

Inmunizaciones en cirrosis y trasplante hepático: Puesta al día

CASTRO LORENA¹, CASTRO NIDIA FABIOLA¹,
ENDEIZA MARIA LUZ³, MEZZANO GABRIEL^{1,2}

Vaccination for Cirrhosis and Liver Transplant Patients

Patients with cirrhosis and liver transplantation (LT) have a higher risk of infections, complications and death. Vaccines have historically been used to prevent and reduce the risk of complications from viral and bacterial infections. The population with cirrhosis and candidates for LT should be evaluated for immunity against the most relevant immuno-preventable infections, update corresponding immunizations according to the national vaccination program, and inoculate the missing vaccines based on these recommendations. In case of not reaching its inoculation prior to LT, in the post-LT period its vaccination status should be updated. All doctors involved in the health care of these patients must have knowledge about this important topic and be aware of the access and free availability for this population through the presentation of a special form incorporated into the National Immunization Program.

(Rev Med Chile 2023; 151: 489-496)

Key words: Vaccines; Fibrosis; Liver Transplantation.

¹Centro de Enfermedades Digestivas Clínica Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

²Sección de Gastroenterología Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

³Vacunatorio Clínica Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

Recibido el 15 de noviembre de 2021, aceptado el 15 de marzo de 2023.

Correspondencia a:
Dra. Lorena Castro Solari.
Centro de Enfermedades Digestivas Clínica Universidad de los Andes, Av. Plaza 2501.
lccastro@clinicaauandes.cl

Los pacientes con cirrosis hepática (CH) tienen mayor riesgo de infecciones, sepsis y muerte. Las infecciones bacterianas y virales son frecuentes, incrementan el riesgo de descompensación, lo que aumenta hasta cuatro veces el riesgo de morir en dicha población^{1,2}. Dentro de las estrategias de cuidado y prevención integral se deben considerar las inmunizaciones.

La disfunción adquirida del sistema inmune innato y adaptativo (*Cirrhosis Associated Immune Dysfunction Syndrome, CAIDS*) implica una respuesta inmune deficiente, así como también un estado inflamatorio aumentado por exceso de citoquinas proinflamatorias; esto se traduce en una mayor susceptibilidad como se explica en la Figura 1³.

Respecto a las vacunas, esta población tiene alteración de la presentación de antígeno por células dendríticas, macrófagos y linfocitos B, lo cual genera una menor activación de linfocitos B (LB) y linfocitos T (LT) lo que implica una menor producción de anticuerpos protectores y menor

respuesta de memoria antígeno específico⁴. Esta “hiporrespuesta” frente a infecciones inmunoprevenibles basada exclusivamente en medición de anticuerpos, sin la medición de la respuesta de LT de memoria, que es igualmente importante, es una limitación en el análisis. A pesar de esta respuesta parcial o incompleta, es recomendable reforzar el sistema inmune de estos pacientes con vacunas frente a infecciones que podrían poner en riesgo su vida.

Dado que la inmunogenicidad de las vacunas puede ser menor en población con cirrosis respecto a individuos sanos, es muy importante el estadio de la cirrosis en el que se realice la inmunización. Así, se logra mejor respuesta inmunogénica en etapas más tempranas de la cirrosis, versus etapas más avanzadas con descompensaciones⁵.

La principal indicación de Trasplante Hepático (TH) en población adulta es la CH⁶. El TH implica una inmunosupresión (IS) permanente como prevención del rechazo y que involucra una menor respuesta de LB y LT. Existen distintos niveles

