

Respuesta vacunal en niños con virus de la inmunodeficiencia humana atendidos en un hospital de tercer nivel en Ecuador

Vaccines response in children with human immunodeficiency virus treated in a tertiary hospital in Ecuador

Clara Buitrago Gil¹, Jorge Bustamante Amador PhD², Miguel García Boyano³, Luis Manuel Prieto Tato PhD⁴, Nelly Chávez Solórzano⁵, Marianella Isabel Layana Coronel⁵ y Greta Miño León⁵

¹Centro de Salud Avenida de Aragón, Madrid, España.

²Centro de Salud Guzmán el Bueno, Madrid, España.

³Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), España.

⁴Hospital Universitario de Getafe. Getafe, Madrid, España.

⁵Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante. Guayaquil, Ecuador.

Conflictos de interés: ninguno.

El presente trabajo no ha recibido financiamiento público o privado.

Recibido: 23 de agosto de 2023 (segunda versión: 17 de enero de 2024) / Aceptado: 1 de marzo de 2024

Resumen

Introducción: Los niños con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) presentan una deficiente respuesta a vacunas, pudiendo mejorar con tratamiento antirretroviral. Se recomienda realizar serologías post-vacunación para confirmar la respuesta y revacunar en caso necesario. **Objetivo primario:** Determinar la respuesta vacunal en una población pediátrica con infección por VIH de Ecuador. **Pacientes y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de pacientes con infección por VIH en un hospital entre 2001-2020. Se revisaron las historias clínicas, se recogieron características epidemiológicas e inmunoviroológicas, y se determinó la tasa de respuesta (inmunoglobulina G específica) frente a cinco vacunas. **Resultados:** Se incluyeron 156 pacientes, con mediana de edad al diagnóstico de 2,2 años, 70% de ellos en categoría 3 del CDC, E.U.A. El 41% presentaban fallo inmunoviroológico. Las respuestas vacunales fueron: 29% a sarampión; 55% a rubéola, 37% a parotiditis, 33% a hepatitis B y 47% a varicela. Los pacientes con buen control presentaron mejor respuesta, siendo esta relación estadísticamente significativa en la vacuna contra rubéola ($p < 0,05$). **Conclusiones:** En niños con infección por VIH, mantener un buen estado inmunológico influye positivamente en la respuesta vacunal, por lo que son importantes una estrecha vigilancia, el cumplimiento del tratamiento y la revacunación en casos necesarios. **Palabras clave:** VIH; vacunas; recuento de linfocitos T CD4 (+); adherencia al tratamiento; serologías.

Abstract

Background: Children with human immunodeficiency virus (HIV) present a poor response to vaccines, which may improve with anti-retroviral treatment. It is recommended to perform post-vaccination serology to confirm the response and to revaccinate if necessary. **Aim:** To determine the vaccine response in a pediatric population with HIV infection in Ecuador. **Patients and Methods:** Observational, retrospective, descriptive study of patients with HIV infection in a hospital between 2001-2020. Medical records were reviewed, epidemiological and immunovirological characteristics were collected, and the response rate (specific immunoglobulin G) to 5 vaccines was determined. **Results:** 156 patients were included, with a median age at diagnosis of 2.2 years, 70% in category 3; 41% presented immunovirological failure. Vaccine responses were: 29% to measles; 55% to rubella, 37% to mumps, 33% to hepatitis B and 47% to varicella. Patients with good control presented better response, being this relation statistically significant in the rubella vaccine ($p < 0.05$). **Conclusions:** In children HIV infection, maintaining a good immunologic status positively influences the vaccine response, so close surveillance, treatment compliance and revaccination in necessary cases are important. **Keywords:** HIV; vaccines; CD4(+) T lymphocyte count; treatment adherence; serologic tests.

Correspondencia a:

Clara Buitrago Gil
clarabuitrago91@gmail.com

Introducción

La infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en ausencia de tratamiento antirretroviral (TAR) o si este se cumple inadecuadamente, conlleva un deterioro progresivo de la inmunidad celular y humoral, una mayor susceptibilidad a contraer infecciones y a su rápido avance^{1,2}. Los niños con infección por VIH deben ser protegidos frente a enfermedades inmunoprevenibles³. Sin embargo, a menudo presentan una deficiente respuesta a vacunas y un deterioro en la inmunidad vacunal con el paso del tiempo^{1,2,4-6}. Dicha respuesta puede mejorar tras el inicio de TAR ya que los pacientes con cifras adecuadas de linfocitos T CD4(+) presentan una mejor respuesta inmune³. Sin embargo, incluso en pacientes con buen cumplimiento del tratamiento, niveles de LT CD4(+) correctos y carga viral indetectable, la respuesta a vacunas es inferior (y la morbilidad por infecciones, mayor) comparada con la población sin VIH^{1,4}.

Según diversos trabajos y fuentes oficiales mundiales, más de 90% de los niños con infección por VIH son contagiados por vía perinatal^{1,7-9}, por lo que muchos reciben las vacunas en presencia de deterioro inmunológico incluso antes de ser diagnosticados^{5,10,11}.

Aunque hay escasa evidencia que apoye el uso de esquemas de vacunación específicos y no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados, se conoce la importancia de asegurar su inmunización frente a enfermedades inmunoprevenibles^{1,12,13}. Existen estudios que correlacionan seropositividad y protección frente a estas enfermedades; algunos, incluso, distinguen cuantitativamente entre títulos positivos (o mínimamente protectores) y títulos protectores (o totalmente protectores)¹⁴⁻¹⁶. Por ello, las guías de manejo de pacientes con infección por VIH recomiendan realizar serologías post-vacunación, y revacunar si estas resultan negativas^{3,4,6,10,17-20}, siempre que reciban TAR y presenten un buen control virológico e inmunológico¹. De esta forma, se pueden mejorar considerablemente las tasas de protección²¹. La mayor inmunodepresión y, por tanto, la peor respuesta se da en aquellos pacientes en categoría 3 de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de E.U.A.²². Además, la tasa de respuesta vacunal de una población de pacientes depende, en gran medida, del grado de control de la enfermedad²³.

