

VACUNAS EN PACIENTES CON CANCER

Dra. Mara Vallejos

Médica Infectóloga

Departamento de Infectología

Introducción

El número de pacientes oncológicos inmunocomprometidos aumentó en los últimos años, en parte debido al tratamiento inmunosupresor con las nuevas drogas. El grado y duración de la inmunosupresión difiere entre los distintos grupos de pacientes; finalizada la quimioterapia (QT), la inmunosupresión puede extenderse de 3 meses a 2 años dependiendo del tipo de enfermedad onco-hematológica y de las drogas recibidas. Aquellos pacientes que reciben anticuerpos monoclonales 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 podrían prevenirse con vacunas (1).

La vacunación es un aspecto fundamental en el cuidado del paciente con cáncer, y deberá controlarse las vacunas administradas antes del inicio del tratamiento. Hay pocos estudios de eficacia, sin embargo, las recomendaciones de vacunas se basan en los datos de seguridad e inmunogenicidad de las mismas (2).

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 a infecciones. Esto demuestra que es fundamental vacunar también al grupo familiar, los contactos cercanos y al personal de la salud (1).

En la **tabla 1** se resume la inmunización en los pacientes con cáncer (1,5,6, 10, 12,13, 15, 17,22,23).

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 después de completar la QT en caso de enfermedad oncohematológica (leucemia y

enfermedades mieloproliferativas (3); en particular, en caso de haber recibido anticuerpos antiCD20 se recomienda esperar 6 meses.

Consideraciones de algunas vacunas

❖ Influenza trivalente

La influenza tiene una alta morbi- mortalidad en esta población (11-33%). Se recomienda a todo paciente oncológico y sus convivientes que se vacunen todos los años. El paciente deberá vacunarse antes, durante y luego de haber completado los tratamientos onco-específicos. La administración de la vacuna en los pacientes con tumores sólidos podrá indicarse independientemente del momento de administración de la quimioterapia, dado que la respuesta no se modifica. En el caso de pacientes onco-hematológicos, la vacuna se administra entre 7 y 10 días previos al siguiente ciclo de QT; debe recalarse que no deben estar neutropénicos (15,16). En los pacientes con Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH) se administran 2 dosis si la primera fue antes de los 4 meses postrasplante.

Un estudio retrospectivo en una cohorte de paciente evaluó la eficacia de la vacuna influenza en una cohorte de pacientes mayores con cáncer colorrectal avanzado (Earle CC) (19). En el grupo de pacientes que se vacunaron, **disminuyó el número de casos de influenza y neumonía. Por otro lado, hubo menos demora en el tratamiento onco-específico** y una tendencia a disminuir la morbi –mortalidad en los vacunados(19).

Si bien el desarrollo de anticuerpos protectores en esta población está disminuido (mucho más en pacientes con tumores hematológicos que sólidos), cuando se comparó pacientes oncológicos bajo tratamiento QT con los que no recibían QT o con controles sanos, se observó que presentaban un nivel detectable de anticuerpos y no encontraron complicaciones atribuibles a la vacunación. En base a estas observaciones, muchos autores indican ***vacunar con influenza trivalente inactivada*** a pacientes bajo tratamiento QT(20).

❖ **Vacuna Neumococo**

Los pacientes inmunocomprometidos tienen riesgo de enfermedad invasiva por neumococo. Todos los avances con relación a la inmunización neumocócica en los últimos 30 años demostraron beneficios para estos pacientes. Existen 2 tipos de vacunas anti neumococo, la vacuna conjugada 13 valente (VNC13V) y la vacuna polisacárida 23 valente(VPN23V). La primera es más inmunogénica, agrega un serotipo (6 A) y no hay inconveniente con las reiteradas dosis; no así con la vacuna polisacárida 23 (6,7).

El esquema recomendado dependerá si el paciente está previamente vacunado o no para neumococo (5, 6, 7, 9, 13):

- **Sin vacunación previa:** una dosis de VCN13V y a las 8 semanas la VPN23V. Con este esquema se obtiene la mejor respuesta de anticuerpos opsonofagocíticos (6).
- **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.