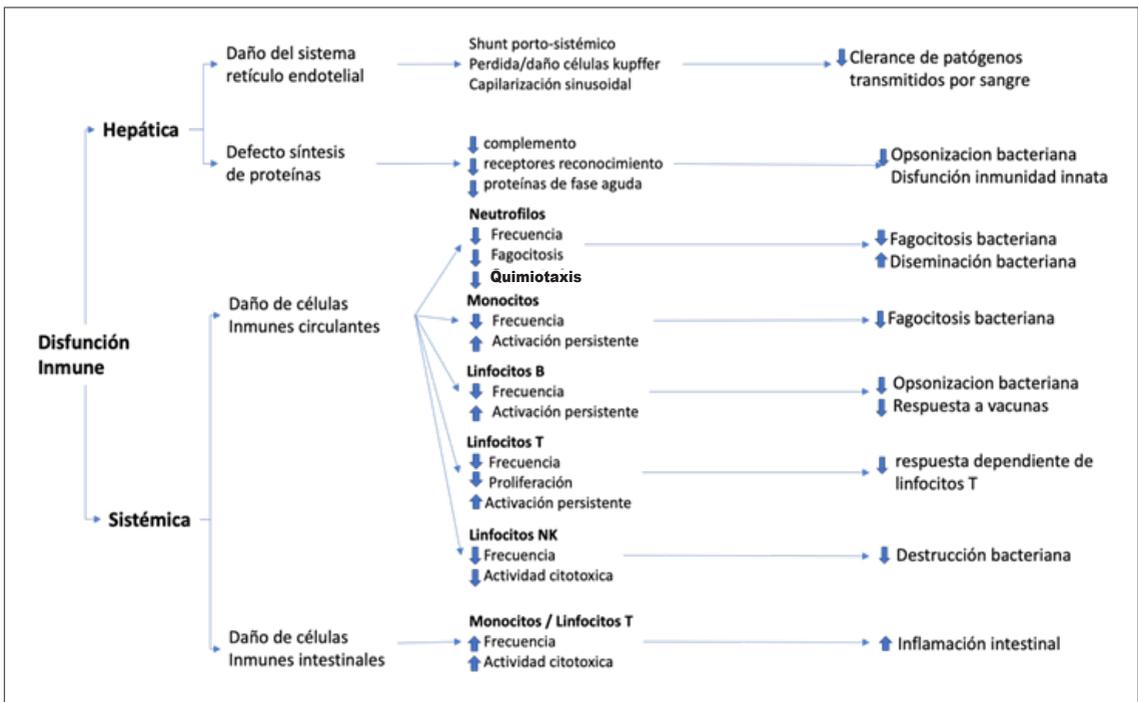


Figura 1. Mecanismos de disfunción inmune en cirrosis. Adaptado³.

de IS dependiendo de la edad, tipo de trasplante, historia de rechazo y otras complicaciones. En población trasplantada no hay estudios a gran escala y largo plazo de la potencial menor incidencia de infecciones y morbimortalidad con el uso de vacunas, sino que principalmente medición de inmunogenicidad a través de niveles de anticuerpos. Es conocida la pérdida de inmunidad con el tiempo en individuos sanos la que es aún mayor en inmunosuprimidos. El momento de monitorizar la respuesta y cuándo administrar refuerzos no es un tema totalmente aclarado⁷.

Un aspecto fundamental de evaluar en el estudio pre trasplante es el estado de inmunización. Se debe considerar el esquema de inmunizaciones recomendado a nivel nacional por el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) según la fecha de nacimiento, la edad y condición del paciente, medir títulos de anticuerpos para comprobar inmunogenicidad y administrar las vacunas faltantes en caso correspondiente. En cirróticos con indicación de TH, es altamente recomendable inmunizar con vacunas correspondientes previo al TH⁸.

Nos parece importante abordar este tema para difundir información y educar respecto a la

seguridad, eficacia, momentos de administración y disponibilidad de vacunas en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) para esta población con CH y TH dada la necesidad de su manejo en todos los niveles de la atención de salud.

Vacunas

Las vacunas tienen como objetivo estimular al sistema inmune (SI) e imitar la respuesta inmune (RI) inducida por la infección natural. Se utilizan antígenos y adyuvantes que generan una RI que busca ser protectora contra la enfermedad ante una exposición. El objetivo es la producción de anticuerpos, respuesta de LT específicos e inducción de memoria inmunológica de larga duración. La protección a través de las vacunas es directa, es decir la vacuna estimula al SI del individuo particular quien adquiere protección individual con distintos índices de efectividad según múltiples factores. También se puede generar una protección indirecta o “estrategia capullo”, esto se logra inmunizando al entorno o contactos cercanos, así como el personal de salud a cargo

de la atención de individuos no vacunados. Esto es especialmente importante en población inmunosuprimida, quienes no pueden recibir vacunas vivas atenuadas o pueden presentar una menor RI frente a la vacunación.

Existen distintos tipos de vacunas: vivas atenuadas, inactivas, proteicas natural y recombinantes, polisacáridas conjugadas y no conjugadas y toxoides. Nuevas plataformas son las vacunas: RNA mensajero y vectoriales (utilizan virus no replicantes para presentar antígenos)⁹.

