

Vacunaciones y trasplante de órgano sólido: revisión y recomendaciones

J. Iglesias Berengue^a, J. López Espinosa^a, M. Campins Martí^b,
J. Ortega López^a y F. Moraga Llop^c

^aEquipo de Trasplante Hepático Pediátrico. Servicios de ^bMedicina Preventiva y Epidemiología y ^cPediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

Los receptores pediátricos de trasplante de órgano sólido tienen un alto riesgo de padecer diversas enfermedades infecciosas. Algunos niños no han recibido las vacunas recomendadas para su edad, antes del trasplante. Para reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad de las enfermedades prevenibles mediante vacunación, es importante que los médicos que tratan a estos niños vigilen su estado vacunal. No hay consenso sobre el esquema de inmunización más apropiado para los receptores de trasplante de órgano sólido, por lo que se revisa la información disponible sobre la seguridad y la eficacia de las inmunizaciones, y se describen las estrategias para evitar las enfermedades prevenibles mediante vacunación en los niños receptores de trasplante de órgano sólido.

Palabras clave:

Vacunas. Pediatría. Trasplante de órgano sólido. Inmunosupresión.

VACCINATIONS AND SOLID-ORGAN TRANSPLANTATION: REVIEW AND RECOMMENDATIONS

Pediatric solid-organ transplant recipients are at high risk for various infectious diseases. Many children are not fully vaccinated before transplantation. To reduce the risk of morbidity and mortality from vaccine-preventable disease, physicians treating pediatric solid-organ transplant recipients should monitor the immunization status of these patients. Consensus on the most appropriate immunization schedule for solid-organ transplant recipients is lacking. Therefore, we provide a review of the currently available data on immunization safety and efficacy and describe strategies to avoid vaccine-preventable diseases in pediatric solid-organ transplant recipients.

Key words:

Vaccines. Pediatric. Solid-organ transplantation. Immunosuppression.

INTRODUCCIÓN

La prevención de las infecciones mediante la vacunación tiene especial interés en los pacientes inmunocomprometidos, incluidos los que han recibido un trasplante de órgano sólido. Los médicos que tratan a estos pacientes han de revisar periódicamente su estado vacunal, así como los cambios en los esquemas de vacunación recomendados, ya que algunos de estos niños no han seguido las pautas vacunales indicadas para su edad, por padecer enfermedades crónicas o por estar gravemente enfermos.

Uno de los factores que influyen en las bajas coberturas vacunales de estos niños es el sistema de atención sanitaria, con la intervención de diversos especialistas en el cuidado del paciente, en ocasiones de forma poco integrada¹. Ginsburg y Andrews² observaron que el 55 % de los niños con enfermedad hepática crónica candidatos a trasplante hepático no habían seguido un esquema completo de vacunación. Por el contrario, Furth et al³ observaron que en Estados Unidos la mayoría de los nefrólogos recomiendan las vacunas antidiftérica, antitetánica y antipertussis (DTP), antipoliomielítica oral (VPO), antihepatitis B (VHB), anti-*Haemophilus influenzae* tipo b (anti-Hib) y antisarampión-rubéola-parotiditis (triple vírica, SRP) a los niños con insuficiencia renal crónica y diálisis, el 90 % recomiendan la vacuna antigripal anual, el 70 % la de la varicela y sólo el 60 %, la vacuna antineumocócica; entre el 10 y el 15 % no indican vacunas, generalmente por el temor a la inducción de rechazo del injerto asociado a la vacuna.

En general, no se dispone de protocolos de vacunación consensuados para el enfermo que recibe un trasplante de órgano sólido, a diferencia del receptor de un trasplante de progenitores hematopoyéticos, para el que hay calendarios vacunales bien desarrollados elaborados por grupos de expertos multidisciplinares^{4,5}. Además, la ma-

Correspondencia: Dr. J. Iglesias Berengue.
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica. Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Pº Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: jiglesias.hmi@cs.vhebron.es

Recibido en noviembre de 2002.
Aceptado para su publicación en diciembre de 2002.

TABLA 1. Calendario de inmunizaciones para el niño receptor de trasplante de órgano sólido

Vacuna	Pretrasplante	Posttrasplante	Dosis de refuerzo
Triple vírica	Antes de 1 mes (si no hay inmunosupresión importante)	Contraindicada en los 2 años posteriores al trasplante	No
VPI	No VPO en las 6 semanas previas	A partir de 6 meses	No de forma sistemática
Varicela	Antes de 1 mes (si no hay inmunosupresión importante)	Contraindicada en los 2 años posteriores al trasplante	No
DTP < 7 años: DTPa ≥ 7 años: dT	Antes de 2 semanas	A partir de 6 meses	Cada 10 años
Anti-Hib	Antes de 2 semanas	A partir de 6 meses	Si anti-PRP < 0,1 µg/ml
Antineumocócicas	Antes de 2 semanas (niños < 2 años: v. conjugada niños ≥ 2 años: v. 23-valente)	A partir de 6 meses (niños < 2 años: v. conjugada niños ≥ 2 años: v. 23-valente)	Una dosis de 23-valente en vacunados con conjugada ≥ 2 años. Una dosis de 23-valente a los 3-5 años de la anterior en niños < 10 años y a los 5-6 años en > 10 años
Antimeningocócica C conjugada	Antes de 2 semanas	A partir de 6 meses	No
Antihepatitis A	Antes de 2 semanas	A partir de 6 meses	No
VHB	Pauta acelerada (0, 1, 2, 12 m) Doble dosis en hemodiálisis	A partir de 6 meses	Si anti-HB _s < 10 mU/ml
Antigripal	Una dosis anual	A partir de 6 meses	Anual

yor parte de bibliografía disponible se refiere a adultos, siendo escasas las publicaciones que incluyen enfermos pediátricos.

Por este motivo, se ha considerado de interés realizar una revisión de las vacunas indicadas en pacientes que reciben un trasplante de órgano sólido, y, según las evidencias científicas disponibles, establecer unas recomendaciones para cada tipo de trasplante.

En España no existe un calendario único de vacunaciones sistemáticas para el niño sano, sin embargo, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría recomienda un calendario que se va a utilizar como referencia para las recomendaciones que se hacen en esta revisión en los niños sometidos a trasplante de órgano sólido⁶ (tabla 1).

CONSIDERACIONES GENERALES

Los niños con enfermedades hepáticas, renales, cardíacas, pulmonares o metabólicas, de evolución crónica, tienen una mayor susceptibilidad de padecer determinadas infecciones, incluso en fases iniciales de su enfermedad, cuando su sistema inmunológico está aún preservado. Por tanto, hay que procurar inmunizar al paciente antes del trasplante, cuando el sistema inmunológico conserva aún una capacidad de respuesta adecuada^{7,8}.

La revisión del calendario de inmunizaciones debe formar parte siempre de la evaluación integral del estado de salud del niño antes del trasplante. Si un niño está incompletamente vacunado para su edad, no es necesario reiniciar las pautas vacunales, sino continuar la vacunación desde el momento en que se interrumpió, con independencia del tiempo transcurrido desde la última dosis.

El tipo de vacunas que debe administrarse y el intervalo entre ellas dependerá de la edad del niño en el momento de la valoración⁹. En la tabla 2 se indican las pautas aceleradas de vacunación para niños mal vacunados o con calendarios interrumpidos.

El tratamiento con corticoides, si se administran durante un período de tiempo inferior a 2 semanas, en dosis no

TABLA 2. Pautas de vacunación para niños en programa de trasplante de órgano sólido no vacunados o con pautas interrumpidas

Visitas	Edad	
	< 7 años	≥ 7 años
Primera	DTPa	dT
	VPI	VPI
	Hib	Hib
	VHB	VHB
	SRP	SRP
	MCC	MCC
1 mes después 1.ª visita	DTPa	dT
	VPI	VPI
	VHB	VHB
	SRP	SRP
2 meses después 1.ª visita	DTPa	Hib
	VPI	
	Hib	
6 meses después 1.ª visita	VHB	dT
		VPI
		VHB
14 meses después 1.ª visita	DTPa	
	VPI	

Pueden aplicarse varias vacunas simultáneamente, pero siempre con jeringas y agujas diferentes, y en lugares anatómicos distintos y alejados.

