

VACUNACIÓN EN EL RECEPTOR DE CELULAS HEMATOPOYÉTICAS

Dra. Claudia Salgueira.

Dra María Cecilia Dignani.

Comisión de Infecciones en el Paciente Inmunocomprometido - SADI

Abril 2017

Generalidades

- Los receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH) se consideran pacientes inmunocomprometidos. El grado de inmunosupresión puede ser bajo o alto dependiendo del tipo de trasplante (alogénico mayor inmunosupresión) o autólogo (menor inmunosupresión).
- En receptores de trasplante alogénico de células hematopoyéticas el período de mayor inmunosupresión puede extenderse desde el inicio del TCH hasta 6 meses o hasta más de 2 años en presencia de enfermedad injerto contra huésped (EICH). En los TCH autólogos el período de mayor inmunosupresión es los primeros 6 meses.
- Las infecciones en pacientes inmunocomprometidos se asocian a alta morbilidad y mortalidad comparado a la población inmunocompetente.
- La vacunación en pacientes inmunocomprometidos tiene los siguientes objetivos:
 - Proteger al paciente de enfermedades inmunoprevenibles que son más frecuentes y severas en inmunocomprometidos.
 - Restaurar la inmunidad perdida por el tratamiento inmunosupresor;
 - Evitar el surgimiento en la población de personas susceptible a enfermedades inmunoprevenibles ya controladas en la población general.
- Las recomendaciones de vacunación en pacientes inmunocomprometidos están basadas mayormente en estudios de inmunogenicidad y seguridad y en una minoría en estudios de eficacia. Esto se debe a la dificultad de realización de estudios grandes en un período razonable por el escaso número de pacientes disponible para cada tipo de inmunocompromiso.
- En pacientes inmunocomprometidos se trata de indicar la vacunación en cualquiera de las siguientes situaciones:
 - Antes del inicio del tratamiento inmunosupresor (14días para vacunas inactivadas y 4 semanas para vacunas a gérmenes vivos).
 - Luego de finalizado el período de mayor inmunosupresión para obtener la mejor respuesta a la misma. A mayor tiempo transcurrido, mejor respuesta.

- Debe tenerse en cuenta que la vacunación suministrada pre tratamiento inmunosupresor es válida durante el tratamiento inmunosupresor pero al final del mismo el paciente debe revacunarse igualmente ya que no se la considera como válida por la posible pérdida de anticuerpos excepto que pueda constatarse la presencia de los mismos.
- Las vacunas a gérmenes vivos atenuados están contraindicadas en pacientes altamente inmunocomprometidos por el riesgo de desarrollar enfermedad asociada a la vacuna. Estas vacunas son:
 - BCG
 - Cólera oral
 - Fiebre amarilla
 - Fiebre tifoidea oral
 - Herpes zoster
 - Sabin oral
 - Sarampión-Parotiditis-Rubeola (triple viral o MMR)
 - Varicela
- La respuesta a la vacunación suele ser menor en inmunocomprometidos que en la población inmunocompetente por lo que:
 - Cuando es factible se recomienda el control serológico para evaluar respuesta a la vacunación
 - Se recomienda vacunar a convivientes y al personal de salud contra determinadas infecciones para disminuir la exposición del paciente inmunocomprometido a enfermedades para las que no tenga adecuada inmunidad (ver luego)
- Se debe evitar la vacunación de convivientes con la vacuna anti poliomielítica oral (OPV) (por la potencial transmisión del virus de la vacuna al paciente inmunocomprometido) y se aconseja precaución por un mes con la vacuna contra rotavirus en pacientes receptores de TCH (ver luego).
- En caso de que un conviviente haya desarrollado lesiones asociadas a la vacuna de varicela o herpes zoster, se debe evitar el contacto del paciente inmunocomprometido con este conviviente por la posible transmisión del virus vaccinal al paciente inmunocomprometido.

Receptores de trasplante de células hematopoyéticas (TCH).

