacunas integradas por microorganismos vivos en estos pacientes. Además, existen múltiples factores (enfermedad de base, enfermedad del Injerto contra el Huésped [EICH], fármacos inmunosupresores) que pueden influir en la reinmunización.

El programa de inmunización en estos pacientes ha sido revisado recientemente en nuestro país<sup>3</sup>. En el presente trabajo se pretende ofrecer al pediatra, responsable en la práctica del estado vacunal de la población pediátrica a su cargo, unas líneas generales de actuación ante la reinmunización de estos pacientes.

## VACUNAS ATENUADAS

### Poliomielitis

La forma de vacuna habitualmente administrada a la población inmunocompetente es la vacuna antipoliomielítica oral (VPO, conocida comúnmente como "vacuna tipo Sabin"), elaborada a partir de virus atenuados (VA). Existe además una vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI o "tipo Salk") que se genera mediante la inactivación con formaldehído de los 3 virus.

No existen datos que hagan pensar que los pacientes inmunodeprimidos sean más susceptibles a la poliomiélitis paralítica posvacunal<sup>4</sup>. No obstante, parece razonable que, ya que se dispone de una vacuna inactivada eficaz y segura (cuyo uso podría desplazar la clásica VPO en la población inmunocompetente<sup>5</sup>), esta sea la que se administre en la población de riesgo.

Se sabe que existe una pérdida de inmunidad frente a poliovirus tras el TPH (de 92% de pacientes inmunes pre-TPH a 68% post-TPH)<sup>6</sup>. Esta proporción es relativamente similar en diferentes estudios<sup>6-8</sup>.

La mayor parte de los autores reinmunizan frente a poliovirus ya desde los 6 meses post-TPH<sup>6-9</sup>. Aunque iniciar la revacunación más tarde permite obtener un aumento de títulos de anticuerpos más espectacular, no parece representar una ventaja respecto al porcentaje de respondedores a la vacuna<sup>9</sup>. Este porcentaje no parece estar influido por la presencia de EICH crónica, o el haber padecido EICH aguda en fechas precedentes. Es recomendable reinmunizar con 3 dosis<sup>9</sup>.

Los receptores de VPO eliminan virus vivos por heces tras la administración de la vacuna, por lo que es recomendable que, si los convivientes de un paciente receptor de TPH han de ser vacunados, lo sean con VPI.

### Triple vírica

Todos los preparados disponibles frente a sarampión, rubéola y parotiditis (ya sean vacunas monovalentes o la clásica "triple vírica") están integrados por VA<sup>5</sup>.

La necesidad real de vacunación viene dada por el hecho de que sólo una mínima fracción de pacientes se mantiene inmunizada tras TPH. En el estudio más reciente<sup>10</sup>,

ningún paciente se mantuvo inmune frente a los tres virus y sólo el 23% lo era para sarampión, el 31% para parotiditis y el 14% para rubéola.

Dado que se ha descrito enfermedad sarampionosa por el virus vacunal en la población inmunodeprimida, su administración a pacientes receptores de un TPH se ha realizado siempre en fechas en las que se considera que la recuperación inmune es completa; esto es, a los 24 meses post-TPH<sup>10,11</sup>. Vacunando en estas fechas se pueden conseguir porcentajes tan altos de seropositividad como el 68% para los tres virus, el 77% para el sarampión, el 87% para parotiditis y el 91% para rubéola<sup>10</sup>.

La presencia de EICH no parece desempeñar un papel determinante en la seronegativización post-TPH<sup>11</sup>. Se desconoce si puede ejercer alguna influencia en la seroconversión posrevacunación, ya que en la mayoría de los estudios se seleccionaron pacientes sin EICH evidente<sup>10,11</sup>. La EICH supone, tanto por su propia fisiopatología como por su tratamiento (principalmente ciclosporina y esteroides) la prolongación en el tiempo del estado de inmunodepresión. Por este motivo, debe obviarse la revacunación con VA en estas circunstancias.

