

VACUNAS EN PACIENTES CON CANCER

Dra. Mara Vallejos

Médica Infectóloga

Departamento de Infectología y Control de Infecciones

Introducción

El número de pacientes inmunocomprometidos se ha incrementado en los últimos años, habiendo cambiado también el tipo de inmunosupresión debido a la incorporación de nuevos tratamientos como terapias *target*, inmunoterapia, etc. El grado y tiempo de inmunosupresión difiere entre los distintos grupos de pacientes. Una vez finalizada la quimioterapia (QT), la inmunosupresión puede extenderse de 3 meses a 2 años, dependiendo del tipo de enfermedad oncohematológica y de las drogas recibidas. Aquellos pacientes que reciben anticuerpos monoclonales (Acm) anti-CD20 como parte del esquema de tratamiento pueden tener deterioro de la respuesta humoral para la vacunación por 6 o más meses post terapia. De esta manera los pacientes son susceptibles a infecciones severas que ocasionan alta morbilidad y mortalidad, muchas de las cuales pueden prevenirse con vacunas.

La vacunación es un aspecto fundamental en el cuidado del paciente con cáncer, y deberá evaluarse el carné de vacunación en todo paciente oncológico antes del inicio del tratamiento. Hay pocos estudios de

eficacia, basándose las recomendaciones de vacunas en datos de seguridad e inmunogenicidad (B).

El deterioro de la inmunidad en algunos pacientes no permite alcanzar una respuesta inmune protectora adecuada, con bajos niveles de anticuerpos y escasa duración, permaneciendo susceptible. Por ello es fundamental vacunar al grupo familiar, los contactos cercanos y al personal de la salud.

En la **tabla 1** se resume la inmunización en los pacientes con cáncer.

Vacunas inactivadas

Las vacunas inactivadas son seguras para el paciente y deben administrarse por lo menos 2 semanas previas al inicio de QT, radioterapia o esplenectomía, o 3 meses luego de completar la QT en caso de enfermedad oncohematológica, incluyendo leucemia y enfermedades mieloproliferativas. En caso de haber recibido Ac antiCD20 se recomienda aguardar 6 meses (salvo las vacunas estacionales como las para influenza y coronavirus).

A continuación, se presentan consideraciones sobre algunas vacunas:

1-Influenza

La influenza tiene una alta morbilidad y mortalidad en esta población (11-33%). Se recomienda vacunación anual a todo paciente oncológico y sus convivientes.

En Argentina se encuentran disponibles la vacuna antigripal trivalente inactivada (TIV) y la vacuna cuadrivalente inactivada (CIV) que contiene

dos subtipos del virus de influenza A (H3N2, H1N1) y los dos linajes del virus de influenza B (Yamagota y Victoria). Esta última fue recomendada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2013 ya que se detectó la co-circulación de los dos linajes del virus de influenza B en varias regiones del mundo, incluido nuestro país. La OMS actualiza anualmente la fórmula vacunal en base a análisis antigénico y genético de las cepas de más probable circulación para cada hemisferio en esa temporada.

Los pacientes oncológicos deben vacunarse antes, durante y luego de haber completado los tratamientos oncoespecíficos. La administración de la vacuna en pacientes con tumores sólidos podrá indicarse independientemente de cuando fue administrada la QT, dado que no se modifica la respuesta a la misma. En el caso de pacientes hematológicos se administrará la misma entre 7 y 10 días previos al siguiente ciclo de QT y sin neutropenia. En los pacientes con Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH) se administran 2 dosis si la primera fue antes de los 4 meses postrasplante.

En los pacientes con tumores sólidos, la administración de la vacuna antigripal **disminuye el número de casos de influenza y neumonía. Por otro lado, hay menos interrupciones del tratamiento oncoespecífico** y una tendencia a disminuir la mortalidad.

Si bien el desarrollo de Ac protectores en esta población está disminuido (mucho más en pacientes con tumores hematológicos que sólidos), cuando se compararon pacientes oncológicos bajo tratamiento QT, terapias target o inmunoterapia con controles saludables, se verificó que presentan Ac detectables y no ocurren complicaciones atribuibles a la

vacunación. Tampoco mayor incidencia o severidad de los efectos adversos de carácter inmunológico. Por tal motivo, la mayoría de los autores y sociedades científicas indican vacunación con influenza inactivada a pacientes bajo tratamiento tanto de QT, terapias *target*, RT como inmunoterapia (B).