- a) Los pacientes que reciben TCH deben estar adecuadamente inmunizados por los siguientes motivos:
 - 1) Para recuperar la pérdida de anticuerpos que ocurre post TCH.
 - 2) Para protección de infecciones que ocurren más frecuentemente post TCH (ej.: influenza, neumococo, etc.)
- b) Las vacunas a virus atenuados están contraindicadas hasta 2 años post TCH. A partir de los 2 años post TCH el paciente puede recibir vacunas a gérmenes vivos si se cumplen las siguientes condiciones:

- a. Ausencia de EICH
- b. Ausencia de tratamiento quimioterápico
- c. Enfermedad maligna en remisión
- c) Las vacunas inactivadas pueden darse independientemente de la presencia de EICH teniendo en cuenta la potencial menor inmunogenicidad en este contexto. No hay riesgo de exacerbar la EICH.
- d) En el momento de inmunizar al receptor de TCH luego del trasplante, **se debe considerar a este paciente como nunca vacunado por lo que se recomienda el esquema de inmunización primaria.**

ESQUEMA DE VACUNAS RECOMENDADAS EN RECEPTORES DE TCH

Vacuna	Tiempo post TCH para inicio de la vacunación	Esquema de dosis	Comentario
Influenza	6 meses	Anual de por vida	En caso de brote puede iniciarse a los 3 ó 4 meses post TCH con 2 ^{da} dosis posterior a los 6 meses
Antineumocócica	6-9 meses	Dos esquemas posibles: 1) 3 dosis cada 2 meses de vacuna conjugada 13-valente (PCV13) y al año de la 3ra dosis dar vacuna polisacárida-23valente (PPSV23) 2) PCV13 3 dosis mensuales, 4ta dosis a los 6 meses de la 3ra. Luego a los 2 meses de la 4ta dosis dar PPSV23 Revacunación con PPSV23V a los 5 años.	Si se inicia a los 3 meses se logra inmunogénesis más tempranamente pero se disminuye el efecto booster de la 4 ^{ta} dosis.
Difteria-Tétanos-Pertussis (dTap) +	6 meses-1 año	12 meses: dTap 13 meses : dT 18 meses: dT	
Polio inactivada (IPV)	6 meses-1 año	12, 13 y 18 meses	NO DAR SABIN ORAL
Hepatitis B	1 año En susceptibles y en no susceptibles § Considerar vacunar al	12, 13 y 18 meses #	Medir anticuerpos 1-2 meses post 3 ^{ra} dosis. Revacunar con esquema

	donante si es posible		completo si no hay anticuerpos protectores.
Hepatitis A	1 año En susceptibles	12 meses y 18 meses	
VPH cuadrivalente	1 año	12, 14 y 18 meses	
Sarampión-Paperas-Rubéola	2 años Solamente en susceptibles y si están inmunocompetentes*	2 dosis separadas por al menos 1 mes**	Testear anticuerpos 2 meses post vacunación. Revacunar si no hay anticuerpos protectores.
Varicela			

EICH: Enfermedad Injerto contra Huésped

+ Se prefiere el uso de DTaP pero en caso que no se autorice su uso en adultos se reemplaza por dTap (ver abajo)

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

Otro esquema aceptado es 3 dosis mensuales seguida de 4^{ta} dosis a los 12 meses de la última dosis

* 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, CD4 $\geq 200/\text{mm}^3$, ausencia de tratamiento quimioterápico, enfermedad maligna en remisión.

** Los pacientes que reciben vacuna contra varicela no deben recibir profilaxis contra herpes ni tratamiento con inmunoglobulina porque interfieren en la eficacia de la vacuna por 8-11 meses.

