Lima, diciembre de 2021

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 14-2021

Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2021

Dr. Víctor Javier Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Ericson Gutiérrez Ingunza
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autores

Adolfo Aramburu[1]

Revisores

Ericson Gutiérrez[1]

[1] Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Dirección General, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:
https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:
Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Diciembre de 2021. Serie Revisiones Rápidas Nº 14-2021.

TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN 11
II. OBJETIVO 12
III. MÉTODO 12
3.1 Formulación de pregunta PICO 12
3.2 Criterios de elegibilidad 13
3.3 Estrategia de búsqueda 13
3.4 Selección de evidencia y extracción de datos 14
IV. RESULTADOS 14
4.1. Características de los estudios incluidos 14
4.2. Principales hallazgos 15
4.3. Recomendaciones sobre la vacunación contra VHA en niños con VIH 17
V. CONCLUSIONES 18
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES 19
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS 19
VIII. FINANCIAMIENTO 19
IX. REFERENCIAS 20
X. ANEXOS 24
ANEXO 1. Estrategia de búsqueda 25
ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios 29
ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante lectura a texto completo 30
ANEXO 4. Características de los participantes y estudios incluidos 31
ANEXO 5. Características de las intervenciones 32
ANEXO 6. Inmunogenicidad de vacunas contra VPH en infectados/expuestos con VIH 33

MENSAJES CLAVE

- En niños y adolescentes infectados por VIH, una serie de tres dosis de vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) produjo seropositividad superior a 80% para anticuerpos contra VPH-6, 11 y 16 en todos los periodos de tiempo evaluados, que abarcan un seguimiento de hasta 18 meses posteriores a finalizar la serie. Una dosis de refuerzo a los dos años logró seropositividad cercana al 100% que se mantuvo estable, incluso en periodos de seguimiento de hasta 4-5 años.
- En relación al genotipo 18 del VPH, la inmunización con tres dosis de vacuna tetravalente contra VPH logró baja seropositividad, entre 62-72%. Una dosis de refuerzo aumentó ligeramente la seropositividad hasta un 74% a los 4-5 años.
- A pesar de la seropositividad superior al 80% para los genotipos 6, 11 y 16 del VPH, fue consistente observar concentraciones más bajas de anticuerpos en infectados con VIH, en comparación con poblaciones no infectadas.
- La probabilidad de alcanzar seropositividad o concentraciones más altas de anticuerpos para los diferentes genotipos evaluados se incrementó con una menor edad de inicio de la inmunización, supresión o carga viral de VIH más baja, y niveles más altos de CD4 y CD8.
- La inmunización contra VPH produjo eventos adversos en 49-74% de participantes, siendo más de la mitad de ellos relacionados con dolor en la zona de punción. Los principales eventos adversos sistémicos fueron dolor de cabeza y fatiga transitorios. Eventos adversos graves asociados a la inmunización fueron muy poco frecuentes y resueltos sin necesidad de interrumpir el esquema de vacunación.
- Las GPC incluidas recomiendan vacunar contra VPH a la población infantil infectada con VIH independiente del sexo, excepto por OMS que recomienda inmunizar solo a niñas, aunque su recomendación no es explícita para población con VIH. La edad de inicio mayormente suele ser a los 9 años con un esquema de tres dosis.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES.

Las personas infectadas con VIH tienen mayor prevalencia y persistencia de infección por VPH, lo cual produce mayor riesgo de desarrollar enfermedades relacionadas con el VPH, incluyendo cáncer, y adquirir una enfermedad de progresión más rápida. Debido a ello, los programas de inmunización contra VPH son una prioridad de salud pública y una estrategia particularmente importante en la población infantil infectada o expuesta al VIH.

OBJETIVO

Describir la evidencia sobre la eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) en niños expuestos e infectados con VIH.

MÉTODO

Búsqueda electrónica de estudios publicados en español o inglés en PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS hasta el 11 de diciembre de 2021. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en PubMed y repositorios de organismos elaboradores de Guías de Práctica Clínica. La selección de estudios fue desarrollada por un solo revisor.

RESULTADOS

Inmunogenicidad contra *VPH-6*

El porcentaje de infectados y expuestos pero no infectados con VIH que alcanzó seropositividad fue 84.4% y 92.3% tras una dosis y 82.2% y 100% tras la tercera dosis. En infectados con VIH, la seropositividad después de completar tres dosis varió entre 96.6-100% al primer mes, y 88.5% a los 18 meses. Una cuarta dosis dos años después produjo seropositividad en el 97% a los 2 años, 99% a los 3.5 años y 95% a los 5 años.

Inmunogenicidad contra *VPH-11*

El porcentaje de infectados y expuestos pero no infectados con VIH que alcanzó seropositividad fue 83.1% y 94.5% tras una dosis, y 84.4% y 100% tras la tercera dosis. En infectados con VIH, la seropositividad después de tres dosis varió entre 97.2-100% al primer mes y 84.6% a los 18 meses. Una cuarta dosis produjo seropositividad de 97%, 99% y 98% después de 2, 3.5 y 4-5 años.

Inmunogenicidad contra *VPH-16*

El porcentaje de infectados y expuestos pero no infectados con VIH que alcanzó seropositividad fue 87.7% y 98.9% tras una dosis y 92.2% y 100% tras la tercera dosis. En infectados con VIH, la seropositividad luego de tres dosis varió entre 98.3-100% al primer mes y 100% a los 18 meses. Una cuarta dosis produjo seropositividad de 99% a los 2 a 3.5 años, y de 98% entre los 4 a 5 años.

Inmunogenicidad contra *VPH-18*

La seropositividad en infectados y expuestos pero no infectados con VIH fue 62.3% y 86.8% tras una dosis, y 61.1% y 81.8% tras la tercera dosis. En infectados con VIH, la seropositividad después de tres dosis fue 72.5% a los 6 meses y 72% a los 18 meses. Una cuarta dosis produjo seropositividad en 81% de infectados a los 2 años, 77% a los 3.5 años, y 74% entre los 4 a 5 años.

Eventos adversos asociados a la vacunación

Los eventos adversos (EA) fueron reportados en dos estudios y alcanzaron a 49-74.4% de infectados con VIH. Entre un 45.7-64% de los EA correspondieron a molestias en el sitio de inyección. Los EA sistémicos fueron principalmente fatiga y dolor de cabeza (11.4%). En un estudio se reportaron dos EA graves relacionados con la vacunación: nefritis y elevación de alanina aminostransferasa, resueltos sin necesidad de interrumpir el esquema de vacunación.

