

# Importancia de la Vacunación Posterior al Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas. Vacunación de una Población de Riesgo.

M. L. Sanchez<sup>(1)</sup>

(1) Laboratorio de Inmunomoduladores y Regeneración de Órganos, Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, CEFYBO, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CONICET, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

## RESUMEN:

El trasplante de células hematopoyéticas (TCH) es una terapia celular que consiste en la transferencia de un sistema inmune de un donante a un receptor mediante el reemplazo de estas células. El TCH representa la mejor opción de tratamiento curativo para enfermedades hematológicas malignas y no malignas.

**Materiales y métodos:** se realizaron búsquedas bibliográficas en PubMed del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de Norteamérica (National Institute of Health, NIH) y se consultó al Ministerio de Salud de la República Argentina. El TCH está asociado con un riesgo incrementado de infecciones, de las cuales algunas son prevenibles por vacunación. Las guías recomiendan dosis repetidas de vacunas principalmente inactivadas para lograr respuestas inmunes de larga duración.

**Objetivo:** la eficacia de la inmunización es a menudo obstaculizada por enfermedad de injerto contra huésped o enfermedades oportunistas severas.

**Conclusión:** las recomendaciones de vacunas para receptores de TCH alogénicas y la discusión de los desafíos y las direcciones futuras que conllevan a la inmunización de estos pacientes resultan de vital importancia.

**Palabras Clave:** trasplante, células hematopoyéticas, vacunas

## ABSTRACT

*Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a cellular therapy that involves the transfer of an immune system from a donor to a recipient through the replacement of these cells. It represents the best option of curative treatment for malignant and non-malignant hematological diseases.*

**Materials and Methods:** *bibliographic search was done using the PubMed service of the National Institute of Health of USA and consulting the guidelines of the Department of Health of the Argentinian Republic. HSCT is associated with an increased risk of infections, some of which are preventable by vaccination. The guidelines recommend repeated doses of mainly inactivated vaccines to achieve long-lasting immune responses.*

**Objective:** *the efficacy of immunization is often hampered by graft-versus-host disease or severe opportunistic diseases.*

**Conclusions:** *the recommendations of vaccines for recipients of allogeneic HSCT and the discussion of the challenges and future directions that lead to the immunization of these patients are of vital importance.*

**Keywords:** *transplant, stem cells, vaccines.*

---

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.  
El presente trabajo no ha recibido beca ni financiación.

Correspondencia:

Mercedes Sanchez  
[mercedes.sanchez@conicet.gov.ar](mailto:mercedes.sanchez@conicet.gov.ar)

El objetivo del trasplante es la implantación permanente de las células administradas para inducir la reconstitución del sistema linfohematopoyético en el receptor. El injerto completo del donante o quimerismo completo, en que el sistema hematopoyético del receptor es sustituido totalmente por la progenie del trasplante, es la meta de muchos protocolos para asegurar la máxima actividad del injerto contra las células neoplásicas (graft-versus-tumor (GVT) activity) en los pacientes con enfermedades malignas. En otros contextos clínicos en cambio (por ej.: síndromes de falla medular, inmunodeficiencias congénitas, deficiencias enzimáticas y hemoglobinopatías), un estado de quimerismo mixto donde células hematopoyéticas del donante y del receptor sobreviven y coexisten, es suficiente para curar la condición subyacente.

Los principios básicos de las inmunizaciones luego del TCH son varios. Los agentes infecciosos vivos atenuados empleados en la inmunización de pacientes inmunocomprometidos pueden ocasionar reactivación de las cepas contenidas en la vacuna<sup>[1,2]</sup>.

Virtualmente todos los receptores de TCH pierden irreversiblemente la memoria inmunológica acumulada durante la vida. Debido a que la transferencia de inmunidad del donante al receptor es variable y se halla influenciada por el momento de exposición antigénica de ambos, la inmunización pasiva adquirida del donante no provee al receptor de una inmunidad persistente contra enfermedades infecciosas. Además, la reconstitución inmune posterior al trasplante autólogo (del mismo paciente) es más rápida que tras el trasplante alogénico (de otro paciente).

Los mecanismos de pérdida de la inmunidad en ambos procesos parecen ser similares, por lo que se recomienda emplear los mismos regímenes de inmunización<sup>[3-5]</sup>.

Para que una vacuna ocasione una respuesta clínica significativa, la inmunidad del paciente debe estar al menos parcialmente reconstituida. Al considerarse como nunca antes inmunizados, los receptores de trasplante deben recibir, idealmente, las vacunas más inmunogénicas que se encuentren disponibles para garantizar la máxima protección<sup>[5]</sup>.

En general, las células T son capaces de responder a nuevos antígenos y se generan 6 a 12 meses post-trasplante, más tardíamente en adultos que en niños.

Las primeras células de la inmunidad adaptativa en expandirse después del trasplante son los linfocitos T de memoria, lo cual confiere a las vacunas conjugadas una mayor ventaja protectora en esta población de pacientes<sup>[1]</sup>.

En la práctica clínica, se debe documentar la seroconversión posterior a la aplicación de una vacuna, es decir, un aumento de al menos cuatro veces en los títulos de anticuerpos específicos con posterioridad a la exposición a un

agente infeccioso ya sea natural o vacunal. La ausencia de seroconversión denota una respuesta vacunal subóptima y obliga a considerar la aplicación de dosis adicionales de la vacuna. Los pacientes receptores de trasplante que han recibido anticuerpos monoclonales (como por ejemplo anticuerpos anti-CD20 y anti-CD52) en los últimos seis meses antes del inicio de las inmunizaciones, desarrollan respuestas inmunes post-vacunales pobres. La presencia de infecciones leves no contraindica la aplicación de las vacunas. En caso de enfermedad aguda o compromiso neurológico, la inmunización puede posponerse para evitar atribuir equivocadamente a la vacuna la aparición de un nuevo síntoma o la progresión de la sintomatología establecida. Toda vacuna se encuentra contraindicada en pacientes que hayan presentado reacción anafiláctica documentada a una dosis previa de la vacuna que se desea aplicar, a algún componente contenido en la vacuna en cuestión (por ejemplo, neomicina, estreptomycinina o polimixina B), o a proteínas del huevo (presentes en la vacuna de virus de fiebre amarilla y en ciertas vacunas de influenza).

Las infecciones constituyen una de las principales causas de muerte en pacientes trasplantados, fundamentalmente después pero también antes del trasplante. En teoría, la inmunización del receptor puede contribuir a garantizar una mejor protección durante el período más temprano consecutivo al trasplante, cuando la inmunosupresión es más profunda y las respuestas vacunales son más pobres.

Los candidatos a trasplante deberían recibir las vacunas indicadas para personas sanas basadas en edad, historia de inmunizaciones, factores individuales de riesgo e historia de exposición según los esquemas recomendados<sup>[1]</sup>.