TABLA 3. Intervalos recomendados entre la administración de inmunoglobulinas, sangre y hemoderivados, y vacunas triple vírica y varicela

Hemoderivado	Intervalo de tiempo (meses)	
	Triple vírica	Varicela
Inmunoglobulina polivalente (dosis: 0,02-0,06 ml/kg)	3	5
Inmunoglobulina polivalente (dosis: 0,25 ml/kg)	5	5
Inmunoglobulina polivalente (dosis: 0,50 ml/kg)	6	5
Inmunoglobulina polivalente intravenosa (según dosis)	8-11	5-11
Inmunoglobulina hiperinmune antihepatitis B	3	5
Inmunoglobulina antirrábica	4	5
Inmunoglobulina antitetánica	3	5
Inmunoglobulina hiperinmune antivaricela-zóster	5	5
Sangre y otros hemoderivados	6-7	5

TABLA 4. Vacunas indicadas en contactos de receptores de trasplante de órgano sólido

Vacunas	Recomendación
Triple vírica	Convivientes susceptibles > 12 meses (excepto inmunodeprimidos y embarazadas)
VPI	Sólo si está indicada por calendario de inmunizaciones sistemáticas o por situaciones de riesgo especial
Antivaricela	Convivientes susceptibles > 12 meses y personal sanitario que los atiende (excepto inmunodeprimidos y embarazadas). En > 13 años se requieren 2 dosis (intervalo: 4-8 semanas)
Antipertussis	Considerar la vacunación con dTpa en convivientes adolescentes y adultos
Antigripal	Contactos domiciliarios y personal sanitario. Vacunación anual
Antihepatitis A	Convivientes susceptibles \geq 12 meses

inmunosupresoras (menos de 2 mg/kg/día de prednisona o el equivalente de otros esteroides, o menos de 20 mg/día en niños con peso superior a 10 kg), si el tratamiento se realiza a días alternos y con preparados de semivida corta, si no se administran por vía sistémica o si se dan en dosis fisiológicas de mantenimiento (corticoterapia sustitutiva de las insuficiencias suprarrenales), no contraindica la administración de vacunas atenuadas. En las otras situaciones se recomienda retrasar la inmunización hasta un período mínimo de un mes desde la finalización de la corticoterapia¹⁰.

Después del trasplante el niño puede ser vacunado, pero hay que tener en cuenta las recomendaciones siguientes:

1. Las vacunas atenuadas (triple vírica, VPO, varicela, fiebre amarilla, bacilo de Calmette-Guérin [BCG], antitífica oral y anticólica) están contraindicadas.

2. Las vacunas inactivadas no están contraindicadas. Sin embargo, la respuesta inmunitaria alcanzada será menor que la observada en personas inmunocompetentes, por lo que pueden ser necesarias dosis mayores o revacunaciones periódicas. El tipo de tratamiento inmunosupresor es un determinante importante en la respuesta inmunitaria a las vacunas, como han indicado algunos estudios realizados en adultos sometidos a trasplante^{11,12}. Los inmunosupresores interfieren en la respuesta de las células B, la cual es importante para la inmunogenicidad vacunal, tanto de forma directa como a través de su potencial antiproliferativo o de su impacto en las células T-helper y citocinas, como interleucinas (IL-2, IL-4, IL-5) producidas por las células helper CD-4 que estimulan la proliferación de células B¹¹. El resultado es un menor porcentaje de seroconversión, unas concentraciones de anticuerpos más bajas, un descenso más rápido de las cifras de anticuerpos alcanzadas y, en consecuencia, una menor protección vacunal.

3. Los niños que han recibido transfusiones de sangre o hemoderivados, o inmunoglobulinas, no podrán ser inmunizados con vacunas atenuadas, excepto la VPO, hasta que transcurra un período de tiempo entre 3 y 11 meses, según el tipo y la dosis de hemoderivado (tabla 3). No deben administrarse inmunoglobulinas en las 2-3 semanas posteriores a una vacuna atenuada, excepto si el beneficio de su administración excede al de la vacunación.

4. El cribado serológico posvacunal es útil en estos pacientes.

5. Un estímulo antigénico en el niño trasplantado puede desencadenar una respuesta inmunitaria no específica, que aumenta el riesgo de rechazo. Por esto, es conveniente retrasar la inmunización hasta que exista una función estable del injerto¹³, lo cual no ocurre, en algunos casos, hasta 6-12 meses después del trasplante⁴. Además, el momento idóneo para el inicio o la continuación de las vacunaciones debe ajustarse en función del tratamiento inmunosupresor. Algunos equipos de trasplante renal no inician las inmunizaciones hasta un año después del trasplante, cuando se ha reducido la dosis de prednisona.

6. Aunque la inmunización activa ofrece protección, no puede asegurarse una correcta respuesta, por lo que es importante considerar otras medidas profilácticas en las situaciones de alto riesgo.

7. Los contactos domiciliarios y el personal sanitario que atiende al paciente trasplantado deben ser inmunes a la hepatitis A, varicela, gripe, sarampión y tos ferina (tabla 4)^{4,13-17}. La vacunación de los contactos del niño trasplantado debe considerarse una medida preventiva fundamental.

VACUNAS ATENUADAS

En general, las vacunas de microorganismos atenuados están contraindicadas después del trasplante, por lo que su administración debe realizarse antes del mes previo al trasplante en los niños susceptibles, si el paciente no recibe tratamiento inmunosupresor^{9,10,18-22}. Algunos autores consideran un período de 2 semanas previas al trasplante¹⁴, pero otros sugieren un intervalo de seguridad de hasta 24 semanas¹³.

Vacuna triple vírica

En los países desarrollados la incidencia de estas infecciones ha disminuido de forma notable gracias a la inmunización sistemática. La circulación de estos virus es actualmente muy baja entre la población, por lo que es improbable su transmisión al paciente trasplantado. Sin embargo, el riesgo de complicaciones y su gravedad potencial en estos pacientes son importantes. Mazariegos et al²³ describen el caso de un niño receptor de trasplante hepático que padeció rubéola²³. Aunque no se ha descrito parotiditis en niños trasplantados de órgano sólido¹³, se ha observado un caso de meningoencefalitis fatal en el curso de una parotiditis en un paciente con trasplante de progenitores hematopoyéticos²⁴.

Inmunogenicidad. La administración de la vacuna triple vírica en niños con insuficiencia renal terminal y en los sometidos a diálisis produce porcentajes de seroconversión del 80 % para el sarampión y la rubéola, y del 50 % para la parotiditis²⁵. Se recomienda realizar cribado serológico posvacunal, y determinar las concentraciones de anticuerpos antes del trasplante si el niño ya estaba vacunado.

Pauta pretrasplante. La vacuna puede administrarse según el calendario de vacunaciones sistemáticas en aquellos niños susceptibles que se encuentren en lista de espera de trasplante (a los 12-15 meses y a los 3-6 años), si no reciben tratamiento inmunosupresor^{22,26}. Si el riesgo de sarampión es elevado, la vacunación se adelanta a los 9 meses, pero después del año de edad se administrarán las 2 dosis del calendario vacunal.

Es importante iniciar y completar la pauta vacunal tan pronto como sea posible antes del trasplante, por lo que pueden administrarse las 2 dosis con un intervalo de un mes.