Recomendaciones sobre la vacunación contra VHA en niños con VIH

Todas las GPC recomiendan inmunizar contra VPH. Las GPC de Ecuador, AEPCC, CDC y Colombia recomiendan inmunizar infectados con VIH independientemente de su sexo, mientras que OMS recomienda inmunizar solo a niñas, aunque su recomendación no es explícita para población con VIH. Ecuador y CDC recomiendan aplicar tres dosis y OMS recomienda aplicar dos dosis. En todas las GPC, la edad de inicio recomendada es a los 9 años, aunque Colombia hace la distinción de iniciar a los 11 años en varones. Ecuador, AEPCC y CDC recomiendan inmunizar contra VPH hasta los 26 años.

CONCLUSIONES

- En niños y adolescentes infectados con VIH, una serie de tres dosis de vacuna contra VPH produjo seropositividad superior a 80% para anticuerpos contra VPH-6, 11 y 16 en todos los periodos de tiempo evaluados, que abarcan un seguimiento de hasta 18 meses posteriores a finalizar la serie. Una dosis de refuerzo a los dos años logró seropositividad cercana al 100% que se mantuvo estable, incluso en periodos de seguimiento de hasta 4-5 años.

- En relación al genotipo 18 del VPH, la inmunización con tres dosis de vacuna tetravalente contra VPH logró baja seropositividad, entre 62-72%. Una dosis de refuerzo aumentó ligeramente la seropositividad hasta un 74% a los 4-5 años.
- A pesar de la seropositividad superior al 80% para los genotipos 6, 11 y 16 del VPH, fue consistente observar concentraciones más bajas de anticuerpos en infectados con VIH, en comparación con poblaciones no infectadas.
- La probabilidad de alcanzar seropositividad o concentraciones más altas de anticuerpos para los diferentes genotipos evaluados se incrementó con una menor edad de inicio de la inmunización, supresión o carga viral de VIH más baja, y niveles más altos de CD4 y CD8.
- La inmunización contra VPH produjo eventos adversos en 49-74% de participantes, siendo más de la mitad de ellos relacionados con dolor en la zona de punción. Los principales eventos adversos sistémicos fueron dolor de cabeza y fatiga transitorios. Eventos adversos graves asociados a la inmunización fueron muy poco frecuentes y resueltos sin necesidad de interrumpir el esquema de vacunación.
- Las GPC incluidas recomiendan vacunar contra VPH a la población infantil infectada con VIH independiente del sexo, excepto por OMS que recomienda inmunizar solo a niñas, aunque su recomendación no es explícita para población con VIH. La edad de inicio mayormente suele ser a los 9 años con un esquema de tres dosis.

PALABRAS CLAVE: Niño, Preescolar, Adolescente, Infecciones por VIH, Vacunas contra Papillomavirus.

I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) continúa siendo un grave problema de salud pública, y una amenaza para la salud de los niños y adolescentes (1,2). El riesgo de transmisión durante el parto cuando la madre está infectada con el virus, situaciones de abuso sexual, y acceso y uso limitado a servicios de salud sexual los convierten en una población física y socialmente vulnerable a la infección (2).

Se estima que 1.3 millones de mujeres con VIH quedan embarazadas cada año, cifra que se mantiene estable desde 1999 (3). Sin embargo, la incidencia de VIH en la población pediátrica se ha reducido considerablemente entre el 2000 y el 2018, mostrando una reducción de más de 60% en el número anual de nuevas infecciones en niños entre 0-14 años (3). Esto se explica fundamentalmente debido al éxito en los programas de prevención de la transmisión vertical del VIH de madre a hijo, tanto en países desarrollados, como en vías de desarrollo (3,4). Debido a ello, en la actualidad, la mayoría de niños nacidos de madres con VIH no están infectados, sino que constituyen una población que recibe la denominación de niños expuestos al VIH pero no infectados (HEU, por sus siglas en inglés) (3–5).

El curso natural de la enfermedad en niños infectados con VIH muestra una enfermedad de rápida progresión y con cargas virales más elevadas que en los adultos, y con mayor frecuencia de infecciones bacterianas invasivas recurrentes e infecciones oportunistas más agresivas (6). Del mismo modo, los niños expuestos al VIH pero no infectados muestran mayor frecuencia y severidad de infecciones que sus pares no expuestos, especialmente durante los dos primeros años de vida (4,5). Por tanto, la inmunización de los niños infectados o expuestos al VIH representa una estrategia fundamental para reducir la carga de morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación, cuyo riesgo es marcadamente elevado en esta población debido al compromiso del sistema inmune (7).

Sin embargo, los niños infectados y expuestos al VIH pero no infectados, presentan una respuesta a las vacunas menor que los niños no infectados, con una menor cantidad de niños que logran una inmunidad protectora, y aquellos que lo hacen pueden experimentar una disminución mayor y más rápida de la inmunidad (8). En adición a ello, los niños nacidos de mujeres infectadas por VIH tienen entre una probabilidad entre 30 y 70% más alta de estar inmunizados de forma incompleta (7).

Los factores asociados a la menor respuesta a las vacunas en niños infectados o expuestos al VIH podrían involucrar diferentes mecanismos, incluyendo un recuento bajo de CD4 que puede afectar los mecanismos que conducen a la inducción y el mantenimiento de la memoria inmunológica de los

antígenos de las vacunas, una menor transferencia de IgG a través de la placenta de madres con infección por VIH, la exposición a antiretrovirales, una menor duración de la lactancia materna, mayor exposición a infecciones maternas como citomegalovirus, exposición a coinfecciones y un estado nutricional deficiente (5,9).

Por otro lado, los niños infectados por VIH tienen mayor riesgo de cáncer debido a un sistema inmunológico comprometido y una mayor susceptibilidad a virus oncogénicos (10). El virus del papiloma humano (VPH) es un virus que infecta las células epiteliales basales, siendo la mayoría de estas infecciones eliminadas por el sistema inmunológico. Sin embargo, infecciones persistentes con subtipos oncogénicos pueden causar cáncer de cuello uterino, vulva, orofaringe, pene y ano (11). Se han descrito más de 200 tipos diferentes de VPH, siendo el VPH-16 y VPH-18 responsables de la mayor parte de lesiones neoplásicas (11,12).