No existen datos sobre la necesidad de administrar dosis de "recuerdo" ni de cuántas dosis o cuándo administrarlas. En la población inmunocompetente se suele administrar una segunda dosis a los 4-6 años la edad, por lo que es recomendable administrar una segunda dosis también en niños receptores de TPH. El período mínimo entre las 2 dosis debe ser de al menos 1 mes.

### Bacilo de Calmette-Guérin

Su eficacia ha sido repetidamente motivo de discusión, aunque existe cierto acuerdo en destacar su efectividad en la prevención de las formas más graves de tuberculosis (meningitis tuberculosa)<sup>12</sup>. En términos generales, su administración está contraindicada en la población inmunodeprimida. De hecho, se han comunicado casos de enfermedad por bacilo de Calmette-Guérin (BCG) en inmunodeprimidos por TPH<sup>13</sup> y por otras etiologías<sup>14</sup>. Su utilización no está dentro de las prácticas habituales en centros del NMDP<sup>1</sup> ni de las recomendaciones del EBMT<sup>2</sup>, y resulta por lo tanto razonable restringir al máximo su uso en esta población.

La vacunación en España está sujeta a la inclusión en protocolos aprobados por el Grupo Español de Trabajo sobre la Tuberculosis<sup>15</sup> (niños y jóvenes en contacto íntimo y prolongado con pacientes bacilíferos irreductibles y empleados en contacto frecuente con enfermos tuberculosos o con sus muestras biológicas).

### Varicela

Hasta el 50%<sup>16</sup> de los pacientes pediátricos sometidos a TPH pueden padecer alguna forma de enfermedad por el virus de la varicela zoster (VHZ), que puede complicarse en forma de encefalitis, neumonitis o varicela diseminada (con afectación visceral).

En la mayoría de esquemas de prevención de infecciones post-TPH se utiliza aciclovir como profilaxis. La vacunación frente a VHZ no está dentro de las prácticas habituales de todos los centros. Su utilización, sin embargo, podría contribuir a la prevención de las complicaciones tardías por VHZ. En un reciente estudio<sup>17</sup> se vacunó con VA a los 12-23 meses tras TPH. El porcentaje de seroconversión fue del 88,9%. En ningún caso se observaron síntomas atribuibles a VHZ tras 2 años de seguimiento, mientras que en un grupo no vacunado se observó enfermedad por VHZ en el 26,3%.

La pauta de vacunación de estos enfermos es de 2 dosis, aunque se trate de niños menores de 13 años.

## ELEMENTOS ANTIGÉNICOS INMUNORREACTIVOS NO INFECCIOSOS

### Toxoides

#### *Triple bacteriana (difteria, tétanos y tos ferina)*

Se sabe que existe una acusada reducción de títulos protectores frente a difteria y tétanos tras TPH<sup>8</sup>, aunque no existe acuerdo en cuanto a las fechas en las que se produce esta pérdida de inmunidad. Para algunos autores, esta se produciría hacia los 8 meses post-TPH, aunque podría darse ya a los 4 meses en el caso de que haya existido ElCH<sup>18</sup>. Para otros autores, podría verse ya desde los 6 meses, independientemente de que se haya evidenciado o no ElCH, tanto para difteria como para tétanos<sup>19</sup>. El estado vacunal del donante podría ejercer alguna influencia en este último caso<sup>19</sup>.

En ausencia de ElCH crónica, se debería vacunar dentro de los 12 primeros meses postrasplante. Para el caso del tétanos, la respuesta a los 6 meses, con recuerdos a los 8 y 14 meses, es similar a la obtenible cuando este mismo programa de 3 dosis se inicia a los 18 meses<sup>19</sup>. Para el caso de la difteria, este mismo programa de 3 dosis podría iniciarse a los 9<sup>18</sup> o a los 6 meses.