Las vacunas vivas atenuadas tienen ventajas frente a las vacunas inactivas. Estas inducen una respuesta más potente parecida a la infección salvaje con una más eficiente respuesta celular y humoral, y efecto más rápido sin necesidad de adyuvante. Por ello, en general, no requieren refuerzos (*booster*). Este tipo de vacuna no está recomendado post TH por el riesgo de generar la enfermedad por el inmunógeno incluido en la vacuna^{7,10}. Se recomienda administrar este tipo de vacunas hasta cuatro semanas antes del TH previa evaluación. Existe controversia respecto la administración post TH. En general no se recomienda las vacunas vivas atenuadas, aunque algunos reportes han mostrado seguridad y eficacia en pacientes con inmunosupresión de baja intensidad^{4,11}. Las vacunas vivas atenuadas disponibles en Chile son BCG, Sarampión-Rubeola-Paperas, Varicela, Herpes Zoster y Fiebre Amarilla. Recomendamos evaluar el riesgo de estas enfermedades en el trasplantado para tomar una decisión y la estrategia de vacunar "en capullo" a sus contactos cercanos si corresponde.

Las vacunas inactivas están recomendadas para ser administradas hasta dos semanas previo al TH. El inicio de la vacunación o su continuación en caso de esquema incompleto está recomendado luego del período inicial de más potente IS para evitar una "respuesta inadecuada". Las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y del MINSAL recomiendan reiniciar la vacunación con este tipo de vacunas, entre los 3-6 meses y 6-12 meses, respectivamente post TH bajo IS de mantención. En el caso de la vacuna anti influenza, desde el 1° mes post TH en adelante en período de brotes estacionales^{10,11}.

La adherencia a los planes de vacunación en población cirrótica fue estudiada en la Clínica Mayo en un periodo de seguimiento de 8 años.

En dicha población la inmunización fue alcanzada en 26,5% de la población para hepatitis A, 24,7% para hepatitis B, 63% para neumococo, y 25,5% para varicela zoster. La vacunación anti influenza aumentó su cobertura de 36 a 65% en el último periodo¹².

Infecciones inmunoprevenibles: relevancia e inmunizaciones

Influenza

La vacunación contra la influenza, en pacientes con CH ha demostrado reducción del riesgo de desarrollar neumonía y hospitalizaciones¹³.

En inmunodeprimidos esta infección puede generar rhabdomiólisis y miocarditis, frecuentemente sobreinfección bacteriana y mayor morbimortalidad. En población con TH o IS la inmunogenicidad es variable, 15-93%¹⁴. El uso de micofenolato mofetil, ≥ 2 g/día, disminuye la seroconversión, no así el uso de basiliximab y timoglobulina¹⁵. Se postulaba que la vacunación muy temprana, antes de los 6 meses postrasplante, no generaría una RI adecuada, sin embargo, un estudio con 798 pacientes trasplantados de órganos sólidos no mostró diferencias entre vacunación antes y después de los 6 meses¹⁶. La seguridad de la vacuna ha sido ampliamente estudiada sin demostrar mayor riesgo de rechazo del injerto¹⁷.

Neumococo (*S. pneumoniae*)

Los pacientes con CH tienen mayor riesgo de infección por neumococo. Un estudio chileno caracterizó una población con bacteriemia por neumococo. La población tenía una edad promedio de 72 años. Todos los afectados tenían más de 60 años o una comorbilidad, siendo la cirrosis el 8,5%, con una mortalidad del 33%. Sólo el 1,7% había sido vacunada para este microorganismo pese a que la vacuna fue introducida en el 2007 para adultos ≥ 65 años¹⁸.

La forma invasora es 41 veces más frecuente en población con TH y la mortalidad alcanza el 24% en inmunosuprimidos. Es más frecuente en los primeros tres años post TH. La vacuna anti neumococo ha mostrado eficacia en cuanto a enfermedad invasora (bacteriemia y meningitis), neumonía y muerte¹⁹.

La vacuna neumocócica polisacárida (VNP-23) contiene polisacáridos purificados de neumococo que inducen respuesta IgG, pero no recluta LT y LB de memoria y cubre contra 23 serotipos. En la vacuna neumococo conjugada (VNC-13) el polisacárido va unido a una proteína transportadora inmunogénica que induce respuesta de LT y de memoria y cubre 13 serotipos. Por tanto, ésta última sería más inmunogénica. Una estrategia para aumentar las concentraciones de anticuerpos seroespecíficos es realizar una vacunación secuencial inicial con VNC-13 y luego de 8 semanas inocular la VNP-23 para estimular la respuesta de LT con anticuerpos de alta afinidad y LB de memoria y luego la producción de altos niveles de anticuerpos específicos^{5,7}. Si bien esta estrategia no ha mostrado igual eficacia en TH permitiría ampliar cobertura de serotipos¹⁷. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan una segunda dosis de refuerzo de VNP-23 luego de 5 años de la primera dosis por una vez²⁰.