Objetivo

El objetivo del estudio fue determinar la respuesta a diferentes vacunas en pacientes pediátricos con infección por VIH en un hospital de tercer nivel en Ecuador.

Pacientes y Métodos

Diseño del estudio y participantes

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de todos los pacientes pediátricos con infección por VIH en seguimiento en el centro. El estudio contó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad Central del Ecuador (018-CEISH-UCE-2021) y fue realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en el año 2000.

Se incluyeron pacientes atendidos en el Hospital del Niño Dr. Francisco de Icaza Bustamante, entre los años 2001 y 2020, menores de 15 años al diagnóstico (edad máxima hasta la cual ingresan los pacientes en el hospital) y que recibiesen TAR. Dos requisitos indispensables fueron: haber aportado su calendario vacunal (CV) completo, y tener registrada al menos una serología vacunal en su historia.

Se recogieron las siguientes variables clínicas: fecha de nacimiento, sexo, edad (al diagnóstico y al realizar el estudio), estado inmunológico según las categorías de los CDC²², nadir de LT CD4(+), categoría inmunológica durante el seguimiento, vacunas administradas correctamente y grado de control en función de la presencia o no de episodios de fracaso inmunológico y/o virológico. Se recogieron las serologías vacunales y sus resultados; solo aquellas que podían realizarse en el país.

Definiciones

- *Calendario vacunal completo*: es aquel en el cual constaran dosis de vacunas administradas correctamente (ver siguiente definición)¹⁷ para al menos una de las siguientes vacunas: sarampión, rubéola, parotiditis, varicela y/o hepatitis B.
 - *Vacunas administradas correctamente*: aquellas que se hubieran administrado en al menos el número de dosis, intervalos entre dosis y edad acorde a lo estipulado por el calendario ecuatoriano vigente al inicio del período en el que fueron diagnosticados los pacientes de este trabajo (año 2001).
- El calendario ecuatoriano de 2001 incluía tres dosis de vacuna antihepatitis B con un intervalo entre dosis de ocho semanas (primera dosis a los 2 meses de vida), y una dosis del resto de vacunas a los 12 meses: sarampión, rubéola, parotiditis y varicela.
- *Serologías vacunales*: inmunoglobulina G (IgG) específica en suero frente a enfermedades cuyas vacunas hubieran sido correctamente administradas según el CV recogido en la historia de cada paciente, habiendo transcurrido un mínimo de cuatro semanas entre la vacunación y la extracción de dichas serologías. Se consideraron como positivas según los puntos de corte del laboratorio del centro (Tabla 1).

Tabla 1. Respuesta inmune a vacunas en niños con infección por VIH. Puntos de corte, unidades y técnicas utilizados por el laboratorio del centro para la determinación de las serologías estudiadas

Serología	Rango positivo	Unidades	Técnica
Virus hepatitis B	≥ 10	mUI/mL	Quimioluminiscencia-ARCHITECT
Sarampión	$> 1,15$	UE	Quimioluminiscencia-ARCHITECT
Rubéola	≥ 10	IU/mL	Quimioluminiscencia-ARCHITECT
Parotiditis	$> 1,15$	Índice	ELISA
Varicela	$> 1,15$	Índice	ELISA

Las unidades "índice" y "UE" aparecen de forma literal en los documentos de resultados del laboratorio.

- *Tasa de respuesta vacunal*: porcentaje de pacientes en los que se detectó seroconversión a una serología vacunal determinada, respecto al total de pacientes a los que se les realizó dicha serología vacunal.
- *Fracaso inmunológico*: inmunosupresión tras seis meses de TAR, habiendo o no alcanzado previamente cifras de LT CD4(+) normales. Aunque no existe una definición estandarizada, en este estudio se consideraron cifras de LT CD4(+) correspondientes a la categoría 3 de los CDC según la edad²².
- *Fracaso virológico*: carga viral en sangre > 200 copias/mm³ tras seis meses de tratamiento²².
- *Fracaso inmunovirológico*: situación en la que se da un fracaso virológico e inmunológico según las definiciones previas.
- *Grado de control de la enfermedad*: presencia o no de episodios de fallo virológico y/o inmunológico durante el seguimiento (ver definiciones previas). El grado de control puede ser bueno o malo; un buen control implica ausencia de dichos episodios y viceversa.

Métodos diagnósticos

Las serologías vacunales fueron realizadas mediante técnica ELISA (parotiditis y varicela) y quimioluminiscencia con QL-Architect® (el resto). Se consideraron como positivas según rangos del laboratorio del centro (Tabla 1). Se calculó la tasa de respuesta vacunal para cada vacuna. No se recogieron serologías frente a enfermedades pasadas según datos de la historia clínica (en el caso de VHB, serologías positivas para antígenos/anticuerpos distintos del anti HBs). Tampoco se recogieron serologías no vacunales; es decir, serologías frente a vacunas cuya correcta administración previa no se pudiese asegurar según el CV de cada paciente.

Análisis estadístico

Se describieron en forma de números absolutos y porcentajes las siguientes características clínicas: distribución por sexo, pacientes en categoría 3 y C, respectivamente²²

y pacientes con mal control. La edad se consideró una variable continua. Se describió el nadir de LT CD4(+), que se consideró como una variable discreta. Las variables con distribución normal se describieron mediante media y desviación estándar (DS); el resto, mediante mediana y rango intercuartílico (RIQ).