Vacunas inactivadas

1. **Tétanos-difteria-pertussis:** Las sociedades internacionales recomiendan el esquema primario con 3 dosis plenas de componente diftérico y pertussis (DT y DTaP) por tener la DT un perfil de seguridad en TCH adultos aceptable, y porque la respuesta inmunogénica al componente pertussis de dTap en TCH es baja. Sin embargo suele reemplazarse por dT y dTap por estar licenciada en nuestro país solamente en chicos.
2. **Influenza:** La enfermedad por Influenza se asocia a alta incidencia de neumonía (>30%) en TCH y puede ser fatal hasta 15 años post TCH. La inmunogenicidad reportada en TCH con la vacuna contra el virus pandémico H1N1 oscila entre el 48-76%. Por otra parte, la eficacia reportada en TCH con la vacuna ha sido de hasta un 80% en prevenir influenza estacional cuando la vacuna se administra a los 6 meses post TCH. Se recomienda la vacunación anual de por vida post TCH. El momento de vacunación depende de la situación epidemiológica. Lo ideal es después de los 6 meses post TCH. Una sola dosis es suficiente, ya que una segunda dosis no ha aportado beneficios. En caso de

brote, el receptor de TCH puede vacunarse a partir de los 3 o 4 meses del TCH. Debido a que en ese caso la inmunogenicidad está muy disminuida se recomienda considerar una segunda dosis luego de los 6 meses post TCH.

3. **Neumococo:** La incidencia de enfermedad invasora por neumococo en receptores de TCH es 30 veces mayor que en la población general. Se presenta en forma temprana (mediana día +3 post TCH), o tardía (mediana +17 meses post TCH), pudiéndose presentar este riesgo hasta 20 años post TCH con una mortalidad del 20%. En el estudio del Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT), 11/51 (22%) de los episodios ocurrieron entre el día +101 y +360 post TCH.

La PPSV23 no es inmunogénica en el primer año post TCH. La vacuna conjugada (PCV13) al tener una respuesta T-dependiente genera mayor inmunogenicidad, memoria inmunológica y no presenta el fenómeno de hiporespuesta mientras que la polisacárida (PPSV23) tiene mayor cobertura de serotipos. En Argentina, en un trabajo reciente realizado en adultos con enfermedad invasora por neumococo, se vio que los serotipos más frecuentemente asociados a esta infección son 14 (17.5%), 7F (15%), 1 (12%) 9V (9%) y 6A (9%). Todos estos serotipos están incluidos en la PCV13. No hay datos argentinos respecto a los serotipos causantes de enfermedad invasora en TCH.

Un trabajo reciente ha dado lugar a recomendar el siguiente esquema: Tres dosis de VCN13 separadas por al menos un mes cada una, comenzando 3 a 6 meses post trasplante. Una cuarta dosis de VCN13 a los 6 meses de la tercera dosis de VCN13, y una dosis de VPN23 a los dos meses de la última dosis de VCN13. Esta recomendación está basada en evidencia publicada recientemente por Cordonnier C y col. que muestra que un régimen de 4 dosis de VCN13 produce un título de anticuerpos en TCH comparable al obtenido con una sola dosis de VCN13 en adultos inmunocompetentes. La dosis de VPN23 permitiría aumentar el espectro de cobertura de serotipos. En este estudio la VPN23 no fue de gran beneficio posiblemente porque se dio muy cerca (al mes) de la dosis de VCN13. Previos estudios en población con VIH muestran que el momento ideal de suministrar la VPN23 es dos meses luego de la administración de VCN13. Por este motivo se sugiere que la dosis de VPN23 sea administrada a los dos meses de la última dosis de VCN13. Previamente a esta publicación, las recomendaciones para inmunización contra neumococo en TCH emergían de estudios realizados con la vacuna conjugada 7-valente que se extrapolaban a la 13-valente. Estos estudios mostraban que la aplicación de 3 dosis mensuales de PCV7 era inmunogénica para los 7 serotipos en 74 a 82% de los TCH cuando se administraba entre 3 a 9 meses post TCH. También está demostrado que una dosis de PPSV23 posterior a las 3 dosis de PCV7 aumenta la respuesta de la PCV7 (42% de no respondedores a 3 dosis de PCV7 responden a una dosis subsecuente de PPSV23) y además expande el espectro de serotipos a aquellos no presentes en la PCV7 (1 y 5). El inicio de la vacunación con VCN puede ser a los 3 o a los 9 meses del TCH con igual inmunogenicidad inmediata, sin embargo, la administración temprana puede que sea de corta duración y que no sea útil para que la 4^{ta} dosis de PPSV23 expanda la cobertura a otros serotipos. El EBMT y la Sociedad Americana de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (ASBMT) sugerían el esquema de vacunación mencionado basándose en estos estudios. En estas

recomendaciones la 4^{ta} dosis de vacuna contra neumococo podía variar entre PPSV23 o PCV13 según la presencia de EICH. La razón es que en presencia de EICH la inmunogenicidad de la PPSV23 es de aproximadamente 25% mientras que en otros TCH es del 50-60%.