Se recomienda que el donante de TCH tenga actualizado su esquema de inmunizaciones según los protocolos internacionales. Se debe considerar siempre la vacunación de los contactos familiares (convivientes), de ser posible antes del trasplante. Antes del TCH, todos los familiares y contactos cercanos del paciente deben tener actualizado su esquema personal de vacunaciones. Se recomienda la vacunación contra B. pertussis en toda persona que tenga contacto cercano con pacientes receptores de trasplante, inclusive personal de salud. La administración de la vacuna contra rotavirus no está contraindicada en los contactos cercanos del receptor de trasplante. La vacuna contra polio en su presentación viva tipo Sabin (administrada por vía oral) está contraindicada en contactos de pacientes que reciban trasplante de células progenitoras.

Los trasplantes de órganos y tejidos son una herramienta terapéutica que ha permitido mejorar la calidad de vida de muchos pacientes. La utilización de nuevas drogas inmunosupresoras ha logrado incrementar notablemente la so-

brevidad del injerto, evitando o reduciendo principalmente el rechazo agudo. En muchos casos, la supervivencia del injerto a largo plazo sigue siendo deficiente. Los receptores de trasplantes reciben el régimen de acondicionamiento que consiste en irradiación y/o quimioterapia y su objetivo es proporcionar una inmunosupresión adecuada para prevenir el rechazo del injerto trasplantado y erradicar la enfermedad residual.

La inmunidad de grupo, colectiva o de rebaño es la protección de una determinada población ante una infección debido a la presencia de un elevado porcentaje de individuos inmunes a la misma. La vacunación sistemática frente a una determinada enfermedad infecciosa tiene por objetivo aumentar a priori la proporción de individuos inmunes en la población para impedir la transmisión de la infección y la aparición de epidemias.

El aumento en la incidencia de enfermedades transmisibles prevenibles ha comprometido la inmunidad de grupo y coloca a los pacientes inmunodeprimidos en mayor riesgo de infección y mortalidad. Se han descrito enfermedades infecciosas a antígenos vacunales posteriores al trasplante, por lo tanto, se enfatiza la importancia de una vacunación posterior. Investigando las barreras para la adherencia oportuna a la vacuna se descubrió que la migración del paciente fuera del área del centro de trasplantes y la imposibilidad de regresar para el seguimiento con el médico de trasplantes conduce a una atención postrasplante deficiente. Además, los procesos complejos de entrada y programación de pedidos para las series de vacunas múltiples se identifican como otro obstáculo. Posteriormente, han sido creadas iniciativas de mejora de la calidad para aumentar el cumplimiento de la vacunación posterior al trasplante.

Se desarrollan planes computarizados de entrada de pedidos en el registro médico electrónico que incluye todos los componentes necesarios de las órdenes de revacunación.

Frecuentemente, en la inmunoprofilaxis post-trasplante ocurren desviaciones en las prácticas recomendadas por múltiples motivos, incluyendo la no disponibilidad de ciertas vacunas en algunos sistemas de salud. Factores como la intensidad de la inmunosupresión farmacológica, el régimen mieloablativo empleado, la administración de anticuerpos monoclonales y policlonales, la duración de la fase neutropénica en el período posterior al trasplante y la presencia de enfermedad injerto versus huésped (graft-versus-host disease, GVHD) pueden influenciar la respuesta inmunitaria y establecer consideraciones especiales para ciertos agentes como es el caso de las vacunas compuestas por virus vivos atenuados.

Estas condiciones contribuyen a que el momento oportuno de inicio de las inmunizaciones en los receptores de tras-

plante aún no se encuentre bien definido.

Se requieren más estudios específicos acerca de los mecanismos inmunológicos subyacentes durante los estados de inmunocompromiso para entender mejor la inmunogenicidad y seguridad de las vacunas existentes en dichos contextos. El desarrollo de vacunas innovadoras puede también inducir avances en la terapia post-trasplante.

Cuando existen diferencias entre donantes y receptores en los antígenos de histocompatibilidad se produce el rechazo del injerto o la enfermedad de injerto contra huésped, en la cual, las células T de donantes atacan los tejidos normales (principalmente piel, intestino e hígado). La enfermedad de injerto contra huésped aguda convencionalmente ocurre antes del día 100 y activa componentes inflamatorios dependiendo de los linfocitos Th1/Th17. La enfermedad de injerto contra huésped crónica ocurre después del día 100 y se relaciona principalmente con un proceso Th2/Th17.

El proceso de reconstitución inmunológica se inicia con la resurgencia de la inmunidad innata en las primeras semanas post-trasplante, seguida de la recuperación cualitativa del sistema inmune adaptativo, lo cual suele abarcar un período promedio de dos años, con un rango relacionado con los condicionantes anteriormente mencionados. La aparición de granulocitos, monocitos, células dendríticas y linfocitos NK en sangre periférica marca el inicio de la recuperación celular, lo que sucede dos a tres semanas post-trasplante según el régimen de acondicionamiento y la fuente de injerto utilizados. Esto puede verse favorecido por el uso de G-CSF, que puede influenciar una mejoría, tanto en el recuento como en la función celular.

Las células NK constituyen la primera subpoblación linfocitaria en aparecer en sangre periférica, usualmente a los seis meses del trasplante y muestran una rápida recuperación funcional<sup>[6,7]</sup>. El restablecimiento de las células NK es seguido por el de células T CD8+, células B y finalmente células T CD4+. Las células B tienen una recuperación cuantitativa alrededor de los tres meses postinfusión, aunque su función en la replicación y diferenciación probablemente sea efectiva entre seis y 12 meses después del procedimiento. El compartimiento de células B de memoria es el último de esta población en regenerarse<sup>[8-11]</sup>.

Durante las primeras semanas post-trasplante, se observa una fase inicial de expansión periférica de células T provenientes de los clones infundidos con el injerto e independiente del timo, que genera un compartimiento con repertorio limitado. Posteriormente acontece una fase de recuperación donde las células T *naïve* provenientes de los precursores hematopoyéticos siguen la ruta de la linfopoyesis tímica tradicional, que resulta en un repertorio más amplio y funcional.

Este proceso será aceptable, sin embargo, hasta transcurridos dos a tres años.

Las diferencias observadas en el escenario individual estarán dadas por la edad (correlacionable con un timo atrófico en el paciente de mayor edad), la presencia de GVHD, la terapia preventiva de esta enfermedad y la fuente del injerto, entre otros factores. Alrededor de 25% de los pacientes muestran células T funcionales a los tres meses post-trasplante, lo que demanda un desafío médico en el seguimiento de la reconstitución [12-14].

Los pacientes candidatos a trasplante de células hematopoyéticas suelen presentar el mayor riesgo de infección en forma temprana post-trasplante. Los pacientes sometidos a trasplante alogénico de células madre son los más profundamente inmunodeprimidos por varios factores: la terapia de acondicionamiento, el tratamiento inmunosupresor indicado posteriormente para prevenir la enfermedad injerto contra huésped y finalmente, su tratamiento, en caso en que ésta se presente. Los huéspedes que reciben trasplante autólogo de células madre, en cambio, se encuentran en una situación más favorable, ya que reciben quimioterapia intensiva (con o sin radioterapia) y la infusión con células progenitoras hematopoyéticas, pero sin la terapia inmunosupresora posterior.