Se calcularon las tasas de respuesta a cada vacuna, que se expresaron como números enteros y porcentajes. Se comparó la respuesta según el nadir de LT CD4 (+), según el grado de control y según la edad al recoger las serologías. Se utilizó la prueba Kolmogorov-Smirnov para determinar si las variables poseían una distribución normal. Para los descriptivos se utilizaron media y DS para variables con distribución normal, y mediana y RIQ para variables con distribución distinta a la normal. Para comparar variables categóricas se llevó a cabo la prueba χ^2 para muestras de 20 o más pacientes, y el test de la razón de verosimilitud en muestras inferiores a 20 pacientes. Para comparar variables numéricas en muestras independientes, se utilizaron las pruebas de t de Student y de Mann-Whitney según si la variable dependiente presentaba distribución normal o no respectivamente. Los test estadísticos se realizaron con IBM-SPSS v27.0. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa a un valor de p inferior a 0,05.

Resultados

Se revisaron las historias clínicas de 353 pacientes, de los cuales 197 fueron excluidos (45 por no haber aportado CV completo, y 152 por no disponer de serologías vacunales). Se incluyeron finalmente 156 pacientes. Se realizó la prueba Kolmogorov-Smirnov para determinar si existía o no una distribución normal en las siguientes variables: edad al diagnóstico y al realizar el estudio, cifras de LT CD4(+) en sangre al diagnóstico y nadir de LT CD4(+). Ninguna de estas variables presentó una distribución normal, siendo el valor de $p < 0,001$ en

todas ellas. Las características clínicas de los pacientes se plasman en la Tabla 2.

Noventa y tres pacientes (56,6%) se diagnosticaron en categoría inmunológica 3, y 95 (60,9%) en categoría clínica C. Se revisó la categoría definitiva a lo largo del seguimiento; 105 pacientes (67,3%) se catalogaron finalmente como categoría 3.

Se recogieron las siguientes serologías: 31/107 fueron positivas para sarampión, 55/100 para rubéola, 28/75 para parotiditis, 33/99 de hepatitis B y 27/57 de varicela. Las tasas de respuesta a cada vacuna se reflejan en la Figura 1. En la misma figura se muestra la comparativa de las respuestas a cada vacuna en función del nadir de LT CD4(+) mediante el *test* de la razón de verosimilitud, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas. Se expresa el valor numérico de *p* en cada comparativa en el gráfico, por encima de las barras (Figura 1).

En esta figura se representan los porcentajes de serologías positivas de cada vacuna (números en vertical que aparecen sobre las barras azules). También se reflejan las respuestas a dichas vacunas en subgrupos de pacientes en función del nadir de LT CD4(+) (números situados sobre las barras de colores naranja, gris y ámbar). Asimismo, en cada vacuna se compara la relación entre la respuesta y el nadir, expresando el valor numérico de *p* según el *test* de la razón de verosimilitud (números en horizontal y de mayor tamaño por encima de las barras). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas

en las respuestas a vacunas en función del nadir de LT CD4(+). En 40 pacientes no se recogió el nadir de LT CD4(+), por lo que dichos pacientes no se tuvieron en cuenta en la comparativa.

Se calcularon los intervalos de tiempo transcurridos entre la administración de la última dosis de cada vacuna y la extracción de las serologías (Tabla 3).

Las serologías estudiadas en este trabajo se han realizado en momentos distintos tras la vacunación (solo se tuvo en cuenta el intervalo mínimo de cuatro semanas, pero no un máximo). Se calcularon, para cada vacuna del estudio, los tiempos transcurridos desde la última dosis administrada hasta la realización de la serología correspondiente, en términos estadísticos. Los resultados se muestran en la tabla previa, expresados en meses.

Se comparó la tasa de respuesta a cada vacuna en función del grado de control mediante la prueba χ^2 ; se halló una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta a rubéola (45,5% en el grupo con mal control frente a 70,5% en el grupo con buen control, con un valor de *p* = 0,027). (Tabla 4).

Aclaración: el grado de control se refiere a la presencia o no de episodios de fallo inmunológico y/o virológico a lo largo del seguimiento. “Buen control” se refiere a aquellos pacientes que no han presentado ninguno de estos episodios, y “mal control” a aquellos que sí han presentado fallo inmunológico y/o virológico en algún momento. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p*

Tabla 2. Respuesta inmune a vacunas en niños con infección por VIH. Características clínicas de los pacientes del estudio

Variable		n	%	Mediana	RIQ
Sexo	Varones	88	56,4		
	Mujeres	68	43,6		
Edad en años	Al diagnóstico			2,2	1-4,3
	Al realizar el estudio			13,4	9,5-16,1
Recuentos de LT CD4 (+) células/mm ³	Al diagnóstico			538	279-949
	Nadir (126) ¹			520	269-934
Control de la infección (119) ¹	Bueno	70	58,8		
	Malo	49	41,2		
Coinfección con VHB (serología positiva además del antiHBs)		0			
Categoría inmunológica 3	Al diagnóstico	93	56,6		
	Durante el seguimiento	105	67,3		
Categoría clínica C al diagnóstico		95	60,9		

VHB: virus de hepatitis B. anti HBs: anticuerpos contra el antígeno de superficie de hepatitis B. ¹No se disponía de datos de todos los pacientes del estudio respecto al nadir de LT CD4(+) y al control de la infección. Los números entre paréntesis hacen referencia al número de pacientes de los que se dispuso de datos para dichas variables; en las que no se especifica ningún número se disponía de datos de todos los pacientes incluidos en el estudio.