La vacuna DTPw o "triple bacteriana celular" contiene elementos antigénicos de los tres microorganismos. En concreto, el componente antitosferínico está elaborado a partir de células enteras. Aunque de forma muy infrecuente este componente se ha relacionado con toxicidad neurológica, por lo que los pacientes afectados de enfermedades neurológicas evolutivas reciben sólo la divalente DT (difteria-tétanos). Apenas existe experiencia con la DTPw en la población inmunodeprimida, ya que la mayoría de los grupos reinmuniza con DT o sólo con monovalente antitetánica tras TPH.

La vacuna "antitosferínica acelular", de más reciente introducción, carece de la reactogenicidad de la vacuna celular. Su seguridad y eficacia en estos pacientes no está convenientemente documentada. Sin embargo, no hay razones para pensar que no pueda administrarse con el mismo calendario que la celular, siempre que se compruebe la respuesta a la vacunación.

### Polisacáridos capsulares bacterianos

La respuesta inmunitaria que los polisacáridos originan es T-independiente. Este tipo de respuesta es pobre tanto en niños sanos menores de 2 años como en pacientes receptores de TPH, lo que se ha puesto en relación tanto con una deficiente reactividad a polisacáridos como con una deficiente producción de IgG<sup>20,21</sup>. Estos hechos podrían justificar la elevada morbimortalidad que los gérmenes encapsulados conllevan en ambas poblaciones.

### *Streptococcus pneumoniae*

Las vacunas antineumocócicas se elaboran exclusivamente a partir de polisacáridos capsulares. Aunque su eficacia inmunogénica en individuos inmunocompetentes es escasa (45-70%), sí es eficaz en la protección frente a formas invasivas de infección<sup>5</sup>. Es especialmente importante destacar que España es el segundo país de Europa con más resistencias de *S. pneumoniae* a penicilina<sup>5</sup>.

No está claro cuál es el momento idóneo para vacunar frente a neumococo. En el trabajo de la Universidad de Pavía<sup>22</sup>, tras vacunar entre 6 meses y 1 año post-TPH, sólo se inmunizó el 20-30% de pacientes, y el 50% cuando se vacunaba entre 1 y 2 años. Para Parkkali et al<sup>23</sup>, sin embargo, los resultados no mejoran cuando se vacuna a los 18 meses con respecto a cuando se vacuna a los 6 meses. Los pacientes receptores de un TPH están en máximo riesgo de infección neumocócica durante el primer año postrasplante. Consecuentemente, parece recomendable vacunar a partir del sexto mes post-TPH.

En general se admite que la ElCH crónica influye negativamente sobre la inmunogenicidad posvacunal. Para algunos autores sería el principal condicionante de la respuesta<sup>25</sup>, aunque para otros, sólo ejercería un papel secundario, y sería el tiempo tras el TPH el factor más importante<sup>22</sup>.

### *Haemophilus influenzae*

Existe una clara pérdida de anticuerpos tras TPH en los pacientes que previamente eran inmunes frente a *H. influenzae*<sup>7</sup>. Cuando se inicia el programa de vacunación a los 12 meses con revacunación a los 24 meses, se consigue inmunizar al 80% de pacientes<sup>25</sup>. Posteriormente<sup>23</sup> se ha demostrado que no hay diferencias entre iniciar este programa a los 18 meses o hacerlo a los 6 meses, por lo que parece razonable iniciar el programa de vacunación a los 6 meses post-TPH.

Las vacunas disponibles en España son vacunas "conjugadas" (ligadas a una proteína "carrier" que les confiere inmunogenicidad T-dependiente). Aunque inicialmente se destacó la posible mayor eficacia de la vacuna conjugada a toxoide tetánico en pacientes tras TPH<sup>26</sup>, esta observación no ha sido posteriormente corroborada<sup>25</sup>.

### *Neisseria meningitidis*

Un especial comentario merece la vacunación contra la meningitis meningocócica, atendiendo a la reciente

concentración de casos acaecida en determinadas áreas de nuestro país entre 1996 y 1997, de la que se responsabilizó al serogrupo C.