Las personas infectadas con VIH tienen mayor prevalencia y persistencia de infección por VPH, lo cual conlleva a un mayor riesgo de desarrollar cáncer y otras enfermedades relacionadas con el VPH y a una progresión más rápida de la enfermedad (11,13). Esta es la razón por la que los programas de vacunación universal de niñas y adolescentes contra VPH son una prioridad de salud pública (14) y una estrategia particularmente importante en la población infantil infectada o expuesta al VIH (11).

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible en relación a la eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

III. MÉTODO

3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en niños expuestos e infectados por VIH?

Tabla 1. Pregunta PICO

Población	Niños infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o expuestos al VIH pero no infectados (HEU)
Exposición	Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH)
Comparación	No aplica
Desenlaces	• Inmunogenicidad • Eventos adversos • Recomendaciones de uso

3.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: ensayos clínicos o estudios observacionales que evalúen la inmunogenicididad y eventos adversos de la inmunización con la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH).
- Estudios que incluyan menores de 18 años infectados con VIH, o expuestos pero no infectados.

Criterios de exclusión

- Estudios que incluyan niños y adultos, pero no presenten resultados del subgrupo de menores de edad.
- Estudios que incluyan niños y adultos, cuya media o mediana de edad sea mayor de 18 años, o el porcentaje de menores de edad sea inferior al 50%.
- Artículos de revisión, editoriales, cartas al editor o resúmenes de congresos.
- Estudios *in vitro* o en modelos animales.

3.3 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de estudios en idioma español o inglés en PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS hasta el 11 de diciembre de 2021. En PubMed, se empleó el filtro para identificar estudios en población pediátrica propuesto por Leclercq *et al* (15). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en PubMed y repositorios de elaboradores de Guías de Práctica Clínica para recuperar información sobre recomendaciones de uso de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) en

niños con VIH. Las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información se muestran en el **Anexo 1**.

3.4 Selección de evidencia y extracción de datos

Las referencias identificadas en cada fuente de información fueron importadas a Zotero donde se removieron los registros duplicados. La selección de estudios fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La información relevante de cada estudio seleccionado, incluyendo el nombre del primer autor, año y lugar de realización, características de la población y resumen de los principales hallazgos fue exportada a una matriz previamente diseñada en Microsoft Excel.

IV. RESULTADOS

Se identificó un total de 1947 registros potencialmente relevantes en las fuentes de información. Tras la remoción de duplicados, y la lectura de títulos y resúmenes fueron preseleccionadas 32 referencias para lectura a texto completo. Finalmente, se incluyeron cinco estudios para la evaluación de la eficacia y seguridad (16–20) y cinco documentos (21–25) para la evaluación de las recomendaciones de uso (**Anexos 2 y 3**).

4.1. Características de los estudios incluidos

Los estudios fueron desarrollados en Estados Unidos (16,19,20), Canadá (17) y Kenia (18), y publicados entre el 2010 y 2019. Un estudio evaluó infectados con VIH y expuestos pero no infectados (16). Dos estudios compararon la respuesta a la inmunización en niñas infectadas y no infectadas con VIH (17), y entre la administración de la vacuna contra VPH y placebo (20). Un estudio fue desarrollado exclusivamente en mujeres (17), mientras que en otros tres estudios se enrolaron participantes de ambos sexos con un porcentaje de varones entre 43-45% (16,18–20). Dos publicaciones informaron resultados correspondientes a un mismo estudio con dos periodos distintos de evaluación de desenlaces (19,20). Tres estudios fueron financiados por fondos gubernamentales (16,17,19,20) y un estudio fue financiado por el laboratorio fabricante de las vacunas contra VPH (18). En dos estudios, sus autores declararon conflictos de interés financieros (16,18), mientras que en un estudio los autores declararon no tener conflictos de interés (17). El detalle de las características de los participantes y estudios incluidos se describe en el **Anexo 4**.

En relación a las intervenciones, todos los estudios emplearon la vacuna tetravalente Gardasil® (Merck Sharp & Dohme Corp, New Jersey, USA) que confiere protección contra los genotipos 6, 11, 16, 18 de VPH. Todos los estudios emplearon esquemas de tres dosis; en dos de ellos, las vacunas fueron administradas a los 0, 2 y 6 meses (17,18), mientras que en un estudio se administraron a los 0, 8 y 24 meses (20). Adicionalmente, un estudio evalúo la eficacia y seguridad de una cuarta dosis aplicada dos años después de la tercera dosis (19). Las características de las intervenciones se detallan en el **Anexo 5**.

En relación a las Guías de Práctica Clínica (GPC), fueron desarrolladas por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSP) (21), la Organización Mundial de la Salud (OMS) (22), la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) (23), el Advisory Committee on Immunization Practices del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (24), y el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MSPS) (25). El periodo de publicación de las GPC comprendió desde el 2014 hasta el 2019.

4.2. Principales hallazgos

4.2.1. Inmunogenicidad

Los resultados detallados para los diferentes genotipos de VPH se muestran en el **Anexo 6**.

VPH-6

El porcentaje de participantes infectados y expuestos pero no infectados que alcanzó seropositividad fue 84.4% y 92.3% tras una dosis, 82.4% y 100% tras la segunda dosis y 82.2% y 100% tras la tercera dosis (16). En infectados con VIH, la seropositividad después de completar la inmunización con tres dosis varió entre 96.6-100% al primer mes (17,18,20), 93.4% a los 6 meses (18) y 88.5% a los 18 meses (17). Un estudio aplicó una cuarta dosis de inmunización dos años después de la tercera dosis a un subgrupo de infectados con VIH. Tras la aplicación de esta dosis de refuerzo, la seropositividad alcanzó 97% a los 2 años, 99% a los 3.5 años y 95% a los 5 años, siendo mayor a la de niños con solo 3 dosis a los 3.5 y 4-5 años ($p<0.001$ y <0.01) (19).