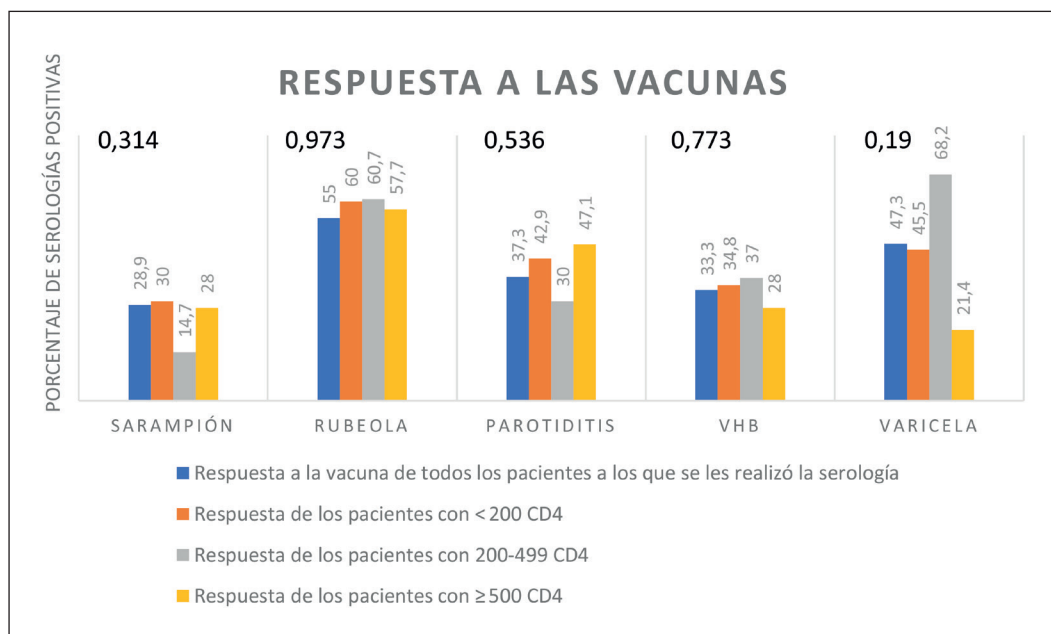


Figura 1. Tasas de respuesta a vacunas. Para cada vacuna se expone la tasa de respuesta (serologías positivas respecto al total de serologías realizadas). Asimismo, se establecieron tres grupos de pacientes en función del nadir de LT CD4(+) (menor de 200, entre 200 y 499 y 500 céls/mm³ o más). En cada vacuna, se calcularon las tasas de respuesta de forma independiente para cada grupo y se compararon las respuestas en distintos grupos mediante el test de la razón de verosimilitud para conocer si existía relación entre el nadir y las respuestas.

Tabla 3. Respuesta inmune a vacunas en niños con infección por VIH. Tiempo transcurrido desde la administración de las vacunas (teniendo en cuenta la última dosis) hasta la extracción de las serologías, expresado en meses

Serología	Mediana (rango intercuartílico) en meses
Sarampión	92,7 (53,4-125,9)
Rubéola	64,6 (55,7-127,9)
Parotiditis	93,7 (53,4-142,2)
Hepatitis B	94,4 (52,8-127)
Varicela	72,4 (25-103,31)

inferior a 0,05. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la respuesta a la vacuna de la rubéola entre los grupos con buen y mal control, siendo mejor dicha respuesta en el grupo con buen control. Se estudió la existencia de una relación entre la edad al diagnóstico y al realizar las serologías y la respuesta mediante la U de Mann-Whitney; se consideró un nivel de significación de p inferior a 0,05 (Tabla 5).

Tras realizar el test de la U de Mann-Whitney se recogieron los valores de U y de p. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en

Tabla 4. Respuesta inmune a vacunas en niños con infección por VIH. Tasas de respuesta a vacunas en función del control

	Total serologías realizadas	Mal control Serologías positivas n	Serologías positivas %	Total serologías realizadas	Buen control Serologías positivas n	Serologías positivas %	Valor de p
Sarampión	33	5	15,2	49	14	28,5	0,158
Rubéola	33	15	45,5	44	31	70,5	0,027
Parotiditis	18	7	38,9	35	14	40	0,938
Hepatitis B	30	7	23,3	46	19	41,3	0,106
Varicela	14	5	35,7	34	18	52,9	0,278

Se dividió a los pacientes en dos grupos en función del grado de control. Se recogieron los resultados de las serologías vacunales (total de serologías realizadas de cada vacuna, serologías positivas y porcentaje de positivas respecto al total realizadas), que se distribuyeron según la vacuna estudiada y el grupo de pacientes al cual pertenecían. Se realizó la prueba de χ^2 para comparar los resultados de seroconversión frente a cada vacuna entre los pacientes con mal control y aquellos con buen control, con el fin de determinar si existía una correlación entre el grado de control y el resultado de las serologías vacunales.

Tabla 5. Respuesta inmune a vacunas en niños con infección por VIH. Tasas de respuesta según la edad al diagnóstico y al extraer las serologías

Vacuna	Según la edad al diagnóstico		Según la edad al extraer las serologías	
	Valor de U	Valor de p	Valor de U	Valor de p
Sarampión	1.080,5	0,503	786	0,227
Rubéola	1.176,5	0,546	942	0,373
Parotiditis	575,5	0,452	482	0,296
Hepatitis B	918	0,169	603,5	0,005
Varicela	412,5	0,925	207	0,044

Para cada vacuna se realizó el test de la U de Mann-Whitney para determinar si existían diferencias respecto a las edades de dos grupos de pacientes: los que habían obtenido resultados positivos en las serologías y los que no.