La vacuna frente a meningitis meningocócica disponible es eficaz frente a los serogrupos A y C, y no se dispone de vacuna frente al serogrupo B. Está elaborada a partir de polisacárido capsular, por lo que todos los comentarios que se han dedicado a la vacunación antineumocócica son extrapolables al caso de la meningocócica.

Dada la falta de experiencia con esta vacuna, parece adecuado vacunar sólo en caso de necesidad (brotes epidémicos), a los pacientes mayores de 24 meses a partir de los 6 meses post-TPH.

El calendario vacunal incluye, en la actualidad, la inmunización de los pacientes menores de 2 años frente al serogrupo C mediante la vacuna antimeningocócica C conjugada. Ya que no está contraindicada en los pacientes receptores de TPH, su administración es obligada en estos niños. No existen datos experimentales que permitan establecer el momento idóneo para la vacunación ni si su administración a estos pacientes pudiera ser beneficiosa ante un brote epidémico por serogrupo C.

## Antígenos de superficie

### Hepatitis B

Se sabe que existe una pronunciada pérdida de la inmunidad frente a la hepatitis tras TPH<sup>27</sup>. Se ha recomendado vacunar desde los 18-24 meses post-TPH, no existiendo experiencia en la actualidad con una vacunación más temprana<sup>27</sup>. La vacunación de pacientes inmunocomprometidos suele realizarse administrando el doble de la dosis habitual en cada administración.

Existen indicios, tanto en modelo murino<sup>28</sup> como en humano<sup>29</sup> que sugieren que la vacunación pre-TPH del donante permite la transferencia de inmunidad al receptor. Este hecho, demostrado en el caso de la hepatitis B, podría desempeñar un importante papel en la inmunización frente a otras enfermedades.

La vacuna frente a la hepatitis B se obtiene por ingeniería genética y no hay por lo tanto contraindicación en vacunar a los convivientes de un paciente que haya recibido un TPH. De hecho, atendiendo al elevado número de hemoderivados que estos pacientes reciben, parece recomendable la vacunación de los convivientes.

### Gripe

El único trabajo existente en pacientes receptores de TPH<sup>30</sup> no es exclusivo de población pediátrica y se utilizó depleción T como profilaxis de la EICH. En este estudio se constató una ineficacia absoluta de la vacunación en los primeros 6 meses post-TPH. Posteriormente, el porcentaje de pacientes inmunizados aumenta en relación directa con el paso del tiempo tras el TPH. Esta forma de vacunación puede plantearse en niños que convivan con

población susceptible en las épocas de máximo riesgo. En nuestro medio se ha recomendado la vacunación sistemática entre el sexto mes y los 2 primeros años post-TPH<sup>3</sup>. Todos los preparados son inactivados, por lo que no existe inconveniente en vacunar a los convivientes.

## DISCUSIÓN

Prácticamente todos los estudios coinciden en llamar la atención sobre la desaparición de anticuerpos protectores frente a los agentes patógenos para los que existe inmunoprofilaxis activa.

En ausencia de EICH, la vacunación basada en preparados inactivados es eficaz a partir de los 6 meses post-TPH. En este grupo, se incluye la vacunación frente a poliomielitis con VPI, DT, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