No hay estudios randomizados controlados en población trasplantada. Sin embargo, en la población inmunosuprimida la eficacia de la vacuna VNP-23 sería menor, teniendo principalmente efecto en disminuir la enfermedad invasora en 25% en estimaciones matemáticas²¹.

En suma, se recomienda vacunar a toda la población con patología hepática crónica como CH y TH independiente de la edad con el esquema sugerido de VNC-13 y luego de 8 semanas VNP-23. En IS se recomienda una dosis de refuerzo de VNP 23 luego de 5 años de la primera dosis²². A futuro es probable que se reemplace la VNC-13 por una nueva vacuna conjugada VNC-15²³.

Meningitis

La *Neisseria meningitidis* es responsable de la enfermedad invasora con morbimortalidad de 10%. Desde el 2000 en Latinoamérica y en Chile se han reportado brotes y aumento de la prevalencia del serotipo W e Y. La vacuna es inactiva conjugada y tetravalente (serotipo A, C, Y y W)⁽²⁴⁾. No hay mayores estudios en TH. En Chile se recomienda su administración a pacientes con CH candidato a TH en 1 dosis¹⁰. Similar indicación tiene la vacuna contra serotipo B, Bexsero, disponible en PNI desde 2019.

Hepatitis A

La infección por el virus de la hepatitis A (VHA) es asintomática en la mayoría de los menores de 6 años y sintomática en adolescentes y adultos. El anticuerpo IgG-VHA aparece temprano luego de la infección y confiere inmunidad de por vida. Chile tiene una endemia baja por mejoras socioeconómicas²⁵. Un estudio determinó un importante cambio en la seroprevalencia de anticuerpo anti-VHA entre el período de tiempo 2004-2006 de 80,1% y en el período 2014-2016 de 67,4% ($p < 0,0001$). La seroprevalencia en menores de 40 años disminuyó de 90% a 61%²⁶. Se registró un brote de hepatitis A entre 2016 y 2017, afectando principalmente población de 15-39 años y la principal vía de contagio fue oro-anal en hombres que tienen sexo con hombres²⁷. La tasa de incidencia fue tres veces superior a lo habitual. Todo lo anterior motivó en marzo del 2018 la incorporación de la vacunación contra VHA en el PNI a población pediátrica a los 18 meses²⁸.

La presentación tardía de esta enfermedad se asocia a mayor tasa de complicaciones como la hepatitis aguda grave. En pacientes con cirrosis sin antecedente de infección, no vacunados o seronegativos se recomienda la vacunación¹¹. En la CH descompensada la seroconversión es menor que en cirróticos compensados, 65% y 98% respectivamente²⁹. En pacientes con CH, se recomienda dos dosis (0 y 6-12 meses). En población con TH, un estudio mostró una respuesta de 26% con dos dosis³⁰. Pese a lo anterior no existe una recomendación establecida en cuanto a monitorización postvacuna. Solo se recomienda medir IgG-VHA y reforzar en caso de pacientes de mayor riesgo como viajeros a zonas endémicas³¹.

Hepatitis B

En Chile, datos del MINSAL muestran una tendencia al alza en la incidencia de la notificación en el periodo 2008-2009 y una estabilización a tasa de 6/100.000 habitantes en el 2014. El alza afectó principalmente la región del extremo norte y centro del país y se concentró en el grupo de 20-39 años afectando principalmente a hombres (86%)³².

Esta vacuna está recomendada en pacientes con daño hepático crónico y trasplantados de órganos sólidos sin antecedente de infección o anticuerpo HBsAg negativo con el esquema habitual (0-1-6 meses). Es una vacuna recom-

binante en la cual se inserta el gen HBsAg a una levadura, que entonces produce HBsAg, éste se obtiene, purifica y se utiliza. Dado que no hay ADN viral, produce inmunogenicidad, pero no hay riesgo de infección. Las más utilizadas son Engerix-B y Recombivax-B. Una revisión de 11 estudios en 916 cirróticos demostró tasas de respuesta a la vacuna de 38% (rango 16-79%) con dosis estándar (20 µg) vs 53% (rango 26-87%) con doble dosis (40 µg)³³. Este estudio sugiere que el uso de doble dosis o dosis de refuerzo mejoraría la inmunogenicidad en esta población, aunque no hay estudios que permitan concluir esto como una recomendación con evidencia fuerte. Algunos autores han reportado que la tasa de seroconversión es inversamente proporcional a la severidad de la disfunción hepática³³ y otros, al bajo nivel de albúmina plasmática³⁴. Se recomienda evaluar título de anticuerpo anti HBsAg un mes post esquema de vacunación y si fuese < 10 UI/ml administrar refuerzo o revacunación³¹.