Pauta postrasplante. No se recomienda la aplicación de esta vacuna¹¹. Los datos que apoyan la seguridad y la eficacia de esta vacuna después del trasplante son limitados. Rand et al²⁷ evaluaron la vacuna del sarampión después del trasplante hepático en 18 niños, de los cuales 7 desarrollaron inmunidad (por criterios serológicos) sin presentar complicaciones directamente relacionadas con la vacuna. Los estudios realizados en niños sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos^{4,22} indican la seguridad de la inmunización a los 2 años del trasplante, si no hay rechazo ni tratamiento inmunosupresor intenso.

También en pacientes con inmunosupresión de otra etiología, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la vacuna no se asocia a un riesgo importante si la inmunodepresión no es grave, aunque la producción de anticuerpos es impredecible²⁸.

Revacunación. Sólo se revacunará si la concentración de anticuerpos es inferior al nivel considerado como protector ($\geq 1:120$ mU para sarampión y > 15 U para rubéola)^{29,30}.

Profilaxis postexposición. Si el paciente tiene contacto con un enfermo de sarampión se recomienda, independientemente de su estado vacunal, administrar inmunoglobulina polivalente (0,50 ml/kg; dosis máxima, 15 ml) en los 6 primeros días postexposición^{13,22}. Si se vacuna después, debe retrasarse hasta 6 meses (v. tabla 3). Las inmunoglobulinas no son útiles en la profilaxis postexposición a la rubéola o a la parotiditis.

Vacunación de contactos. Deben vacunarse los contactos susceptibles (v. tabla 4). No hay riesgo de transmisión del virus vacunal a los contactos inmunodeprimidos^{4,15}.

Vacuna antipoliomielítica

La poliomiелitis es una enfermedad eliminada en América y Europa y se espera que pueda declararse erradicada en 2005. Sin embargo, la inmunización sistemática debe continuar durante un período de tiempo no determinado todavía. En España, la vacuna de aplicación sistemática es la VPO. No obstante, en 2004 será sustituida por la vacuna inactivada (VPI) con la finalidad de evitar la circulación de poliovirus vacunales entre la población.

Inmunogenicidad. Después de la vacunación con VPI a adultos sometidos a trasplante renal, los porcentajes de seroprotección fueron del 86,6, 86,2 y 92,4 %, para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente, con una frecuencia más baja de reacciones adversas locales y sistémicas que las observadas en controles sanos, lo que sugiere que la reactogenicidad local se relaciona con reacciones inmunes mediadas por células y que éstas están inhibidas por los inmunosupresores¹². Hay pocos datos sobre la respuesta y seguridad de la VPI en el paciente trasplantado hepático, pulmonar o cardíaco.

Pauta pretrasplante. La primovacunación consta de 3 dosis (2, 4 y 6 meses) y además se administran 2 dosis de refuerzo (15-18 meses y 3-6 años)^{6,22}. Los virus de la VPO se excretan en concentraciones elevadas en secreciones respiratorias y en heces durante aproximadamente 4 semanas después de la inmunización; el 50 % de los pacientes eliminan virus vacunal por las heces a las 6 semanas y el 1 % a las 10 semanas¹⁴. Por este motivo, no debe administrarse VPO a los pacientes en lista de espera de trasplante, ni a sus contactos y, en su lugar, se usará la VPI.

Pauta postrasplante. La VPO está contraindicada en el paciente trasplantado y en sus contactos. Si se administra

inadvertidamente a un conviviente de un enfermo trasplantado, hay que evitar el contacto con éste durante un período mínimo de 4 a 6 semanas, y si el contacto no puede evitarse, es preciso extremar las medidas de higiene para prevenir la transmisión del virus vacunal^{10,14}. La vacuna indicada en estos casos es la VPI^{14,15,22,31}.

Revacunación. Algunos autores recomiendan determinar las concentraciones de anticuerpos cada 5 años o cuando el paciente ha de viajar a zonas endémicas. Hay que administrar dosis de recuerdo si las cifras de anticuerpos neutralizantes son inferiores a 1/4-1/8, aunque hay discrepancias en este aspecto^{11,12,15,30,32}.

Profilaxis postexposición. No está disponible.

Vacuna de la varicela

Se recomienda inmunizar de la varicela a los candidatos a trasplante, si son susceptibles y no están inmunodeprimidos, para evitar el riesgo de varicela complicada grave^{18,33,34}. La eficacia vacunal es elevada con una incidencia baja de varicela después del trasplante (10-12%), comparada con los no inmunizados (45%)³⁵. La frecuencia de complicaciones graves por el virus varicela-zóster (hepatitis, neumonía, pancreatitis, nefritis, meningoencefalitis, ataxia cerebelar y coagulación intravascular diseminada) es del 30%, con una letalidad del 7% en niños inmunodeprimidos y trasplantados³⁵⁻⁴⁰. Los corticoides se consideran un factor de riesgo para las complicaciones y la mortalidad asociada a la varicela⁴⁰; sin embargo, algunos autores concluyen que la prednisona a dosis de 0,25 a 0,5 mg/kg/día no afecta la evolución y el pronóstico de la varicela en niños con trasplante renal⁴¹.

Inmunogenicidad. Zamora et al⁴² vacunaron 17 niños seronegativos, a los 3 meses de un trasplante renal, y observaron concentraciones protectoras de anticuerpos en 14 pacientes; en un caso se presentó una varicela leve a los 15 días de la inmunización y en 3 casos una varicela atenuada, entre 2 y 4 años después de la vacunación. En niños con enfermedad hepática crónica se han comunicado porcentajes de seroconversión similares a los observados en niños sanos, aunque otros autores describen una respuesta cercana al 65% en niños con insuficiencia hepática; la administración de una segunda dosis aumenta el porcentaje de respondedores a casi un 85%³⁷. Broyer et al³⁵ estudiaron 704 niños sometidos a trasplante renal, de los que 212 fueron vacunados en los 3 meses previos al mismo; el 62% mostraban concentraciones protectoras de anticuerpos al año del trasplante y el 42% a los 10 años.

Pauta pretrasplante. En España, la vacuna de la varicela es una especialidad de uso hospitalario, restringida a pacientes con factores de riesgo de presentar complicaciones graves por esta infección. El esquema vacunal en pacientes inmunodeprimidos que puedan recibir la vacuna es de 2 dosis, independientemente de la edad, administradas con un intervalo de 3 meses. La estrategia más efectiva

para prevenir la varicela es vacunar lo más precozmente posible antes del trasplante, entre 1 y 3 meses^{11,13}, y nunca menos de 2 semanas antes del trasplante¹⁴.

Pauta postrasplante. La vacuna de la varicela está contraindicada en el niño trasplantado hasta que exista suficiente evidencia sobre su seguridad.

Revacunación. No es necesaria si se ha aplicado un esquema vacunal de 2 dosis.

Profilaxis postexposición. El tratamiento con aciclovir no ofrece una protección completa contra la infección grave en el niño inmunodeprimido^{34,38}, por lo que se requiere profilaxis con inmunoglobulina hiperinmune (IGVZ) en las 96 h postexposición^{14,43,44}. Sin embargo, el 42% de los pacientes desarrollan la varicela a pesar de la administración de IGVZ, aunque suele tener un curso leve, sin complicaciones^{34,38}. La vacuna en la profilaxis postexposición es eficaz si se administra en las primeras 72 h, pero no puede utilizarse en el postrasplante ni en el niño inmunodeprimido.

Vacunación de contactos. La mejor estrategia para la prevención de la varicela en el paciente inmunocomprometido es la vacunación de los contactos susceptibles, domiciliarios y personal sanitario. Después de la exposición a un contacto domiciliario con varicela, el riesgo de transmisión es superior al 85%¹⁶. Aunque hay un riesgo mínimo de transmitir el virus vacunal al niño trasplantado si la persona vacunada presenta un exantema posvacunal la enfermedad causada por el virus vacunal es leve comparada con la asociada al virus salvaje^{6,15,16}.

