

Consenso sobre actualización de inmunizaciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias

Consensus on updating immunizations in patients with primary immunodeficiencies

Comité Nacional de Infectología^a y Grupo de Trabajo de Inmunología^b

RESUMEN

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) constituyen un grupo de enfermedades hereditarias que afectan el número y/o la función de los distintos componentes del sistema inmune. Su prevalencia es de 1:1000-2000 nacimientos. Comprenden defectos de la inmunidad adaptativa, defectos de la inmunidad innata, inmunodeficiencias con fenotipos característicos, trastornos de la regulación inmune, síndromes autoinflamatorios, defectos de los fagocitos y del sistema del complemento y defectos considerados fenocopias de IDP. La vacunación con vacunas inactivadas es segura y puede ser efectiva en muchas inmunodeficiencias; las vacunas vivas atenuadas pueden no ser protectoras en ciertas IDP o presentarse como enfermedad vacunal asociada a la inmunización, lo que conlleva una alta morbimortalidad. Con el objetivo de actualizar las recomendaciones de vacunas en pacientes con IDP, el Comité Nacional de Infectología y el Grupo de Trabajo de Inmunología trabajaron sobre las vacunas que podían indicarse a estos pacientes, convivientes y el equipo de salud.

Palabras clave: vacunas, síndromes de inmunodeficiencia.

ABSTRACT

Primary immunodeficiencies (PIDs) are a group of hereditary diseases that affect the number and/or function of the various components of the immune system. Their prevalence is 1:1000-2000 births, and they include defects of adaptive immunity, defects of innate immunity, immunodeficiencies with characteristic phenotypes, disorders of immune regulation, autoinflammatory syndromes, defects of phagocytes and complement system, and defects considered phenocopies of PID. Vaccination with inactivated vaccines is safe and may be effective in many immunodeficiencies,

live attenuated vaccines may not be protective in certain PIDs or present as immunization-associated vaccination disease, which leads to high morbidity and mortality. In order to update vaccine recommendations for patients with PID, the National Committee on Infectology and the Immunology Working Group worked on the vaccines that may be indicated for these patients, their closed contacts and health team workers.

Key words: vaccines, immunologic deficiency syndromes.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.S20>

Cómo citar: Comité Nacional de Infectología, Grupo de Trabajo de Inmunología. Consenso sobre actualización de inmunizaciones en pacientes con inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr* 2018;116(Supl2):S20-S33.

I. GENERALIDADES

1. Hasta la fecha, se han identificado más de 300 desórdenes monogénicos diferentes que afectan al sistema inmune. Estudios recientes demuestran que son más comunes de lo habitualmente pensado y hoy se estima una prevalencia de 1:1000-2000 nacimientos.¹⁻⁵
2. Los especialistas y médicos de atención primaria comparten la responsabilidad de asegurar que el paciente con IDP reciba las vacunas apropiadas para su enfermedad, como recomendar las vacunas

Correspondencia:

Dra. Ángela Gentile:
angelagentile21@gmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 5-7-2017
Aceptado: 20-9-2017

Coordinación general: Dra. Ángela Gentile^a, Dr. Héctor Abate.^a

Coordinadores: Dra. Virginia Bazan^a, Miguel Galicchio^b, Héctor Díaz.^b

Colaboradores: Dres. Ángela Gentile^a, Héctor Abate^a, Virginia Bazan^a, Ana Ceballos^a, Paula della Lata^a, José Marcó del Pont^a, Miguel Galicchio^b, Héctor Díaz^b, Diana Cabanillas^b, Claudio Cantisano^a, Siglen Aquiri Gomez^b, Julio Orellana^b, Gisela Seminario^b, Elma Nievas^b, Lorena Regairaz^b, Verónica Anastasio^b, Silvina Raiden^b, Diana Liberatore^b, Daniela Di Giovanni^b, Andrea Gómez Raccio^b e Ileana Moreira^b.

apropiadas para los convivientes y el resto del equipo de salud que asiste a estos pacientes para asegurar que estén inmunizados con antipoliomielítica intramuscular (SALK), triple viral (TV), varicela, hepatitis A, hepatitis B e influenza anual.

3. Al plantear esquemas de inmunizaciones, uno de los objetivos es no retrasar los esquemas de vacunación, pero ante la sospecha de inmunodeficiencia primaria, aún no estudiada o definida, no se debe inmunizar con vacunas vivas atenuadas. Las vacunas inactivadas no están contraindicadas y no plantean más problemas de tolerancia ni de seguridad que los descritos en inmunocompetentes, si bien la respuesta puede ser insuficiente. Una vez establecido el tipo de inmunodeficiencia y la gravedad del compromiso del sistema inmune, se evaluará la posibilidad de inmunizar a estos individuos sobre la base del beneficio o el riesgo que implique administrárselas.
4. Se sugieren controles serológicos y títulos de anticuerpos posvacunales en aquellas inmunodeficiencias primarias (IDP) con variable respuesta de anticuerpos.
5. Los pacientes que reciben terapia sustitutiva con gammaglobulina endovenosa o subcutánea (GGEV/SC) tienen suspendida la administración de vacunas, dado que esta terapia tiene niveles protectores de anticuerpos contra la mayoría de las enfermedades que cubren las vacunas del calendario oficial. Además, la gammaglobulina administrada interferiría con la respuesta a las vacunas vivas atenuadas. La única excepción sería la vacunación contra hepatitis B y la vacuna antigripal anual, dado que podría existir cierto tipo de respuesta celular protectora.
6. En pacientes candidatos al trasplante de células hematopoyéticas progenitoras (TCHP), se contraindican las vacunas con gérmenes vivos.⁶⁻⁹

II. TIPOS DE INMUNODEFICIENCIAS

1. Inmunodeficiencias primarias humorales

Las inmunodeficiencias primarias humorales (IDPH) son trastornos que afectan, principalmente, al linfocito B, en número y/o función, y comprometen la respuesta de anticuerpos. Las infecciones bacterianas recurrentes son la manifestación clínica más común y su gravedad varía según el grado de compromiso inmunitario. La mayoría de estos pacientes no producen anticuerpos específicos

ante los desafíos antigénicos, sean estos vacunas o infecciones, por lo cual pueden requerir tratamiento sustitutivo con GGEV/SC (Tabla 1).