En 2005 se incorpora la vacuna contra virus hepatitis B al PNI, para ir acorde a las metas de OMS respecto a disminuir el riesgo de infección crónica vacunando en forma temprana a los niños³⁵. Por esto existe aún riesgo en población adulta con CH y TH que no fue vacunada según calendario del PNI. Las vacunas combinadas hepatitis A y hepatitis B se pueden utilizar cuando ambas están recomendadas¹¹ y también existen esquemas acelerados disponibles¹⁰.

Otras vacunas

Varicela Zoster (VZ) y Herpes Zoster (HZ)

Se sugiere evaluar el antecedente de vacunación o presencia de anticuerpo protector (IgG VZ) previo a TH. De ser seronegativo se recomienda la vacunación preTH en menores de 50 años porque se trata de vacuna a virus vivo atenuado que no sería recomendable administrar post-TH. La vacuna de HZ es viva atenuada y ha demostrado baja eficiencia en ≥ 70 años. Por tratarse de vacunas vivas, en general, no se recomiendan post-TH. En 2017 fue aprobada la vacuna contra HZ inactiva recombinante, Shingrix, para uso en > 50 años con eficacia de 91%³¹. Ésta última aun no disponible en Chile.

Papiloma humano

El virus papiloma aumenta el riesgo de cáncer cervicouterino, anogenital y orofaríngeo por menor vigilancia inmunológica debido al estado de IS de los TH. Lo recomendable es vacunar antes del inicio de actividad sexual, pero también tendría beneficio luego de exposición en pacientes de riesgo. Es una vacuna inactiva tetravalente y el esquema consiste en 3 dosis a 0-2-6 meses. Fue aprobada recientemente una vacuna contra 9 serotipos, Gardasil 9. En población cirrótica no hay estudios, pero se sugiere su administración. En población con TH la evidencia de inmunogenicidad ha mostrado hasta 70% de eficacia. Se recomienda la vacunación idealmente en candidatos a TH con edad de 11-26 años o post-TH en adultos < 45 años^{11,20,31}. En Chile se recomienda desde los 9-26 años¹⁰.

COVID 19 (Infección por Coronavirus 19)

La infección por SARS-CoV-2 ha mostrado una mayor mortalidad en población cirrótica respecto a la población general, 32% y 8% respectivamente. Existe un aumento de mortalidad en paralelo al grado de disfunción hepática (*Child A 19%, Child B 35% y Child C 51%*). En análisis multivariado demostró que otros factores asociados a mortalidad eran la edad más avanzada y enfermedad hepática de etiología alcohólica³⁶. La infección por SARS-CoV-2 genera 2,38 veces mayor riesgo de mortalidad en población cirrótica³⁷.

La experiencia hasta ahora en población con TH ha demostrado que no es la inmunosupresión un factor de riesgo de evolución desfavorable en la infección por COVID-19, sino más bien la edad, comorbilidades y el riesgo individual, lo que definen un peor pronóstico³⁸.

Las vacunas contra COVID 19 inducen anticuerpos contra la glicoproteína espiga de este virus. Existen múltiples plataformas (mRNA, vectores virales etc.) aprobadas para uso en situación de emergencia, con estudios fase III, pero con datos limitados en población con CH, específicamente en cuanto a eficacia y seguridad en el largo plazo. Se desconoce la inmunogenicidad de la vacuna en esta población, pero la evidencia respecto a mayor riesgo de morbimortalidad dispone a considerarla beneficiosa y con bajo riesgo de efectos adversos en lo reportado hasta ahora³⁹.

Vacunas especiales para población con CH y TH

Al momento del diagnóstico debemos considerar el estado de vacunación del paciente y recomendar vacunas según:

1. Conocimiento de vacunas recibidas según fecha de nacimiento en el Registro Nacional de Inmunizaciones (RNI). Están disponibles los calen-

darios de vacunación según fecha de nacimiento desde 1981 y en RNI las vacunas programáticas, de campaña o privadas administradas al paciente en cualquier centro de vacunación desde el 2011. Se accede con el RUT del paciente con claves de ingreso disponibles en los vacunatorios. La información está disponible en <https://vacunas>.