Estos huéspedes tienen mayor riesgo de infecciones en el período previo al injerto; sin embargo, la reconstitución de la respuesta inmune ocurre en forma más precoz, hacia los 3-9 meses post-trasplante. En cambio, la reconstitución inmune luego de un trasplante alogénico es más lenta, pudiendo requerir un año o más, especialmente si se presenta enfermedad de injerto contra huésped. En este grupo de pacientes, la vacunación adecuada es particularmente importante, especialmente si se trata de pacientes pediátricos en los cuales el esquema básico de vacunación pudo no haberse completado antes del inicio de la quimioterapia.

Idealmente, los anticuerpos contra antígenos vacunales deberían medirse antes y después de la inmunización para determinar sus niveles basales y post-vacunación, lo que también puede orientar a justificar el requerimiento de dosis de refuerzo [15]. Los anticuerpos que se determinan más comunmente en estas reacciones son contra antígenos proteicos de sarampión, rubéola, difteria, tétanos y hepatitis B, y contra antígenos polisacáridos de *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, contenidos en las vacunas recomendadas [13]. En individuos sanos, las respuestas secundarias a antígenos proteicos de tétanos y difteria son robustas y pueden ser fácilmente determinadas mediante inmunoensayo ligado a enzima (ELISA). El análisis de la inmunidad independiente de células T es en cambio más complicado porque la interpretación de la respuesta contra

antígenos polisacáridos de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* no se halla estandarizada aún y puede estar influenciada por la edad del paciente y la presencia de títulos pre-existentes de anticuerpos por vacunación previa, exposición bacteriana anterior o colonización nasofaríngea [16-18].

En cuanto a los recuentos de células T, también son bajos en los primeros 1 a 3 meses después del trasplante (CD4+ inferiores a 200 células /mm<sup>3</sup>). La recuperación posterior (en particular de las células CD4+) está influenciada principalmente por la edad del paciente y por la presencia o ausencia de enfermedad de injerto contra huésped. La mayoría de los pacientes menores de 18 años de edad sin enfermedad de injerto contra huésped crónica recuperan los recuentos de células CD4+ de >200 células /mm<sup>3</sup> hacia los 6 a 9 meses posttrasplante, mientras que los adultos, en particular los que presentan enfermedad de injerto contra huésped crónica, pueden necesitar varios años. La mayoría de las células T circulantes en el primer año posterior al trasplante, sobre todo en adultos, son probablemente derivadas de las células T infundidas en el trasplante.

Las células T *naïve* capaces de responder a nuevos antígenos se generan sólo 6-12 meses después del trasplante (antes en los niños pequeños y más tarde en adultos mayores) [19].

Las vacunas de virus vivos atenuados estarán contraindicadas hasta 2 años posttrasplante. A partir de ese momento, sólo podrán recibirlas quienes presenten ausencia de enfermedad de injerto contra huésped y de tratamiento quimioterápico, y tengan su enfermedad maligna en remisión.

En cuanto a las vacunas inactivadas, podrán aplicarse hacia los 6-12 meses post-trasplante, independientemente de la presencia de enfermedad de injerto contra huésped, ya que no se ha demostrado riesgo alguno de exacerbarla. Debe, sí tenerse en cuenta, la menor inmunogenicidad en este contexto [19].

De acuerdo con los lineamientos del Ministerio de Salud de la República Argentina en el documento "Vacunación en Huéspedes Especiales, Lineamientos Técnicos Argentina 2014", es posible informar que determinados huéspedes especiales presentan una mayor tasa de morbimortalidad respecto de la población general (los que tienen asplenia, neoplasias malignas, trasplantes, inmunodeficiencias primarias o secundarias, síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, hemoglobinopatías graves, inmunosupresión por drogas, cardiopatías, neumopatías crónicas, fístula de líquido cefalorraquídeo, implante coclear y diabetes). La incidencia de enfermedad invasiva en el trasplante de células hematopoyéticas es 30 veces mayor que en la población general, pudiendo presentarse hasta 20 años luego del trasplante de células hematopoyéticas, con una mortalidad del 20%. Los pacientes asplénicos presentan aumento significa-

tivo en el riesgo de infecciones graves por gérmenes capsulados (principalmente: *Streptococcus pneumoniae*; con menor frecuencia, *Haemophilus influenzae* tipo b y *Neisseria meningitidis*), los cuales también son los principales gérmenes causantes de sepsis fulminante post-esplenectomía con una tasa de mortalidad que supera el 50%.

En Argentina la vacuna polisacárida contra neumococo de 23 serotipos (VPN23) produce una respuesta inmune T-independiente por lo que no genera inmunidad de memoria. Tiene una efectividad del 75% para la prevención de la enfermedad invasiva por neumococos en la población inmunocompetente mayor de 65 años, siendo esta efectividad menor en poblaciones con inmunodepresión. La vacuna conjugada de 13 serotipos (VCN13) se encuentra conjugada con el transportador CRM197, una variante no tóxica recombinante de la toxina diftérica. A diferencia de las vacunas polisacáridas, las conjugadas tienen una respuesta inmune T-dependiente, por lo que presentan memoria inmunológica y son efectivas en menores de 2 años. Las personas con mayor riesgo de padecer esta patología son los menores de 2 años, los adultos mayores y las personas con trastornos de la inmunidad o ciertas patologías respiratorias, cardíacas, renales, entre otras. En el año 2011 el Ministerio de Salud de la Nación incorporó, de manera universal al calendario nacional, la vacuna conjugada 13 valente para niños menores de 2 años y continuó con la vacunación de adultos mayores y personas en riesgo con vacuna polisacárida 23 valente. El Ministerio de Salud de la Nación con recomendación de la Comisión Nacional de Inmunizaciones de la República Argentina, define agregar la vacuna conjugada contra el neumococo 13 valente para personas mayores de 2 años pertenecientes a los grupos vulnerables y mayores de 65 años, a través de un esquema secuencial y mediante una estrategia bianual 2017-2018.

Los receptores de TCH alogénicos están en riesgo de desarrollar infecciones por neumococos invasivas debido al hipoesplenismo funcional y la dificultad para producir anticuerpos opsonizantes específicos dirigidos contra *Streptococcus pneumoniae*, como resultado de efectos del condicionamiento pre-trasplante, la inmunidad incompleta y la reconstitución y/o la enfermedad de injerto contra huésped crónica.<sup>[20-23]</sup>

El meningococo es una bacteria que provoca enfermedades graves como la meningitis (inflamación de la membrana que cubre el cerebro) y sepsis (infección generalizada), con consecuencias fatales o secuelas neurológicas irreversibles (pérdida de audición, discapacidad neurológica y amputaciones, entre otras).

Bexsero® es una vacuna meningocócica multicomponente del grupo B que fue autorizada en Argentina por ANMAT.

La vacuna está producida mediante tecnología de ADN recombinante. Su aplicación induce una respuesta de anticuerpos bactericidas adecuada para la prevención de la enfermedad meningocócica producida por los serogrupos incluidos en la vacuna en el 98 a 100% de los casos, al mes de completado el esquema. Los niveles protectores caen en los años posteriores a la vacunación requiriendo la administración de dosis de refuerzo en caso de que persista la causa que generó la indicación de la vacuna.