Las IDPH más importantes incluyen los siguientes:

- **Agammaglobulinemia:** Se caracteriza por la ausencia de linfocitos B en sangre periférica, con marcada hipogammaglobulinemia de los tres isotipos de inmunoglobulinas, falta de respuesta de anticuerpos con inmunidad celular conservada. Clínicamente, se manifiesta por infecciones bacterianas recurrentes y una susceptibilidad específica a enterovirus. Tiene indicación absoluta de GGEV/SC.
- **Inmunodeficiencia común variable:** Se trata de un grupo de enfermedades de presentación heterogénea, caracterizadas por disminución marcada de la inmunoglobulina G (IgG) y, generalmente, también de la inmunoglobulina A (IgA) e inmunoglobulina M (IgM), con una defectuosa formación de anticuerpos específicos. Pueden presentar compromiso de la inmunidad celular.
- **Síndrome hiper-IgM:** Define a un grupo de inmunodeficiencias que se caracterizan por presentar niveles elevados o normales de IgM y bajos niveles séricos de IgG, IgA e IgE. Pueden presentar compromiso celular. Para los casos de síndrome de hiper-IgM con compromiso celular, véanse las recomendaciones de inmunodeficiencias combinadas.
- **Déficit de anticuerpos con inmunoglobulinas normales o elevadas:** Se caracteriza por niveles séricos de inmunoglobulinas normales o elevados, ausente o inadecuada respuesta de anticuerpos contra antígenos proteicos y polisacáridos.
- **Deficiencia selectiva de anticuerpos** (falta de respuesta a antígenos polisacáridos): Se caracteriza por niveles séricos de inmunoglobulinas normales o elevados y ausente o inadecuada respuesta de anticuerpos contra antígenos polisacáridos y, usualmente, respuesta normal frente a antígenos proteicos. Sin alteración de la inmunidad celular. El tratamiento dependerá de las manifestaciones clínicas del paciente; inicialmente, se utiliza profilaxis antibiótica y, si no hay respuesta, se puede utilizar GGEV/SC sustitutiva.
- **Deficiencia de IgA:** Es la inmunodeficiencia más frecuente. Se diagnostica en pacientes mayores de 4 años con dosaje de IgA sérica

< 7 mg/dl, valores normales de IgG e IgM, y respuesta funcional de anticuerpos normal en la mayoría de los pacientes. La mayoría de los pacientes son asintomáticos, sin requerimiento de tratamiento específico. Puede asociar deficiencia selectiva de anticuerpos; en estos casos, puede requerir profilaxis antibiótica y/o gammaglobulina sustitutiva.

- **Hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia:** Se caracteriza por una disminución de IgG en suero, con o sin disminución de IgA e IgM en pacientes mayores de 6 meses de edad y que se resuelve espontáneamente entre los 2 y los 4 años de vida, pero con respuestas de anticuerpos normal o casi normal a las vacunas. En niños mayores de 4 años, otras IDP deben estar excluidas. El tratamiento dependerá de las manifestaciones clínicas del paciente; la gran mayoría de los

pacientes no requieren tratamiento, algunos mejoran con profilaxis antibiótica y, en muy raras ocasiones, pueden requerir GGEV/SC sustitutiva.

1. a. *Inmunodeficiencias que requieren suplemento con gammaglobulina endovenosa o subcutánea*

Tienen contraindicada la aplicación de las siguientes vacunas: antipoliomielítica oral, pero sí pueden recibir la vacuna inactivada contra la polio (*inactivated polio vaccine*; IPV, por sus siglas en inglés), influenza atenuada (actualmente, no disponible en Argentina), fiebre amarilla y otras vacunas atenuadas bacterianas (*Ty21 Salmonella thypi vaccine*). No hay datos acerca de la seguridad de la vacuna contra rotavirus. Estas inmunodeficiencias tienen suspendida la administración de vacunas (véanse las generalidades).

TABLA 1. Inmunodeficiencias primarias humales (linfocitos B)

1. a. Inmunodeficiencias humales que requieren terapia sustitutiva con gammaglobulina																	
	BCG	HB	OPV	IPV	DPT/DTPa/ dTpa/dT	Hib	PCV13	RV	TV/DV	HA	VCZ	HPV	MCV4	FA	FHA	ATG	PPVS23
Agammaglobulinemia	S	S	N	S/N	S/N	S/N	S/N	Sin datos	S/N	S/N	S/N	S/N	S/N	N	N	S	S/N
Inmunodeficiencia común variable	S/N	S	N	S/N	S/N	S/N	S/N	Sin datos	N	S/N	N	S/N	S/N	N	N	S	S
Síndrome de hiper-IgM	S	S	N	S/N	S/N	S/N	S/N	Sin datos	N	S/N	N	S/N	S/N	N	N	S	S
Déficit de anticuerpos con IgG normales	S	S	N	S/N	S/N	S/N	S/N	Sin datos	N	S/N	N	S/N	S/N	N	N	S	S
1. b. Inmunodeficiencias humales que NO requieren terapia sustitutiva con gammaglobulina																	
	BCG	HB	OPV	IPV	DPT/DTPa/ dTpa/dT	Hib	PCV13	RV	TV/DV	HA	VCZ	HPV	MCV4	FA	FHA	ATG	PPVS23
Déficit de IgA	S	S	S*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	SE	SE	S	S
Déficit selectivo de anticuerpos	S	S	S*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	SE	SE	S	S
Déficit selectivo de subclase de IgG	S	S	S*	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	SE	SE	S	S

S: puede administrarse. SE: Sin evidencia; lo debe evaluar individualmente el especialista. S*: No existen estudios realizados ni comunicaciones de complicaciones por el uso de OPV en pacientes con deficiencia de IgA. N: no puede administrarse. S/N: puede administrarse antes del inicio de la terapia sustitutiva con gammaglobulina; luego no se recomiendan. BCG: vacuna contra la tuberculosis. HB: vacuna contra la hepatitis B. OPV: vacuna contra la polio oral atenuada. IPV: vacuna contra la polio inactivada. DPT: vacuna triple bacteriana celular para niños. DTPa: vacuna triple bacteriana acelular para niños. dTpa: vacuna triple bacteriana acelular de contenido reducido de toxoide pertúsico y diftérico para adolescentes, adultos y embarazadas. dT: vacuna doble para adultos. Hib: vacuna anti *Haemophilus influenzae*. PCV13: neumoco conjugada de 13 serotipos. RV: vacuna contra el rotavirus. TV/DV: vacuna triple viral/doble viral. HA: vacuna contra la hepatitis A. VCZ: vacuna contra la varicela. HPV: vacuna contra el virus del papiloma. MCV4: vacuna contra el meningococo conjugada cuádrivalente ACWY. FA: vacuna contra la fiebre amarilla. FHA: vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina. ATG: vacuna antigripal. PPVS23: vacuna contra el neumococo polisacárida de 23 serotipos.

No hay reportes de complicaciones con el bacilo de Calmette y Guérin (BCG) en pacientes con agammaglobulinemia, pero no hay estudios en otros grupos de pacientes.

1. b. Inmunodeficiencias que NO requieren suplemento con gammaglobulina endovenosa o subcutánea

Estas IDPH incluyen déficit selectivo de IgA sin otras alteraciones asociadas y déficit específico de anticuerpos (ambos con buena respuesta a otras medidas terapéuticas), también el déficit de subclases de IgG sin infecciones ni deficiente producción de anticuerpos y la hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia con buena funcionalidad de anticuerpos y buena respuesta a otras medidas terapéuticas.

En las IDPH que no requieren GGEV/SC, no existen trabajos con contraindicación de OPV, pero se recomienda utilizar IPV en su lugar. Tampoco hay datos acerca de la seguridad de la vacuna contra rotavirus.