Tabla 1. Escenarios de inmunización en población con CH y TH

Etapa de la enfermedad	Consideraciones
Cirróticos de reciente diagnóstico	Mejor momento para inmunizar con menor grado de disfunción hepática Indicador de calidad en la atención integral de población cirrótica
Cirrótico con indicación de TH	Evaluar infecciones previas e inmunidad inducida (VHA, VHB, VZ, sarampión) ³¹ Desde la activación al TH o 1 mes previo al TH no se recomienda inocular vacunas vivas Priorizar pre-TH: VNC-13, meningococo y <i>H. influenzae</i> b si corresponde
Trasplantado hepático no inmunizado pre-TH	Retomar o actualizar esquema de vacunas indicadas Inmunizar en periodos de menos IS y ajustado a contexto epidemiológico (brotes estacionales)
Cirrótico o trasplantado hepático que planifica un viaje	Indicación de vacunas según condiciones del paciente y sitio de viaje Debe consultar ⁴⁰

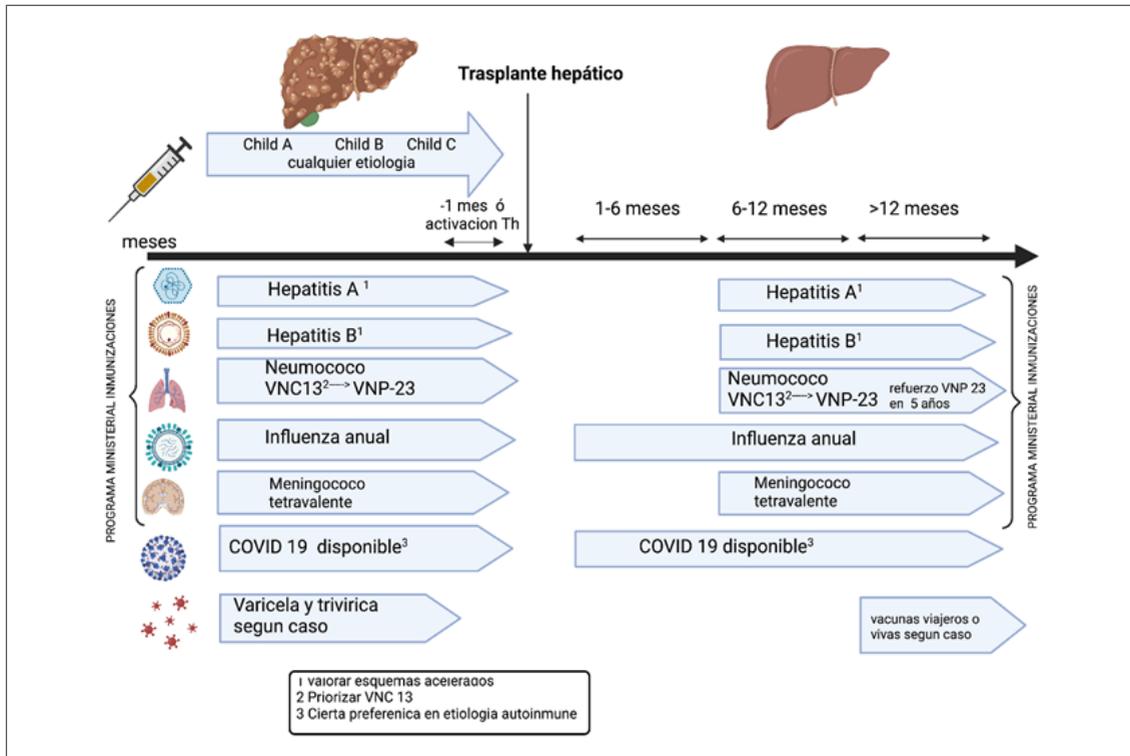


Figura 2. Esquema de inmunizaciones recomendadas en población con CH y TH.

minsal.cl/³⁵.

2. Antecedente de exposición a infecciones inmunoprevenibles. Si se desconoce el antecedente de infección o vacunación es recomendable la medición serológica de IgG VHA, títulos de anti-HBsAg e IgG VZ.

3. Recomendación de “Vacunas para grupos especiales”. Desde el 2018 están disponibles en forma gratuita para la población con hepatopatías crónicas, inmunosuprimidos y TH. Se solicitan con un formulario prediseñado (Formulario-Solicitud-de-Vacunación-Especial-2017.pdf (minsal.cl) y adjuntando una receta con el diagnóstico, datos del paciente y vacunas indicadas para ser derivado a cualquier vacunatorio, públicos o privados de la red quienes solicitan la vacuna y contactan al paciente cuando está disponible.