De acuerdo con los lineamientos del Ministerio de Salud de la Nación Argentina, los pacientes inmunocomprometidos tienen mayor probabilidad de padecer complicaciones graves y mortalidad por la influenza. En huéspedes inmunocomprometidos, se describe mayor frecuencia del compromiso pulmonar y la existencia de cuadros atípicos, incluso con escasos síntomas respiratorios, una excreción viral más prolongada, de hasta un año de duración.

Respecto a las complicaciones, la más frecuente es la progresión de la infección a neumonía, descrita hasta en el 63% de los receptores de TCH, requiriendo atención en unidades de cuidados intensivos. También es frecuente la sobreinfección bacteriana. En aquellos pacientes que desarrollan neumonía se observan las mayores tasas de mortalidad, destacando que en pacientes receptores de TCH con neumonía por influenza se alcanzan cifras de 43% de letalidad.

Estudios no aleatorizados demuestran que los pacientes que reciben vacuna antigripal presentan menos interrupciones del tratamiento quimioterápico, menor incidencia de influenza y neumonía y una tendencia a mayor supervivencia.

Con respecto a la vacunación antigripal, se observó que en pacientes asplénicos se asoció a una disminución en el riesgo de mortalidad por infección del 54% respecto de pacientes asplénicos no vacunados. Las vacunas antigripales que se aplican en Argentina según el Ministerio de Salud son: Viraflu®. Ingredientes activos: antígenos de superficie de virus de la gripe (hemaglutinina y neuraminidasa) cultivados en huevos fertilizados de gallinas sanas e inactivados con formaldehído y Viraflu® Pediátrica. Deben recibir la vacuna los pacientes del grupo 4: pacientes oncohematológicos y trasplantados: a) Tumor de órgano sólido en tratamiento. b) Enfermedad oncohematológica, hasta seis meses posteriores a la remisión completa. c) Trasplantados de órganos sólidos o precursores hematopoyéticos.

Ha sido demostrado que los receptores de TCH inmunizados antes del trasplante pierden inmunidad protectora contra el virus de la influenza dentro del semestre siguiente al trasplante (24). Por otro lado, la vacuna contra la influenza conjugada ha demostrado ser segura y permite obtener in-



munidad protectora tan pronto como 6 meses después del TCH (25, 26). La respuesta de la inmunización no parece verse afectada por la enfermedad de injerto contra huésped, el uso de drogas inmunosupresoras o el tiempo para la vacunación entre 4 y 18 meses después del TCH [26].

La tos ferina es responsable de una notable morbilidad en adultos inmunocompetentes y los receptores del trasplante de células madre hematopoyéticas pueden beneficiarse, en caso de inmunidad insuficiente, con la reinmunización con la vacuna contra la tos ferina [27]. Como es extremadamente rara en los países desarrollados, no hay datos existentes sobre el riesgo específico de tétanos y difteria en la población de receptores de TCH. Sin embargo, la pérdida de inmunidad al tétanos y la difteria después del trasplante de células madre hematopoyéticas está bien documentado, y la mayoría de los pacientes seropositivos en el momento del trasplante se volverán negativos en 2 años después del trasplante [24]. Así mismo, la revacunación en un promedio de tres dosis ha demostrado dar lugar a la seroprotección a largo plazo [28]. Sin embargo, la respuesta a la vacuna convencional para adultos que contiene dosis estándar de toxoide tetánico combinado con una reducción en la dosis de toxoides diftéricos y pertussis acelulares (dTap) es débil. Contrariamente, en adultos inmunocompetentes previamente vacunados, el perfil de la tolerancia de la vacuna que contiene la dosis completa de difteria y el toxoide de tos ferina acelular (DTaP) es aceptable en los destinatarios de TCH [29]. En 1988, la OMS inició el Programa de Erradicación de la poliomielitis que permitió reducir drásticamente los países afectados y el número de casos. Pero su erradicación, prevista para 2000, se ha demorado por restricciones económicas y conflictos bélicos; en 2004 quedaban seis países endémicos.

Como se describió para el tétanos y la difteria, los receptores de TCH pierden progresivamente los anticuerpos protectores de poliovirus después del trasplante, especialmente en caso de la enfermedad de injerto contra huésped aguda [30]. Una disminución más rápida de títulos de anticuerpos protectores ha sido descrita en pacientes con enfermedad de injerto contra huésped crónica [31].

Es de destacar que la vacuna contra la poliomielitis atenuada in vivo está contraindicada en los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas así como en parientes.

La vacuna recombinante de hepatitis B se produce a partir de una suspensión estéril del antígeno de superficie viral (HBsAg) que forma parte de la cápside viral y se produce en levaduras de *Saccharomyces cerevisiae*. El gen que codifica este antígeno es insertado mediante un plásmido dentro de la levadura que la produce.

Una vez sintetizado, el antígeno es liberado al medio extracelular al producirse la lisis celular y es purificado del sobrenadante. Para conferir adecuada inmunogenicidad estas vacunas requieren de adyuvantes. Se ha demostrado que los pacientes con infección por VIH y co-infección con VHB tienen mayor riesgo de portación crónica y de progresión a enfermedad e insuficiencia hepática crónica. A los pacientes receptores de TCH, la infección por VHB puede ser transmitida por transfusiones y presentan mayor riesgo de infección y de padecer formas crónicas de la enfermedad (cirrosis, hepatocarcinoma, hepatitis fulminante).

El VHB puede causar hepatitis grave después del TCH, aunque la incidencia de cirrosis relacionada con el VHB y el carcinoma hepatocelular no son más altos en los receptores de trasplante que en la población general [32]. Si los donantes son naturalmente inmunes o han recibido la vacuna contra el VHB antes de la donación, el trasplante permite una transferencia de inmunidad a HBV a los receptores, que puede prevenir una nueva infección por HBV e incluso llevar al aclaramiento de una infección por VHB preexistente en el receptor [33].

Sin embargo, los receptores positivos del anticuerpo HBs pierden progresivamente su inmunidad después del trasplante. Además, los receptores *naïve* de las células madre de donantes que no han recibido VHB siguen en riesgo de infección por VHB. Aunque menor que en adultos inmunocompetentes, la respuesta de inmunización supera el 60% en los receptores de TCH [34].

La pérdida de anticuerpos contra el VHA después del TCH está bien documentada, incluso entre pacientes inmunizados de forma natural. Existen pocos datos sobre la inmunogenicidad de la vacuna HAV y seguridad entre los receptores de TCH. Sin embargo, en un estudio clínico junto con una descripción general de la literatura con respecto a la vacunación contra el VHA en viajeros inmunosuprimidos incluidos 13 receptores de TCH, las tasas de respuesta fueron aceptables, con un buen perfil de seguridad [35]. Dado el riesgo de infección por VHA en residentes o viajeros a las áreas endémicas con alto VHA y el riesgo de brotes en regiones de baja endemicidad, la vacunación de receptores de TCH debe ser discutida. En consideración a la eficacia de esta vacuna en personas sanas y las recomendaciones para inmunización de viajeros a países endémicos, es posible que los receptores de TCH que vivan en zonas de transmisión o viajen a estas áreas puedan beneficiarse de la vacunación contra hepatitis A [36].