Las vacunas inactivadas son seguras y se deben administrar según el calendario vacunal vigente, pero, teniendo en cuenta que la efectividad vacunal dependerá de la respuesta humoral de cada paciente, se sugieren controles serológicos y títulos de anticuerpos posvacunales.

Vacunación de convivientes en inmunodeficiencias primarias humorales

A las convivientes embarazadas se les debe indicar triple bacteriana acelular (difteria, tétanos y pertussis acelular, dTpa) y antigripal. A las madres con embarazos con alto riesgo de IDP se les deben actualizar las vacunas antineumocócica, anti *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y antimeningocócica; de esta manera, la madre le transferiría anticuerpos al niño que lo protegerían en los primeros meses de vida mientras se realizan los estudios necesarios para llegar a un diagnóstico adecuado y, de ser necesario, iniciar un tratamiento precoz.

Si un conviviente desarrolla *rash* luego de la vacunación antivariola, no se deben tomar medidas adicionales. Pero, si presenta vesículas o ampollas en el sitio de vacunación, se debe aislar al paciente con IDP y se podría indicar gammaglobulina específica. Si el paciente o el contacto desarrollan varicela, se debe indicar el tratamiento con aciclovir endovenoso o valaciclovir por vía oral (VO).

Fuera de lo especificado, el resto de los convivientes deben recibir las inmunizaciones que se indican en el ítem "conviviente".^{1,2,8-19}

2. Déficits congénitos de complemento

Se han descrito deficiencias genéticas en todos los componentes del sistema complemento. El tipo de compromiso clínico abarca la predisposición a infecciones bacterianas, predominantemente, por gérmenes capsulados, y la autoinmunidad. Los niños con deficiencias de los componentes del complemento pueden recibir todas las vacunas tanto inactivadas como vivas atenuadas, todas son seguras y efectivas, por lo que deben recibir todas las vacunas del calendario nacional y las vacunas contra gérmenes *capsulados*: neumococo (vacuna conjugada 13 valente –*pneumococcal conjugate vaccine 13*; PCV13, por sus siglas en inglés–/vacuna polisacárida de 23 serotipos –*pneumococcal polysaccharide vaccine 23*; PPVS23, por sus siglas en inglés– según la edad), meningococo, *Haemophilus influenzae B* y, anualmente, la vacuna antigripal. En caso de exposición a enfermedades infectocontagiosas, se deben aplicar las normas vigentes para inmunocompetentes.^{1,2,8-19}

3. Inmunodeficiencias primarias celulares y combinadas

Constituyen un grupo de enfermedades caracterizadas por la alteración cuantitativa o cualitativa del linfocito T, individual o combinada con la afectación de otros componentes del sistema inmunitario. El compromiso inmunológico es variable, por lo cual son patologías heterogéneas en lo que respecta a las indicaciones y contraindicaciones vacunales.

Como normas generales, las vacunas inactivadas no están contraindicadas en esta población, pero se requiere más experiencia acerca de su eficacia, ya que la respuesta puede ser inadecuada, con títulos de anticuerpos posvacunales ausentes o con valores más bajos y de menor persistencia. Puede ser necesario repetir los esquemas y es conveniente controlar la seroconversión y repetir periódicamente las determinaciones. El gran problema de las inmunizaciones en esta categoría de pacientes radica en las vacunas con gérmenes vivos, con riesgo de reacciones adversas graves o, incluso, fatales, en relación con el desarrollo de enfermedad por las cepas vacunales. Sin embargo, la contraindicación de estas vacunas no debe generalizarse, sino que su administración debe evaluarse de acuerdo con el grado de afectación de la inmunidad celular. Los estudios inmunológicos deben caracterizar con precisión el compromiso inmunitario a fin de poder planear el esquema vacunal según la patología y el más

apropiado para el paciente. El objetivo de esta evaluación, que debe ser actualizada dentro de los 3 meses previos a la inmunización activa, es establecer de manera correcta los beneficios frente a los posibles riesgos que podría implicar una inmunización.

Se presentan criterios orientados a la definición de indicaciones y contraindicaciones de las vacunas con gérmenes vivos en pacientes con deficiencia de la inmunidad celular.

Criterios de inmunocompetencia para la indicación de vacunas con gérmenes vivos

Se requieren 4/4 criterios. Se asegura el beneficio sin perjuicio al paciente:

1. Recuento de linfocitos T CD3 \geq Pc 5, en números absolutos para la edad.
2. Recuento de linfocitos T CD4 \geq Pc 5, en números absolutos para la edad.
3. Respuesta linfocitaria proliferativa a mitógenos (fitohemaglutinina; *Phytohaemagglutinin*, PHA, por sus siglas en inglés) mayor de -2 desvíos estándar (DE).
4. Buena respuesta posvacunal a toxoide tetánico u otro antígeno proteico.

Criterios de inmunocompromiso para la contraindicación absoluta de vacunas con gérmenes vivos

Se requieren 3/3 criterios. Se asegura el no perjuicio al paciente:

1. Recuento de linfocitos T CD3 menor del Pc 5, en números absolutos para la edad.

2. Recuento de linfocitos T CD4 menor del Pc 5, en números absolutos para la edad.

3. Respuesta linfocitaria proliferativa a mitógenos (PHA) menor de -2 DE.

Aun en presencia de los tres últimos criterios mencionados, en circunstancias de excepción y sometidos a la determinación del especialista inmunólogo, en aquellos pacientes con compromiso inmunitario celular que mantienen respuestas anticorpóreas posvacunales frente a toxoide tetánico u otro antígeno proteico, podrían indicarse vacunas con gérmenes vivos, siempre y cuando el beneficio potencial exceda los riesgos estimados. Entre las situaciones extremas que definen indicación-contraindicación absoluta, se presentarán casos para evaluar individualmente por el especialista (Tabla 2).

3. a. Inmunodeficiencias combinadas graves

Las formas graves de las inmunodeficiencias combinadas (IDCG) constituyen un conjunto de síndromes de transmisión genética autosómica recesiva o ligada al sexo que se presentan en los primeros meses de vida y que, de no ser enérgicamente tratadas, llevan a la muerte temprana del paciente.

Desde un punto de vista práctico, las IDCG se pueden dividir en formas clásicas o típicas, aquellas que se presentan con linfopenia T marcada, agammaglobulinemia y ausencia de función inmunitaria celular y humoral, y las formas no clásicas o atípicas, que comparten con las primeras la deficiencia de la función

Tabla 2. Valores absolutos normales de recuento linfocitario T CD3+ total y T CD4+ según edad

Edad	2-3 meses	4-8 meses	12-23 meses	2-5 años	7-17 años*	Adultos*
Linfocitos T CD3+	2070-6540	2280-6450	1460-5440	1610-4230	1400-2000	960-2600
Linfocitos TCD4+	1460-5116	1690-4600	1020-3600	900-2860	700-1100	540-1660

El intervalo de confianza dado corresponde a los percentilos 5-95, excepto cuando se indica (*); estos corresponden a los percentilos 25-75.