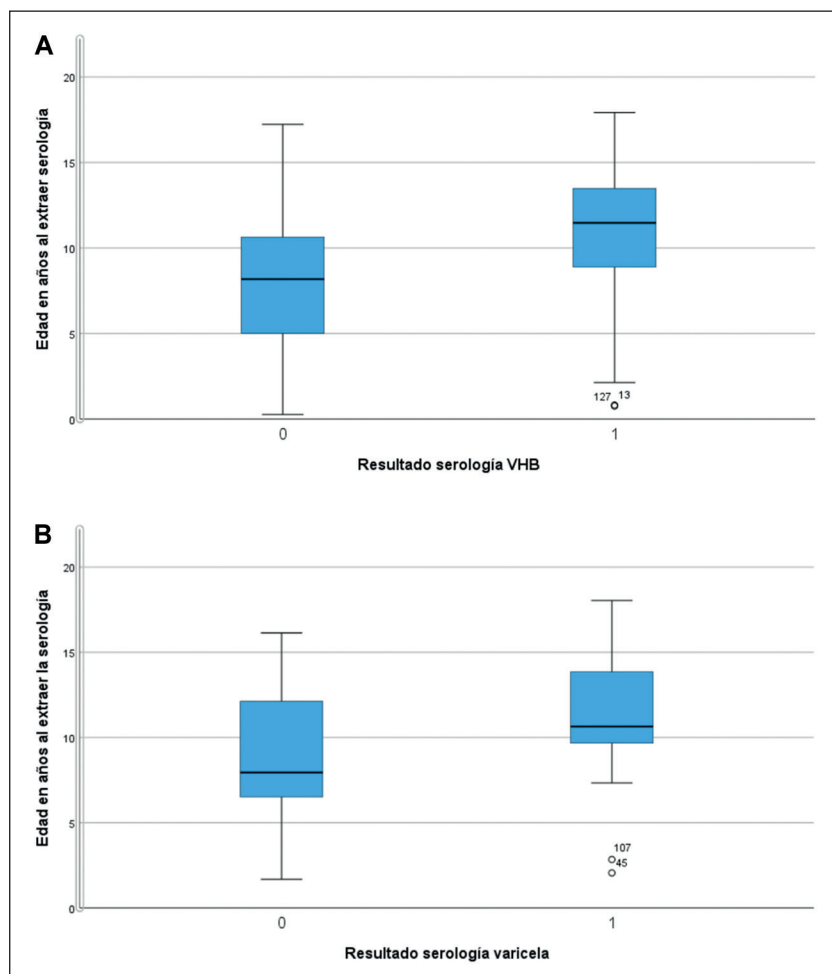


Figura 2. Diagramas de cajas que muestran las edades al extraer las serologías (medianas y RIQ) de los pacientes en función de su respuesta a las vacunas de hepatitis B (**A**) y varicela (**B**). En cada diagrama se representan, en el eje de abscisas, dos grupos de pacientes en función del resultado de las serologías, representadas con los números 0 (negativas) y 1 (positivas). En el eje de ordenadas se muestran números correspondientes a edades en años de los pacientes. (**A**) Edades al extraer las serologías de hepatitis B. (**B**) Edades al extraer las serologías de varicela. Leyenda: 0: serologías negativas; 1: serologías positivas. En ambos diagramas podemos observar que las edades de los pacientes que obtuvieron serologías positivas (1) eran superiores a las edades de aquellos que resultaron negativos (0).

las edades de los pacientes en el momento de extracción de las serologías en función de la respuesta a las vacunas de hepatitis B y varicela, siendo mayores las edades de los pacientes que obtuvieron serologías positivas para ambas vacunas (Figura 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad al diagnóstico.

Discusión

En este estudio, hemos obtenido unas tasas de respuesta a diferentes vacunas, entre 29 y 55% (mediana de 37%, RIQ 33-47%). La vacuna para la que se registró la inferior respuesta fue la de sarampión, con menos de 30% de respuesta. Asimismo, en esta población se encontraron unas tasas elevadas de fallo inmunoviroológico y de inmunosupresión profunda, con 41 y 69%, respectivamente. Además, el buen control parece mejorar las tasas de respuesta, al menos en la vacuna frente a rubéola, y probablemente se habrían encontrado diferencias estadísticamente significativas en el resto de las vacunas en una muestra de mayor tamaño. Asimismo, tampoco se hallaron diferencias según el nadir de LT CD4(+), lo que posiblemente también se deba al tamaño muestral.

Se revisaron los escasos datos acerca de las tasas de respuesta frente a la revacunación de los pacientes del estudio. En 13 pacientes se halló constancia de haber recibido revacunación, en 9 de los cuales más de una vacuna. Siete pacientes fueron revacunados de sarampión, 9 de rubéola, 4 de parotiditis, 9 de hepatitis B y 3 de varicela. Se realizaron serologías tras la revacunación a 9 pacientes: 1/3 (33,3%) respondió a sarampión, 2/6 (33,3%) a rubéola, 2/2 (100%) a parotiditis, 3/6 (50%) a VHB y 1/2 (50%) a varicela. Por lo tanto, oscilan entre 30 y 50% (excepto 100% en la parotiditis, con solo 2 serologías tras la revacunación), que impresionan de ser bastante pobres en general.

Revisando la literatura correspondiente, las tasas de respuesta vacunal en poblaciones con infección por VIH son muy variables según los diferentes estudios (Tabla 6).

Tabla 6. Respuesta a las vacunas en distintos trabajos de la literatura realizados en diversos países y regiones del mundo. Se incluyen datos acerca del lugar de realización, el rango de edad de los pacientes incluidos, el estado inmunológico y si recibían TAR. Las casillas en blanco reflejan la ausencia de datos