El desarrollo de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) se basa en la generación de VLPs (Viral Like Particles o pseudoviriones) formadas por el ensamblaje de proteínas de la cápside viral sin contener material genético

en su interior, lo que las hace no replicativas y por lo tanto no infectivas. El VPH es un virus con potencial oncogénico por lo que una vacuna atenuada o inactivada del virus entero podría asociarse a riesgo oncogénico.

Los genes que codifican para la proteína de superficie L1 de HPV son introducidos mediante plásmidos en sistemas de levaduras o baculovirus para su producción, estas proteínas tienen la propiedad de inducir su autoensamblado formando así la estructura símil viral. En comparación con las vacunas inactivadas fraccionadas, su conformación por epítopes repetitivos, su tamaño y geometría que se asemeja al virus real le otorgan a la vacuna mayor inmunogenicidad. La producción de las VLPs con proteína de superficie L1 del HPV confieren similitud antigénica con la cápside viral y también da la posibilidad de ser internalizadas, procesadas por células presentadoras de antígenos y de activar linfocitos T (CD4 y CD8), induciendo una adecuada inmunidad celular. Este tipo de vacunas también genera una potente respuesta humoral con la producción de anticuerpos neutralizantes que previenen la infección por VPH. Una limitación en el uso de esta metodología es el número de antígenos contra los cuales se desea inmunizar, ya que los mismos deben ser introducidos dentro de un plásmido y su capacidad es limitada.

Otra desventaja es el alto costo de su producción. Los pacientes que viven con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) y trasplantados, presentan mayor riesgo de infección y persistencia de infección, por ende, evolución hacia lesiones oncológicas. Un metaanálisis recientemente publicado evidencia que todos los cánceres relacionados con el VPH se presentan en mayores tasas en la población VIH+ y en trasplantados de órganos sólidos y células hematopoyéticas que en la población sin estas patologías.

En series que muestran un seguimiento a largo plazo después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, las mujeres sobrevivientes parecen presentar un mayor riesgo de displasia cervical inducida por VPH [37]. La infección por este virus también puede ser una preocupación importante en hombres inmunosuprimidos [38]. A pesar de la ausencia de datos sobre la vacunación contra el VPH en receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas, la administración de una serie de tres dosis de vacuna contra el VPH debe ser considerada [1, 39, 40].

La varicela es una enfermedad exantemática benigna de la infancia. En huéspedes sanos, las complicaciones y la muerte por esta infección son poco frecuentes. La infección primaria causa aproximadamente 350-400 mil casos/año en Argentina, con una mortalidad menor a 2 casos/100.000 infecciones en niños menores de 14 años de edad.

En huéspedes inmunocomprometidos, sin embargo, puede

presentarse como un cuadro grave e incluso fatal (7-10%), con una morbimortalidad mayor que en la población sana, fundamentalmente en quienes no reciben tratamiento antiviral adecuado. Los niños inmunocomprometidos pueden desarrollar formas clínicas atípicas, progresivas y graves, con erupción continua de las lesiones, fiebre alta y persistente, con posibilidad de desarrollo de encefalitis, hepatitis y neumonitis. La varicela hemorrágica es también más frecuente en pacientes inmunocomprometidos. La neumonía es la complicación más frecuente de los pacientes adultos. Los pacientes con enfermedades oncohematológicas, inmunodeficiencias primarias o adquiridas y aquellos que reciben terapias inmunosupresoras se encuentran entre los grupos de mayor riesgo. El riesgo de neumonitis en niños con diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda es mayor que en otros cánceres. Los pacientes con enfermedades oncohematológicas tienen, además, un riesgo incrementado de desarrollar herpes zóster durante la enfermedad o su tratamiento.

Los niños que han recibido trasplantes (órgano sólido o células hematopoyéticas) y que adquieren varicela durante la terapia inmunosupresora o con un recuento de linfocitos menor a 500/mm<sup>3</sup> tienen mayor riesgo de diseminación visceral de la enfermedad, con alta tasa de morbimortalidad. Se evidenció que los pacientes bajo tratamiento corticoideo prolongado tienen mayor riesgo de presentar manifestaciones atípicas y complicaciones.

El virus del herpes zoster es responsable de un riesgo importante de reactivación dermatomal y enfermedad diseminada después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas [41]. Algunos datos están disponibles con respecto a la seguridad de la vacuna contra la varicela administrada en pacientes que cumplen con los criterios de vacunas atenuadas in vivo [42]. Sin embargo, la indicación de tal vacuna debe hacerse con precaución con respecto a la descripción de algunos casos fatales de enfermedad inducida por vacuna probablemente relacionados a un estado oculto de inmunosupresión persistente [43]. Algunas directrices proponen dos inyecciones con 2 meses de diferencia de la vacuna de la varicela en pacientes seronegativos seleccionados. Incluso si no

están disponibles actualmente, vacunas para herpes zoster inactivadas han sido evaluadas y parecen prometedoras [44]. En la actualidad se estudian dos nuevas vacunas inactivadas de virus herpes zoster que podrían ser alternativas interesantes para pacientes inmunocomprometidos. La primera es una vacuna de varicela inactivada por calor que ha sido probada en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, demostrando seguridad y un incremento de la inmunidad celular antiviral específica [45].

La segunda es una vacuna recombinante que igualmente ha sido evaluada en el contexto del trasplante hematopoyético en un estudio clínico de fase 2. Dicha vacuna inactivada conteniendo glucoproteína E del virus de varicela zoster, demostró respuestas inmunes robustas en pacientes receptores de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas con un aceptable perfil de seguridad y podría aplicarse 50 a 70 días después del trasplante [46].

El sarampión estaba eliminado en América y algunos países europeos (España, Inglaterra). Debido a la gran transmisibilidad y la falla primaria en el cumplimiento de la meta de coberturas elevadas (80%) sólo fue posible espaciar las epidemias.

A principios de los '90 la Organización Panamericana de Salud (OPS) propuso una estrategia de revacunación masiva periódica: puesta al día y seguimiento, con buenos resultados en los países que la aplicaron correctamente. La vigilancia, armada con el modelo utilizado en el caso de la viruela, presenta dos dificultades para la erradicación del sarampión: definición de "caso sospechoso" inespecífica y transmisibilidad difusa (vía aérea), lo cual dificulta la identificación de contactos destinatarios del bloqueo.

La introducción de la vacuna contra la rubeola (1998) incrementó el riesgo de producir el fenómeno de espaciamiento interepidémico y desplazamiento de la edad de infección, con aumento del riesgo de enfermedad en mujeres en edad fértil, por ende, de producción de rubéola congénita. Para disminuir esa posibilidad, se ha establecido la revacunación a los 6 y 11 años, y la vacunación a puérperas (2003), hecho que resulta imprescindible hasta lograr la eliminación de la circulación viral. La vigilancia presenta los mismos problemas que la vigilancia del sarampión, sumados a la mayor proporción de casos oligosintomáticos que dificultan su diagnóstico.