Vacuna BCG

La enfermedad por micobacterias ocurre con más frecuencia en pacientes en diálisis y sometidos a trasplante renal, que en la población general, debido a la inmunosupresión por la uremia y los fármacos inmunosupresores. En personas con trasplante renal la incidencia de tuberculosis oscila entre 0,5 y 1% en Estados Unidos, y entre 1 y 4% en el norte de Europa⁴⁵. Köseoglu et al⁴⁶ describen una incidencia del 2%, de afectación principalmente pulmonar, en una serie de 935 pacientes.

Inmunogenicidad. La inmunogenicidad y la eficacia son variables, incluso en personas inmunocompetentes¹⁴. La eficacia media es del 50-60%, y sólo parece ser efectiva para la prevención de las formas diseminadas de la enfermedad.

Pauta pretrasplante. Aunque la vacuna BCG no se recomienda de forma sistemática en España, está indicada de forma individualizada en los niños en contacto íntimo y prolongado con pacientes bacilíferos irreductibles. Hay que considerar además la indicación en niños tuberculínicos negativos que se desplacen a residir en países de alta endemicidad tuberculosa⁴⁷. La indicación en pacientes en programa de trasplante es excepcional en nuestro medio.

Pauta postrasplante. Su uso está contraindicado en el postrasplante porque es una vacuna atenuada.

Revacunación. La revacunación no aumenta la eficacia, por lo que no se recomienda de manera sistemática.

Profilaxis postexposición. La vacuna BCG no es eficaz para la profilaxis postexposición a un paciente bacilífero. En este caso hay que considerar la quimioprofilaxis primaria o secundaria, según la existencia o no de infección tuberculosa previa, lo que se determina por la prueba de la tuberculina⁴⁸. Sin embargo, los niños trasplantados o en un programa de trasplante, pueden presentar anergia tuberculínica debido a la inmunosupresión asociada a su enfermedad o al tratamiento. En los pacientes con trasplante hepático, el riesgo de hepatotoxicidad de los tuberculostáticos⁴⁹⁻⁵¹ es mayor que el de adquisición de la tuberculosis, por lo que es preferible establecer una vigilancia activa de la infección y no realizar quimioprofilaxis.

VACUNAS INACTIVADAS Y DE SUBUNIDADES

Se incluyen en este grupo las siguientes vacunas: DTP, anti-Hib, antineumocócicas, antimeningocócica C conjugada, antihepatitis A y antihepatitis B y antigripal. Estas vacunas no están contraindicadas en los niños trasplantados.

Vacuna DTP

Esta vacuna se puede aplicar con la misma pauta que se utiliza para niños sanos.

Inmunogenicidad. Se dispone de pocos datos sobre la respuesta a la primovacunación con DTPe (DTP con componente de célula entera o de pared completa de *Bordetella pertussis*) o DTPa (con componente acelular de *B. pertussis*) en el paciente trasplantado. Estudios realizados para valorar la respuesta a la primovacunación con DT comparada con la obtenida en controles sanos, en niños antes y después de trasplante hepático, obtienen porcentajes de respuesta similares (95% al mes y 93% a los 6 meses frente a la difteria, y 100% para el tétanos); no se aprecian ni mayor reactogenicidad ni episodios de rechazo de injerto agudo^{32,52,53}. Por otra parte, Pedrazzi et al⁵⁴ han observado una pérdida de anticuerpos antidiftéricos en el postrasplante renal inmediato (40% a los 6,5 meses), que indica la utilidad de determinar la respuesta y la necesidad de administrar una dosis de refuerzo. Resultados similares se observan en el estudio de Huzly et al¹², en enfermos trasplantados renales, con buena inmunogenicidad frente al toxoide tetánico y persistencia de la protección a los 12 meses, pero con porcentajes de respuesta del 88,5% frente al toxoide diftérico y descenso por debajo del nivel de protección, hasta el 38% al año de la inmunización. En relación con la vacuna de la tos ferina, aunque en estos pacientes no se dispone de datos comparativos entre la eficacia de la DTPe y la DTPa, la menor reactogenicidad de la vacuna acelular aconseja su uso en la primovacunación y la revacunación¹³.

Pauta pretrasplante. La primovacunación consta de 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad, seguida de 2 dosis

de refuerzo a los 15-18 meses y a los 3-6 años. Se recomienda administrar una dosis de recuerdo cada 10 años con la vacuna antidiftérica con toxoide tipo adulto y antitetánica (dT)^{5,14,26}. Aunque ya se dispone de una vacuna con menor cantidad de componente antigénico de *B. pertussis*, para niños mayores de 4 años y adultos (dTpa), no se recomienda, por el momento, debido a la ausencia de datos en estos enfermos.

Pauta postrasplante. Se recomienda completar la pauta vacunal pretrasplante después de los 6 meses del mismo, cuando la inmunosupresión probablemente ya es menor¹³. Estudios realizados en niños sometidos a trasplante renal indican la necesidad de administrar dosis de refuerzo de forma precoz, según la determinación anual de anticuerpos⁵².

Revacunación. Se recomienda monitorizar las concentraciones de anticuerpos frente al tétanos cada 5 años y los antidiftéricos un año después de la vacunación, para considerar la necesidad de la revacunación. Concentraciones de antitoxina diftérica y tetánica inferiores a 0,01 U/ml no proporcionan protección clínica e indican susceptibilidad^{15,30}.

Profilaxis postexposición. En la profilaxis de las heridas tetanígenas en personas no inmunizadas, mal vacunadas, o con historia desconocida de vacunación, se recomienda la administración simultánea de inmunoglobulina hiperinmune y la vacuna, con independencia del momento del trasplante.

Vacunación de contactos. Hay que considerar la vacunación de los convivientes de un niño trasplantado. A partir de 7 años de edad puede utilizarse la vacuna dTpa (v. tabla 4).

Vacuna anti-Hib

H. influenzae tipo b es un microorganismo que causa neumonía, meningitis, epiglotitis, artritis, celulitis, pericarditis y sepsis con elevadas tasas de letalidad, incluso después de los 3 meses del trasplante^{13,55}, sobre todo en los enfermos con trasplante pulmonar⁴.

Inmunogenicidad. Neu et al⁵⁶ observaron que el 90% de los niños sometidos a diálisis peritoneal desarrollaron anticuerpos después de la vacunación, aunque determinaciones seriadas mostraron un descenso rápido de las concentraciones en el 20% de los pacientes. Otro estudio realizado en adultos con trasplante renal, vacunados con una dosis, indica que sólo el 35% alcanzaron títulos de anticuerpos protectores a las 12 semanas de la inmunización¹¹.

Pauta pretrasplante. Se recomienda la misma pauta vacunal que en niños sanos (2, 4, 6, 15-18 meses)^{6,14}. Aunque en éstos, la vacuna no está indicada en mayores de 5 años de edad, los enfermos trasplantados o en lista de espera se inmunizarán con independencia de la edad (2 dosis separadas por 2 meses a partir del año de edad).

Pauta postrasplante. Aunque no se dispone de datos sobre la respuesta en el niño trasplantado, su administración está indicada una vez haya pasado el período de mayor inmunosupresión, con independencia de la edad del niño.

Revacunación. Se recomienda realizar determinaciones seriadas de anticuerpos y administrar dosis de refuerzo en los niños no respondedores (anti-PRP [polirribosil-ribitol-fosfato] < 0,15 µg/ml)^{30,55}.

Profilaxis postexposición. En los pacientes no inmunizados que han tenido un contacto estrecho con un caso probado de enfermedad invasora por Hib, se aconseja realizar quimioprofilaxis con rifampicina⁴⁹⁻⁵¹.