Adaptado de Stiehm ER, Ochs H, Wilkenstein J. Immunology Disorders in Infants and Children. 5.ª ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2004. **

** Según los valores de referencia del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan": -2 DE de la media= 45000 cuentas por minuto.

inmunitaria celular y humoral. Suelen presentarse con infecciones graves por cualquier tipo de microorganismo, incluidos gérmenes oportunistas y agentes vacunales, como el BCG y rotavirus en aquellos que hubieren recibido la vacuna.

El TCHP y la terapia génica son las opciones terapéuticas curativas para estos pacientes. Estos pacientes tienen contraindicación absoluta de recibir vacunas con gérmenes vivos. A partir de la reconstitución inmunitaria postrasplante, pueden recibir las vacunas inactivadas del calendario y, además, deben recibir antigripal y antimeningocócica. Aun así, se debe tener en cuenta que pueden ser ineficaces, por lo que debe verificarse la respuesta posvacunal.

3. b. Inmunodeficiencias combinadas no graves

Son enfermedades heterogéneas caracterizadas por la alteración, en grado variable, de la inmunidad celular y humoral. En estos pacientes, todas las vacunas inactivadas son seguras; sin embargo, la eficacia de esas inmunizaciones podría ser subóptima o nula. Cuando el tratamiento incluye GGEV/SC supletoria, se suspenden las vacunas del calendario de vacunación, con excepción de las vacunas contra hepatitis B y la antigripal (como ya se ha explicado). La ataxia telangiectasia, síndromes de

DiGeorge y de Wiskott-Aldrich son los ejemplos más claros de estas IDP.

Ataxia telangiectasia: Es un trastorno autosómico recesivo incluido dentro de los síndromes de ruptura cromosómica con inestabilidad del genoma. Se caracteriza por neurodegeneración progresiva, inmunodeficiencia, infecciones recurrentes predominantemente del tracto respiratorio, anomalías cutáneas y alta incidencia de patología oncológica. El compromiso inmunitario es variable, tanto humoral como celular. El tratamiento depende del grado de afectación inmunológica. En aquellos casos que lo requieran, se indica GGEV/SC supletoria o profilaxis antibiótica o ambos.

Síndrome de DiGeorge: Este síndrome abarca un grupo heterogéneo de pacientes que pueden presentar grados variables de dismorfismo facial, cardiopatía congénita, anomalías velopalatinas y de las glándulas paratiroides, con inmunodeficiencia o sin ella. De asociarse el compromiso inmunológico, este es predominantemente celular y, en muchos casos, leve y transitorio. En casos más graves, la inmunodeficiencia es combinada (debe aplicarse el plan de inmunizaciones indicado para la inmunodeficiencia combinada grave). El tratamiento depende del grado de

TABLA 3. Inmunodeficiencias asociadas a los linfocitos T

	BCG	HB	OPV	IPV	DPT/DTPa/dTpa/dT	Hib	PCV13	RV	TV/DV	HA	VCZ	HPV	MCV4	FA	FHA	ATG	PPVS23
Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)	N	-	N	-	-	-	-	N	N	-	N	-	-	N	N	-	-
Síndrome de DiGeorge: como IDCG	N	-	N	-	-	-	-	N	N	-	N	-	-	N	N	-	-
Síndrome de DiGeorge: formas parciales	N	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	M	SE	SE	M	M
Síndrome de hiper-IgM	N	S	N	-	-	-	-	N	N	-	-	-	-	N	N	S	-
Wiskott-Aldrich	N	S	N	S/N		S/N	S/N	N	N	S/N	N	S/N	S/N	N	N	S	S/N
Síndrome de ataxia telangiectasia	N	S	N	S/N	S/N	S/N	S/N	M	M	S/N	M	S/N	S/N	SE	SE	S	S/N

S: puede administrarse. N: no puede administrarse. S/N: puede administrarse antes del inicio de la terapia sustitutiva con gammaglobulina. SE: sin evidencia; lo debe evaluar individualmente el especialista. - : inefectiva (se encuentran bajo tratamiento sustitutivo). M: de acuerdo con los marcadores de la respuesta inmune. BCG: vacuna contra la tuberculosis. HB: vacuna contra la hepatitis B. OPV: vacuna contra la polio oral atenuada. IPV: vacuna contra la polio inactivada. DPT: vacuna triple bacteriana celular para niños. DTPa: vacuna triple bacteriana acelular para niños. dTpa: vacuna triple bacteriana acelular de contenido reducido de toxoide pertúsico y diftérico para adolescentes, adultos y embarazadas. dT: vacuna doble para adultos. Hib: vacuna anti *Haemophilus influenzae*. PCV13: neumoco conjugada de 13 serotipos. RV: vacuna contra el rotavirus. TV/DV: vacuna triple viral/doble viral. HA: vacuna contra la hepatitis A. VCZ: vacuna contra la varicela. HPV: vacuna contra el virus del papiloma. MCV4: vacuna contra el meningococo conjugada cuádrivalente ACWY. FA: vacuna contra la fiebre amarilla. FHA: vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina. ATG: vacuna antigripal. PPVS23: vacuna contra el neumococo polisacárida de 23 serotipos.

afectación inmunológica; en aquellos casos que lo requieran, consiste, fundamentalmente, en profilaxis antibiótica. Las vacunas inactivadas del Calendario Nacional de Vacunación se indican según corresponda a la edad. Está indicada la vacunación antigripal anual. En cuanto a la vacunación antineumocócica, se indica el esquema combinado secuencial (PCV13, PPVS23), según la edad, y la vacuna antimeningocócica. La indicación no solo se basa en el compromiso inmunitario, sino en las comorbilidades asociadas.

Síndrome de Wiskott-Aldrich: El síndrome de Wiskott-Aldrich es una enfermedad de herencia recesiva ligada al cromosoma X, caracterizada por eczema, plaquetopenia con microplaquetas, infecciones recurrentes y riesgo aumentado de autoinmunidad y neoplasias linforreticulares. Los agentes patógenos pueden ser bacterianos o virales, con una particular susceptibilidad a infecciones por virus del grupo herpes. El compromiso inmunológico es progresivo, tanto de la inmunidad celular como humoral. El tratamiento de sostén incluye GGEV/SC supletoria, pero el tratamiento curativo que se debe realizar es el TCHP (Tabla 3).^{7-9,19-24}

Síndrome de hiper inmunoglobulina E

El síndrome de hiper-IgE (*Hyper IgE Syndrome*; HIES, por sus siglas en inglés) o síndrome de Job es una inmunodeficiencia primaria caracterizada por infecciones piógenas recurrentes, particularmente, estafilocócicas, eccema, dismorfismo facial, alteraciones

esqueléticas y dentales. Una característica clínica es la formación de neumatoceles persistentes luego de una neumonía estafilocócica. Los hallazgos inmunológicos son variables; la IgE suele estar muy elevada y las IgG, IgA e IgM, elevadas o normales. Hay pacientes que pueden tener una falla en la respuesta a polisacáridos y solo este subgrupo de pacientes tiene indicación de tratamiento sustitutivo con GGEV/SC.