4. **Hepatitis B:** La hepatitis B puede ser severa y fatal post TCH. La vacunación contra hepatitis B en TCH tiene los siguientes objetivos: 1) desarrollar anticuerpos protectores en susceptibles, 2) restaurar inmunidad perdida post TCH, y 3) evitar reactivaciones (seroconversión reversa) de hepatitis B post TCH en pacientes con inmunidad pre-existente por la enfermedad. El 57% de los vacunados previamente al TCH pueden perder los anticuerpos protectores post TCH. Por otra parte, aproximadamente hasta un 5% de los pacientes con infección pasada y resuelta previa al TCH pueden disminuir los anticuerpos protectores post TCH y hacer una seroconversión reversa con hepatitis. La vacunación contra hepatitis B a una mediana de 23 meses post TCH (rango 5-101) con esquema estándar de 3 dosis se asoció a una seroconversión global del 64% (74% en chicos y 59% en adultos) con pérdida de anticuerpos protectores en un 18% y 26% a los 5 y 10 años de seguimiento, respectivamente. En el caso de hepatitis B, puede haber inmunidad transferida del donante al receptor de TCH. Cuando se vacuna al donante y al receptor se ha observado una respuesta del receptor del 88% a la vacuna suministrada en el período post TCH. También, en un estudio que involucró 288 pares de donantes y receptores, se vio que la inmunización del donante protege al receptor de perder anticuerpos protectores post TCH (HR de 0,4). Finalmente, otro beneficio de la vacunación del donante es que se puede asociar a desarrollo post TCH de anticuerpos anti-HBs en pacientes que eran HBsAg positivos pre TCH. No hay evidencia que justifique doble dosis de vacuna en TCH. La experiencia local ha mostrado que la respuesta está más ligada al momento de la vacunación respecto a la fecha de TCH que a la dosis de la vacuna. En general se recomienda vacunar contra hepatitis B a partir del año post TCH.
5. **Hepatitis A:** La hepatitis A puede asociarse a complicaciones hematológicas tales como granulocitopenia, trombocitopenia, anemia, hemólisis, o aplasia. En un centro en Argentina el 68% de 201 candidatos a TCH (86% autólogos) son seropositivos para hepatitis A por haber padecido la enfermedad. De éstos, un 14% pierden los anticuerpos al año post TCH. En Turquía, país con endemicidad intermedia para hepatitis A, se observó que en 62 TCH alogénicos seropositivos por haber tenido la enfermedad, la mediana de desaparición de Ig HAV es a los 49 meses post TCH, siendo más tardía esta pérdida cuando el receptor y el donante son mayores de 18 años. Se recomienda inmunizar a los susceptibles a partir del año post TCH.
6. **VPH:** Los receptores de TCH tienen mayor riesgo que la población general de cáncer de células escamosas de cuello uterino, cavidad oral y piel asociados al VPH. Este riesgo es por igual en mujeres y varones, y es mayor en mayores de 40 años, receptores de TCH alogénico especialmente no relacionado, y en presencia de EICH crónico. Se postula que además de existir la posibilidad de adquirir el VPH di novo en el período post TCH, puede existir reactivación de la infección por VPH previa por observarse un aumento de prevalencia de cánceres asociados a VPH aún en receptores de TCH no activos sexualmente. Varios autores sugieren que la inmunización contra este virus podría considerarse de beneficio en esta población. Un consenso internacional

européico reciente recomienda la vacunación contra VPH en receptores de TCH a iniciarse entre 6 y 12 meses post trasplante. No hay datos de inmunogenicidad ni eficacia aún en TCH pero puede administrarse por ser una vacuna inactivada y que está incluida además en el calendario nacional argentino.