Autores	País/región	Edades	Muestra	Positivos n (%)	Mediana de LT CD4(+)	IP ¹ (%)	TAR (%)
Virus de hepatitis B							
Succi ²⁴	Latinoamérica y Caribe (LC)	≤ 21 años	110	23 (20,9)		6	77
Candevir ²⁵	Turquía	Adultos	511	201 (39)	418 ^d		
Bruzzese ²⁶	Italia	Niños	22	10 (45,4)	371 ^d	0	100
Sticchi ²⁷	Italia	Ambos	39	12 (30,8)	702 (32,4%) ^e		93
Kalinowska-Nowak ¹⁵	Polonia	Adultos	54	34 (63)		13	
Valle ²⁸	España	Niños	110	55 (50)	998(24%) ^d	33	99
Sánchez-Pérez ²⁹	Colombia	Niños	85	30 (35)		5	89,4
Pippi ³⁰	Tanzania	Niños	84	50 (59,5)	708e	6	
Mediana % (RIQ)				42,2 (34-53,4)			
Este estudio			99	33(33,3)	538d	60	100
Población general				> 95%(17)			
Sarampión							
Succi ²⁴	LC	≤ 21 años	96	77 (80,2)		6	77
Echeverría ³¹	España	Niños	8	4 (50)	779 ^e		
Haban ¹⁶	Marruecos	Niños	50	13 (26)	27% ^e		70
Valle ²⁸	España	Niños	120	62 (51,6)	998(24%) ^d	33	99
Seth ³²	India	Niños	29	10 (34,5)	717		100
Helfand ³³	Malawi	Niños	45	29 (64)			
Mutsaerts ³⁴	SudÁfrica	Niños	209	169 (81)		0	100
Walter ³⁵	E.U.A.	Niños	35	21 (60)			
Bienkowski ³⁶	Polonia	Adultos	94	36 (38,3)	539 ^e		
Siberry ³⁷	E.U.A.	Niños	251	169 (67,3)		7%	
Bruzzese ²⁶	Italia	Niños	26	17 (65)	371 ^d	0	100
Mediana % (RIQ)				60 (44,2-66,2)			
Este estudio			107	31 (28,9)	538	60	100
Población general				> 95% (17)			
Rubéola							
Succi ²⁴	LC	≤ 21 años	96	77 (80,2)		6	77
Echeverría ³¹	España	Niños	8	3 (37,5)	779e		
Valle ²⁸	España	Niños	118	79 (67)	998(24%) ^d	33	99
Araujo ³⁸	Brasil	Adultos	96	31 (32,3)			
Siberry ³⁷	E.U.A.	Niños	251	191 (76,1)		7	
Bruzzese ²⁶	Italia	Niños	26	17 (65)	371 ^d	0	100
Mediana % (RIQ)				66 (44,4-71,4)			
Este estudio			100	55	538	60	100
Población general				99,3% (17)			
Parotiditis							
Echeverría ³¹	España	Niños	8	2 (25)	779e		
Valle ²⁸	España	Niños	111	52 (47)	998(24%) ^d	33	99
Siberry ³⁷	E.U.A.	Niños	251	164 (65,3)		7	
Bruzzese ²⁶	Italia	Niños	26	16 (61)	371 ^d	0	100
Mediana % (RIQ)				54 (41,5-62,1)			
Este estudio			75	28 (37,3)	538	60	100
Población general				80-90% (17)			
Varicela							
Levin ³⁹	E.U.A,	Niños	35	21 (60)	Todos tienen > 30%		
Bekker ⁴⁰	Países Bajos	Niños	15	9 (60)	1410e		87
Taweessith ⁴¹	Tailandia	Niños	34	27 (79)			
Purswani ⁴²	E.U.A.	Niños	269	240 (89,2)	35% ^e		100
Mediana % (RIQ)				69,5 (60-81,2)			
Este estudio			57	27 (47,3)	538	60	100
Población general				85-100% (17)			

¹IP: inmunosupresión profunda. ^dniveles de LT CD4(+) al diagnóstico de los pacientes. ^eniveles de LT CD4(+) que fueron determinados en el momento de realizar el estudio.

Comparando los resultados de los países del entorno (Latinoamérica y Caribe)²⁴ con los de este trabajo, encontramos cifras similares para algunas vacunas: 21% de respuesta a vacuna de hepatitis B y 73% de respuesta en rubéola, frente al 33 y 55%, respectivamente. Sin embargo, la respuesta frente a sarampión fue muy superior en estos otros países (80 frente a 29%)²⁴.

Respecto al conjunto de trabajos revisados a nivel mundial, incluyendo los antes mencionados: se obtuvo en torno a 30% de respuesta a vacuna de hepatitis B frente a 40% en otros estudios^{15,24-30}, 30 frente a 60% en sarampión^{16,24,26,28,31-37}, 55 frente a 65% en rubéola^{24,26,28,31,37,38}, 35 frente a 55% en parotiditis^{26,28,31,37} y 45 frente a 70% en varicela³⁹⁻⁴², en porcentajes aproximados. Tras esta revisión, los resultados de este estudio reflejan unas tasas de inmunidad bastante pobres en general, ya que todas las tasas de respuesta obtenidas en este trabajo están por debajo de las obtenidas en la literatura consultada (hablando en términos globales). Estos estudios fueron realizados en poblaciones muy heterogéneas, en áreas geográficas con niveles socioeconómicos distintos, y en momentos diferentes tras la vacunación. En general, impresiona de que la situación inmunológica de los pacientes de dichas publicaciones fue mejor que la situación hallada en este estudio, aunque se dispone de datos heterogéneos.

Existen ciertas limitaciones tanto en este estudio como en la revisión de la literatura médica. En primer lugar, este trabajo se ha realizado de forma retrospectiva. En cuanto a este estudio, la realización (y por tanto la recogida de los datos) de serologías frente a las diferentes vacunas se ha

realizado de forma heterogénea y en momentos distintos tras la vacunación. Respecto a las revacunaciones, se encontró un grupo muy limitado ya que estas se realizan a criterio del pediatra, y se necesitaría una muestra mayor para determinar con mayor rigor la respuesta a la revacunación. En cuanto a la revisión de la literatura médica, existen escasos trabajos que detallen la seroprevalencia vacunal en pacientes con infección por VIH, y estos han sido realizados en poblaciones muy diferentes. Es posible que estudios prospectivos y de mayor tamaño muestral ayudasen a dilucidar las cuestiones que plantea nuestro estudio.