VPH-11

El porcentaje de participantes infectados y expuestos pero no infectados que alcanzó seropositividad fue 83.1% y 94.5% (p<0.01) tras una dosis, 88.2% y 100% tras la segunda dosis y 84.4% y 100% tras la tercera dosis (16). En infectados con VIH, la seropositividad después de completar tres dosis de inmunización varió entre 97.2-100% al primer mes (17,18,20), 90.4% a los 6 meses (18) y 84.6% a los 18 meses (17). Una cuarta dosis de vacuna contra VPH a un subgrupo de infectados produjo seropositividad de 97%, 99% y 98% después de 2, 3.5 y 4-5 años, con una concentración de anticuerpos superior en todos los puntos de tiempo a los obtenidos por el grupo de infectados con VIH inmunizados con tres dosis (19).

VPH-16

El porcentaje de participantes infectados y expuestos pero no infectados que alcanzó seropositividad fue 87.7% y 98.9% (p<0.01) tras una dosis, 91.2% y 100% tras la segunda dosis, y 92.2% y 100% tras la tercera dosis (16). En infectados con VIH, la seropositividad después de completar tres dosis de inmunización varió entre 98.3-100% al primer mes (17,18,20), 97.8% a los 6 meses (18) y 100% a los 18 meses (17). La aplicación de una cuarta dosis de vacuna contra VPH a un subgrupo de infectados produjo una seropositividad de 99%, después de 2 a 3.5 años, y de 98% entre los 4 a 5 años (19).

VPH-18

La seropositividad en infectados y expuestos pero no infectados fue de 62.3% y 86.8% (p<0.001) tras una dosis, 61.8% y 92.3% tras la segunda dosis, y 61.1% y 81.8% tras la tercera dosis (16). En infectados con VIH, la seropositividad después de completar tres dosis de inmunización fue de 72.5% a los 6 meses (18) y 72% a los 18 meses (17). La aplicación de una cuarta dosis de vacuna contra VPH produjo seropositividad en 81% de infectados a los 2 años, 77% a los 3.5 años, y 74% entre los 4 a 5 años (19).

Predictores de respuesta

Para los diferentes genotipos de VPH, se observó un mayor porcentaje de seropositividad o concentración más alta de anticuerpos en personas de menor edad (16), con supresión virológica (17) o carga viral de VIH más baja (16,18,19), con un porcentaje o recuento de CD4 más alto (16,18) y un porcentaje de CD8 más alto (19,20).

4.2.2. Eventos adversos asociados a la vacunación

Solo dos estudios presentaron los eventos adversos durante el periodo de inmunización contra VPH. El estudio de Mugo *et al.* (18), en participantes de ambos sexos infectados con VIH, reportó eventos adversos en el 74.4% de participantes. Un 64% de eventos adversos estuvo relacionado con el lugar de inyección siendo todos de grado 1 o 2 con una duración promedio de 1 día, mientras que el 21% de eventos adversos fueron sistémicos. La mayor parte de eventos adversos ocurrió dentro de las 24 horas posteriores a la inmunización. Se reportaron dos eventos adversos graves relacionados con la vacunación: nefritis y elevación de alanina aminostransferasa, los cuales fueron resueltos sin necesidad de interrumpir el esquema de vacunación.

El estudio de Brophy *et al.* (17) reportó eventos adversos en un 49% de los participantes infectados con VIH. La mayoría de eventos adversos fueron reacciones locales en el sitio de inyección en 45.7% de participantes. Los eventos adversos sistémicos más frecuentes fueron fatiga y dolor de cabeza, ambos presentes en 11.4% de los participantes. No se reportaron eventos adversos graves atribuibles a la inmunización. Todos los eventos adversos fueron transitorios y resueltos sin consecuencias.

4.3. Recomendaciones sobre la vacunación contra VHA en niños con VIH

Ministerio de Salud Pública, 2019 (Ecuador) (21)**:** el esquema de vacunación para expuestos perinatales y niños con diagnóstico de VIH, recomienda la inmunización contra VPH de hombres y mujeres infectados con VIH, con tres dosis entre los 9 y 26 años.

World Health Organization, 2017 (22)**:** el documento de posición de la OMS no indica una recomendación especial para personas infectadas con VIH, considerándola como una prioridad de investigación establecer el impacto de la vacunación contra VPH en esta población. En la población general, considera que el grupo objetivo primario deben ser las niñas de entre 9-14 antes de iniciar su vida sexual. Asegurar un 80% de protección a esta población reduce el riesgo de infección por VPH en varones. Asimismo, indica que las vacunas bivalentes, tetravalentes y nonavalentes son comparables en eficacia. Respecto al esquema de vacunación recomienda dos dosis adecuadamente espaciadas.

Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, 2016 (23)**:** en pacientes infectados por VIH, con independencia del sexo, se recomienda la vacunación frente a VPH hasta los 26 años (Calidad de la evidencia: moderada, recomendación: fuerte a favor). Dada la alta carga de enfermedad relacionada con las verrugas genitales se debe considerar el beneficio añadido de las vacunas tetravalente o nonavalente.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2016 (Estados Unidos) (24)**:** en personas afectadas con inmunodeficiencias secundarias como VIH, se recomienda la inmunización con tres dosis de vacuna contra VPH en hombres y mujeres de 9-26 años, administradas a los 0, 1-2 y 6 meses.

Ministerio de Salud y Protección Social, 2014 (Colombia) (25)**:** la GPC para la atención de la infección por VIH en menores de 13 años recomienda la inmunización contra VPH en niñas mayores de 9 años y niños mayores de 11 años con el mismo esquema que los niños inmunocompetentes.

V. CONCLUSIONES

- En niños y adolescentes infectados con VIH, una serie de tres dosis de vacuna contra VPH produjo seropositividad superior a 80% para anticuerpos contra VPH-6, 11 y 16 en todos los periodos de tiempo evaluados, que abarcan un seguimiento de hasta 18 meses posteriores a finalizar la serie. Una dosis de refuerzo a los dos años logró seropositividad cercana al 100% que se mantuvo estable, incluso en periodos de seguimiento de hasta 4-5 años.
- En relación al genotipo 18 del VPH, la inmunización con tres dosis de vacuna tetravalente contra VPH logró baja seropositividad, entre 62-72%. Una dosis de refuerzo aumentó ligeramente la seropositividad hasta un 74% a los 4-5 años.
- A pesar de la seropositividad superior al 80% para los genotipos 6, 11 y 16 del VPH, fue consistente observar concentraciones más bajas de anticuerpos en infectados con VIH, en comparación con poblaciones no infectadas.
- La probabilidad de alcanzar seropositividad o concentraciones más altas de anticuerpos para los diferentes genotipos evaluados se incrementó con una menor edad de inicio de la inmunización, supresión o carga viral de VIH más baja, y niveles más altos de CD4 y CD8.
- La inmunización contra VPH produjo eventos adversos en 49-74% de participantes, siendo más de la mitad de ellos relacionados con dolor en la zona de punción. Los principales eventos adversos sistémicos fueron dolor de cabeza y fatiga transitorios. Eventos adversos graves asociados a la inmunización fueron muy poco frecuentes y resueltos sin necesidad de interrumpir el esquema de vacunación.
- Las GPC incluidas recomiendan vacunar contra VPH a la población infantil infectada con VIH independiente del sexo, excepto por OMS que recomienda inmunizar solo a niñas, aunque su recomendación no es explícita para población con VIH. La edad de inicio mayormente suele ser a los 9 años con un esquema de tres dosis.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