Se sabe que los títulos de anticuerpos contra el sarampión, rubeola y paperas (spr) disminuyen gradualmente después del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, especialmente en pacientes previamente vacunados comparados con aquellos que experimentaron sarampión natural antes del trasplante [47]. Incluso si el riesgo de spr en pacientes con trasplante de células progenitoras hematopoyéticas no ha sido específicamente evaluado, el contexto de los brotes en todo el mundo de sarampión y paperas debido a una cobertura de vacunación insuficiente en la población general condujo a algunos casos graves e incluso fatales en receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas [48]. La vacuna spr puede ser administrada de manera segura a los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas seronegativos que cumplan los criterios que permiten las vacunas atenuadas in vivo, con una buena

eficacia [49, 50]. Las pautas actuales recomiendan la administración de una dosis de vacuna spr combinada en adultos seronegativos al menos 24 meses después del trasplante, y en ausencia de contraindicación activa (enfermedad de injerto contra huésped, tratamiento inmunosupresor, recaída de la enfermedad subyacente) [1].

Se puede considerar la administración de la vacuna contra la fiebre amarilla a los 24 meses post-trasplante en los casos en que esté indicada (habitante de zona endémica o viajero a un área con riesgo de transmisión), y si se ha demostrado que el paciente tiene una adecuada competencia inmunológica. En América, los países endémicos para este virus son Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Ecuador, Guyana, Guyana Francesa, Panamá, Paraguay, Perú, Surinam, Trinidad y Tobago y Venezuela.

Vacunas vivas como la vacuna contra poliovirus oral, *Vibrio cholerae*, fiebre tifoidea (Vivotif®) y bacilo de Calmette-Guerin (BCG), se encuentran contraindicadas en los receptores de TCH. Vacunas inactivadas contra fiebre tifoidea podrían ser consideradas en situaciones epidemiológicas especiales.

## CONCLUSIONES

La enfermedad de injerto contra huésped es una falla en los mecanismos de tolerancia inmunológica mediados por la activación y expansión de células T CD4+ dirigidas contra antígenos propios. Ha sido postulado que los clones de células T CD4+ alorreactivos pueden aparecer cuando la maduración de las células precursoras del donante tiene lugar en un timo receptor dañado y disfuncional resultando en el escape de la selección selectiva central. La desviación de la polarización inmune resulta en proliferación y activación de las células T regulatorias y la disfunción de las células B, la cual genera células B autorreactivas y la producción posterior de anticuerpos autorreactivos.

Luego del trasplante, la regeneración de células T timo-independientes ocurre por la vía de la expansión dirigida por el antígeno de las células T periféricas. Se produce la expansión del repertorio de las células T que presentan en su superficie moléculas de MHC I y II con péptidos incluyendo los péptidos vacunales. El repertorio de células T presenta un patrón oligoclonal dirigido contra el huésped, la leucemia y los antígenos virales. La enfermedad de injerto contra huésped.

Eventualmente, el éxito de un trasplante requiere que el injerto del donante desarrolle tolerancia a los receptores de antígenos propios mientras se mantiene la habilidad para detectar y responder efectivamente a un conjunto más amplio de antígenos foráneos tales como los antígenos vacunales.



La vacunación es una intervención terapéutica para mejorar los estándares de cuidado de los receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas por reducir la morbi-mortalidad debida a enfermedades prevenibles por la vacuna en una población vulnerable. Sin embargo, se necesita un gran número de pacientes para afirmar la prevención de una infección específica. La eficacia de la vacuna depende en estos pacientes de la reconstitución inmune, determinada por factores relacionados con la enfermedad y con el trasplante (enfermedad previa, régimen de condicionamiento, fuente de las células progenitoras, así como complicaciones relacionadas con el trasplante (enfermedad de injerto contra huésped e infecciones oportunistas). Consecuentemente, las vacunas inmunogénicas de conjugados proteína-polisacárido deben ser desarrolladas. Se necesitan más estudios para determinar si las altas dosis en las inmunizaciones (especialmente en la influenza) podrían incrementar la inmunogenicidad y ser bien toleradas. La eficacia de una vacuna se basa no sólo en la medición del título de anticuerpos, sino que también es necesario evaluar la respuesta inmune celular y la memoria inmunológica.

El Ministerio de Salud de la República Argentina, a través de sus lineamientos, se refiere a la eficacia, calidad y seguridad de las vacunas. Es fundamental no diferir ni suspender la vacunación que corresponda según el calendario, a menos que exista algún motivo por el cual ésta deba ser interrumpida o postergada y considerar las vacunas especiales recomendadas, según la patología de base. A modo de conceptos generales, se debe tener en cuenta la posibilidad concreta de una menor inmunogenicidad y una menor eficacia de las vacunas que en la población general y de ser posible, se debe actualizar el esquema de vacunación antes de iniciar la terapia inmunosupresora. Se debe considerar que estos pacientes pueden perder parcial o totalmente la protección adquirida con las vacunas administradas antes del comienzo de la inmunosupresión. En caso de inmunosupresión prolongada, evaluar riesgo/beneficio de vacunar, a pesar de la respuesta subóptima de anticuerpos.

Las vacunas inactivadas han demostrado ser seguras para su uso en este grupo de pacientes y pueden ser administradas a todo huésped inmunocomprometido durante el período de inmunosupresión sin riesgo alguno de enfermedad asociada a la vacuna ni exacerbación de enfermedad injerto contra huésped, si bien la respuesta puede ser subóptima. Pueden administrarse simultáneamente con otras vacunas del calendario nacional, sin presentar interferencias entre sí. Los huéspedes inmunocomprometidos no deben recibir vacunas de microorganismos

vivos atenuados por riesgo de enfermedad asociada a diseminación del agente vacunal, salvo en situaciones espe-