Conclusiones

En este estudio encontramos que más de la mitad de los pacientes son diagnosticados en fase de inmunosupresión profunda (categoría 3 de los CDC, E.U.A.), porcentaje que asciende aún más a lo largo su seguimiento. Probablemente en relación con un diagnóstico tardío y una mala adherencia terapéutica, las tasas de respuesta a vacunas son pobres. El buen control de la enfermedad y, por tanto, el cumplimiento terapéutico parece mejorar las tasas de respuesta a las vacunas, lo que implica mayor protección frente a enfermedades inmunoprevenibles. Se requieren estudios con un tamaño muestral mayor para estudiar la relación entre la situación inmunológica y la respuesta a las vacunas, así como la respuesta tras la revacunación.

Referencias bibliográficas

- 1.- Piñera C, Blamey R, Villena R. Immunizations in HIV/AIDS patients. *Rev Med Clínica Las Condes*. 2020; 31 (3): 317-29. doi: 10.1016/j.rmcl.2020.04.001
- 2.- Losada C, Samaha H, Scherer EM, Kazzi B, Khalil L, Ofotokun I, et al. Efficacy and durability of immune response after receipt of HPV vaccines in people living with HIV. *vaccines*. 2023; 11 (6): 1067. doi: 10.3390/vaccines11061067
- 3.- Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. Department of Health and Human Services. (citado el 26 de noviembre de 2023). Disponible en <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/pediatric-opportunistic-infection>.
- 4.- Höft MA, Burgers WA, Riou C. The immune response to SARS-CoV-2 in people with HIV. *Cell Mol Immunol*. 2024; 21 (2): 184-96. doi: 10.1038/s41423-023-01087-w.
- 5.- Hernández-Sampelayo T, Santos M, Navarro ML, González F, Saavedra J. Vacunación en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Vacunas* [Internet]. 2008; 9 (3): 121-8. (citado el 2 de septiembre de 2023). Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1576988708755808>
- 6.- Naidoo R, Eley B. Revacunación e inicio de TAR [Internet]. Sociedad Iberoamericana de Información Científica. 2011 [actualizado 2021; citado el 4 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/117769>
- 7.- Navarro Gómez ML. Infección VIH en Pediatría. *Pediatr Integral*. 2018; XXII (7): 333-41. https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2018/xxii07/04/n7-333-341_MarisaNavarro.pdf
- 8.- Weinberg GA. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) en lactantes y niños. *Manual MSD*. [Internet] 2023 [citado 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/salud-infantil/infecci%C3%B3n-por-el-virus-de-la-inmunodeficiencia-humana-vih-en-ni%C3%B1os/infecci%C3%B3n-por-el-virus-de-la-inmunodeficiencia-humana-vih-en-ni%C3%B1os-y-adolescentes>
- 9.- Valdés Rubio E, Candia P, Lattes K. Transmisión vertical de VIH y sida: realidad epidemiológica del Cono Sur. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*. 2009; 52: 511-9. doi: 10.1016/S0304-5013(09)72331-3
- 10.- Agosti JM. Pediatric vaccines in HIV-infected children. *Curr Opin HIV AIDS*. septiembre de 2007; 2 (5): 385-90. doi: 10.1097/COH.0b013e3282cf4ccd
- 11.- El VIH y los niños y adolescentes. InfoSIDA (EEUU). [Internet]. [citado 13 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/es/understanding-hiv/fact-sheets/el-vih-y-los-ninos-y-adolescentes>
- 12.- Dabis F, Lepage P, Msellati P, Van-de-Pierre P, Nsengumuremyi F, Hitimana D, et al. Vaccination de routine et infection par le VIH de l'enfant et de l'adulte. *Cahiers Santé*.