AA formuló la estrategia de búsqueda, realizó la lectura crítica de artículos y redactó la versión preliminar del documento. NR y EG supervisaron cada etapa del desarrollo. La versión final fue revisada y aprobada por todos los autores.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Brown LK, Lourie KJ, Pao M. Children and adolescents living with HIV and AIDS: a review. J Child Psychol Psychiatry. 2000;41(1):81–96.

2. Noreña-Herrera C, Rojas CA, Cruz-Jiménez L. HIV prevalence in children and youth living on the street and subject to commercial sexual exploitation: a systematic review. Cad Saude Publica. 2016;32(10):e00134315.

3. Slogrove AL, Powis KM, Johnson LF, Stover J, Mahy M. Estimates of the global population of children who are HIV-exposed and uninfected, 2000-18: a modelling study. Lancet Glob Health. 2020;8(1):e67–75.

4. Abu-Raya B, Kollmann TR, Marchant A, MacGillivray DM. The Immune System of HIV-Exposed Uninfected Infants. Front Immunol. 2016;7:383.

5. Falconer O, Newell M-L, Jones CE. The Effect of Human Immunodeficiency Virus and Cytomegalovirus Infection on Infant Responses to Vaccines: A Review. Front Immunol. 2018;9:328.

6. Saloojee H, Violari A. Regular review: HIV infection in children. BMJ. 2001;323(7314):670–4.

7. Shen R, Wang A-L, Pan X-P, Qiao Y-P, Wang Q, Wang X-Y, et al. Levels of vaccination coverage among HIV-exposed children in China: a retrospective study. Infect Dis Poverty. 2021;10(1):18.

8. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? Lancet Infect Dis. 2010;10(9):630–42.

9. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. Am J Med. octubre de 2005;118 Suppl 10A:75S-83S.

10. Singh E, Naidu G, Davies M-A, Bohlius J. HIV-associated malignancies in children. Curr Opin HIV AIDS. enero de 2017;12(1):77–83.

11. D'Andrea F, Ceccarelli M, Rullo E, Facciola A, Marino A, Cacopardo B, et al. Vaccines against HPV in people living with HIV: a review. WORLD CANCER Res J. 2019;6:e1348.

12. Pešut E, Đukić A, Lulić L, Skelin J, Šimić I, Milutin Gašperov N, et al. Human Papillomaviruses-Associated Cancers: An Update of Current Knowledge. Viruses. 2021;13(11):2234.

13. Dreyer G. Clinical implications of the interaction between HPV and HIV infections. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;47:95–106.

14. Bonanni P, Bechini A, Donato R, Capei R, Sacco C, Levi M, et al. Human papilloma virus vaccination: impact and recommendations across the world. Ther Adv Vaccines. 2015;3(1):3–12.

15. Leclercq E, Leeflang MMG, van Dalen EC, Kremer LCM. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. J Pediatr. 2013;162(3):629-634.e2.

16. Moscicki A-B, Karalius B, Tassiopoulos K, Yao T-J, Jacobson DL, Patel K, et al. Human Papillomavirus Antibody Levels and Quadrivalent Vaccine Clinical Effectiveness in Perinatally Human Immunodeficiency Virus-infected and Exposed, Uninfected Youth. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. el 13 de septiembre de 2019;69(7):1183–91.

17. Brophy J, Bitnun A, Alimenti A, Lapointe N, Samson L, Read S, et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls Living With HIV. Pediatr Infect Dis J. 2018;37(6):595–7.

18. Mugo NR, Eckert L, Magaret AS, Cheng A, Mwaniki L, Ngure K, et al. Quadrivalent HPV vaccine in HIV-1-infected early adolescent girls and boys in Kenya: Month 7 and 12 post vaccine immunogenicity and correlation with immune status. Vaccine. el 12 de noviembre de 2018;36(46):7025–32.

19. Levin MJ, Huang S, Moscicki A-B, Song L-Y, Read JS, Meyer WA, et al. Four-year persistence of type-specific immunity after quadrivalent human papillomavirus vaccination in HIV-infected children: Effect of a fourth dose of vaccine. Vaccine. el 23 de marzo de 2017;35(13):1712–20.

20. Levin MJ, Moscicki A-B, Song L-Y, Fenton T, Meyer WA 3rd, Read JS, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in HIV-infected children 7 to 12 years old. J Acquir Immune Defic Syndr 1999. octubre de 2010;55(2):197–204.

21. Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños, adolescentes y adultos. Guía de Práctica Clínica. Quito, Ecuador: MSP; 2019.

22. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. Geneva, Switzerland: WHO; 2017.

23. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Vacunación selectiva frente al virus del papiloma humano en poblaciones de riesgo elevado. Barcelona, España: AEPCC; 2016.

24. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-Dose Schedule for Human Papillomavirus Vaccination - Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(49):1405–8.

25. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Fondo de Poblaciones de las Naciones Unidas. Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad. Bogotá, Colombia: MSPS/UNFPA; 2014.

26. Sricharoenchai S, Kerr SJ, Gatechompol S, Hansudewechakul R, Dang HLD, Tran DNH, et al. Prevalence of High-risk Nonavalent Vaccine-type Human Papillomavirus Infection Among Unvaccinated, Sexually Active Asian Female Adolescents With and Without Perinatally Acquired HIV Infection. Pediatr Infect Dis J. 2020;39(7):615–9.