2-Vacuna Neumococo

Todos los pacientes inmunocomprometidos tienen riesgo de enfermedad invasiva por neumococo. Existen 2 tipos de vacunas antineumococo, la vacuna conjugada 13 valente (VNC13V) y la vacuna polisacárida 23 valente (VPN23V). La primera es mucho más inmunogénica, agrega un serotipo (6 A) y no hay inconveniente con las reiteradas dosis; no así con la vacuna polisacárida.

El esquema recomendado dependerá si previamente fue o no vacunado:

a- Sin vacunación previa para neumococo: una dosis de VCN13V y a las 8 semanas la VPN23V. Con este esquema se obtiene la mejor respuesta de anticuerpos opsono-fagocíticos.

b- Vacunación previa con VPN23V: una dosis de VCN13V mínimo un año posterior a la administración de VPN23V.

La revacunación en ambos casos se realizará a los 5 años de haber recibido VPN23V.

3-Tétano-difteria (Td adulto)

Administrar refuerzo frente a tétanos y difteria en el paciente con cáncer. Si no hubiese sido vacunado el paciente adulto con el componente pertussis acelular deberá recibir una dosis de vacuna triple bacteriana acelular (Tdap) y luego continuar con un refuerzo de Td adulto cada 10 años.

4-Vacuna antipoliomielitis inactivada-SALK

La vacuna Sabin está contraindicada en los pacientes inmunocomprometidos y sus convivientes. La vacuna inactivada contra polio es la única recomendada en pacientes con cáncer y sus convivientes. No está indicada de rutina, sólo si tiene un alto riesgo de padecer la enfermedad por viaje a zona endémica se deberá vacunar con 3 dosis (0-1-6 ó 12 meses). Si fue inmunizado durante la infancia, sólo deberá recibir una dosis de refuerzo.

5-Virus del Papiloma Humano (VPH)

La indicación en pacientes con cáncer es la misma que para la población general. Si bien no hay datos que avalen su recomendación se la considera segura por no ser a gérmenes vivos. Por otro lado, los receptores de TCH tienen mayor riesgo que la población general de cáncer de cuello uterino, orofaríngeo y anogenital en hombres y en mujeres asociados a infección persistente por VPH. Siendo mayor en receptores de TCH alogénico especialmente no relacionado, y en presencia de EICH crónico. Se recomienda la vacunación contra VPH en receptores de TCH a iniciarse a partir de los 12 meses post trasplante. Se recomienda además la vacunación de pacientes HIV

positivos. El grupo etario en el que está recomendada la vacuna es entre los 9 y los 26 años.

Vacunas a gérmenes vivos atenuados

Las vacunas a gérmenes vivos deben indicarse con precaución por el riesgo de provocar enfermedad por la cepa vacunal. Deben administrarse 4 semanas previas a la inmunosupresión o al menos 3 meses luego de finalizada la QT; aunque teniendo en cuenta que algunas drogas generan inmunosupresión más prolongada se recomienda la evaluación de cada paciente por un especialista. En relación con la vacuna contra la varicela, si bien está contraindicada, sólo se la podrá administrar a los pacientes susceptibles que se encuentren en remisión y que hayan finalizado la QT en un período mayor a 3 meses.

Vacunas Fiebre Amarilla

Está contraindicada en pacientes con cáncer bajo tratamiento quimioterápico y en aquellos que hubiesen recibido radioterapia mediastinal. Se han descriptos casos de encefalitis por la cepa vacunal en pacientes con $CD4 \leq 200 \text{ mm}^3$. Se recomienda consultar al especialista.

VACUNAS EN ESPLENECTOMIZADOS

En los pacientes esplenectomizados la fiebre es una **emergencia infectológica**. El riesgo de sepsis fulminante constituye el mayor problema, con una incidencia del 0,23 al 0,42 % por año y una

mortalidad del 50 al 70%. Los agentes etiológicos más frecuente son las bacterias capsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemmophilus influenzae* tipo B y *Neisseria meningitides*) y en menor medida *Capnocytophaga canimorsus*, *Pseudomonas* spp, *E. coli*, *Bartonella* spp.