Existen distintos escenarios en los cuales se puede inmunizar a esta población, (Tabla 1) así como distintos tiempos para ello (Figura 2).

En conclusión, las infecciones bacterianas y virales son frecuentes en el paciente con CH y TH y confieren mayor morbi-mortalidad. Las estrategias de cuidado y prevención integral consideran las inmunizaciones. La inmunización oportuna, idealmente al momento del diagnóstico de CH, permite tener mayor efectividad versus estadios más avanzados o frente a un estado de mayor IS. En Chile existe disponibilidad universal y gratuita de vacunas por lo que debemos conocer e indicar correctamente este recurso.

Referencias

- Miranda-Zazueta G, León-Garduño LAP de, Aguirre-Valadez J, Torre-Delgadillo A. Bacterial infections in cirrhosis: Current treatment. *Ann Hepatol*. 2020; 19(3): 238-44.
- Piano S, Brocca A, Mareso S, Angeli P. Infections complicating cirrhosis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2018 Feb; 38 Suppl 1: 126-33.
- Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol*. 2014 Dec; 61(6): 1385-96.
- Feldman AG, Hsu EK, Mack CL. The Importance of Prioritizing Pre and Posttransplant Immunizations in an Era of Vaccine Refusal and Epidemic Outbreaks. *Transplantation*. 2020 Jan; 104(1): 33-8.
- Kumar D. Immunizations following solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2014; 27(4): 329-35.
- Uribe M, González G, Paravic N, Uribe M, González G, Paravic RN. Transplante Hepático en Chile: Pasado, Presente y Futuro. *Rev Cir (Mex) [Internet]*. 2020 Sep 28 [cited 2021 Sep 12]; 72(5): 482-91. Available from: <https://www.revistacirugia.cl/index.php/revistacirugia/article/view/821>
- L’Huillier AG, Kumar D. Immunizations in solid organ and hematopoietic stem cell transplant patients: A comprehensive review. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(12): 2852-63.
- Wolff R. Estudio pre-trasplante hepático : ¿Qué buscar y cómo hacerlo? Si algo es positivo: ¿Qué hacemos? *Gastroenterol. latinoam* 2018; 29: 32-5.
- Vetter V, Denizer G, Friedland LR, Krishnan J, Shapiro M. Understanding modern-day vaccines: what you need to know. *Ann Med*. 2018; 50(2): 110-20.
- González C, Cofré J. Recomendaciones para la vacunación de pacientes con necesidades especiales por patologías o situaciones de riesgo. 2018. <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/02/MANUAL-VA-CUNAS-ESPECIALES.pdf>
- 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. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2014 Feb; 58(3): 309-18.
- Ahmmad EM, Roberts LR. Quality of Care in Patients With Cirrhosis: Trends in Recommended Adult Vaccination Coverage. *Mayo Clin proceedings Innov Qual outcomes*. 2020 Dec; 4(6): 667-82.
- Härmälä S, Parisinos CA, Shallcross L, O’Brien A, Hayward A. Effectiveness of influenza vaccines in adults with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 Sep; 9(9): e031070.
- Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, Kotton CN, Halasa NB, Ison MG, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2011 Oct; 11(10): 2020-30.
- Karbasi-Afshar R, Izadi M, Fazel M, Khedmat H. Response of transplant recipients to influenza vaccination based on type of immunosuppression: A meta-analysis. *Saudi J kidney Dis Transplant an Off Publ Saudi Cent Organ Transplantation, Saudi Arab*. 2015 Sep; 26(5): 877-83.
- Pérez-Romero P, Bulnes-Ramos A, Torre-Cisneros J, Gavaldá J, Aydillo TA, Moreno A, et al. Influenza vaccination during the first 6 months after solid organ transplantation is efficacious and safe. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Nov; 21(11): 1040.e11-8.

17. Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, Agodoa LY, Abbott KC. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May; 6(5): 1192-7.
18. Fica A, Bunster N, Aliaga F, Olivares F, Porte L, Braun S, et al. Bacteremic pneumococcal pneumonia: serotype distribution, antimicrobial susceptibility, severity scores, risk factors, and mortality in a single center in Chile. *Brazilian J Infect Dis an Off Publ Brazilian Soc Infect Dis*. 2014; 18(2): 115-23.
19. Dendle C, Stuart RL, Mulley WR, Holdsworth SR. Pneumococcal vaccination in adult solid organ transplant recipients: A review of current evidence. *Vaccine*. 2018 Oct; 36(42): 6253-61.
20. Danziger-Isakov L, Kumar D. Vaccination of solid organ transplant candidates and recipients: Guidelines from the American society of transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant*. 2019; 33(9): 1-10.
21. Cho B-H, Stoecker C, Link-Gelles R, Moore MR. Cost-effectiveness of administering 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in addition to 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to adults with immunocompromising conditions. *Vaccine*. 2013 Dec; 31(50): 6011-21.
22. Recommended adult immunization schedule: United States, 2012. *Ann Intern Med*. 2012 Feb; 156(3): 211-7.
23. Pneumococcal Vaccination Centers Dis Control Prev 2020 [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/>
24. Sáfadi MAP, González-Ayala S, Jäkel A, Wieffer H, Moreno C, Vyse A. The epidemiology of meningococcal disease in Latin America 1945-2010: an unpredictable and changing landscape. *Epidemiol Infect*. 2013 Mar; 141(3): 447-58.
25. Andani A, van Elten TM, Bunge EM, Marano C, Salgado F, Jacobsen KH. Hepatitis A epidemiology in Latin American countries: a 2020 view from a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines*. 2020 Sep; 19(9): 795-805.
26. Miranda J, Valenzuela M, Hurtado C, Vera DB, Brahm J. Decrease in seroprevalence of hepatitis A virus in Santiago, Chile: A decade-long comparison. Vol. 42, *Gastroenterología y hepatología*. Spain; 2019. p. 248-9.
27. Villena R, Wilhelm J, Calvo X, Cerda J, Escobar C, Moreno G, et al. [Statement of the Advisory Committee on Immunizations of Sociedad Chilena de Infectología about outbreaks of hepatitis A in Chile]. *Rev Chilena Infectol órgano of de la Soc Chilena Infectol*. 2017 Aug; 34(4): 371-3.
28. Available from: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/10/BET_HEPATITIS_OCTUBRE_2018.pdf
29. Arguedas MR, Johnson A, Eloubeidi MA, Fallon MB. Immunogenicity of hepatitis A vaccination in decompensated cirrhotic patients. *Hepatology*. 2001 Jul; 34(1): 28-31.
30. Arslan M, Wiesner RH, Poterucha JJ, Zein NN. Safety and efficacy of hepatitis A vaccination in liver transplantation recipients. *Transplantation*. 2001 Jul; 72(2): 272-6.
31. Rhee Y, Sha BE, Santos CAQ. Optimizing Vaccination in Adult Patients With Liver Disease and Liver Transplantation. *Clin liver Dis*. 2020 Feb; 15(2): 63-8.
32. Inf Chile [Internet]. Available from: [file:///D:/vacunas en cirrosis/Informe_Anuual_Hepatitis_B_2018.pdf](file:///D:/vacunas%20en%20cirrosis/Informe_Anuual_Hepatitis_B_2018.pdf)
33. Aggeltopoulou I, Davoulou P, Konstantakis C, Thomopoulos K, Triantos C. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Virol*. 2017 Nov; 27(6).
34. Wigg AJ, Wundke R, McCormick R, Muller KR, Ramachandran J, Narayana SK, et al. Efficacy of High-Dose, Rapid, Hepatitis A and B Vaccination Schedules in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2019 May; 17(6): 1210-1212.e1.
35. Dabanch J, González C, Cerda J, Acevedo J, Calvo M, Díaz E, et al. Chile's National Advisory Committee on Immunization (CAVEI): Evidence-based recommendations for public policy decision-making on vaccines and immunization. *Vaccine*. 2019 Jul; 37(32): 4646-50.
36. Marjot T, Moon AM, Cook JA, Abd-Elsalam S, Aloman C, Armstrong MJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study. *J Hepatol*. 2021 Mar; 74(3): 567-77.
37. Ge J, Pletcher MJ, Lai JC. Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients With Chronic Liver Disease and Cirrhosis: A National COVID Cohort Collaborative Study. *Gastroenterology*. 2021 Jul.
38. Webb GJ, Moon AM, Barnes E, Barritt AS, Marjot T. Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19. Vol. 5, *The lancet. Gastroenterology & hepatology*. 2020. p. 643-4.
39. Cornberg M, Buti M, Eberhardt CS, Grossi PA, Shouval D. EASL position paper on the use of COVID-19 vaccines in patients with chronic liver diseases, hepatobiliary cancer and liver transplant recipients. *J Hepatol*. 2021 Apr; 74(4): 944-51.
40. Buchan CA, Kotton CN. Travel medicine, transplant tourism, and the solid organ transplant recipient-Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019 Sep; 33(9): e13529.