Vacunas recomendadas: En el esquema habitual, se recomienda antineumocócica, antivariela y antigripal. Se contraindica la BCG y, en los hermanos, debe ser diferida hasta realizar la evaluación inmunológica y descartar el HIES.

4. Deficiencia de la función fagocitaria

Este grupo de pacientes no pueden recibir vacunas bacterianas atenuadas (BCG, fiebre tifoidea: *Salmonella typhi* Ty21a). Todas las vacunas inactivadas son seguras y probablemente efectivas. Deben recibir vacunas de neumococo PCV13/PPVS23. La indicación de vacunas vivas atenuadas dependerá de la entidad y de los marcadores de la función inmune. En las deficiencias de moléculas de adhesión se contraindican absolutamente vacunas con gérmenes vivos, tanto bacterianas como virales (Tabla 4).

Enfermedad granulomatosa crónica

La enfermedad granulomatosa crónica (EGC) es un trastorno hereditario de la actividad bactericida y fungicida de los fagocitos. Los

Tabla 4. Déficits congénitos de complemento y deficiencia de la función fagocitaria

	BCG	HB	OPV	IPV	DPT/DTPaT/dTpa/dT	Hib	PCV13	RV	TV/DV	HA	VCZ	HPV	MCV4	FA	FHA	ATG	PPVS23
Déficit de complemento	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Enfermedad granulomatosa crónica	N	S	S	S	S	S	S	SE	S	S	S	S	S	SE	SE	S	S
Defectos de la adhesión leucocitaria	N	S	N	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S	N	N	S	S

S: puede administrarse. N: no puede administrarse. SE: sin evidencia (debe consultarse con el especialista). M: de acuerdo con los marcadores de la respuesta inmune. BCG: vacuna contra la tuberculosis. HB: vacuna contra la hepatitis B. OPV: vacuna contra la polio oral atenuada. IPV: vacuna contra la polio inactivada. DPT: vacuna triple bacteriana celular para niños. DTPa: vacuna triple bacteriana acelular para niños. dTpa: vacuna triple bacteriana acelular de contenido reducido de toxoide pertúsico y diftérico para adolescentes, adultos y embarazadas. dT: vacuna doble para adultos. Hib: vacuna anti *Haemophilus influenzae*. PCV13: neumoco conjugada de 13 serotipos. RV: vacuna contra el rotavirus. TV/DV: vacuna triple viral/doble viral. HA: vacuna contra la hepatitis A. VCZ: vacuna contra la varicela. HPV: vacuna contra el virus del papiloma. MCV4: vacuna contra el meningococo conjugada cuadrivalente ACWY. FA: vacuna contra la fiebre amarilla. FHA: vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina. ATG: vacuna antigripal. PPVS23: vacuna contra el neumococo polisacárida de 23 serotipos.

neutrófilos, monocitos, macrófagos y eosinófilos de estos pacientes son incapaces de generar radicales libres del oxígeno con actividad microbicida debido a una disfunción del complejo enzimático NADPH oxidasa, lo que predispone a infecciones recurrentes graves. En la mayoría de los casos, la EGC se hereda como una enfermedad ligada al cromosoma X; la otra forma de herencia es autosómica recesiva.

Deficiencias de moléculas de adhesión

Falta de expresión de moléculas de adhesión (proteínas expresadas en superficies celulares). Clínicamente, se manifiestan por presentar infecciones sin material purulento en las lesiones, retardo en la caída del cordón umbilical y leucocitosis con neutrofilia.

Vacunas en neutropenias congénitas graves

Se denomina así a distintos cuadros clínicos que presentan una alteración cuantitativa de los neutrófilos, con recuentos menores de 500 células/mm³ desde el nacimiento, razón por la cual los pacientes presentan infecciones piógenas recurrentes.

Tratamiento: administración de factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*; G-CSF, por sus siglas en inglés) para mantener el recuento de neutrófilos entre 1000 y 2000/mm³.

Vacunas recomendadas: Esquema de vacunación oficial con contraindicación de vacunas bacterianas vivas atenuadas.^{3,5-9,25-32}

5. Otras inmunodeficiencias

Síndrome de Chediak-Higashi

El síndrome de Chediak-Higashi (SCH) es una IDP con compromiso de la función de fagocitos, pero, principalmente, de los linfocitos T citotóxicos y de las células *Natural Killer*. Se caracteriza por presentar albinismo parcial oculocutáneo con hipopigmentación de piel y pelo, fotofobia, disminución de la agudeza visual, nistagmus, diátesis hemorrágica, infecciones piógenas recurrentes, neuropatía progresiva. Además de lo descrito, la mayoría de los pacientes desarrollan, durante los primeros años de vida (generalmente, asociado a algún proceso infeccioso), un fenómeno de alta mortalidad conocido como “fase acelerada” (episodio de linfohistiocitosis hemofagocítica). Parecen tolerar bien las inmunizaciones, salvo las vacunas vivas atenuadas, las cuales están contraindicadas.

El tratamiento es el TCHP. A pesar de no

contar con experiencia evidente al respecto, se sugiere no inmunizar antes del inicio de la inmunosupresión para el TCHP.

Síndrome de Griscelli de tipo 2

Es un cuadro similar al SCH, caracterizado por albinismo parcial oculocutáneo y tendencia al desarrollo de una fase acelerada, pero sin evidencias de diátesis hemorrágicas.

Parecen tolerar bien las inmunizaciones, salvo las vacunas vivas atenuadas, las cuales están contraindicadas.

El tratamiento es el TCHP y, a pesar de no contar con experiencia evidente al respecto, se sugiere no inmunizar antes del inicio de la inmunosupresión para el TCHP.^{1,2,8,21,24,30,33-35}

Linfohistiocitosis hemofagocítica familiar

La linfohistiocitosis hemofagocítica familiar (LHF) engloba un conjunto de enfermedades que presentan una particular predisposición a desarrollar episodios recurrentes denominados “fase acelerada”, que son, en realidad, episodios de linfohistiocitosis hemofagocítica (más habitualmente conocidos como síndrome hemofagocítico). La fase acelerada se caracteriza por una activación descontrolada de linfocitos T y macrófagos con sobreproducción de citoquinas e infiltración linfohistiocitaria benigna multiorgánica con fenómenos de hemofagocitosis. Clínicamente, se manifiesta por fiebre, hepatoesplenomegalia, citopenias, coagulopatía y compromiso hepático. El único tratamiento curativo es el TCHP.