- 1994; 4: 173-82. <https://core.ac.uk/download/pdf/39857288.pdf>
- 13.- Serpe J, Schmitz V, Lepage P. Vaccins classiques et moins classiques chez l'enfant infecté par le VIH. *Rev Med Liege*. 2005; 60 (12): 923-30. PMID: 16457392
 - 14.- Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clinical Vaccine Immunol*. 2010; 17 (7): 1055-65. doi:10.1128/CVI.00131-10
 - 15.- Kalinowska-Nowak A, Bociaga-Jasik M, Garlicki A, Mach T. Efficacy of vaccination against hepatitis B in adult with HIV infection. *Przegl Epidemiol* 2007; 61: 339-47. PMID: 17956052
 - 16.- Haban H, Benchekroun S, Sadeq M, Tajounte L, Ahmed HJ, Benjouad A, et al. Seroprevalence of measles vaccine antibody response in vertically HIV-infected children, in Morocco. *BMC Infect Dis*. 2018; 18 (1): 680. doi: 10.1186/s12879-018-3590-y.
 - 17.- Manual de inmunizaciones en línea de la AEP. Comité Asesor de Vacunas [Internet]. [citado 9 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
 - 18.- Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis*. 2010; 10 (9): 630-42. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70116-X
 - 19.- Loevinsohn G, Rosman L, Moss WJ. Measles seroprevalence and vaccine responses in human immunodeficiency virus-infected adolescents and adults: a systematic review. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (5): 836-44. doi: 10.1093/cid/ciy980
 - 20.- Mellado Peña MJ, Moreno-Pérez D, Ruíz Contreras J, Hernández-Sampelayo Matos T, Navarro Gómez ML. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría para la vacunación en inmunodeprimidos. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2011; 75 (6): 413.e1-413.e22 doi: 10.1016/j.anpedi.2011.06.008
 - 21.- Chaiwarith R, Praparattanapan J, Nuket K, Kotarathitthum W, Supparatpinyo K. Seroprevalence of antibodies to measles, mumps, and rubella, and serologic responses after vaccination among human immunodeficiency virus (HIV)-1 infected adults in Northern Thailand. *BMC Infect Dis*. 2016; 16 (1): 190. doi:10.1186/s12879-016-1499-x
 - 22.- CDC. HIVinfo.niv.gov [Internet]. [citado 12 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://hivinfo.nih.gov/understanding-hiv/fact-sheets/stages-hiv-infection>
 - 23.- Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. 2005; 118 (10): 75-83. doi:10.1016/j.amjmed.2005.07.024
 - 24.- Succi RCM, Krauss MR, Harris DR, Machado DM, de Moraes-Pinto MI, Mussi-Pinhata MM, et al. Immunity after childhood vaccinations in perinatally HIV-exposed children with and without HIV infection in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2018; 37 (4): 304-9. doi:10.1097/INF.0000000000001831
 - 25.- Candevir A, Kuşcu F, Yildirim F, Kömür S, Şentürk GÇ, Inal AS, et al. Low immunity against vaccine preventable diseases in Turkish HIV cohort. *Turk J Med Sci*. 2021; 51 (5): 2311-7. doi: 10.3906/sag-2102-14
 - 26.- Bruzzese E, Pagano F, Diana A, Punzi L, Guarino A. Protection of vaccine preventable diseases in a population of HIV-infected children: a 3 years prospective study. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9 (11): 1331. doi: 10.3390/vaccines9111331
 - 27.- Sticchi L, Bruzzese B, Caligiuri P, Rappazzo E, lo Casto M, de Hoffer L, et al. Seroprevalence and vaccination coverage of vaccine-preventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11 (1): 263-9. doi: 10.4161/hv.36162
 - 28.- del Valle-Pérez R. Respuesta vacunal en niños infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en la Comunidad Autónoma de Madrid. Tesis Doctoral. Madrid. Universidad Complutense de Madrid. 2017. Disponible en: <https://docta.ucm.es/entities/publication/959feba0-4607-4cb1-9153-699966463c6b>
 - 29.- Sánchez-Pérez M, Velasco-Benítez C, López-López P. Seroprotección para hepatitis B luego de 3 dosis de vacunación en niños colombianos menores de 18 años de edad con infección por VIH. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2015; 30 (1): 60-7. doi:10.22516/25007440.23
 - 30.- Pippi F, Bracciale L, Stolzuoili L, Giaccherini R, Montomoli E, Gentile C, et al. Serological response to hepatitis B virus vaccine in HIV-infected children in Tanzania. *HIV Med*. 2008; 9 (7): 519-25. doi: 10.1111/j.1468-1293.2008.00598.x
 - 31.- Echeverría-Lecuona J, Aldamiz-Echeverría-Azuara L, Cilla-Eguiluz G, Pérez Trallero E. Respuesta a la vacunación triple vírica y tétanos en niños infectados por VIH. *An Esp Pediatr*. 1996; 44 (4): 317-20. <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/44-4-4.pdf>
 - 32.- Seth A, Deepa S, Dutta R, Chandra J. Evaluation of immune response to measles component of MMR vaccine in children with HIV infection receiving antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016; 35 (1): e8-11. doi: 10.1097/INF.0000000000000934
 - 33.- Helfand RF, Witte D, Fowlkes A, Garcia P, Yang C, Fudzulani R, et al. Evaluation of the immune response to a 2-dose measles vaccination schedule administered at 6 and 9 months of age to HIV-infected and HIV-uninfected children in Malawi. *J Infect Dis*. 2008; 198 (10): 1457-65. doi: 10.1086/592756
 - 34.- Mutsaerts EAML, Nunes MC, van Rijswijk MN, Klipstein-Grobusch K, Otjombe K, Cotton MF, et al. Measles immunity at 4.5 years of age following vaccination at 9 and 15-18 months of age among human immunodeficiency virus (HIV)-infected, HIV-exposed-uninfected, and HIV-unexposed Children. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (4): 687-96. doi: 10.1093/cid/ciy964
 - 35.- Walter EB, Katz SL, Bellini WJ. Measles immunity in HIV-infected children. *Pediatr AIDS HIV Infect*. 1994; 5 (5): 300-4. PMID: 11361371
 - 36.- Bieñkowski C, Siwak E, Kowalska JD. Measles seroprevalence and vaccine responses in HIV-positive patients. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8 (11), ofab505. doi:10.1093/ofid/ofab505
 - 37.- Siberry GK, Patel K, Bellini WJ, Karalius B, Purswani MU, Burchett SK, et al. Immunity to measles, mumps, and rubella in US children with perinatal HIV infection or perinatal HIV exposure without infection. *Clin Infect Dis*. 2015; 61 (6): 988-95. doi: 10.1093/cid/civ440
 - 38.- Araujo BC, Simakawa R, Munhoz LG, Carmo FB, de Menezes Succi RC, de Moraes-Pinto MI. Rubella antibodies in vertically and horizontally HIV-infected young adults vaccinated early in life and response to a booster dose in those with seronegative results. *Vaccine*. 2022; 40 (32): 4496-502. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.025
 - 39.- Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A, Blanchard S, Nowak B, Palumbo P, et al. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine. *J Pediatr*. 2001; 139 (2): 305-10. doi: 10.1067/mpd.2001.115972
 - 40.- Bekker V, Westerlaken HA, Scherpbier H, Alders S, Zaaier H, van Baarle D, et al. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. *AIDS [Internet]* 2006 [consultado 28 de noviembre de 2023]; 20 (18): 2321-9. Disponible en: <http://journals.lww.com/aidsonline>. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3280113f29>
 - 41.- Taweesith W, Puthanakit T, Kowitdamrong E, Bunupuradah T, Wongngam W, Phasomsap C, et al. The immunogenicity and safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30 (4): 320-4. doi: 10.1097/INF.0b013e3280113f0868
 - 42.- Purswani MU, Karalius B, Yao TJ, Schmid DS, Burchett SK, Siberry GK, et al. Prevalence and persistence of varicella antibodies in previously immunized children and youth with perinatal HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*. 2016; 62 (1): 106-14. doi: 10.1093/cid/civ734