❖ **Tétano-difteria (Td adulto)**

Se debe administrar refuerzo para tétanos y difteria en el paciente con cáncer. Si no hubiese sido vacunado con el componente *pertussisacelular*, deberá recibir una dosis de vacuna triple bacteriana acelular (Tdap) y luego continuar con un refuerzo de Td adulto cada 10 años (1,7).

❖ **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 se deberá vacunar si tiene un alto riesgo de enfermarse por viaje a zona endémica (3 dosis: 0-1-6 ó 12 meses). Si fue inmunizado durante la infancia, sólo deberá recibir una dosis de refuerzo (7).

❖ **Virus del Papiloma Humano (HPV)**

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 (8). Por otro lado, los receptores de TCH tienen mayor riesgo que la población general de cáncer de cuello uterino en las mujeres y orofaríngeo y anogenital en hombres y en mujeres asociados a infección persistente por VPH. Es 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 en la población sana 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 vaccinal (1). Deben ser administradas 4 semanas previas a la inmunosupresión o al menos 3 meses luego de finalizada la QT; 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 (11).

❖ **Vacunas Fiebre Amarilla**

Está contraindicada en pacientes con cáncer bajo tratamiento quimioterápico y en aquellos que hubiesen recibido radioterapia mediastinal. Se han descritos casos de encefalitis por la cepa vaccinal 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 0.23-0,42 % por año y una mortalidad del 50-70%. 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 etc.

Si bien hay mayor riesgo en los dos primeros años, éste perdura toda la vida. **Es importante la educación del paciente con relación a la consulta urgente ante fiebre**(6,9). 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 en el transcurso de las primeras 2 horas, previa toma de hemocultivos. El esquema empírico recomendado es Ceftriaxona+ó Ampicilina-Sulbactam+/- Vancomicina+/- Ciprofloxacina.

En la **tabla 2** se resume las vacunas recomendadas en estos pacientes (5,12,13).La vacunación se debe realizar 2 semanas antes o 2 semanas después de la cirugía.

❖ **VACUNAS EN PACIENTES CON 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 en el caso de vacunas vivas y 2 semanas para vacunas inactivadas (14).

En el período pos trasplante, estos pacientes pierden memoria inmunológica contra agentes infecciosos y contra vacunas a los que fueron previamente expuestos, por lo que necesitan ser revacunados después del TCH, con testeo de anticuerpos post vacunación si está disponible. Este abordaje también es necesario para protegerlos de infecciones que son más frecuentes luego de los TCH (ej, influenza, neumococo etc.) (21)

También deben ser vacunados los contactos (convivientes y personal de salud). Las vacunas inactivadas son seguras. Pueden darse independientemente de la presencia de EICH ya que no la exacerban, aunque en este escenario son menos inmunogénicas. Se recomienda la consulta con el especialista a los 3 meses del trasplante para planificar la vacunación (véase **Tabla 3**) (2,15,17).

Las vacunas a virus vivos están contraindicadas hasta 2 años post TCH, momento en el cual el paciente podrá ser vacunado si tiene ausencia de enfermedad injerto contra

huésped (EICH), si no recibe tratamiento inmunosupresor y sila enfermedad maligna de base se encuentra en remisión (14,15,17).

❖ **CONVIVIENTES Y TRABAJADORES DE LA SALUD**

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

Vacunas recomendadas

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

❖ **VACUNAS CONTRAINDICADAS**

Vacuna oral para la polio (SABIN) por el riesgo de transmisión en la materia fecal dura 4-6 semanas luego de la vacunación.

❖ **VACUNAS ADMINISTRADAS CON PRECAUCION**

Vacuna oral contra rotavirus

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 qué tipo de vacune se aplique. Si algún menor en la familia es vacunado, debe extremarse higiene de manos del paciente inmunocomprometido por 4 semanas aproximadamente.