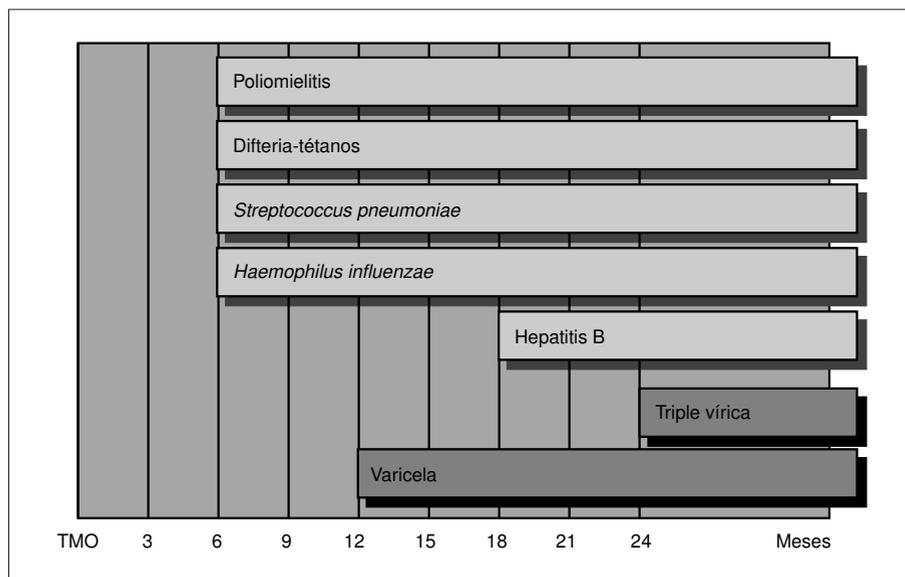
La idea de que la reconstitución inmunitaria pueda estar completada hacia los 2 años post-TPH ha hecho que sólo se administren vacunas con microorganismos atenuados después de estas fechas. La triple vírica se debe administrar a todos los pacientes a partir de este momento. La elevada incidencia de enfermedad por VHZ en estos pacientes ha forzado a ensayar la vacuna antivariola en fechas más precoces. Así, su administración parece segura y eficaz a los 12 meses post-TPH. El plan de vacunación en ausencia de EICH se expone de forma gráfica en la figura 1.

Este enfoque cambia radicalmente cuando se trata de pacientes con EICH crónica que precisan tratamiento inmunosupresor sistémico. La forma más habitual de tratamiento suele incluir ciclosporina, esteroides e inmunoglobulina. Además, estos pacientes suelen recibir ocasionalmente hemoterapia sustitutiva. En esta situación, a pesar de que la proporción de pacientes que consiguen títulos protectores de anticuerpos es menor, pueden administrarse todas las vacunas constituidas por microorganismos inactivados a partir de los 6 meses, con el fin de obtener la posible ventaja que esta modalidad de profilaxis pueda representar frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae*.

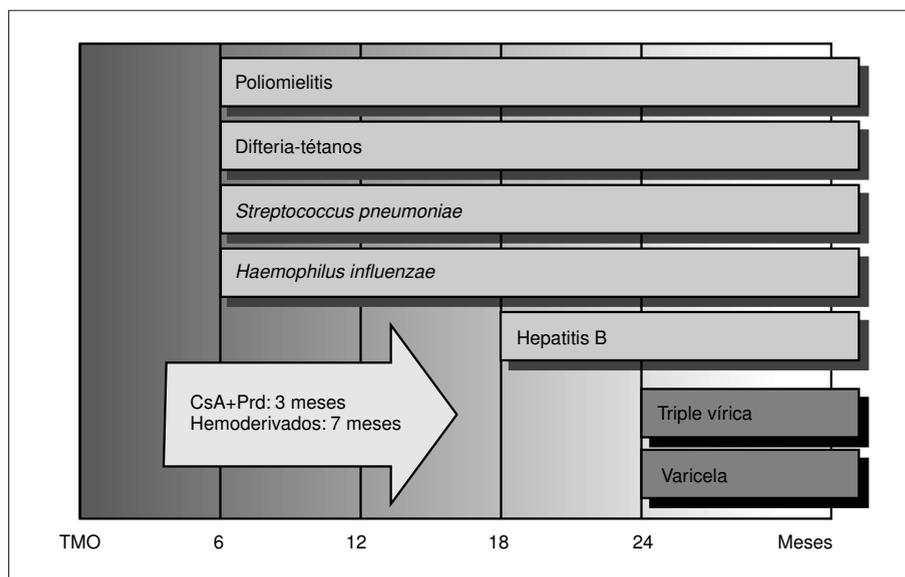
En el caso de vacunas atenuadas, son varias las precauciones que deben tomarse. En primer lugar, el paciente debe encontrarse sin tratamiento inmunosupresor. De la misma forma que se recomienda esperar al menos 3 meses tras finalizar el tratamiento esteroideo, puede adoptarse un plazo similar tras finalizar el tratamiento con ciclosporina. Además, debe dejarse un período de al menos 6-7 meses desde la última administración de hemoderivados<sup>5</sup>. El plan de revacunación en pacientes con EICH se resume en la figura 2.