27. McClymont E, Lee M, Raboud J, Coutlée F, Walmsley S, Lipsky N, et al. Prevalent and persistent oncogenic HPV types in a cohort of women living with HIV prior to HPV vaccination. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 2020;150(1):108–15.

28. Folschweiller N, Teixeira J, Joshi S, Goldani LZ, Supparatpinyo K, Basu P, et al. Immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 and HPV-6/11/16/18 human papillomavirus

vaccines in asymptomatic young women living with HIV aged 15-25 years: A phase IV randomized comparative study. EClinicalMedicine. 2020;23:100353.

29. McClymont E, Ogilvie G, Albert A, Johnston A, Raboud J, Walmsley S, et al. Impact of quadrivalent HPV vaccine dose spacing on immunologic response in women living with HIV. Vaccine. 2020;38(15):3073–8.

30. Mavundza EJ, Wiyeh AB, Mahasha PW, Halle-Ekane G, Wiysonge CS. A systematic review of immunogenicity, clinical efficacy and safety of human papillomavirus vaccines in people living with the human immunodeficiency virus. Hum Vaccines Immunother. 2020;16(2):426–35.

31. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(11).

32. McClymont E, Lee M, Raboud J, Coutlée F, Walmsley S, Lipsky N, et al. The Efficacy of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Girls and Women Living With Human Immunodeficiency Virus. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2019;68(5):788–94.

33. Konopnicki D, Gilles C, Manigart Y, Barlow P, Reschner A, Necsoi C, et al. Prospective longitudinal study on immunogenicity and safety of vaccination against human papillomavirus (HPV) with the 9valent vaccine in HIV-positive women, the Papillon study: preliminary results on tolerance and safety. HIV Med. 2019;20:178-.

34. Cespedes MS, Kang M, Kojic EM, Umbleja T, Godfrey C, Webster-Cyriaque JY, et al. Anogenital human papillomavirus virus DNA and sustained response to the quadrivalent HPV vaccine in women living with HIV-1. Papillomavirus Res Amst Neth. 2018;6:15–21.

35. Sudenga S, Torres B, Botha M, Zeier M, Abrahamsen M, Glashoff R, et al. HPV serostatus pre- and post-vaccination in a randomized phase II preparedness trial among young Western Cape, South African women: the evri trial. Papillomavirus Res. 2017;3:50-56.

36. Fontes A, Andreoli MA, Villa LL, Assone T, Gaester K, Fonseca LAM, et al. High specific immune response to a bivalent anti-HPV vaccine in HIV-1-infected men in São Paulo, Brazil. Papillomavirus Res Amst Neth. 2016;2:17–20.

37. Money DM, Moses E, Blitz S, Vandriel SM, Lipsky N, Walmsley SL, et al. HIV viral suppression results in higher antibody responses in HIV-positive women vaccinated with the quadrivalent human papillomavirus vaccine. Vaccine. el 14 de septiembre de 2016;34(40):4799–806.

38. Faust H, Toft L, Sehr P, Müller M, Bonde J, Forslund O, et al. Human Papillomavirus neutralizing and cross-reactive antibodies induced in HIV-positive subjects after vaccination with quadrivalent and bivalent HPV vaccines. Vaccine. 2016;34(13):1559–65.

39. Kumakech E, Berggren V, Wabinga H, Lillsunde-Larsson G, Helenius G, Kaliff M, et al. Significantly Reduced Genoprevalence of Vaccine-Type HPV-16/18 Infections among Vaccinated Compared to Non-Vaccinated Young Women 5.5 Years after a Bivalent HPV-16/18 Vaccine (Cervarix®) Pilot Project in Uganda. PloS One. 2016;11(8):e0160099.

40. Rainone V, Giacomet V, Penagini F, Fabiano V, Calascibetta F, Mameli C, et al. Human papilloma virus vaccination induces strong human papilloma virus specific cell-mediated immune responses in HIV-infected adolescents and young adults. AIDS Lond Engl. 2015;29(6):739–43.

41. Giacomet V, Penagini F, Trabattoni D, Viganò A, Rainone V, Bernazzani G, et al. Safety and immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-infected and HIV-negative adolescents and young adults. Vaccine. 2014;32(43):5657–61.

42. Kojic EM, Kang M, Cespedes MS, Umbleja T, Godfrey C, Allen RT, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in HIV-1-infected women. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2014;59(1):127–35.

43. Toft L, Storgaard M, Müller M, Sehr P, Bonde J, Tolstrup M, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus vaccines in HIV-infected adults: a randomized, double-blind clinical trial. J Infect Dis. 2014;209(8):1165–73.

44. Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, Rudy B, Gonin R, Liu N, et al. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2013;57(5):735–44.

X. ANEXOS

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

PubMed

N°	Búsquedas	Resultados
#1	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*	6044065
#2	allchild[Filter]	3774997
#3	#1 OR #2	6044065
#4	Papillomavirus Vaccines [mh]	9036
#5	(papillomavirus AND (vaccin* [tiab] OR inmuni* [tiab] OR seropr* [tiab])) OR HPV [tiab]	49040
#6	#4 OR #5	49506
#7	HIV [mh]	103646
#8	HIV Infections [mh]	299394
#9	Acquired Immunodeficiency Syndrome [mh]	77169
#10	HIV [tiab] OR AIDS* [tiab] OR HIV/AIDS [tiab]	413284
#11	"Human immunodeficiency virus" [tiab]	92547
#12	"acquired immunodeficiency syndrome" [tiab]	20203
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	471427
#14	#3 AND #6 AND #13	1624
#15	english [lang] OR spanish [lang]	28993780
#16	#14 AND #15	1563

Fecha de última búsqueda: 11 de diciembre de 2021

The Cochrane Library

N°	Búsquedas	Resultados
#1	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child* OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school* OR prematur* OR preterm*	430758
#2	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	713
#3	#1 OR #2	430759
#4	MeSH descriptor: [Papillomavirus Vaccines] explode all trees	385
#5	((papillomavirus AND (vaccin* OR inmuni* OR seropr*)) OR HPV:ti,ab,kw	3288
#6	#4 OR #5	3288
#7	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3221
#8	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	13285
#9	MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees	2013
#10	(HIV OR AIDS*):ti,ab,kw	33511
#11	("Human immunodeficiency virus"):ti,ab,kw	12720
#12	("acquired immunodeficiency syndrome"):ti,ab,kw	2344
#13	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	34438
#14	#3 AND #6 AND #13	78