Si bien hay mayor riesgo en los dos primeros años, éste perdura toda la vida. **Es importante la educación del paciente en relación con la consulta urgente ante fiebre.** Debe ser provisto de antibióticos para la emergencia, tarjeta identificatoria y ser alertado del riesgo de las mordeduras de animales.

En caso de fiebre el paciente debe ser internado, recibir antibioticoterapia empírica en el transcurso de las primeras 2 horas, previa toma de hemocultivos. El esquema empírico recomendado en Ceftriaxona o Ampicilina-Sulbactam+/- Vancomicina+/- Ciprofloxacina.

En la **tabla 2** se resume las vacunas recomendadas en estos pacientes. La vacunación se debe realizar 2 semanas antes o 2 semanas después de la cirugía.

VACUNAS EN TRASPLANTE DE CELULAS HEMATOPOYETICAS (TCH)

Los pacientes candidatos a un TCH deben ser vacunados previo al trasplante de acuerdo con la edad, historia de vacunación y exposición previa siguiendo el calendario de vacunación siempre que no se encuentren inmunosuprimidos. Por lo menos 4 semanas antes del inicio

del régimen acondicionante para vacunas vivas y 2 semanas para vacunas inactivadas.

En el período postrasplante estos pacientes pierden memoria inmunológica de agentes infecciosos y por las vacunas a los que fueron previamente expuestos, por lo que necesitan ser revacunados post TCH con testeo de anticuerpos postvacunación si está disponible. Además, para protegerlos de infecciones que ocurren más frecuentemente post TCH (ej. influenza, neumococo etc.)

También deben ser vacunados los contactos (convivientes y personal de salud). Las vacunas inactivadas son seguras. Pueden darse independientemente de la presencia de EICH, no la exacerban, aunque las mismas tienen menor inmunogenicidad en este escenario. Se recomienda la consulta con el especialista a los 3 meses del trasplante para planificar la vacunación (**Tabla 3**).

Las vacunas a virus vivos están contraindicadas hasta 2 años post TCH, momento en el cual podrá ser vacunado si tiene ausencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH), no recibe tratamiento inmunosupresor y la enfermedad maligna se encuentra en remisión.

VACUNACION SARS-CoV-2 EN HUESPEDES INMUNOCOMPROMETIDOS

Los pacientes inmunocomprometidos (OH, receptores de TC H y TS) tienen un riesgo incrementado de presentar formas clínicas más graves

y mayor mortalidad por COVID-19 que la población general. La vacunación contra SARS-CoV2 en estos pacientes les reduce este riesgo constituyendo el fundamento de la misma.

Además, al vacunar a esta población, se obtiene un beneficio adicional para la sociedad ya que los HIC presentan una excreción viral prolongada, potenciando el desarrollo de nuevas variantes.

No hay reportes suficientes sobre la inmunogenicidad de las vacunas contra SARS-CoV-2 en los HIC. Los datos con los que se cuenta en esta población indican una respuesta limitada de anticuerpos frente a la vacunación, siendo particularmente pobre en aquellos pacientes con enfermedad oncohematológica que recibieron Acm antiCD 20, anti CD38, inhibidores de tirosin kinasa de Bruton o de la kinasa Janus.

La vacunación también induce inmunidad mediada por Linfocitos T, aunque la duración de anticuerpos neutralizantes o de la inmunidad celular se desconocen.

La respuesta de anticuerpos a la vacunación debe ser interpretada cuidadosamente ya que es simplemente un marcador subrogante de protección ante la vacunación. Por lo que no se recomienda el testeo rutinario de anticuerpos previo o posterior a la vacunación.

La indicación de vacunar es independiente de los antecedentes de infección previa sintomática o asintomática por COVID-19, dado que la inmunidad disminuye con el tiempo pudiendo haber reinfecciones.

Aquellos pacientes con cáncer que hayan resuelto una infección recientemente debieran recibir la vacuna luego de completado el

aislamiento, mínimo 20 días desde el diagnóstico, con excepción de los que hubieran recibido Acm de SARS COV 2 o plasma convaleciente que deberán vacunarse luego de 3 meses.

Estas vacunas pueden ser administradas junto con cualquier otra vacuna, inclusive el mismo día. No requiere intervalo de tiempo entre las dosis si se aplican en días diferentes.