A pesar de no contar con experiencia evidente al respecto, se sugiere no inmunizar antes del inicio de la inmunosupresión para el TCHP. Cuando el diagnóstico es posterior a la fase acelerada, el paciente va a iniciar tratamiento inmunosupresor hasta el TCHP y tendrá contraindicación del uso de vacunas con gérmenes vivos. No hay información que avale la inmunización en este grupo de pacientes, por lo tanto, deben recibir tratamiento con GGEV.^{6-8,21,33-39}

Síndrome linfoproliferativo ligado al X

El síndrome linfoproliferativo ligado al X (*X-linked lymphoproliferative syndrome*; XLP, por sus siglas en inglés) es una inmunodeficiencia caracterizada por una inapropiada respuesta inmunitaria a la infección por el virus de Epstein-Barr (EVB) y, eventualmente, a otros virus, lo que genera una proliferación descontrolada de linfocitos B y linfocitos T citotóxicos. Los

individuos afectados suelen presentarse, principalmente, con uno o más de los siguientes cuadros clínicos: mononucleosis infecciosa fulminante (MNI fulminante) (50%), síndrome hemofagocítico (40%), hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia (30%) y linfoma de células B no Hodgkin (20%). El pronóstico es reservado, con una mortalidad elevada (70-80%).

El único tratamiento curativo es el TCHP. Los pacientes deben recibir GGEV/SC hasta el TCHP.

Todas las vacunas inactivadas son seguras, pero su eficacia podría ser subóptima o nula, dados los defectos humorales descritos (hipogammaglobulinemia). Los pacientes afectados y sus convivientes tienen contraindicada la vacuna OPV.^{6-8,21,40-43}

Pacientes con defectos de la generación de citoquinas o de la activación celular: Deben recibir todas las vacunas inactivadas y el esquema combinado de PCV13/PPSV23. Las vacunas vivas atenuadas solo se administrarán luego de la correcta evaluación inmunológica realizada por el médico especialista.^{1,3,5-8}

Pacientes con defectos de interferón gamma/interleukina-12

No pueden recibir vacunas con bacterias atenuadas; los pacientes con defectos de interferón alfa o gamma no pueden recibir vacunas con virus

vivos atenuados hasta la correcta evaluación inmunológica realizada por el médico especialista (Tabla 5).^{1,3,5-8}

III. MANEJO DE CONVIVIENTES

Los especialistas que tratan al paciente con IDP comparten la responsabilidad con el médico de atención primaria para recomendar las vacunas apropiadas para los convivientes.

La única vacuna antipoliomielítica que pueden recibir los convivientes de pacientes con IDP es la vacuna IPV (salvo los convivientes de pacientes con déficit selectivo de IgA que pueden recibir OPV). Los convivientes pueden recibir todo el resto de las vacunas del calendario nacional; deben tener dos dosis de TV o doble viral (DV), antigripal anual y, en aquellos susceptibles, la vacuna antivaricela (dos dosis) (Tabla 6).^{1,3,5-8,27,33}

IV. EQUIPO DE SALUD

Debe estar correctamente inmunizado.

- **dTpa, doble bacteriana:** esquema completo. Refuerzo con dT cada 10 años; en el personal de salud a cargo de menores de 1 años de edad, el refuerzo se realiza con dTpa cada 5 años.
- **TV:** dos dosis de TV (salvo que presente evidencia serológica de sarampión, rubeola y parotiditis; en el caso de parotiditis, puede

Tabla 5. Otras inmunodeficiencias

	BCG	HB	OPV	IPV	DPT/ DTPa/d Tpa/dT	Hib	PCV13/ PPVS23	RV	TV/ DV	HA	VCZ	HPV	MCV4	FA	FHA	ATG	PPVS 23
Pacientes con defectos de la generación de citoquinas o de la activación celular	N	S	E	S	S	S	S	E	E	S	E	S	S	SE	SE	S	S
Pacientes con defectos de interferón gamma/interleukina-12 (IFN-γ/IL-12)	N	S	E	S	S	S	S	E	N	S	E	S	S	SE	SE	S	S

S: puede administrarse. N: no puede administrarse. E: según evaluación del especialista. SE: sin evidencia (debe consultarse con el especialista). BCG: vacuna contra la tuberculosis. HB: vacuna contra la hepatitis B. OPV: vacuna contra la polio oral atenuada. IPV: vacuna contra la polio inactivada. DPT: vacuna triple bacteriana celular para niños. DTPa: vacuna triple bacteriana acelular para niños. dTpa: vacuna triple bacteriana acelular de contenido reducido de toxoide pertúsico y diftérico para adolescentes, adultos y embarazadas. dT: vacuna doble para adultos. Hib: vacuna anti *Haemophilus influenzae*. PCV13: neumoco conjugada de 13 serotipos. RV: vacuna contra el rotavirus. TV/DV: vacuna triple viral/doble viral. HA: vacuna contra la hepatitis A. VCZ: vacuna contra la varicela. HPV: vacuna contra el virus del papiloma. MCV4: vacuna contra el meningococo conjugada cuadrivalente ACWY. FA: vacuna contra la fiebre amarilla. FHA: vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina. ATG: vacuna antigripal. PPVS23: vacuna contra el neumococo polisacárida de 23 serotipos.

servir de igual modo el antecedente clínico de haber padecido la enfermedad).

- **Varicela:** antecedente de enfermedad o constancia serológica o vacuna (dos dosis separadas por un mes).
- **Hepatitis B:** esquema completo con control de títulos de anticuerpos.
- **Hepatitis A:** indicación absoluta en el personal de salud susceptible (sin evidencia serológica) que asiste a pacientes trasplantados. Aquel personal de salud que presente evidencia serológica de haber padecido la enfermedad (IgG anti hepatitis A positiva) no requiere recibir la vacuna contra la hepatitis A.
- **Antigripal:** anual.
- **Meningocócica:** personal de salud o trabajadores de laboratorio de microbiología que manipulan o procesan cultivos bacteriológicos con potencial exposición a *Neisseria meningitidis* (Tabla 7).^{1,3,5-8,27,44-46}

REFERENCIAS

1. Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, Et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. Medical Advisory Committee of the Immune Deficiency Foundation. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):961-6.
2. Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136(5):1186-1205. e1-78.
3. Grupo de Trabajo de Inmunología Pediátrica, Comité Nacional de Infectología y Subcomisión de Epidemiología. Guías de manejo: vacunas en pacientes con Inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr* 2010;108(5):454-64.
4. Orange JS, Ballou M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: A working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(Suppl 3):S1-24.
5. Kroger AT, Duchin J, Vázquez M. Altered Immunocompetence. En *General Best Practice Guidelines for Immunization: Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. Cap. 8:116-40. [Acceso: julio de 2017]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>.

TABLA 6. Inmunizaciones en los convivientes sanos con un paciente con inmunodeficiencias primarias

VACUNA	
BCG	Sí. Se debe diferir su aplicación en RN hermanos de pacientes con IDP.
HB	De acuerdo con el calendario.
IPV	Es la única vacuna antipoliomielítica que pueden recibir los convivientes de los pacientes con IDP (excepto el déficit selectivo de IgA).
DPT-Hib-HB DPT-Hib DPT DTPa DTPa-IPV DTPa-Hib-IPV DTPa-Hib-HB-IPV	Acordes al calendario.
dTpa/dT (adultos)	
PCV13	Acorde al calendario nacional.
Rotavirus	Acorde al calendario nacional. Se deben extremar las precauciones en el manejo de los pañales y excretas.
Influenza	Anualmente.
DV/TV	Dos dosis.
Varicela	Dos dosis en susceptibles.
Fiebre amarilla	Acorde al calendario.
FHA	Acorde al calendario.