Tabla 1- Recomendaciones para inmunización en pacientes con cáncer(1, 5, 6, 7, 12, 13, 15,10)

Vacuna	Quienes	Tiempo con relación a la QT	Vacunación de convivientes
Influenza Inactivada	Todos	7 días antes del siguiente ciclo de QT y <i>sin neutropenia</i>	Si
Neumococo conjugada 13V	Todos (ver texto)	2 semanas antes de la QT o 3 meses después de finalizada. Ver texto	No
Neumococo polisacárido 23V	Todos (ver texto)	Ver texto	No
Difteria-Tétanos-Pertussi	Todos (ver texto)	≥14 días antes de iniciar QT	No
Polio inactivada SALK	NO inmunizados con riesgo de infección	≥14 días antes de iniciar QT	Convivientes susceptibles deben recibir sólo Polio inactivada
Hepatitis A	Si susceptible	14 días antes de inicio QT o 3 meses después de finalizada	Si susceptible
Hepatitis B	Si susceptible.	14 días antes de iniciar la QT o 3 meses después definalizada	Universal
Varicela -Rubeola-Sarampión-Paperas	CI durante QT o con enfermedad		Si susceptible

	Oncohematológica en actividad		
Herpes Zoster	Contraindicada		No contraindicada
HPV	Recomendada		No contraindicada
Rotavirus	Contraindicada		Precauciones de contacto
Fiebre amarilla	Contraindicada		No contraindicada

Tabla 2-Vacunación recomendada en esplenectomizados (1, 5,12)

Vacuna	Dosis	Tiempo
<i>Neumococo conjugado 1</i> (VCN13V)	1 dosis y 8 semanas posterior refuerzo VPN23V	Si ya recibió 1 o más dosis de VPN23V, indicar al año VCN13V
<i>Neumococo polisacárida</i> (VPN23V)	8 semanas post VCN13V	Refuerzo a los 5 años de la primera dosis de VPN23V
Haemophilus influenzae tipo B (Hib)	1 dosis	2 semanas antes o 2 después de la cirugía
<i>Meningococo (ACYW135)</i>	1 dosis	2 semanas antes o 2 después de la cirugía
<i>Influenza</i>	1 dosis anual	

Tabla 3: Recomendación vacunación post TCH(14, 15, 17,21,24)

Vacunas	Tiempo post TCH para inicio vacunación	Esquema dosis	Comentario

Influenza inactivada	6 meses	Anual de por vida	En caso de brote puede iniciarse a los 4 meses post TCH; 2da dosis luego de 6 meses
Antineumocócica Conjugada 13-valente (PCV13) y polisacárida 23-valente (PPSV23)	6 meses	Dos esquemas posibles: a) 3 dosis c/ 2 meses de vac conjugada 13-valente (PCV13) y al año de la 3ra dosis la vacuna polisacárida-23valente (PPSV23). Si hay EICH se recomienda PCV 13 la cuarta dosis. b) PCV13, 3 dosis mensuales, 4ta dosis a los 6 meses de la 3ra. Luego a los 2 meses de la 4 ^{ta} dosis dar PPSV23 Revacunación con PPSV23V a los 5 años.	Si se inicia a los 3 meses se logra inmunogénesis más temprano pero se disminuye el efecto booster de la 4 ^{ta} dosis.
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo B (Hib)	6-12 meses	3 dosis separadas por 2 meses	Considerar especialmente en paciente con EICH crónico
Meningococo conjugado	6-12 meses	2 dosis	Pacientes entre 11 - 18 años
Tétanos, difteria, pertusis	12 meses [^]	3 dosis. 12 meses: Tdap 13 y 18 meses: Td	Se sugiere dosis plena de toxoide (TDPa) si es posible.
Hepatitis A	12 meses. En susceptible	2 dosis 12 y 18 meses	Medir anticuerpos al mes de última dosis. Revacunar si negativo.

Hepatitis B	12 meses. En susceptible y no susceptibles. § Considerar vacunar donante.	3 dosis 12, 13 y 18 meses#	Medir anticuerpos 1-2 meses luego de última dosis. Revacunar si negativo.
HPVcuadrivalente	12 meses	12,14 y 18 meses	Considerar especialmente en TCHalógico entre los 9 y 26 años
Polio inactivada	12 meses ^	3 dosis 12, 13 y 18 meses	No dar Sabin oral
Sarampión- Paperas-Rubeola	2 años. En susceptibles y si están inmunocompetentes. (ver texto)	2 dosis separadas al menos por un mes	Testear anticuerpos 2 meses post vacunación. Revacunar si no hay anticuerpos protectores.
Varicela	2 años. Solo en susceptibles y si están inmunocompetentes		Testear anticuerpos 2 meses post vacunación. Revacunar si no hay anticuerpos protectores.
Herpes Zoster	Contraindicada		

*A partir de los 2 años post TCH el paciente puede recibir vacunas a gérmenes vivos si se cumplen las siguientes condiciones: ausencia de EICH, ausencia de tratamiento quimioterápico, enfermedad maligna en remisión.