En una revisión sistemática que incluyó 11 ensayos clínicos donde se evaluó la seguridad de las vacunas, se concluyó que los eventos adversos eran en general leves y moderados. Siendo los más frecuentes dolor, enrojecimiento e hinchazón en el sitio de inyección, seguidos por fiebre, fatiga, mialgias, cefaleas, alteración de hepatograma etc. Todos fueron eventos sin repercusión clínica y autolimitados. No se detectaron reacciones severas relacionadas con la vacunación en esta revisión. Esto muestra un perfil aceptable de seguridad.

En series pequeñas de pacientes que recibieron inmunoterapia y vacunas basadas en plataforma de ARNm no se observaron mayores efectos adversos que en controles sanos ni incremento de incidencia o mayor severidad de efectos adversos de carácter inmunológico.

La trombosis y trombocitopenia inducida por vacuna es un efecto adverso muy infrecuente; se ha descrito con las vacunas de vector viral (Oxford/AstraZeneca y Janssen) y no tiene una frecuencia mayor en los pacientes con cáncer. Los pacientes con antecedente de plaquetopenia asociada a heparina deberían recibir vacunas basadas en otras plataformas.

Debido a que la administración de vacunas, particularmente las basadas en ARNm pueden producir adenopatías axilares, se recomienda registrar el sitio de aplicación y no realizar mamografías en las 6 semanas luego de la vacunación.

Las vacunas basadas en ARNm (BioNTech/Pfizer, Moderna), de vectores virales no replicativos (Oxford/AstraZeneca, Gamaleya, Janssen, CanSino) y las inactivadas (Sinopharm) no tienen contraindicación en los huéspedes inmunocomprometidos. Sin embargo, es imperioso continuar la vigilancia para poder garantizar su seguridad en esta población a futuro. Esto será posible si son incluidos en ensayos clínicos donde se evalúe efectividad de la vacunación contra SARS-CoV-2.

Los pacientes deben continuar cumpliendo todas las medidas preventivas para evitar la infección por COVID-19 como son el correcto uso del barbijo, la higiene de manos, el distanciamiento social y evitar lugares donde haya aglomeración de personas.

1-Vacunación SARS-CoV-2 en pacientes con cáncer

Los pacientes con cáncer deber ser vacunados teniendo prioridad aquellos pacientes con enfermedad activa. Esto no sólo reducirá el riesgo de morbi-mortalidad que presentan frente a la enfermedad por COVID-19 sino evitará retrasos en el tratamiento de la enfermedad de base. También deben ser vacunados los cuidadores y convivientes para su mayor protección. En la **tabla 4** se resume vacunación COVID-19 en HIC. Estas recomendaciones son dinámicas por lo que se recomienda

consultar en forma periódica las recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/lineamientos-manual-vacunador>

Se recomienda vacunar lo antes posible a:

- pacientes en plan de iniciar esquema que cause depleción linfocitaria. Completar el esquema de 2 dosis 14 días antes del inicio de la terapia.

-pacientes que hayan completado el tratamiento independientemente del tiempo de finalizado.

-pacientes en tratamiento activo con recuento estable de linfocitos. Se define recuento estable de linfocitos (ALC) $\geq 1,0$.

2-Vacunación SARS-CoV-2 en Trasplante de células hematopoyéticas (TCH)

Se recomienda iniciar la vacunación a los 3 meses luego de cualquier tipo de TCH. La vacunación al donante y a los cuidadores es como a la población en general.

Considerar posponer la vacunación en pacientes con Enfermedad Injerto Contra Huésped (EICH) agudo, severo no controlado Grado III-IV, hasta que se reduzca la inmunosupresión.

Recomendación de tercera dosis y refuerzo

El Comité NCCN (National Comprehensive Cancer Network) recomienda enfáticamente tercera dosis o dosis adicional en pacientes inmunocomprometidos separados al menos 28 días luego de la segunda dosis y un refuerzo o *booster* a los 6 meses de la tercera

aplicación. Este refuerzo a los 6 meses luego del esquema completo de vacunación también es fuertemente recomendado en la población en general, debido a la disminución en la inmunidad con el tiempo de las vacunas y a la mayor propagación que presentan las nuevas variantes (delta y omicron)

El ministerio de Salud de la Nación recomienda una dosis adicional para los pacientes inmunocomprometidos independiente de la vacuna que hubieran recibido previamente o a mayores de 50 años que hubieran recibido esquema primario con vacuna Sinopharm, al menos 28 días luego de completado el esquema primario (en este grupo el esquema primario consiste en tres dosis). A partir del 26 de enero de 2022 se recomienda un refuerzo para mayores de 12 años y el tiempo mínimo para su aplicación será de cuatro meses a partir de completado el esquema primario.