7. **Meningococo:** El TCH suele asociarse a hipoesplenía funcional especialmente en el contexto de EICH, con lo que el riesgo de enfermedad invasora severa por meningococo existe. Sin embargo el riesgo de adquirir esta infección en adultos es menor que en pediatría. En el caso de alta circulación de meningococo en la comunidad se recomienda vacunar a los pacientes que recibieron TCH contra meningococo con vacuna conjugada tetravalente con dos dosis separadas por 2 meses. La aplicación de una sola dosis en 46 TCH se asoció a falta de respuesta a todos los serotipos en 16 (35%) pacientes, y 8 de éstos 16 respondieron a una segunda dosis. Es decir que con 2 dosis, 83% (38/46) seroconvirtieron por lo menos a uno de los cuatro serotipos.
8. **Inmunidad transferida:** Se habla de inmunidad transferida cuando se vacuna al donante de células hematopoyéticas antes de la donación de células hematopoyéticas. Este hecho significa que el receptor de células hematopoyéticas estará protegido más tempranamente en el período post-TCH o tendrá una respuesta mayor cuando se vacune en el período post trasplante por haber recibido células hematopoyéticas con memoria frente al germen involucrado. Este hecho se observa con algunas vacunas, no con todas, y es un tema de difícil aplicabilidad en la práctica clínica, con lo que no hay recomendaciones estándares al respecto. Las vacunas que han mostrado beneficiar al paciente receptor de TCH cuando se vacuna al donante son las que producen una respuesta T dependiente, teniendo en cuenta que la mayoría de las células T que circulan en el primer año post-TCH derivan del injerto. Estas vacunas son: conjugada neumococo, conjugada-Hib, tétanos, difteria, y hepatitis B.

Vacunas a gérmenes vivos

1. **Sarampión-Paperas-Rubéola, Varicela y Herpes Zoster:** Para indicar estas vacunas a gérmenes vivos se debe tener en cuenta que además de estar el paciente alejado al menos 2 años del TCH, debe estar sin EICH, su enfermedad maligna debe estar en remisión, y no debe recibir drogas inmunosupresoras. Solamente en caso de brote, y baja vigilancia estricta, se podría considerar administrar la vacuna contra sarampión a partir del año post TCH.
2. **Fiebre amarilla:** Hasta el momento ningún caso de fiebre amarilla ha sido reportado en TCH, pero puede ser simplemente una cuestión de tiempo para que suceda. Esta vacuna está contraindicada en trasplantados por ser a gérmenes vivos y por asociarse a severos eventos adversos tales como encefalitis. Hasta el momento, solamente se ha reportado experiencia en vacunación contra fiebre amarilla en 25 TCH sin presentar eventos adversos de significancia. En caso que sea estrictamente necesario desde el punto de vista epidemiológico puede considerarse posible la vacunación dentro de los 2 años post TCH, con enfermedad oncohematológica en remisión, y en ausencia de EICH o de cualquier otro tratamiento inmunosupresor.

VACUNACIÓN DE CONVIVIENTES DE PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

Vacunas recomendadas

El objetivo de vacunar a los convivientes es proteger al entorno para que no se enferme y no contagie al paciente inmunocomprometido. Se recomienda que los convivientes estén adecuadamente inmunizados por vacuna o por enfermedad contra:

- 1) Hepatitis A
- 2) Hepatitis B
- 3) Influenza
- 4) Sarampión
- 5) Varicela

Vacunas contraindicadas

Vacuna oral para la polio (OPV, Sabin oral): Los convivientes inmunocomprometidos no pueden recibir la vacuna oral contra la polio (OPV, Sabin oral) por el riesgo de transmisión del virus vaccinal con el riesgo de producir polio. El virus vaccinal se elimina en la materia fecal de los vacunados mayormente durante el primer mes de vacunación (4 a 6 semanas). Para minimizar el riesgo de transmisión del virus vaccinal se aconseja a los pacientes inmunocomprometidos evitar el contacto con saliva y materia fecal de los vacunados (por ejemplo, el manipuleo de pañales de los niños vacunados). Si esto no es posible, higienizarse las manos cuidadosamente luego de tener contacto con materia fecal del conviviente vacunado recientemente. Se aconseja además que las unidades de TCH eviten la visita de niños vacunados para polio con la Sabin oral en las últimas 4 a 6 semanas.