Otro esquema aceptado es el de 3 dosis mensuales seguidas de una 4ta dosis a los 12 meses de la última

^ Es posible empezar también a los 6 meses

§ En TCH alogénico, la vacunación contra hepatitis B post trasplante en pacientes con inmunidad pre-existente, disminuye el riesgo de reactivación de hepatitis B post TCH.

BIBLIOGRAFIA

1. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *ClinMicrobiolInfect* 2012; 18 (Suppl. 5): 93–99.
2. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine a randomized study. *Br J Haematol*.2005; 130: 96-98.
3. Issa NC, Baden LR. Current issues in vaccines for adult patients with hematologic malignancies. *J Natl ComprCancNetw*.2012; 10:1447-1454.
4. Yri OE, Torfoss D, Hugnes O, Tierens A, Waalen K, Nordøy T, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within months after treatment. *Blood* 2011; 118: 6769-6771.
5. 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
6. 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

7. Salgueira C, Dignani C. Inmunización en pacientes con cáncer. Guías de recomendación sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de infecciones en paciente con cáncer 2013. Rev Argentina Microb 2014; 46(supl. 1):137-140.

8. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER. Quadrivalent human Papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) MMWR. Recomm Rep 2007; (RR02):1-24

9. Langley J, et al. Pneumococcal and influenza immunization in asplenic persons: a retrospective population-based cohort study 1990-2002. BMC Infectious Diseases. 2010; 10: 219

10. Weaver BA. Update on the Advisory Committee on Immunization Practice. (ACIP). Recommendations for use of Herpes Zoster vaccine. J Am Osteopath Assoc. 2011; 111(10Supp6): S31-33

11. Javed S, Javed SA, Tyring SK. Varicella vaccine. Curr Opin Infect Dis 2012; 25: 135-40.

12. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Haemophilus influenzae Type b Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR. 2014; 63: 1-20

13. Cordonnier C, Averbuch D, Maury S, Engelhard D. Pneumococcal immunization in immunocompromised hosts: where do we stand? Expert Reviews of Vaccines 2014, 13(1): 59-74

14. Kotton C. Travel Medicine, Vaccines, and Transplant Tourism. In: Bowden R, Ljungman P, Snyderman D, editors. Transplant Infections. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2010. p. 757-767

15. Beck CH, et al. Influenza Vaccination for Immunocompromised Patients: Systematic Review and Meta-analysis by Etiology. JID. 2013; 206: 1250-1258

16. Rees H, Andreus M, Broster S, et al. Influenza vaccination during cancer therapy. Arch Dis Child. 2010; 95:569-570

17. Small TN, Cowan MJ. Immunization of hematopoietic stem cell transplant recipient against vaccine-preventable diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011;7(2):193-203
18. Ison MG. Influenza prevention and treatment in transplant recipients and immunocompromised hosts. *Influenza and Other Respiratory Viruses.* 2013; 7(Suppl.3): 60-66
19. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003; 21:1161-1166
20. Pollyea, Brown JMY, Horning SJ. Utility of Influenza Vaccination for Oncology Patients. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2481-2490
21. Harris AE, Styczynski, Bode M, Mohty M, Savani BN and Ljungman P. Pretransplant vaccinations in allogeneic stem cell transplantation donors and recipients: an often-missed opportunity for immunoprotection? *Bone Marrow Transplantation* 2015; 50:899-903
22. Rieger CT, Liss B, Mellinshoff S, Buchheidt D, Cornely OA, Egerer G et al. Anti-infective Vaccination Strategies in Patients with Hematologic Malignancies or Solid Tumors – Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2018 Apr 24.
23. Weber T, Ljungman P. Stringent vaccination of cancer patients: is it that important? *Annals of Oncology*, 2018. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy154>
24. Kennedy LB, Li Z, Savani BN, Ljungman P. (2017). Measuring Immune Response to Commonly Used Vaccinations in Adult Recipients of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2017; 23 (10): 1614-1621.