Fecha de última búsqueda: 11 de diciembre de 2021

Web of Science

N°	Búsquedas	Resultados
#1	((AB=(Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child* OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school* OR prematur* OR preterm*)) AND AB=((papillomavirus AND (vaccin* OR inmuni* OR seropr*)) OR HPV)) AND AB=("Human immunodeficiency virus" OR "acquired immunodeficiency syndrome" OR HIV OR AIDS* OR HIV/AIDS)	255

Fecha de última búsqueda: 11 de diciembre de 2021

LILACS

N°	Consulta	Ítems
1	Infan$ OR newborn OR new-born$ OR perinat$ OR neonat$ OR baby OR baby$ OR babies OR toddler$ OR minors OR minors$ OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl$ OR kid OR kids OR child OR child$ OR children$ OR schoolchild$ OR schoolchild OR school child$ OR adolescen$ OR juvenil$ OR youth$ OR teen$ OR underage OR pubescen$ OR pediatric$ OR paediatric$ OR peadiatric$ OR school$ OR prematur$ OR preterm$ [Palabras del resumen] and (papillomavirus AND (vaccin$ OR inmuni$ OR seropr$)) OR HPV [Palabras del resumen] and "Human immunodeficiency virus" OR "acquired immunodeficiency syndrome" OR HIV OR AIDS$ OR HIV/AIDS [Palabras del título]	5

Fecha de última búsqueda: 11 de diciembre de 2021

Guías de Práctica Clínica

Búsqueda en organismos elaboradores y/o recopiladores de GPC

Repositorio	Término de búsqueda	Resultado	Incluido	Motivo de exclusión
The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Reino Unido	HIV, VPH, papillomavirus	1	0	No aborda aspectos de inmunización
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	HIV, VPH, papillomavirus	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	VIH, VPH, papilomavirus	0	0	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	VIH, vacuna	2	0	GPC en adultos (1), no contiene recomendaciones sobre inmunización (1)
Ministerio de Salud Pública, Ecuador	VIH, vacuna	1	1	
Ministerio de Salud y Protección Social, Colombia	VIH, vacuna	1	1	
Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Perú	VIH, vacuna	0	0	
Ministerio de Salud, Perú	VIH, vacuna	0	0	
World Health Organization (WHO)	HIV, VPH, papillomavirus	1	1	

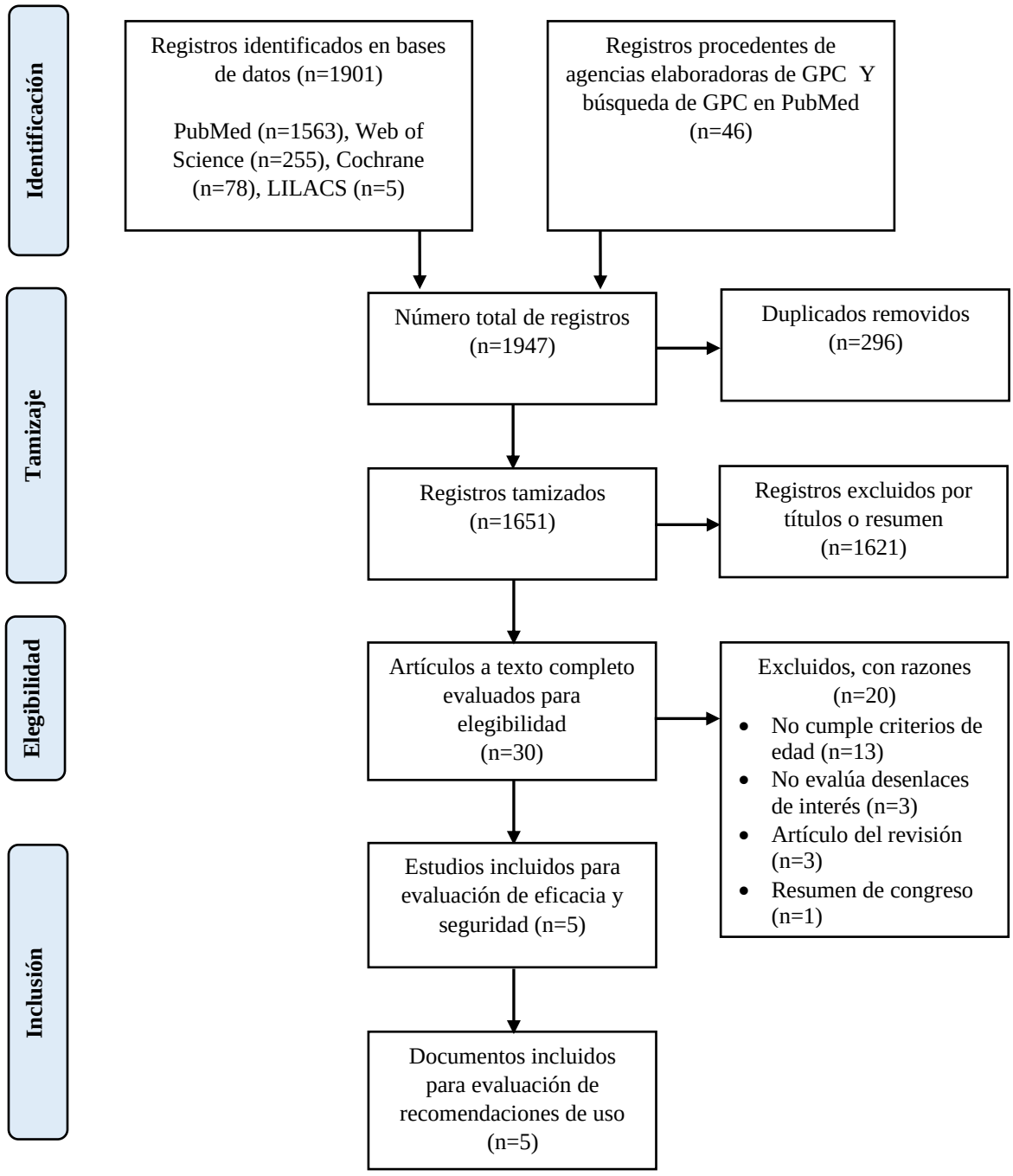
Fecha de última búsqueda: 11 de diciembre de 2021