Vacunas antineumocócicas

En la actualidad se dispone de 2 vacunas: la no conjugada 23-valente, para uso en personas mayores de 2 años, y la conjugada 7-valente, autorizada en España para niños de 2 meses a 2 años de edad. La eficacia y la seguridad de estas 2 vacunas justifican la vacunación de los pacientes que entren en lista de espera para trasplante. La efectividad de la vacuna 23-valente está bien demostrada en adultos con enfermedades crónicas hepáticas, cardíacas y pulmonares, y en los pacientes con insuficiencia renal crónica, que pertenecen todos a los grupos de riesgo de enfermedad invasora por *Streptococcus pneumoniae*^{3,57-60}. La infección por neumococo es una causa importante de morbimortalidad en los enfermos trasplantados de órgano sólido, por lo que su prevención mediante la vacunación debe considerarse como una medida de primer orden.

Inmunogenicidad. La vacuna 23-valente induce una respuesta de anticuerpos a las 2-3 semanas de la inmunización en más del 80 % de las personas sanas; sin embargo, esta respuesta es débil y de corta duración en niños menores de 2 años. Campins et al⁵⁹ observaron que la vacuna 23-valente fue inmunógena en el 77,9 % de niños con enfermedad renal crónica y en el 72,5 % de los pacientes sometidos a diálisis o a trasplante renal, comparado con el 78,4 % en los niños sanos. Resultados similares obtuvieron Furth et al⁶¹ en niños con enfermedad renal crónica, con porcentajes de respuesta del 61 al 76 % y persistencia de concentraciones elevadas de anticuerpos un año después de la vacunación. Se han descrito también respuestas adecuadas en enfermos sometidos a trasplante renal, sin diferencias entre los que recibían pautas de doble o triple inmunosupresión⁶², y en pacientes con trasplante cardíaco⁶³. Algunos autores observan respuestas inferiores en los que reciben tratamiento con dosis altas de prednisona⁵⁷. En relación a la vacuna conjugada aún no se dispone de resultados en estos enfermos.

Pauta pretrasplante. Se recomienda utilizar la vacuna conjugada heptavalente en niños menores de 5 años (en España 2 años, según la ficha técnica), por ser más in-

munógena que la vacuna 23-valente y por inducir memoria inmunitaria⁶⁴. Estos pacientes se revacunarán a partir de los 2 años de edad con la vacuna 23-valente, dejando un intervalo de 2 meses entre la última dosis de vacuna 7-valente y la 23-valente. El objetivo de la revacunación es ampliar la protección a los 16 serotipos no incluidos en la vacuna 7-valente. En los niños previamente vacunados con 23-valente se administrarán 2 dosis de vacuna 7-valente separadas por un intervalo mínimo de 2 meses⁶⁵.

Pauta postrasplante. Las indicaciones y las pautas vacunales son las mismas que en el pretrasplante (vacunación complementaria o secuencial con ambas vacunas)⁶⁵. En niños trasplantados mayores de 5 años, hay autores que recomiendan la utilización de 2 dosis de vacuna 23-valente, administradas con un intervalo de 6-8 semanas, ya que las concentraciones de anticuerpos alcanzadas suelen ser menores y con una disminución más rápida en el tiempo^{11,66}.

Revacunación. En los pacientes inmunizados con vacuna 23-valente se recomienda una revacunación a los 3-5 años de la primovacunación si el paciente tenía menos de 10 años de edad, y a los 5-6 años en los mayores de 10 años^{13,15,65}.

Profilaxis postexposición. No está disponible.

Vacuna antimeningocócica C conjugada

La vacuna antimeningocócica se recomienda en los pacientes pertenecientes a grupos de alto riesgo de infecciones invasoras, en los viajeros a países endémicos y para el control de brotes de enfermedad producidos por este serogrupo. En España, la vacuna conjugada frente al serogrupo C es una inmunización sistemática desde el año 2000 debido a los cambios epidemiológicos ocurridos en nuestro país en los últimos años.

Inmunogenicidad. Entre el 98 y el 100 % de los niños vacunados sanos desarrollan una buena respuesta a la vacuna²²; sin embargo, aún no se dispone de datos sobre la inmunogenicidad en pacientes inmunocomprometidos⁶⁷.

Pauta pretrasplante. En niños con enfermedades crónicas o en lista de espera de trasplante, la vacuna antimeningocócica C conjugada puede aplicarse con la misma pauta que en niños sanos: 3 dosis a los 2, 4 y 6 meses en los niños de 2 a 6 meses de edad, 2 dosis separadas por un intervalo de un mes en lactantes de 7 a 11 meses, y una dosis en los mayores de 12 meses^{22,68}.

Pauta postrasplante. Está indicada, una vez haya pasado el período de mayor inmunosupresión, de acuerdo a la pauta pretrasplante.

Revacunación. En niños sanos no está indicada, ya que la vacuna conjugada induce memoria inmunitaria. No se han realizado estudios en pacientes trasplantados.

Profilaxis postexposición. Se seguirán las mismas recomendaciones que en los contactos sanos de un caso de enfermedad meningocócica^{22,49,51}.

Vacuna antihepatitis A

Esta vacuna se recomienda en los pacientes susceptibles con enfermedad hepática crónica²² y en los candidatos a trasplante hepático, en especial los afectados de hepatitis C crónica, por el mayor riesgo de hepatitis fulminante si se sobreinfectan por el virus de la hepatitis A¹³.

Immunogenicidad. Los porcentajes de seroconversión son elevados, con cifras del 98 % en pacientes cirróticos compensados, del 95 al 97 % en los sometidos a trasplante hepático, y del 72 % en los de trasplante renal. A los 2 años de la vacunación disminuye el título de anticuerpos, conservando concentraciones protectoras entre el 59 y el 71 % de los enfermos con trasplante hepático, y sólo el 26 % de los renales¹¹. Por este motivo, se aconseja realizar un control serológico a los 30 días de haber completado la vacunación y administrar dosis de refuerzo en los pacientes no respondedores (< 10-20 mU/ml)^{30,69-71}.

Pauta pretrasplante. La vacuna está autorizada en España a partir de los 12 meses de edad, con una pauta de 2 dosis (0, 6-12 meses). En los niños seronegativos para el virus de la hepatitis B se recomienda usar la vacuna combinada hepatitis A + B, con una pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses)^{14,22,69}.

Pauta postrasplante. Se utiliza con la misma pauta que en el pretrasplante^{6,69}. El tipo de inmunosupresor influye en la respuesta inicial y en la duración de la inmunidad. Se ha observado que en pacientes sometidos a trasplante hepático hay un mayor descenso de las concentraciones de anticuerpos en los tratados con ciclosporina que en los que reciben tacrolimus⁷².

Revacunación. No es necesaria si se alcanzan concentraciones de anticuerpos superiores a 10-20 mU/ml^{30,70,73}.

Profilaxis postexposición. En los contactos susceptibles se utiliza, en el pretrasplante y en el postrasplante, inmunoglobulina polivalente administrada simultáneamente con vacuna, si han transcurrido menos de 14 días del contacto¹⁴.

Vacuna antihepatitis B

El riesgo de infección por el virus de la hepatitis B es de hasta el 9 % en los pacientes sometidos a trasplante hepático⁷⁴. Se han descrito también casos de insuficiencia hepática y muerte en pacientes con trasplante renal y cardíaco previamente infectados (HB_sAg positivos)¹⁴.