ciales. Las inmunoglobulinas pueden administrarse a esta población sin riesgos, ya que han demostrado seguridad.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2014 Feb;58(3):309-18. PubMed PMID: 24421306.
- [2]. Johnston BL, Conly JM. Immunization for bone marrow transplant recipients. *The Canadian journal of infectious diseases = Journal canadien des maladies infectieuses*. 2002 Nov;13(6):353-7. PubMed PMID: 18159411. Pubmed Central PMCID: 2094895.
- [3]. Hammarstrom V, Pauksen K, Bjorkstrand B, Simonsson B, Oberg G, Ljungman P. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 1998 Jul;22(1):67-71. PubMed PMID: 9678798.
- [4]. Roberts MM, To LB, Gillis D, Mundy J, Rawling C, Ng K, et al. Immune reconstitution following peripheral blood stem cell transplantation, autologous bone marrow transplantation and allogeneic bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1993 Nov;12(5):469-75. PubMed PMID: 7905331.
- [5]. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2009 Oct;15(10):1143-238. PubMed PMID: 19747629. Pubmed Central PMCID: 3103296.
- [6]. Hokland M, Jacobsen N, Ellegaard J, Hokland P. Natural killer function following allogeneic bone marrow transplantation. Very early reemergence but strong dependence of cytomegalovirus infection. *Transplantation*. 1988 Jun;45(6):1080-4. PubMed PMID: 2837847.
- [7]. Brahmi Z, Hommel-Berrey G, Smith F, Thomson B. NK cells recover early and mediate cytotoxicity via perforin/granzyme and Fas/FasL pathways in umbilical cord blood recipients. *Human immunology*. 2001 Aug;62(8):782-90. PubMed PMID: 11476901.
- [8]. Jacobson CA, Turki AT, McDonough SM, Stevenson KE, Kim HT, Kao G, et al. Immune reconstitution after double umbilical cord blood stem cell transplantation: comparison with unrelated peripheral blood stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012 Apr; 18(4):565-74. PubMed PMID: 21875503. Pubmed Central PMCID: 3288552.
- [9]. Scarselli A, Di Cesare S, Capponi C, Cascioli S, Romi ML, Di Mago G, et al. Longitudinal evaluation of immune reconstitution and B-cell function after hematopoietic cell transplantation for primary immunodeficiency. *Journal of clinical immunology*. 2015 May;35(4):373-83. PubMed PMID: 25875698.
- [10]. Storek J, Saxon A. Reconstitution of B cell immunity following bone marrow transplantation. *Bone marrow transplantation*. 1992 Jun;9(6):395-408. PubMed PMID: 1628122.

- [11]. Storek J, Wells D, Dawson MA, Storer B, Maloney DG. Factors influencing B lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2001 Jul 15;98(2):489-91. PubMed PMID:11435323.
- [12]. Lewin SR, Heller G, Zhang L, Rodrigues E, Skulsky E, van den Brink MR, et al. Direct evidence for new T-cell generation by patients after either T-cell-depleted or unmodified allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2002 Sep 15;100(6):2235-42. PubMed PMID: 12200390.
- [13]. Aaboud M, Aad G, Abbog B, Abidinov O, Abeloos B, Abidi SH, et al. Search for High-Mass Resonances Decaying to taunu in pp Collisions at  $\sqrt{s}=13$  TeV with the ATLAS Detector. *Physical review letters*. 2018 Apr 20;120(16):161802. PubMed PMID: 29756910.
- [14]. Storek J, Joseph A, Dawson MA, Douek DC, Storer B, Maloney DG. Factors influencing T lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Transplantation*. 2002 Apr 15;73(7):1154-8. PubMed PMID: 11965050.
- [15]. Kawamura K, Yamazaki R, Akahoshi Y, Nakano H, Ugai T, Wada H, et al. Evaluation of the immune status against measles, mumps, and rubella in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Hematology*. 2015 Mar;20(2):77-82. PubMed PMID: 24992512.
- [16]. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 60-64 years of age. *Vaccine*. 2014 Apr 25;32(20):2364-74. PubMed PMID: 24606865.
- [17]. Cordonnier C, Labopin M, Jansen KU, Pride M, Chesnel V, Bonnet E, et al. Relationship between IgG titers and opsonophagocytosis activity of anti-pneumococcal antibodies after immunization with the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant. *Bone marrow transplantation*. 2010 Sep;45(9):1423-6. PubMed PMID: 20023707.
- [18]. Romero-Steiner S, Frasch CE, Carlone G, Fleck RA, Goldblag D, Nahm MH. Use of opsonophagocytosis for serological evaluation of pneumococcal vaccines. *Clinical and vaccine immunology : CVI*. 2006 Feb;13(2):165-9. PubMed PMID: 16467321. PubMed Central PMCID: 1391943.
- [19]. Conrad A, Alcazer V, Valour F, Ader F, Lyon HSG. Vaccination post-allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: what is feasible? Expert review of vaccines. 2018 Apr;17(4):299-309. PubMed PMID: 29561216.
- [20]. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkkali T, Guenther C, MarPno R, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *British journal of haematology*. 2002 May;117(2):444-50. PubMed PMID: 11972532.
- [21]. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone marrow transplantation*. 2008 Apr;41(8):743-7. PubMed PMID:18176614.
- [22]. Torda A, Chong Q, Lee A, Chen S, Dodds A, Greenwood M, et al. Invasive pneumococcal disease following adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society*. 2014 Oct;16(5):751-9. PubMed PMID: 25040633.
- [23]. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, Riley U, Singhal S, Horton C, et al. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood*. 2000 Jun 15;95(12):3683-6. PubMed PMID: 10845897.
- [24]. Parkkali T, Ruutu T, Stenvik M, Kuronen T, Kayhty H, Hovi T, et al. Loss of protective immunity to polio, diphtheria and Haemophilus influenzae type b after allogeneic bone marrow transplantation. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 1996 May;104(5):383-8. PubMed PMID: 8703445.
- [25]. Parkkali T, Kayhty H, Ruutu T, Volin L, Eskola J, Ruutu P. A comparison of early and late vaccination with Haemophilus influenzae type b conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccines after allogeneic BMT. *Bone marrow transplantation*. 1996 Nov;18(5):961-7. PubMed PMID: 8932852.
- [26]. Barra A, Cordonnier C, Preziosi MP, Intrator L, Hessel L, Fritzell B, et al. Immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in allogeneic bone marrow recipients. *The Journal of infectious diseases*. 1992 Nov;166(5):1021-8. PubMed PMID: 1402013.
- [27]. Florax A, Ehler K, Becker K, Vormoor J, Groll AH. Bordetella pertussis respiratory infection following hematopoietic stem cell transplantation: Prime for universal vaccination? *Bone marrow transplantation*. 2006 Nov;38(9):639-40. PubMed PMID: 16964268.
- [28]. Skovrankova J, Petras M. Persistence of humoral immunity to tetanus and diphtheria in hematopoietic stem cell transplant recipients after post-transplant immunization. *Pediatric blood & cancer*. 2012 Nov;59(5):908-13. PubMed PMID: 22514148.
- [29]. Parkkali T, Olander RM, Ruutu T, Vuontela K, Volin L, Eskola J, et al. A randomized comparison between early and late vaccination with tetanus toxoid vaccine after allogeneic BMT. *Bone marrow transplantation*. 1997 May;19(9):933-8. PubMed PMID: 9156269.
- [30]. Parkkali T, Stenvik M, Ruutu T, Hovi T, Volin L, Ruutu P. Randomized comparison of early and late vaccination with inactivated poliovirus vaccine after allogeneic BMT. *Bone marrow transplantation*. 1997 Oct;20(8):663-8. PubMed PMID: 9383230.
- [31]. Ljungman P, Aschan J, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, Wiñarski J, Ringden O. Long-term immunity to poliovirus after vaccination of allogeneic stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation*. 2004 Dec;34(12):1067-9. PubMed PMID: 15489876.
- [32]. Hui CK, Lie A, Au WY, Leung YH, Ma SY, Cheung WW, et al. A long-term follow-up study on hepatitis B surface antigen-positive patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2005 Jul 15;106(2):464-9. PubMed PMID: 15797991.
- [33]. Lau GK, Lok AS, Liang RH, Lai CL, Chiu EK, Lau YL, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen after bone marrow transplantation: role of adoptive immunity transfer. *Hepatology*. 1997 Jun; 25(6):1497-501. PubMed PMID: 9185774.
- [34]. Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, O'Reilly R J, Prockop S, Kernan NA, et al. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants. *Blood*. 2006 Oct 1;108(7):2470-5. PubMed PMID: 16763208. PubMed Central PMCID: 1895570.