RN: recién nacido. IDP: inmunodeficiencias primarias. IgA: inmunoglobulina A. BCG: vacuna contra la tuberculosis. HB: vacuna contra la hepatitis B. IPV: vacuna contra la polio inactivada. DPT: vacuna triple bacteriana celular para niños. DTPa: vacuna triple bacteriana acelular para niños. dTpa: vacuna triple bacteriana acelular de contenido reducido de toxoide pertúsico y diftérico para adolescentes, adultos y embarazadas. dT: vacuna doble para adultos. Hib: vacuna anti *Haemophilus influenzae*. PCV13: neumoco conjugada de 13 serotipos. TV/DV: vacuna triple viral/doble viral. FHA: vacuna contra la fiebre hemorrágica argentina.

TABLA 7. Inmunizaciones en el equipo de salud

Vacuna	
dTpa-dT	dTpa cada 5 años.
TV/DV	Dos dosis.
Varicela	Dos dosis (susceptibles).
Hepatitis B	Se debe controlar el título de anticuerpos.
Hepatitis A	Personal de salud que asiste a trasplantados.
Antigripal	Anual.
Meningocócica	Personal de salud o trabajadores de laboratorio con potencial exposición a <i>N. meningitidis</i> .

dTpa: vacuna triple bacteriana acelular de contenido reducido de toxoide pertúsico y diftérico para adolescentes, adultos y embarazadas. dT: vacuna doble para adultos. TV/DV: vacuna triple viral/doble viral.

- American Academy of Pediatrics. Immunization in Special Clinical Circumstances. Immunization in Immunocompromised Children. En: Pickering L, ed. *Red Book. 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30° ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2015. Págs.75-89.
- Centers for Disease Control and Prevention. Appendix A-26. Vaccination of Persons with Primary and Secondary Immune Deficiencies. En: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Pink Book*. 13th ed. 2015. [Acceso: abril de 2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/appendices/a/immuno-table.pdf>.
- Rubin LG, Levin MJ, Lungman P, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis* 2014;58(3):309-18.
- American Academy of Pediatrics. Varicela Zoster. En: Pickering L, ed. *Red Book. 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases*. 30° ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2015. Págs.846-60.
- Cohn AC, MacNeil JR, Clark TC, et al. Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62(RR-2):1-28.
- Argentina. Ministerio Salud. DICEI. Vacunación contra Neumococo. Lineamientos técnicos. Estrategia Argentina 2017-2018. [Acceso: julio 2017] Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/000000947cnt-Lineamientos_neumo_adultos_WEB.pdf.
- Bousfiha A, Jeddane I, Al-Herz W, et al. The 2015 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* 2015;35(8):727-38.
- Nobre FA, Gonzalez IG, Simão RM, et al. Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study. *BMC Immunol* 2014;15:26.
- Goldacker S, Draeger R, Warnatz K, et al. Active vaccination in patients with common variable immunodeficiency. *Clin Immunol* 2007;124(3):294-303.
- Asindi AA, Bell EJ, Browning MJ, et al. Vaccine-induced poliomyelitis in Scotland. *Scott Med J* 1988;33(4):306-7.
- Inaba H, Hori H, Ito M, et al. Polio vaccine virus-associated meningoencephalitis in an infant with transient hypogammaglobulinemia. *Scand J Infect Dis* 2001;33(8):630-1.
- Martín J. Vaccine-derived poliovirus from long term excretors and the end game of polio eradication. *Biologicals* 2006;34(2):117-22.
- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4(1):38-59.
- Briere EC, Rubin L, Moro PL, et al. Prevention and Control of Haemophilus influenzae Type b Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR01):1-14.
- Steihm ER, Ochs H, Wilkenstein J. Immunodeficiency disorders: general considerations. En: *Immunologic Disorders in Infants and Children*. 5.ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. Pág.311.
- Eibl MM, Wolf HM. Vaccination in patients with primary immune deficiency, secondary immune deficiency and autoimmunity with immune regulatory abnormalities. *Immunotherapy* 2015;7(12):1273-92.
- McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, et al. 22q11.2 deletion syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015;1:15071.
- Massaad MJ, Ramesh N, Geha RS. Wiskott-Aldrich syndrome: a comprehensive review. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1285:26-43.
- Grupo de trabajo de inmunología pediátrica. Guías de manejo: medidas generales de prevención de infecciones y quimioprofilaxis en Las inmunodeficiencias primarias. *Arch Argent Pediatr* 2011;109(3):267-73.

25. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 1999;93(3):190-7.
26. Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) Immunisation of the Immunocompromised Child: Best Practice Statement. London: RCPCH; 2002. Págs.6-9.
27. Bazán V, Nolte F, Lamy P, et al. Vacunas en huéspedes especiales. *Rev Hosp Niños B Aires* 2005;47(214):278-88.
28. Principi N, Esposito S. Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. *Vaccine* 2014;32(30):3725-31.
29. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency. *Front Immunol* 2014;5:162.
30. Shearer WT, Fleisher TA, Buckley RH, et al. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):961-6.
31. Orange JS, Ballow M, Stiehm ER, et al. Use and interpretation of diagnostic vaccination in primary immunodeficiency: a working group report of the Basic and Clinical Immunology Interest Section of the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130 Suppl 3:S1-24.
32. Nichols KE, Marsh RA. The X-Linked Lymphoproliferative Syndromes. En: Stiehm R, Sullivan KE. *Stiehm's immune Deficiencies*. San Diego, CA: Elsevier; 2014. Págs.475-95.
33. Morra M, Howie D, Grande MS, et al. X-Linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency. *Ann Rev Immunol* 2001;19:657-82.
34. Morra M, Silander O, Calpe S, et al. Alterations of the X-linked lymphoproliferative disease gene SH2D1A in common variable immunodeficiency syndrome. *Blood* 2001;98(5):1321-5.
35. Morra M, Simarro-Grande M, Martin M, et al. Characterization of SH2D1A missense mutations identified in X-linked lymphoproliferative disease patients. *J Biol Chem* 2001;276(39):36809-16.
36. Latour S, Veillette A. The SAP family of adaptors in immune regulation. *Semin Immunol* 2004;16(6):409-19.
37. Latour S, Veillette A. Molecular and immunological basis of X-linked lymphoproliferative disease. *Immunol Rev* 2003;192:212-24.
38. Booth C, Gilmour KC, Veys P, et al. X-linked lymphoproliferative disease due to SAP/SH2D1A deficiency: a multicenter study on the manifestations, management, and outcome of the disease. *Blood* 2011;117(1):53-62.
39. Ehl S, de Saint Basile G. Genetic Diseases Predisposing to HLH. En Stiehm R, Sullivan KE. *Stiehm's immune Deficiencies*. San Diego, CA: Elsevier; 2014. Págs.437-60.
40. Janka G, Schneider EM. Modern management of children with haemophagocytic lymphohistiocytosis. *Br J Haematol* 2004;124(1):4-14.
41. Janka G, zur Stadt U. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Haematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005. Págs.82-8.
42. George MR. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management. *J Blood Med* 2014;5:69-86.
43. Bazan V, Aversa L, Gentile A, et al. Actualización: Vacunas en huéspedes especiales. *Rev Hosp Niños BA* 2010;52(236):252-66.
44. Argentina. Ministerio de Salud. DICEI. Vacunación Antigripal. Lineamientos Técnicos y manual del vacunador. Argentina/2016. [Acceso: 29 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000790cnt-lineamientos-gripe-2016.pdf>
45. Argentina. Ministerio de Salud. Vacunas del programa de Huéspedes especiales. En: Recomendaciones Nacionales de Vacunación. DINACEI 2012;154-6. [Acceso: 29 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000451cnt-2013-06_recomendaciones-vacunacion-argentina-2012.pdf.
46. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(34):944-7.
47. Center for Disease Control and Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccines among children aged 6-18 years with immunocompromising conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62(25):521-4.
48. Pekka Nuorti J, Whitney CG. Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children-Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(RR11):1-18.
49. Ljungman P. Vaccination of Immunization Immunocompromised Host. En: Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. 6th ed. China: Elsevier-Saunders; 2012. Págs.1243-58.
50. MacNeil JR, Rubin L, Folaranmi T, et al. Use of Serogroup B Meningococcal Vaccines in Adolescents and Young Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(41):1171-6.
51. Argentina. Ministerio Salud. DICEI. Fundamentos de la introducción de la vacuna tetravalente (ACWY) conjugada contra meningococo al Calendario de Inmunizaciones Lineamientos técnicos. Manual del Vacunador. Argentina 2016. [Acceso: 29 de septiembre de 2017]. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000927cnt-2016-12_lineamientos-meningo.pdf.
52. MacNeil JR, Rubin L, McNamara L, et al. Use of MenACWY-CRM Vaccine in Children Aged 2 Through 23 Months at Increased Risk for Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63(24):527-30.