Vacunas posiblemente contraindicadas o a aplicar con precaución

Vacuna contra rotavirus oral

El rotavirus es una causa conocida de gastroenteritis en receptores de TCH, pudiendo causar en receptores de TCH alogénico diarrea de 4 días a 4 meses de duración (mediana 15 días) y asociándose a una necesidad de internación mayor del 80%.

La vacuna para rotavirus es a virus vivos. No ha sido evaluada la transmisión del virus vaccinal a pacientes inmunocomprometidos pero existe el potencial de transmisión por eliminarse en materia fecal post vacunación. La excreción viral en materia fecal es más prolongada con la vacuna Rotarix® (hasta 30 días) que con la vacuna Rotateq® (hasta 15 días).

Siendo que no hay alternativa a la vacuna para rotavirus a gérmenes vivos y teniendo en cuenta la importancia de prevenir infección por este virus en niños menores de 1 año, se hacen las siguientes recomendaciones:

Hasta que haya más información, se recomiendan precauciones estándar en el entorno de niños recientemente vacunados que sean convivientes de inmunocomprometidos (especialmente receptores de TCH). Para minimizar el

riesgo potencial de transmisión del virus vaccinal se aconseja evitar el manipuleo de pañales de los niños vacunados en las últimas 4 semanas e higienizarse las manos cuidadosamente luego de tener contacto con materia fecal del conviviente vacunado recientemente. Se aconseja además que las unidades de TCH eviten la visita de niños vacunados para rotavirus en las últimas 4 semanas.

Vacunas administradas a convivientes a tomar precauciones en situaciones especiales

En caso de que un conviviente haya desarrollado lesiones asociadas a la vacuna de varicela o herpes zoster, se debe evitar el contacto del paciente inmunocomprometido con este conviviente por la posible transmisión del virus vaccinal al paciente inmunocomprometido.

Bibliografía generalidades

1. Rubin, LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies G, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, and Kan I. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58(3): e44-100.

Bibliografía en receptores de TCH

1. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Randomized study of early versus late immunization with pneumococcal conjugate vaccine after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1392-401.
2. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, et al. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine* 2010;28:2730-4.
3. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, Giardina PC, Clarke K, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thoma B; study group. Immunogenicity, Safety, and tolerability of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged 2 years and older: An open-label study. *Clin Infect Dis*. 2015 61(3):313-23.
4. Dignani MC, Miceli MH, Rosa CM, Gatica J, Martinez-Rolon J, Pizzolato M. Loss of hepatitis A virus (HAV) antibodies after peripheral stem cell transplantation (PSCT). *Bone Marrow Transplant* 2003;31:809-12.
5. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002;117:444-50.
6. Guerrini GM, Mykietiuk AM, Calmaggi A, Marcuzzo G, Oldani M, Dignani MC. Performance of double dose schedule of hepatitis B vaccination in oncohematological patients. In: 39th ICAAC; 1999 September 26 - 29; San Francisco, California; 1999.
7. Harris AE, Styczynski, bodge 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.
8. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, et al. Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Vaccine* 2011; 29:2825-33.
9. Idilman R, Ustun C, Karayalcin S, Aktemel A, Turkyilmaz AR, Ozcan M, Arslan O, Bozdayi AM, Van Thiel DH, Akan H. Hepatitis B virus vaccination of recipients and donors of allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Clin Transplant* 2003;17(5):438-43.
10. Inaba H, Hartford CM, Pei D, Posner MJ, Yang J, Hayden RT, Srinivasan A, Triplett BM, McCullers JA, Pui CH, Leung W. Longitudinal analysis of antibody