Son priorizados para tercera dosis:

a) Tumores sólidos

-pacientes que recibieron tratamiento oncoespecífico (QT, terapia dirigida, inmunoterapia, terapia hormonal, cirugía, radioterapia) dentro del año de iniciado la vacunación.

-pacientes con diagnóstico reciente,

-pacientes con recaída de enfermedad.

b) Tumores hematológicos

Todos los pacientes con enfermedad oncohematológica activa (ej LH, LNH, MM, LMC, SMD, son prioritarios para recibir tercera dosis independientemente si están recibiendo tratamiento oncoespecífico.

c) Receptores de TCH y Terapia celular (CART Cell). Se prioriza aquellos receptores de TCH y quienes hayan recibido terapia celular priorizando aquellos con menos de 2 años del procedimiento, y aquellos receptores de TCH alogénico quienes estén recibiendo tratamiento inmunosupresivo o con historia de enfermedad injerto contra huésped independientemente del tiempo del trasplante.

d) Pacientes con Cáncer y otra condición de inmunosupresión: Se recomienda tercera dosis a pacientes con cáncer e infección VIH, enfermedad autoinmune, tratamiento con corticoides sistémico y otros agentes inmunosupresivos.

Combinación de vacunas

Los pacientes que recibieron vacunas de plataforma ARNm (BioNTech/Pfizer, Moderna), pueden recibir vacunas de vectores virales no replicativos (Oxford/AstraZeneca, Gamaleya, Janssen, CanSino) como tercera a dosis o *booster*. Los que hubieran recibido esquema primario con vacunas de vectores virales o inactivadas podrán recibir la tercera dosis o el refuerzo con vacunas de plataforma de ARNm.

CONVIVIENTES Y TRABAJADORES DE LA SALUD

Se recomienda que los convivientes y el personal de salud que atienda pacientes inmunocomprometidos estén inmunizados, por haber tenido la enfermedad o por vacunación recibida con la finalidad de proteger al paciente.

Vacunas recomendadas

- ✓ Influenza anual
- ✓ Hepatitis A
- ✓ Sarampión
- ✓ Varicela
- ✓ Hepatitis B
- ✓ COVID-19

Vacunas contraindicadas

-Vacuna oral para la polio (SABIN), por el riesgo de transmisión del virus vacunal al paciente inmunocomprometido. La eliminación de éste en materia fecal de los vacunados dura 4-6 semanas luego de la vacunación.

Vacunas administradas con precaución

-Vacuna oral contra rotavirus

Esta es una vacuna a virus vivo. No se evaluó su transmisión a pacientes inmunocomprometidos, pero por tener eliminación fecal post vacunación podría transmitirse. La excreción viral en materia fecal es

entre 15 y 30 días dependiendo cual vacune se aplique. Si algún menor en la familia es vacunado, debe extremarse higiene de manos del paciente inmunocomprometido por 4 semanas aproximadamente.

BIBLIOGRAFIA

1. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (Suppl. 5): 93–99.
2. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Use of 13- valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) *MMWR*. 2012; 61:816-819.
3. Rubin LG, et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3): e44-100. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2014 Jul 1; 59(1):144.
4. Kuderer NM, Choueiri TK, Sah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with Cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395 (10241): 1907-1918.
5. NCCN. Clinical Practice Guideline in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections. Version 1.2021 July 2, 2021.
6. Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2021. Aug 12; 385(7): 661-662.doi: 10.1056/NEJMc21088612021;385:661-662
7. Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P et al. Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review. *Indian J Clin Biochem*

2021 Oct;36(4):427-439. doi: 10.1007/s12291-021-00968-z. Epub 2021 Mar 27.

8. ESMO Statements on Vaccinations against COVID-19 in patients with cancer. <https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination>

9. NCCN. Recommendations of the NCCN: Cancer and COVID-19 Vaccination Advisory Committee. Version 5.0 01/04/2022

10. Ministerio de Salud de Argentina. Actualización de los Lineamientos Técnicos Resumen de recomendaciones vigentes para la Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-11. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/lineamientos-manual-vacunador>.