En todos los casos se podría seguir el programa de dosis de recuerdo fijado para cada vacuna. Sin embargo, atendiendo al hecho de que el fallo vacunal es más frecuente que en la población inmunocompetente, es recomendable comprobar la respuesta vacunal (mediante la determinación de la concentración de los anticuerpos inducidos por

**Figura 1.** Plan de revacunación post-TPH en ausencia de EicH. TMO: trasplante de médula ósea.



**Figura 2.** Programa de reinmunización en pacientes con EicH. Los pacientes que hayan seguido tratamiento inmunosupresor con ciclosporina (CsA), prednisona (Prd), inmunoglobulina, o que hayan recibido hemoderivados, deben respetar los plazos indicados para el inicio del programa. TMO: trasplante de médula ósea.



la vacuna) de forma periódica, para programar la necesidad de revacunación de cada paciente en concreto.

Una situación que merece atención especial es la enfermedad de los convivientes o la vacunación de éstos. No existe ningún inconveniente en vacunar a los convivientes con vacunas inactivadas. La vacunación con microorganismos atenuados debe ser, en general, evitada. Una excepción a esta regla es la triple vírica, con la que se puede vacunar a los convivientes sanos sin riesgo de transmisión. Puede considerarse recomendable la vacunación antihepatitis B y antigripal de los convivientes. En el caso de que algún conviviente padezca alguna de estas enfermedades, habrán de tomarse estrictas medidas de aislamiento junto con medidas específicas como aciclovir en el caso de varicela.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Henning KJ, White MH, Sepkowitz KA, Armstrong D. A national survey of immunization practices following allogeneic bone marrow transplantation. *JAMA* 1997; 277: 1148-1151.
2. Ljungman P, Cordonnier C, De Bock R, Einsele H, Engelhard D, Grundy J et al. Immunisations after bone marrow transplantation: Results of a european survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 455-460.
3. De la Cámara R, Bischofberger C, Campins M, Carreras E. Inmunización postrasplante de progenitores hemopoyéticos: revisión y recomendaciones. *Med Clin* 1998; 110: 146-155.
4. Georgescu MM, Delpeyroux F, Tardy-Panit M, Balanant J, Combiescu M, Combiescu AA et al. High diversity of poliovirus strains isolated from the central nervous system from patients with vaccine associated paralytic poliomyelitis. *J Virol* 1994; 68: 8089-8101.