Immunogenicidad. En personas sanas la efectividad es del 90 al 99 % para la prevención de la infección^{14,19,75}. Sin embargo, el porcentaje de respondedores en pacientes en hemodiálisis oscila entre el 55 y el 76 %, y sólo alcanza el 30-50 % en pacientes con enfermedad hepática crónica avanzada, y es incluso menor (7-23 %) en enfermos sometidos a trasplante hepático¹¹. Cifras similares se han descrito en pacientes con trasplante cardíaco o renal al utilizar pautas estándar de vacunación¹³. Además, más del 30 % de los pacientes con buena respuesta inicial a la

vacunación (concentraciones de anti-HB_s \geq 10 mU/ml), pierden anticuerpos de forma rápida después del trasplante, hasta llegar a valores por debajo del nivel de protección¹⁴. Otros autores refieren porcentajes de seroconversión global del 85 % en niños vacunados después de 6 meses del trasplante hepático, con persistencia de títulos protectores de anticuerpos entre 6 y 60 meses después⁷⁶. En más del 50 % de niños, afectados de atresia de vías biliares, vacunados antes del trasplante hepático, se han descrito concentraciones protectoras de anticuerpos, que persisten entre 1 y 15 meses después del trasplante⁷⁷.

Pauta pretrasplante. Se realiza según la pauta habitual (0, 1, 6 meses) en los niños no vacunados y lo más precozmente posible, antes de que existan alteraciones importantes del sistema inmunológico, para lograr una respuesta óptima^{6,78}. Para lograr una protección más rápida se recomienda usar pautas aceleradas (0, 1, 2, 12 meses). Se han utilizado también otros esquemas ([0, 15, 30 días] y [0, 7, 21 días]), con porcentajes bajos de seroconversión y con un rápido y significativo descenso de los títulos de anticuerpos después del trasplante. Además, varios factores (edad, predisposición genética, la enfermedad hepática de base y su gravedad) influyen en la respuesta^{22,76,79-81}. En los niños con insuficiencia renal crónica en diálisis y en los sometidos a trasplante renal se aconseja utilizar pautas con doble dosis, cuando exista inmunosupresión importante.

Pauta postrasplante. Se utilizan las mismas pautas de vacunación que en el pretrasplante. Para obtener una mejor respuesta se recomienda iniciar la vacunación después de los 6 meses del trasplante⁷⁶.

Revacunación. Se recomienda monitorizar los títulos de anticuerpos (anti-HB_s) un mes después de la última dosis. Si la concentración es inferior a 10 mU/ml, se administrará una segunda pauta vacunal completa, utilizando doble dosis^{15,76,82,83}. En los niños trasplantados y en los sometidos a diálisis se recomienda monitorizar cada año la concentración de anticuerpos, y si es inferior a 10 mU/ml se administrará una dosis de refuerzo¹¹.

Profilaxis postexposición. La inmunoglobulina hiperinmune (IGHB) protege transitoriamente frente a la hepatitis B y se utiliza simultáneamente con la primera dosis de vacuna en los niños no inmunizados previamente²². Sánchez-Fueyo et al⁸⁴ recomiendan utilizar IGHB en los pacientes portadores de HB_sAg antes del trasplante hepático y al menos durante 18 meses después del mismo, junto con la vacuna, para evitar la recurrencia de la infección por el virus de la hepatitis B.

Vacuna antigripal

En los niños receptores de trasplante de órgano sólido, la infección por el virus influenza puede ser grave, con una mayor incidencia de complicaciones, pulmonares y extrapulmonares, que favorecen el rechazo del injerto^{17,66,85,86} y que hacen necesaria incluso la ventilación

mecánica¹³. Hayden⁸⁷ observó que una tercera parte de los receptores de trasplante de órgano sólido con infección por el virus influenza desarrollaron neumonía, con una letalidad del 20%. Los niños inmunizados tienen períodos de hospitalización más cortos que los no inmunizados⁸⁸.

Inmunogenicidad. La inmunogenicidad se relaciona con la edad y la experiencia antigénica previa^{88,89}. En niños en diálisis la respuesta a la vacuna oscila entre el 25 y el 100%. Algunos autores describen una respuesta adecuada en los pacientes trasplantados^{15,17,19,90}, con concentraciones protectoras en el 82 y 60%, para los virus influenza A y B, respectivamente⁸⁹. Furth et al⁸⁶ estudiaron la respuesta vacunal en 3 grupos de niños, uno con insuficiencia renal crónica, otro en pacientes sometidos a diálisis y el tercero en enfermos con trasplante renal; se detectó una peor respuesta en el último grupo, con porcentajes globales de seroconversión que oscilaron entre el 41,2 y el 93,3% para cada una de las cepas incluidas en la vacuna. Sin embargo, en otros trabajos que incluyen pacientes con trasplante de diferentes órganos (corazón, riñón o hígado), la seroprotección oscila entre 20,5 y 70%^{63,91,92}.

Un estudio que incluye niños describe esporádicamente una reacción leve y reversible del injerto después de la vacunación, aunque no se ha probado su relación causal¹¹.

Las nuevas vacunas antigripales de virus atenuados adaptados al frío, de administración intranasal, parecen ser más eficaces que las actuales, y proporcionan protección incluso frente a cepas no incluidas en la vacuna^{93,94}. Sin embargo, y a pesar de que aún no hay experiencia de uso en pacientes inmunodeprimidos, están contraindicadas, por el momento, en estos enfermos, ya que son vacunas de virus atenuados.

Pauta pretrasplante. Una dosis anual a partir de los 6 meses de edad. Los niños menores de 9 años que no han padecido previamente la enfermedad y que no han sido vacunados requieren 2 dosis separadas por un intervalo de 4-6 semanas en la primera inmunización. Se recomienda utilizar la mitad de la dosis estándar (0,25 ml) en los niños menores de 3 años.

Pauta postrasplante. La misma pauta que en el pretrasplante.

Revacunación. Es necesaria la vacunación anual.

Profilaxis postexposición. En pacientes no vacunados en situación epidémica o en niños vacunados en los 15 días previos al contagio, se puede utilizar rimantadina o amantadina como profilaxis de la infección por el virus influenza A⁹⁵. Los nuevos antivirales (oseltamivir y zanamivir) son también eficaces para prevenir la infección por los virus influenza A y B^{49,51,94}; sin embargo, sólo oseltamivir está autorizado en la profilaxis. Si se administra simultáneamente la vacuna, la profilaxis puede interrumpirse a las 2-3 semanas⁵⁰.

Vacunación de contactos. Hay que vacunar a los contactos domiciliarios y al personal sanitario que atiende a pacientes trasplantados o en programa de trasplante (v. tabla 4)^{15,17}.

Otras vacunas

Otras vacunas como la antirrábica, la anticolérica inactivada, la del carbunco y la de la encefalitis japonesa, de uso excepcional en nuestro medio, se pueden usar si están indicadas en estos pacientes, ya que no se asocian a un mayor riesgo de reacciones adversas en los niños trasplantados. En caso de necesidad, se utilizarán con las mismas indicaciones que en una persona inmunocompetente¹⁴.

En conclusión:

1. La prevención de las infecciones mediante la vacunación en el niño sometido a trasplante de órgano sólido es una medida profiláctica eficaz y segura, que requiere una minuciosa valoración del estado inmunitario del paciente para realizarla en el momento óptimo.
2. Es necesario conocer la historia vacunal previa del paciente y adecuar el calendario de inmunizaciones sistemáticas con las otras vacunas indicadas en estos enfermos.
3. La inmunización precoz antes del trasplante es la estrategia más adecuada para obtener una buena protección.
4. Hay que concienciar a los profesionales sanitarios que atienden a estos enfermos sobre la importancia de la vacunación, tanto del paciente como de los miembros de su entorno (contactos domiciliarios y personal sanitario).