- [35]. Garcia Garrido HM, Wieten RW, Grobusch MP, Goorhuis A. Response to HepaPPs A VaccinaPon in Immunocompromised Travelers. *The Journal of infecPous diseases*. 2015 Aug 1;212(3):378-85. PubMed PMID: 25649170.
- [36].Machado CM. ReimmunizaPon afer bone marrow transplantaPon--current recommendaPons and perspecPves. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 2004 Jan;37(1):151-8. PubMed PMID: 14689057.
- [37].Savani BN, Stragon P, Shenoy A, Kozanas E, Goodman S, Barrreg AJ. Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantaPon--implicaPons for screening and HPV vaccinaPon. *Biology of blood and marrow transplantaPon : journal of the American Society for Blood and Marrow TransplantaPon*. 2008 Sep;14(9):1072-5. PubMed PMID: 18721771. Pubmed Central PMCID: 2946417.
- [38].Leigh IM, Buchanan JA, Harwood CA, Cerio R, Storey A. Role of human papillomaviruses in cutaneous and oral manifestaPons of immunosuppression. *Journal of acquired immune deficiency syndromes*. 1999 Aug 1;21 Suppl 1:S49-57. PubMed PMID: 10430219.
- [39].Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, et al. VaccinaPon of allogeneic haematopoiePc stem cell transplant recipients: report from the internaPonal consensus conference on clinical pracPce in chronic GVHD. *Vaccine*. 2011 Apr 5;29(16):2825-33. PubMed PMID: 21345379.
- [40].Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. VaccinaPon of hematopoiePc cell transplant recipients. *Bone marrow transplantaPon*. 2009 Oct;44(8):521-6. PubMed PMID: 19861986.
- [41].Onozawa M, Hashino S, Haseyama Y, Hirayama Y, Iizuka S, Ishida T, et al. Incidence and risk of postherpePc neuralgia afer varicella zoster virus infecPon in hematopoiePc cell transplantaPon recipients: Hokkaido Hematology Study Group. *Biology of blood and marrow transplantaPon: journal of the American Society for Blood and Marrow TransplantaPon*. 2009 Jun;15(6):724-9. PubMed PMID: 19450757.
- [42].Chou JF, Kernan NA, Prockop S, Heller G, Scaradavou A, Kobos R, et al. Safety and immunogenicity of the live agenuated varicella vaccine following T replete or T cell-depleted related and unrelated allogeneic hematopoiePc cell transplantaPon (alloHCT). *Biology of blood and marrow transplantaPon : journal of the American Society for Blood and Marrow TransplantaPon*. 2011 Nov;17(11):1708-13. PubMed PMID: 21664979. Pubmed Central PMCID: 3660138.
- [43].Bhalla P, Forrest GN, Gershon M, Zhou Y, Chen J, LaRussa P, et al. Disseminated, persistent, and fatal infecPon due to the vaccine strain of varicella-zoster virus in an adult following stem cell transplantaPon. *Clinical infecPous diseases : an official publicaPon of the InfecPous Diseases Society of America*. 2015 Apr 1;60(7):1068-74. PubMed PMID: 25452596. Pubmed Central PMCID: 4447792.
- [44]. Hata A, Asanuma H, Rinki M, Sharp M, Wong RM, Blume K, et al. Use of an inacPvated varicella vaccine in recipients of hematopoiePc-cell transplants. *The New England journal of medicine*. 2002 Jul 4;347(1):26-34. PubMed PMID: 12097537.
- [45].Mullane KM, Winston DJ, Wertheim MS, Begs RF, Poretz DM, Camacho LH, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. *The Journal of infecPous diseases*. 2013 Nov 1;208(9):1375-85. PubMed PMID: 23908479.
- [46].Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoiePc cell transplant recipients. *Blood*. 2014 Nov 6;124(19):2921-9. PubMed PMID: 25237196. Pubmed Central PMCID: 4327150.
- [47]. Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarstrom V, Aschan J, Brandt L, Bolme P, et al. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella afer allogeneic bone marrow transplantaPon. *Blood*. 1994 Jul 15;84(2):657-63. PubMed PMID: 8025290.
- [48]. Lee DG, Yoo JH, Choi JH, Choi SM, Park SH, Kim YJ, et al. A fatal case of measles pneumonia complicaPng an adult recipient of hematopoiePc stem cell transplantaPon during the naPonwide epidemic in Korea. *InternaPonal journal of infecPous diseases : IJID : official publicaPon of the InternaPonal Society for InfecPous Diseases*. 2006 Sep;10(5):410-1. PubMed PMID: 16762580.
- [49]. Patel SR, OrPn M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, et al. RevaccinaPon with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children afer hematopoiePc stem cell transplantaPon. *Clinical infecPous diseases: an official publicaPon of the InfecPous Diseases Society of America*. 2007 Mar 1;44(5):625-34. PubMed PMID:17278051.
- [50]. Machado CM, de Souza VA, Sumita LM, da Rocha IF, Dulley FL, PannuP CS. Early measles vaccinaPon in bone marrow transplant recipients. *Bone marrow transplantaPon*. 2005 Apr;35(8): 787-91. PubMed PMID: 15750610.

# IN MEMORIAM

## Dr. César Agost Carreño (1937-2020)

Manuel Rengel <sup>(1)</sup>

(1) Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Madrid.



El 2 de septiembre de 2020, se nos marchó César Agost Carreño. Un maestro de la nefrología argentina, que pasará a la historia por su quehacer en la excelencia.

Se nos fue como pasó su vida: sin hacer ruido, sin espectáculo, con sencillez y naturalidad; pero dejando la profunda huella de una vida fecunda y un trabajo como médico difícil de emular.

Formado en una escuela que dio numerosos médicos y universitarios de solera, debemos reconocer que con toda seguridad César Agost Carreño fue importante y destacado. Importante, no sólo por su capacidad médica, docente e investigadora, sino porque mantuvo en la vida una línea de conducta unida al magisterio en todos los campos en los que se involucró. Destacado, porque llegó a acceder a posiciones de gran responsabilidad en aquellos campos innatos a su labor. Desde muy joven asumió grandes compromisos. Tenía 82 años. Durante la pandemia continuó atendiendo a los pacientes, arriesgando su salud, con pasión como siempre. Nos deja un legado lleno de consejos y una enseñanza de vida.

Desde hacía poco más de un mes había ingresado en el Sanatorio Mitre para ser tratado por la infección por COVID19 a la que se enfrentó con la serena fortaleza y con la tenacidad propia de su carácter forjado por años como médico.

¡No pudo ser! No pudo superar el ataque del maldito virus que asola vidas y sentimientos. Intento controlar mis recuerdos, mi amistad con él, la enorme gratitud por todo lo que hizo y la extraordinaria aportación a la Nefrología de nuestro país.