ANEXO 1

Esquemas de inmunizaciones con vacunas neumocócicas

Los pacientes con IDC deben recibir ambas vacunas antineumocócicas, conjugada (PCV13, edad mínima de 6 semanas) y polisacárida (PPVS23, edad mínima de 24 meses), con intervalos y número de dosis según su edad y según su historia de inmunizaciones antineumocócicas previas (esquemas secuenciales PCV13/PPVS23 y PPVS23/PCV13).

En aquellos pacientes que hubiesen recibido el esquema completo de 4 dosis de PCV13 (*Tabla 1.a*), debe completarse la inmunización antineumocócica con la vacuna PPVS23 a partir de los ≥ 24 meses. Es importante también recordar que estos pacientes deben recibir un refuerzo de la PPVS23 a los 5 años de la primera dosis de la PPVS23.

Los pacientes que recibieron PPVS23 pero nunca PCV13 deben recibir PCV13 luego de, por lo menos, 8 semanas de recibida la PPVS23 y completar el esquema de PCV13 según su edad (*véanse los esquemas atrasados*).

Esquemas atrasados de vacuna conjugada 13 valente

- a. Niños de 24 a 71 meses: Los pacientes con inmunodeficiencias congénitas deben recibir una dosis extra de PCV13 si recibieron 3 dosis de PCV7 o PCV13 antes de los 24 meses de edad y 2 dosis si han recibido un esquema incompleto de ≤ 2 dosis antes de los 24 meses de edad y, luego de 8 semanas, completar con 1 dosis de PPVS23.
- b. Niños de 6–18 años: se debe dar una dosis de PCV13 a los que no hubiesen recibido esquema o tuviesen un esquema incompleto de PCV13 y, luego de 8 semanas, completar con 1 dosis de PPSV23.

Esquemas de vacunación neumocócica en paciente trasplantados (trasplante de médula ósea)

En aquellos pacientes con IDC que requieran trasplante de médula ósea (TMO), la vacunación antineumocócica debe reiniciarse de 3 a 6 meses postrasplante con 3 dosis de PCV13 y, al año del trasplante, deben recibir una cuarta dosis de vacuna con PPVS23 (si tiene enfermedad injerto vs. huésped, no debe recibir PPVS23 y debe recibir una cuarta dosis con aplicación de PCV13) (*Tabla 1.b*).^{3,5-8,11,47-50}

TABLA 1.a. Inmunización con la vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos en el paciente con inmunodeficiencias primarias

Edad	Dosis	
2 meses	1. ^{ra}	Puede administrarse desde las 6 semanas de vida.
4 meses	2. ^{da}	Intervalo mínimo de 1 mes.
6 meses	3. ^{ra}	Intervalo mínimo de 1 mes.
12-15 meses	4. ^{ta}	Al menos, 2 meses después de la 3. ^{ra} .

TABLA 1.b. Inmunodeficiencias congénitas. Trasplante de médula ósea/células precursoras hematopoyéticas

PCV13	3 dosis (intervalo de 1 mes) desde los 3-6 meses postrasplante.	Se debe aplicar la 4 ^{ta} dosis 12 meses postrasplante solo si hay enfermedad injerto vs. huésped.
PPVS23	1 dosis a los 12 meses postrasplante.	No se debe aplicar si hay enfermedad injerto vs. huésped; se reemplaza con la 4 ^{ta} dosis de PCV13.

PCV13: neumoco conjugada de 13 serotipos. PPVS23: vacuna contra el neumococo polisacárida de 23 serotipos.

ANEXO 2

Inmunización con vacunas meningocócicas en el paciente con inmunodeficiencias primarias

1. Vacuna A, C, Y, W135 conjugada con la proteína CRM197 (MENVEO):

a. Niños < 2 años

2-4-6-meses + 1 refuerzo a los 12 meses

7-23 meses: 2 dosis separadas entre sí por dos meses (la segunda dosis deben recibirla a partir de los 12 meses)

b. Niños ≥ 24 meses:

2 dosis separadas por dos meses de intervalo

2. Vacuna A, C, Y, W135* conjugada con toxoide diftérico (MENACTRA):

9 meses-55 años

9-23 meses: 2 dosis separadas por tres meses

≥ 24 meses: 2 dosis separadas por dos meses

* Debe separarse 4 semanas de la PCV13 y no aplicarse simultáneamente en pacientes inmunocomprometidos.

Refuerzos: se debe continuar cada 5 años con refuerzos con vacuna meningocócica conjugada.

3. Vacuna recombinante meningococo B (MenB-4C Bexsero):

El Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) avala su utilización en los pacientes ≥ 10 años con alto riesgo de enfermedad meningocócica, con un esquema de dos dosis separadas por un mes.^{10,50-53}

Dada la epidemiología local y la actual aprobación de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), esta vacuna podría ser considerada para ser administrada en pacientes con riesgo aumentado de enfermedad meningocócica según el esquema usado en el país.