5. Comité Asesor de Vacunas. Manual de Vacunas en Pediatría, 1.<sup>a</sup> ed. Asociación Española de Pediatría, 1997.
6. Engelhard D, Handsher R, Naparstek E, Hardan I, Strauss N, Aker M et al. Immune response to polio vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 295-300.
7. Parkkali T, Ruutu T, Stenvik M, Kuronen T, Kayhty H, Hovi T et al. Loss of protective immunity to polio, diphtheria and *Haemophilus influenzae* type b after allogeneic bone marrow transplantation. *APMIS* 1996; 104: 383-388.
8. Li Volti S, Mauro L, Di Gregorio F, Romeo MA, Lupo L, Pizzarelli G et al. Immune status and immune response to diphtheria-tetanus and polio vaccines in allogeneic bone marrow-transplanted thalassemic patients. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 225-227.
9. Parkkali T, Stenvik M, Ruutu T, Hovi T, Volin L, Ruutu P. Randomized comparison of early and late vaccination with inactivated poliovirus vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 663-668.
10. King SM, Saunders EF, Petric M, Gold R. Response to measles, mumps and rubella vaccine in paediatric bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 633-636.
11. Ljungman P, Fridell E, Lonnqvist B, Bolme P, Bottiger M, Gahrton G et al. Efficacy and safety of vaccination of marrow transplant recipients with a live attenuated measles, mumps and rubella vaccine. *J Infect Dis* 1989; 159: 610-615.
12. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E et al. The efficacy of Bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: Meta-Analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995; 96: 29-35.
13. Skinner R, Appleton AL, Sprott MS, Barer MR, Magee JG, Darbyshire PJ et al. Disseminated BCG infection in severe combined immunodeficiency presenting with severe anaemia and associated with gross hypersplenism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 877-880.
14. Stephan JL, Vlekova V, Le Deist F, Blanche S, Donadieu J, De Saint-Basile G et al. Severe combined immunodeficiency: a retrospective single-center study of clinical presentation and outcome in 117 patients. *J Pediatr* 1993; 123: 564-572.
15. Grupo de trabajo sobre tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin* 1992; 98: 24-31.
16. Mandal BK. Herpes zoster and the immunocompromised. *J Infection* 1987; 14: 1-5.
17. Sauerbrey A, Prager J, Hengst U, Zintl F, Wutzler P. Varicella vaccination in children after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 381-383.
18. Prager J, Baumert A, Thilo W, Hermann J, Fuchs D, Sauerbrey A et al. The kinetics of vaccine antibodies against tetanus toxoid, diphtheria toxoid, measles virus, poliomyelitis virus and pneumococcus after allogeneic and autologous bone marrow transplantation and revaccination. 3: The kinetics of vaccine antibodies against tetanus toxoid and diphtheria toxoid after allogeneic and autologous bone marrow transplantation and combined revaccination against diphtheria and tetanus. *Kinderarztl Prax* 1992; 60: 230-238.
19. Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, Vuontela K, Volin L, Eskola J et al. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 933-938.
20. Ambrosino DM. Impaired polysaccharide responses in immunodeficient patients: relevance to bone marrow transplant patients. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7 (Suppl 3): 48-51.
21. Lortan JE, Vellodi A, Jorges ES, Hugh-Jones K. Class- and subclass-specific pneumococcal antibody levels and response to immunization after bone marrow transplantation. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 512-519.
22. Avanzini MA, Carra AM, Maccario R, Zecca M, Pignatti P, Marconi M et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in children receiving bone marrow transplantation. *J Clin Immunol* 1995; 15: 137-144.
23. Parkkali T, Kayhty H, Ruutu T, Violin L, Eskola J, Ruutu P. A comparison of early and late vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccines after allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18: 961-967.
24. Hammarstrom V, Pauksen K, Azinge J, Oberg G, Ljungman P. Pneumococcal immunity and response to immunization with pneumococcal vaccine in bone marrow transplant patients: The influence of graft versus host reaction. *Support Care Cancer* 1993; 1: 195-199.
25. Guinan EC, Molrine DC, Antin JH, Lee MC, Weinstein HJ, Sallan SE et al. Polysaccharide conjugate vaccine responses in bone marrow transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57: 677-684.
26. Barra A, Cordonnier C, Preziosi MP, Intrator L, Hessel L, Fritzell B et al. Immunogenicity of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine in allogeneic bone marrow recipients. *J Infect Dis* 1992; 166: 1021-1028.
27. Li Volti S, Di Gregorio F, Romeo MA, Cannella A, Pizzarelli G, Sciacca A et al. Immune status and the immune response to hepatitis B virus vaccine in thalassemic patients after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 157-160.
28. Shouval D, Adler R, Ilan Y. Adoptive transfer of immunity to hepatitis B virus in mice by bone marrow transplantation from immune donors. *Hepatology* 1993; 17: 955-959.
29. Ilan Y, Nagler A, Shouval D, Ackerstein A, Or R, Kapelushnik J et al. Development of antibodies to hepatitis B virus surface antigen in bone marrow transplant recipients following treatment with peripheral blood lymphocytes from immunized donors. *Clin Exp Immunol* 1994; 97: 299-302.
30. Engelhard D, Nagler A, Hardan I, Morag A, Aker M, Baciu H et al. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11: 1-5.