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaudes PK, Diamond LJ. Neglect of chronically ill children. *Am J Dis Child* 1986;140:655-8.
2. Ginsburg CM, Andrews W. Orthotopic hepatic transplantation for unimmunized children: A paradox of contemporary medical care. *Pediatric Infect Dis J* 1987;6:764-5.
3. Furth SL, Neu AM, Sullivan EK, Gensler G, Tejani A, Fivush BA. Immunization practices in children with renal disease: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol* 1997;11:443-6.
4. CDC. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR* 2000; 49(n.º RR-10):1-125.
5. De la Cámara R, Bischofberger C, Campins M, Carreiras E. Inmunización postrasplante de progenitores hemopoyéticos: revisión y recomendaciones. *Med Clin (Barc)* 1998;110:146-56.
6. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario vacunal de la Asociación Española de Pediatría 2003. *An Pediatr* 2003;58:257-62.
7. Lee N, Kobayashi RH. Immunizations in the immunocompromised host. En: Patrick CC, editor. *Infections in Immunocompromised Infants and Children*. New York: Churchill Livingstone, 1992; p. 741-7.
8. Kaplan SL. Heart transplants: Infections in immunocompromised infants and children. En: Patrick CC, editor. *Infections in Immunocompromised Infants and Children*. New York: Churchill Livingstone, 1992; p. 251-60.

9. Hernández T, Matos S. Vacunaciones en niños en situaciones especiales. En: Campins M, Moraga FA, editores. *Vacunas 2000*. Barcelona: Prous Science, 2000; p. 119-30.
10. Campins M, Batalla J. La vacunación de pacientes que requieren cuidados médicos continuados. En: Rodés J, Carné X, Trilla A, editores. *Manual de terapéutica médica*. Barcelona: Masson, 2002; p. 1129-34.
11. Stark K, Günther M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet* 2002;359: 957-65.
12. Huzly D, Neifer S, Reinke P, Schröder K, Schönfeld C, Hofmann T, et al. Routine immunizations in adult renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;63:839-45.
13. Burroughs M, Moscona A. Immunization of pediatric solid organ transplant candidates and recipients. *Clin Infect Dis* 2000;30:857-69.
14. Gruber WC. Immunizations in the immunocompromised host. En: Patrick CC, editor. *Clinical management of infections in immunocompromised infants and children*. Philadelphia: Lippincott Williams, 2001; p. 511-35.
15. Neu AM, Fivush BA. Recommended immunization practices for pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 1998;2: 263-9.
16. Diaz PS, Au D, Smith S, Amylon M, Link M, Smith S, et al. Lack of Transmission of the Live Attenuated Varicella Vaccine Virus to Immunocompromised Children After Immunization of Their Siblings. *Pediatrics* 1991;87:166-70.
17. Mauch TJ, Bratton S, Myers T, Krane E, Gentry SR, Kashtan CE. Influenza B virus infection in pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatrics* 1994;94:225-9.
18. Van Thiel DH. Vaccination of patients with liver disease: Who, when, and how. *Liver Transpl Surg* 1998;4:185-7.
19. Ljungman P. Immunization in the Immunocompromised Host. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; p. 98-110.
20. Welch TR, Balistreri W, Daniels S. Care of the child with a solid organ transplant: What is the role of the generalist? *J Pediatr* 1997;130:850-1.
21. Kelly DA, Mayer D. Liver Transplantation. En: Kelly DA, editor. *Diseases of the liver and Biliary System in Children*. Oxford: Blackwell Science, 1999; p. 293-312.
22. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. *Manual de Vacunas en Pediatría*. Madrid: Litofinter, 2001.
23. Mazariegos GV, Green M, Reyes J, Nour B, Tzakis A, Starzl TE. Rubella infection after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:161-2.
24. Bakshi N, Lawson J, Hanson R, Ames C, Vinters HV. Fatal mumps meningoencephalitis in a child with severe combined immunodeficiency after bone marrow transplantation. *J Child Neurol* 1996;11:159-62.
25. Schulman SL, Deforest A, Kaiser BA, Polinsky MS, Baluarte HJ. Response to measles mumps-rubella vaccine in children on dialysis. *Pediatr Nephrol* 1992;6:187-9.
26. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Recommended Childhood Immunization Schedule-United States 2002. *Pediatrics* 2002;109:162-4.
27. Rand EB, McCarthy CA, Whittington PF. Measles vaccination after orthotopic liver transplantation. *J Pediatr* 1993;123:87-9.
28. Palumbo P, Hoyt L, Demasio K, Oleske J, Connor E. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:1008-14.
29. Redd SC, Markowitz LE, Katz SL. Measles vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 3ª ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; p. 222-66.
30. Plotkin SA. Immunologic correlates of protection induced by vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:63-75.
31. AAP Committee on Infectious Diseases. Poliomyelitis prevention: Recommendations for use of inactivated poliovirus vaccine and live oral poliovirus vaccine. *Pediatrics* 1997;99:330-5.
32. Balloni A, Assael BM, Ghio L, Pedrazzi C, Nebbia G, Gridelli B, et al. Immunity to poliomyelitis, diphtheria and tetanus in pediatric patients before and after renal or liver transplantation. *Vaccine* 1999;17:2507-11.
33. Kitai IC, King S, Gafni A. An Economic Evaluation of Varicella Vaccine for Pediatric Liver and Kidney Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 1993;17:441-7.
34. Donati M, Zuckerman M, Dhawan A, Hadzic N, Heaton N, North-Lewis P, et al. Response to varicella immunization in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 2000;70: 1401-4.
35. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Rouzioux C. Varicella and zoster in children after kidney transplantation: Long-term results of vaccination. *Pediatrics* 1997;99:35-9.
36. Nithichaiyo C, Chongsrisawat V, Hutagalung Y, Bock HL, Poovorawa Y. Immunogenicity and adverse effects of live attenuated varicella vaccine (Oka-strain) in children with chronic liver disease. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2001;19:101-5.
37. Giacchino R, Marcellini M, Timitilli A, Degli-Innocenti L, Losurdo G, Palumbo M, et al. Varicella vaccine in children requiring renal or hepatic transplantation. *Transplantation* 1995;60:1055-6.
38. Pandya A, Wasfy S, Hebert D, Allen UD. Varicella-zoster infection in pediatric solid-organ transplant recipients: A hospital-based study in the prevaricella vaccine era. *Pediatr Transplant* 2001;5:153-9.
39. Furth SL, Sullivan EK, Neu AM, Tejuni A, Fivush BA. Varicella in the first year after renal transplantation: A report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) *Pediatr Transplant* 1997;1:37-42.
40. McGregor RS, Zitelli BJ, Urbach AH, Malatack JJ, Gartner JC. Varicella in Pediatric Orthotopic Liver Transplant Recipients. *Pediatrics* 1989;83:256-61.
41. Feldhoff C, Balfour HH, Simmons RL. Varicella in children with renal transplants. *J Pediatr* 1981;98:25-31.
42. Zamora I, Simón JM, Da Silva ME, Piqueras AI. Attenuated varicella virus vaccine in children with renal transplants. *Pediatr Nephrol* 1994;8:190-2.
43. Santiago-Delpín EA. Varicella after kidney transplantation. *Pediatr Transplant* 1998;2:244.
44. Furth SL, Fivush BA. Varicella vaccination in pediatric kidney transplant candidates. *Pediatr Transplant* 2002;6:97-100.
45. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Ruf G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 1997;63:1278-86.
46. Köseoglu F, Emiroglu R, Karakayali H, Bilgin N, Haberal M. Prevalence of Mycobacterial Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplant Proc* 2001;33:1782-4.
47. Muñoz J. Indicaciones de la vacuna BCG en nuestro medio. En: Campins M, Moraga FA, editores. *Vacunas 2001*. Barcelona: Prous Science, 2001; p. 191-203.
48. CDC issues recommendations on the role of BCG vaccine in the prevention and Control of tuberculosis. *Am Fam Physician* 1996;54:1115-8.

49. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2002 (32ND Edition). Hyde Park: Antimicrobial Therapy, 2002.
50. Mensa J, Gatell JM, Jinénez de Anta MI, Prats G, Domínguez-Gil A. Prevención de las Infecciones. Guía de Terapéutica Antimicrobiana 2002. Madrid: Editores Médicos, 2002; p. 409-48.
51. Moraga Llop FA. Quimioprofilaxis en pediatría. Barcelona: Prous Science, 1996.
52. Ghio L, Pedrazzi C, Assael BM, Panuccio A, Foti M, Edefonti A. Immunity to diphtheria and tetanus in a young population on a dialysis regimen or with a renal transplant. *J Pediatr* 1997;130:987-9.
53. Enke BU, Bokenkamp A, Offiner G, Bartmann P, Brodehl J. Response to Diphtheria and tetanus booster vaccination in pediatric renal transplant recipients. *Transplantation* 1997;64:237-41.
54. Pedrazzi C, Ghio L, Balloni A, Panuccio A, Foti M, Edefonti A, et al. Duration of immunity to diphtheria and tetanus in young kidney transplant patients. *Pediatr Transplant* 1999;3:109-14.
55. Sever MS, Yildiz A, Eraksoy H, Badur S, Yüksel-Önel D, Görcin B, et al. Immune response to *Haemophilus influenzae* Type b vaccination in renal transplant recipients with well-functioning allografts. *Nephron* 1999;81:55-9.
56. Neu AM, Lederman HM, Warady BA. *Haemophilus influenzae* type b immunization in infants on peritoneal dialysis. Pediatric Peritoneal Dialysis Study Consortium. *Pediatr Nephrol* 1996;10:84-5.
57. Dengler TJ, Strnad N, Zimmermann R, Allers C, Markus BH, Nessen SV, et al. Pneumococcal vaccination after heart and liver transplantation. Immune responses in immunosuppressed patients and in healthy controls. *Dtsch Med Wochenschr* 1996;121:1519-25.
58. Campins M, Moraga FA. Vacuna antineumocócica 23-valente. En: Moraga FA, editor. La enfermedad neumocócica en el niño. Barcelona: Prous Science, 2001; p. 87-104.
59. Campins M, Anoro R, Callís L, Pinart N, Cruz MJ, De Gracia J, et al. Inmunogenicidad de la vacuna antineumocócica de 23 polisacáridos en niños con enfermedad renal crónica. *An Esp Pediatr* 2000;52:220-40.
60. Moraga FA, Campins M, De Juan Martín F. Vacuna conjugada antineumocócica heptavalente. En: Moraga FA, editor. La enfermedad neumocócica en el niño. Barcelona: Prous Science, 2001; p. 105-35.
61. Furth SL, Neu AM, Case M, Lederman HM, Steinhoff M, Fivush B. Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease: A prospective study of antibody response and duration. *J Pediatr* 1996;128:99-101.
62. Kazoncioglu R, Sever MS, Yüksel-Önel D. Immunization of renal transplant recipients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Clin Transplant* 2000;14:61-5.
63. Dengler TJ, Strnad N, Buhning I, Zimmermann R, Girgsdies O, Kubler WE, et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation* 1998;66:1340-7.
64. Sorensen RU, Leiva LE, Giangrosso PA. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:685-91.
65. Moraga FA. Avances en vacunas y enfermedad invasora en el niño. Vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *Rev Esp Quimioterap* 2001;14:319-30.
66. McCashland TM, Preheim LC, Gentry-Nielsen MJ. Pneumococcal Vaccine Response in Cirrhosis and Liver Transplantation. *J Infect Dis* 2000;181:757-60.
67. Quintini I, Velardi A, Le Moli S. Antibacterial polysaccharide antibody deficiency After allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Immunol* 1990;10:160-6.
68. Kacsmarski EB. Experiencia en Reino Unido con la vacuna meningocócica C conjugada. En: Campins M, Moraga FA, editores. Vacunas 2001, Barcelona: Prous Science, 2001; p. 17-25.
69. Strak K, Günther M, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Linnig S, et al. Immunogenicity and Safety of Hepatitis A Vaccine in Liver and Renal Transplant Recipients. *J Infect Dis* 1999;180:2014-7.
70. Günther M, Stark K, Neuhaus R, Reinke P, Schröder K, Bienzle U. Rapid decline of antibodies after hepatitis A immunization in liver and renal transplant recipients. *Transplantation* 2001;71:477-9.
71. Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Zein NN. Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation* 2001;72:272-6.
72. Jiang H, Kobayashi M. Differences between cyclosporin A and tacrolimus in organ transplantation. *Transplant Proc* 1999;31:1978.
73. Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Gross JB Jr, Zein NN. Hepatitis A antibodies in liver transplant recipients: Evidence for loss of immunity posttransplantation. *Liver Transplant* 2000;6:191-5.
74. Pessoa MG, Terrault NA, Ferrell LD. Hepatitis after liver transplantation: The role of the known and unknown viruses. *Liver Transpl Surg* 1998;4:461-8.
75. Greenberg DP, Vadheim CM, Wong VK. Comparative safety and immunogenicity of two recombinant hepatitis B vaccines given to infants at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:590-6.
76. Duca P, Del Pont JM, D'Agostino D. Successful Immune Response to a Recombinant Hepatitis B Vaccine in Children After Liver Transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:168-70.
77. Sokal EM, Ulla L, Otte JB. Hepatitis B vaccine response before and after transplantation in 55 extrahepatic biliary atresia children. *Dig Dis Sci* 1992;37:1250-2.
78. Van Damme P. Vacuna antihepatitis B. Nuevos adyuvantes y nuevas pautas. En: Campins M, Moraga FA, editores. Vacunas 2001. Barcelona: Prous Science, 2001; p. 181-9.
79. Arlan M, Wiesner RH, Sievers C, Egan K, Zein NN. Double-dose accelerated hepatitis B vaccine in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant* 2001;7:314-20.
80. Engler SH, Sauer PW, Golling M, Klar EA, Benz C, Stremmel W, et al. Immunogenicity of two accelerated hepatitis B vaccination protocols in liver transplant candidates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:363-7.
81. Kallinowski B, Benz C, Buchholz L, Stremmel W. Accelerated schedule of hepatitis B vaccination in liver transplant candidates. *Transplant Proc* 1998;30:797-9.
82. Loinaz C, De Juanes JR, González EM. Hepatitis B vaccination results in 140 liver transplant recipients. *Hepatogastroenterology* 1997;44:235-8.
83. Lykavieris P, Fabre M, Yvart J. HBV infection in pediatric liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:321-7.
84. Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: A new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:496-501.
85. Duchini A, Hendry RM, Redfield DC, Pockros PJ. Influenza infection in patients before and after liver transplantation. *Liver Transplant* 2000;6:531-42.
86. Furth SL, Seu AM, McColley SA, Case B, Steinhoff M, Fivush B. Immune response to influenza vaccination in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 1995;9:566-8.

87. Hayden FG. Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients. *Am J Med* 1997;102:55-60.
88. Mauch TJ, Crouch NA, Freese DK, Braunlin EA, Dunn DL, Kashtan CE. Antibody response of pediatric solid organ transplant recipients to immunization against influenza virus. *J Pediatr* 1995;127:957-60.
89. Mack DR, Chartrand SA, Rubby EL, Antonson DL, Shaw BW Jr, Heffron TG. Influenza vaccination following liver transplantation in children. *Liver Transpl Surg* 1996;2:431-7.
90. Edvarsson V, Flynn J, Deforest A. Effective immunization against influenza in pediatric renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1996;10:556-60.
91. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, Fernández-Pérez C, González MJ, Mariano A, et al. Influenza virus immunization effectivity in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols. Mycophenolate versus Azathioprine. *Transplantation* 2000;69:436-9.
92. Blumberg EA, Albano C, Pruett T. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996;22:295-302.
93. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med* 1998;338:1405-12.
94. Moraga Llop FA, Campins Martí M. Importancia de la gripe en el niño. Vacuna antigripal intranasal: ¿otra inmunización sistémica? *An Esp Pediatr* 2000;53:299-304.
95. Molrine DC, Hibberd PL. Vaccines for transplant recipients. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15:273-305.