

Complicaciones a largo plazo del trasplante alogénico de médula ósea

Plan de inmunización activa

A pesar de todos los avances en Trasplante de Células Hematopoyéticas, la infección sigue encabezando la lista de causas de mortalidad (8% para autólogo y 17 a 20% para alogénico). Dentro de la prevención de esta causa de muerte se inscriben los esquemas de inmunización de receptores y entorno. El European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), el Center for Disease Control (CDC), la Infectious Diseases Society of America (IDSA) y la American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), han elaborado recomendaciones para la revacunación de receptores de Trasplante de Médula ósea.

Diversos trabajos muestran que en los diez años siguientes a un trasplante de médula ósea, sea auto o autólogo, ocurre un descenso de los títulos de anticuerpos contra enfermedades infecciosas si el receptor no es revacunado. Dicho descenso es mayor al que puede verse en personas no sometidas a este procedimiento. Son pocos los casos reportados de estas infecciones en trasplantados, lo que determina que su relevancia clínica inmediata no sea aparente. Ello se atribuye a inmunidad de comunidades y a la transferencia de inmunidad específica.

Sin embargo, sarampión, varicela, influenza e infecciones a neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo B, ponen en riesgo a la población de postrasplantados. Por ejemplo, el sarampión ocurre raramente postTMO, pero ha causado neumonitis intersticial; lo mismo las paperas no son habitualmente vistas postTMO, pero figuran como causa de meningoencefalitis fatal en reportes.

Para que una vacuna tenga una respuesta adecuada (aumento de anticuerpos a un nivel considerado protector) la inmunidad postrasplante debe haberse recuperado, por lo menos en parte.

Durante el primer año postTMO el receptor sufre descenso y recuperación de su inmunidad en un patrón predecible y que comienza ya con el condicionamiento. Pierde la inmunidad obtenida durante su vida con la exposición a diferentes alérgenos, agentes infecciosos, antígenos ambientales y vacunas.

El conteo de Linfocitos B es prácticamente 0 en los tres primeros meses postTMO y recién vuelven a lo normal entre los 3 y 12 meses. Esta normalización demora aun más si el paciente fue tratado con anticuerpos anti-CD20 (6 meses luego de última dosis). Además, los “nuevos” linfocitos B muestran alteraciones cualitativas en su función durante el primer año postTMO.

También el conteo de linfocitos T es bajo en los primeros 3 meses y su recuperación es influenciada por la edad del receptor, por el tipo de injerto (depleccionado o no de linfocitos T) y por la presencia o no de EICH (así como del tratamiento para esta última). En base a estas características la recuperación puede variar de entre 6 y 9 meses a más de 2 años. La mayoría de linfocitos T circulantes en el primer año postTMO son células memoria /efectoras, probablemente derivadas de las que fueron infundidas con el injerto y capaces de responder a antígenos con los que el receptor tuvo contacto previo. Linfocitos T “naive” capaces de responder a nuevos antígenos se generan recién entre 6 y 12 meses postTMO, también variando con la edad del receptor. La mayoría de trasplantados menores de 18 de años presentarán un recuento de CD4+ mayor a

200/mm³ a los 6-9 meses postTMO y en los adultos, sobretodo si presentan EICH, tarda más de 2 años. Si bien la recuperación de la inmunidad es diferente según el tipo de TMO en juego, dado que el TMO autólogo también presenta alteración de la inmunidad, particularmente en aquellos que han recibido varios protocolos quimioterapicos, y que no existen muchos datos de lo que sucede luego de TMO con sangre de cordón o con condicionamiento de intensidad reducida, se plantea por los diferentes comités utilizar el mismo esquema para todos ellos.

La respuesta a la vacunación varia también, con relación a si se estuvo en contacto con ese patógeno antes del TMO, o no. Esto es valido tanto para la respuesta celular, como para la serológica.

La inmunidad pasivamente adquirida del donante es variable e influenciada por el timing de exposición al antígeno de donante y receptor, por lo que no puede confiarse en ella para dar protección antiinfecciosa a largo plazo.

Por todo lo anterior, el receptor debe ser vacunado para aquellas enfermedades infecciosas que son prevenibles por vacunación y debe serlo cuando su inmunidad este en condiciones de responder a la exposición al antígeno. Como se ha comprobado, los pacientes que presentan EICH crónica presentan respuesta a la vacunación y como se encuentran en riesgo de infecciones, no se aconseja posponer la vacunación en ellos.

El esquema propuesto de vacunación se realizo teniendo en cuenta los datos de seguridad y de inmunogenicidad de las diferentes vacunas.

La inmunocompetencia siguiendo al TMO se define como: el momento cuando el receptor es capaz de recibir vacunas con gérmenes vivos, luego de la recuperación del TMO. Se piensa que esto ocurre a los 24 meses en pacientes que no se encuentran en terapia inmunosupresora ni con EICH activa Si el paciente se encuentra en cualquiera de estas dos situaciones es conveniente considerarlo como inmunoin suficiente.

Vacunación del donante:

Se ha comprobado que esta practica mejora la inmunidad del receptor, en el caso de las vacunas antitetánica y las conjugadas para neumococo y Haemophilus. Se considera que dar recomendaciones en este sentido no es posible por razones prácticas y éticas, las Guías sólo señalan los estudios al respecto.

Tests: Dado que el compromiso inmune de estos pacientes es altamente variable es recomendable realizar determinaciones del nivel de anticuerpos pre y posvacunación. Estas determinaciones deben hacerse cada 4-5 años, en el caso de: Hepatitis B, tetanos, sarampión, difteria y polio. En el caso del neumococo seria aconsejable hacerlo cada 2 años durante los primeros 4 postTMO.