- response to immunization in paediatric survivors after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2012;156(1):109-17.
11. Issa NC, Baden LR. Current issues in vaccines for adult patients with hematologic malignancies. *JNCCN* 2012;10(11):1447-54.
 12. Isturiz R, Celi AP, Savio Larriera E, y col. Vacunación de los adultos. Manual práctico. API 2013.
 13. Jaffe D, Papadopoulos EB, Young JW, O'Reilly R J, Prockop S, Kernan NA, Jakubowski A, Boulad F, Perales MA, Castro-Malaspina H, Small TN. Immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine (rHBV) in recipients of unrelated or related allogeneic hematopoietic cell (HC) transplants. *Blood* 2006;108(7):2470-5.
 14. Kamboj M, Mihu CN, Sepkowitz K, Kernan NA, Papanicolaou GA. Work-up for infectious diarrhea after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: single specimen testing results in cost savings without compromising diagnostic yield. *Transpl Infect Dis* 2007; 9:265-9.
 15. Klosky JL, Gamble HL, Spunt SL, Randolph ME, Green DM, Hudson MM. Human papillomavirus vaccination in survivors of childhood cancer. *Cancer* 2009; 115:5627-36.
 16. Liakopoulou E, Mutton K, Carrington D, et al. Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36:691-4.
 17. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2009; 44:521-6.
 18. Ljungman P, Small TN. Vaccination of SCT recipients. *Bone Marrow Transplant*. [Letter]. 2011;46:621.
 19. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect* 2012;18 Suppl 5:93-9.
 20. Machado CM, de Souza VA, Sumita LM, da Rocha IF, Dulley FL, Pannuti CS. Early measles vaccination in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:787-91.
 21. Machado CM, Martins TC, Colturato I, Leite MS, Simione AJ, Souza MP, Mauad MA, Colturato VR. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2009;51(6):309-24.
 22. Mahler MB, Taur Y, Jean R, Kernan NA, Prockop SE, Small TN. Safety and immunogenicity of the tetravalent protein-conjugated meningococcal vaccine (MCV4) in recipients of related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(1):145-9.
 23. Mortarini M, De Vedia L, Lista N, et al. Infecciones invasivas por *Streptococcus pneumoniae*: Características clínicas, distribución de serotipos y evolución en pacientes adultos. En: XI Congreso de la Sociedad Argentina de Infectología (SADI); 2011 Mayo 19 y 20; Mar del Plata; 2011.
 24. Onozawa M, Hashino S, Izumiyama K, Kahata K, Chuma M, Mori A, Kondo T, Toyoshima N, Ota S, Kobayashi S, Hige S, Toubai T, Tanaka J, Imamura M, Asaka M. Progressive disappearance of anti-hepatitis B surface antigen antibody and reverse seroconversion after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with previous hepatitis B virus infection. *Transplantation* 2005;79(5):616-9.

25. Onozawa M, Hashino S, Darmanin S, Okada K, Morita R, Takahata M, Shigematsu A, Kahata K, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Asaka M. HB vaccination in the prevention of viral reactivation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients with previous HBV infection. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(11):1226-30.
26. Park S, Kim K, Kim DH, Jang JH, Kim SJ, Kim WS, Jung CW, Koh KC. Changes of hepatitis B virus serologic status after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and impact of donor immunity on hepatitis B virus. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(11):1630-7.
27. Savani BN, Goodman S, Barrett AJ. Can routine post-transplant HPV vaccination prevent commonly occurring epithelial cancers after allogeneic stem cell transplantation? *Clin Cancer Res* 2009;15(7):2219-21.
28. Tedeschi SK, Savani BN, Jagasia M, et al. Time to consider HPV vaccination after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1033-6.
29. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:1143-238.
30. Uhm JE, Kim K, Lim TK, Park BB, Park S, Hong YS, Lee SC, Hwang IG, Koh KC, Lee MH, Ahn JS, Kim WS, Jung CW, Kang WK. Changes in serologic markers of hepatitis B following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(4):463-8.
31. van Kraaij MG, Dekker AW, Verdonck LF, et al. Infectious gastro-enteritis: an uncommon cause of diarrhoea in adult allogeneic and autologous stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:299-303.
32. Wilck MB, Baden LR. Vaccination after stem cell transplant: a review of recent developments and implications for current practice. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:399-408.