De las enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación, hay cuatro que se ven con mas frecuencia en postrasplantados: neumococcica, Haemophilus influenzae tipo B, influenza y varicela-zoster.

Vacuna antineumocócica:

Se recomienda el uso de la vacuna conjugada, por su mayor inmunogenicidad, sobre la polisacarida. Dando la primer dosis entre los tres y seis meses postrasplante. Se recomiendan dosis reiteradas de la misma y dado que la polisacarida cubre un espectro mayor de antígenos, se sugiere que la cuarta dosis se realice con la misma.

Vacuna antitetánica y antidiftérica:

Hay dos tipos de vacuna, una con dosis completa y otra con dosis reducida de toxoide diftérico. Los receptores de trasplante deben ser considerados “nunca vacunados” y recibir vacuna con dosis total de toxoide. Esta vacuna no esta autorizada en EEUU en mayores de 7 años por la posibilidad de efectos adversos. La opción puede ser vacunar con dosis reducida y luego medir niveles de respuesta.

Vacuna antipertussis:

Los receptores de trasplante pueden ser particularmente sensibles a esta infección, debido al daño pulmonar producido por quimio y/o radioterapia aconsejan que reciban la vacuna que suma a los toxoides anteriores la antipertussis acelular.

Vacuna antigripal:

Esta vacuna es aconsejada a los candidatos y receptores de trasplante durante toda la vida, anualmente en forma estacional. La versión a usar es la inactivada. El momento de hacerlo depende de la estación. Es probable que sea más efectiva cuando se realiza en forma tardía. Si existe una epidemia estacional y el receptor se encuentra más allá de los 4 meses posteriores al TMO, se puede realizar la vacuna, repitiéndose la dosis si se realiza antes de los 6 meses.

Antivaricela:

Las dos vacunas que existen son a virus vivos. De ellas solo puede usarse, cuando se puedan utilizar este tipo de vacunas, la de menor cantidad de virus.

Vacuna antihepatitis B:

Se aconseja seguir las recomendaciones del país de residencia. Señalamos que Aquellos receptores seropositivos (HBsAg + y/o HBcAb +) sean vacunados para evitar el riesgo de seroconversión reversa.

Vacuna antimeningococcica:

Como en otros casos es aconsejable el uso de la forma conjugada, si bien no hay estudios al respecto.

Vacunación para Familia, Contactos y Personal de Salud de Receptores:

Hepatitis A se recomienda su uso de rutina para: niños mayores de 12 meses o personas con riesgo especial para el desarrollo de Hepatitis y/o sus consecuencias.

Influenza inactivada: fuerte recomendación de vacunar a familia y contactos cercanos en la estación de riesgo, comenzando en la previa al TMO y continuando anualmente mientras se encuentren en contacto con el paciente.

Polio: no de rutina en adultos, pero sin problema para dar la forma inactivada.

Rotavirus: seguir las recomendaciones de la población en general. No contraindicada.

Sarampión, paperas, rubéola: Esta vacuna es a gérmenes vivos. Se recomienda luego de los 12 meses de edad y sin gestación en curso o inmunocompromiso. No existe evidencia que con estas vacunas haya transmisión de persona a persona.

Pertussis: Vacunación con DTaP se recomienda para niños de de 7 años y Tdap para adolescentes y adultos.

Varicela: debe darse a los mayores de 12 meses y descartar embarazo y/o inmuno supresión previo a su suministro, dado que se trata de vacuna a gérmenes vivos.

Deben darse dos dosis, separadas por 28 días. Idealmente debería hacerse la inmunización de entorno de receptor tan pronto se tome la decisión de TMO La vacunación debe haberse completado 44 semanas antes del condicionamiento, si es posible.

Polio: el virus de polio que se encuentra en la vacuna oral, en su forma atenuada, puede transmitirse de persona a persona y por ende, esta contraindicada en contactos. Si pueden recibir la forma inactivada de esta vacuna.

A continuación incluimos esquema de vacunación recomendado por las Guías.

Vacunación recomendada para receptores de SCT Autólogo y Alogénico		Mejora con vacunación del donante		
Vacuna	Recomendada post SCT	Tiempo PostSCT	N de Dosis	(Posible solo en caso de donantes relacionados) SI; debe considerarse cuando el receptor tiene alta riesgo de EICH crónica
Antipneumo. Conjugada (PCV)	SI	3-6 meses	3-4	(Posible solo en caso de donantes relacionados) SI; debe considerarse cuando el receptor tiene alta riesgo de EICH crónica
Tétanos, diphtheria, pertussis acelular	SI	6-12 meses	3	Tetanus-diphtheria-Pertussis Tétanos: probable Diphtheria: probable Pertussis: desconocido
AntiHaemophilus influenzae conjugada	SI	6-12 meses	3	SI
Meningococo conjugada	Seguir recomendaciones del país para la población general	6-12 meses	1	Desconocido
Polio inactivada	SI	6-12 meses	3	Desconocido
Hepatitis B recombinante	Seguir recomendaciones del país para la población general	6-12 meses	3	Probable
Influenza inactivada	Anualmente	4-6 meses	1 -2	Desconocido
Sarampión Paperas Rubéola Pertussis (vivas)	Sarampión : todos los niños y los adultos seronegativos Sarampión Rubéola Paperas Pertussis	24 meses	1 -2	Desconocido (EIII) <24 meses post-SCT,