PubMed

N°	Búsquedas	Resultados
#1	"Guideline"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Consensus"[mh] OR "consensus development conference, nih"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "consensuses"[ti] OR "Consensus"[ti] OR "position statement"[ti] OR "position statements"[ti] OR "practice parameter"[ti] OR "practice parameters"[ti] OR "appropriate use criteria"[ti] OR "appropriateness criteria"[ti] OR "guidance statement"[ti] OR "guidance statements"[ti] OR "Guideline"[ti] OR "guidelines"[ti]	145634
#2	(papillomavirus AND (vaccin* [tiab] OR inmuni* [tiab] OR seropr* [tiab])) OR HPV [tiab] OR Papillomavirus Vaccines [mh]	49520
#3	HIV [mh] OR HIV Infections [mh] OR Acquired Immunodeficiency Syndrome [mh] OR HIV [tiab] OR AIDS* [tiab] OR HIV/AIDS [tiab] OR "Human immunodeficiency virus" [tiab] OR "acquired immunodeficiency syndrome" [tiab]	471526
#4	#1 AND #2 AND #3	43

Fecha de última búsqueda: 11 de diciembre de 2021

ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios



ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante lectura a texto completo

	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Sricharoenchai *et al.* (26)	No evalúa eficacia y seguridad de vacunas contra VPH
2	McClymont *et al.* (27)	No evalúa eficacia y seguridad de vacunas contra VPH
3	Folschweiller *et al.* (28)	Promedio de edad: 20 años
4	McClymont *et al.* (29)	Mediana de edad: 36 años
5	Mavundza *et al.* (30)	Revisión sistemática, no aporta ningún estudio adicional
6	Bergman *et al.* (31)	Revisión sistemática, no aporta ningún estudio adicional
7	McClymont *et al.* (32)	Mediana de edad: 36 años
8	Konopnicki *et al.* (33)	Resumen de congreso
9	D'Andrea *et al.* (11)	Revisión narrativa, no aporta ningún estudio adicional
10	Cespedes *et al.* (34)	Mediana de edad: 36 años
11	Sudenga *et al.* (35)	Menos del 20% son menores de edad
12	Fontes *et al.* (36)	Estudio en adultos
13	Money (37)	Mediana de edad: 39 años
14	Faust *et al.* (38)	Estudio en adultos
15	Kumakech *et al.* (39)	No evalúa desenlaces de interés
16	Rainone *et al.* (40)	Mediana de edad: 20 años
17	Giacomet *et al.* (41)	Mediana de edad: 20 años
18	Kojic *et al.* (42)	Mediana de edad: 36 años
19	Toft *et al.* (43)	Estudio en adultos
20	Kahn *et al.* (44)	Promedio de edad: 21.4 años

ANEXO 4. Características de los participantes y estudios incluidos

Autor, año	País	n	Población	Edad en años†	% varones	%CD4†	Carga viral (copias/ml)	TAR	Financiador	Conflictos de interés
Moscicki, 2019 (16)	Estados Unidos	458	Participantes de 7 a 16 años perinatalmente infectados con VIH y expuestos pero no infectados, inscritos en el estudio Pediatric HIV/AIDS Cohort Study (PHACS) inmunizados con 1-3 dosis de vacuna tetravalente contra VPH	16.9 (14.9, 18.5)	43%	NR	NR	NR	Gobierno	Financieros
Brophy, 2018 (17)	Canadá	284	Niñas de 9 años o más infectadas con VIH sin antecedentes de haber recibido vacunación previa contra VPH, y niñas de 9-13 años sin VIH procedentes de un ensayo clínico de inmunización contra VPH como grupo de comparación	VIH (+): 11.3 (10.2,12.6) VIH (-): 12.9 (11.4,13.5)	0%	692 (547–929)	<50: 59%	75%	Gobierno	Ninguno
Levin, 2010 (20) ‡ Levin, 2017 (19)	Estados Unidos	126	Participantes de 7 a 11 años infectados con VIH con CD4 ≥15% y al menos 3 meses de TARGA para aquellos con CD4 <25%	10 (IC95%:9.7,10.3)	45%	868 (IC95%: 794, 942)	log10: 2.7 (IC 95%: 2.5 to 2.9)	NR	Gobierno	No reportado
Mugo, 2018 (18)	Kenia	179	Participantes de 9 a 14 años que asisten a clínicas pediátricas de VIH	12 (rango: 9–14)	44.4%	684 (478–935)	>400: 28.4%	86%	Laboratorio farmacéutico	Financieros

Abreviaturas empleadas: NR: no reportado; TAR: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VPH: virus del papiloma humano

† Mediana (rango intercuartílico), salvo se indique lo contrario; ‡ Datos corresponden a valores al inicio del estudio (Levin, 2010)

ANEXO 5. Características de las intervenciones

N°	Autor, año	Marca (fabricante)	Composición	Genotipo VPH	Tipo de vacuna	Descripción de la intervención
1	Moscicki, 2019 (16)	Gardasil ® (Merck Sharp & Dohme Corp, New Jersey, USA	20 mcg de proteína L1 de HPV 6, 40 mcg de proteína L1 de HPV 11, 40 mcg de proteína L1 de HPV 16 y 20 mcg de proteína L1 de HPV 18	6, 11, 16, 18	Tetravalente	Se evalúo la seropositividad y títulos promedio de anticuerpos para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en 451 participantes infectados perinatalmente con VIH y 227 expuestos pero no infectados de 7-16 años enrolados en el estudio de cohorte PHACS inmunizados previamente con 1-4 dosis de vacuna tetravalente contra VPH
2	Brophy, 2018 (17)					32 niñas de 9 años o más infectadas con VIH y 252 niñas de 9-13 años sin VIH recibieron inmunización con una vacuna tetravalente contra VPH, administrada en un esquema de tres dosis (segunda y tercera dosis aplicadas 2 y 6 meses después de la primera dosis). Se evalúo seropositividad y títulos promedio de anticuerpos para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH al mes y 18 meses después de la tercera dosis
3	Levin, 2010 (20) Levin, 2017 (19)					126 infectados con VIH fueron aleatorizados a recibir tres dosis de vacuna tetravalente contra VPH (n=96) o placebo (n=30) a los meses 0, 8 y 24. Se evaluó 1 mes después de la tercera dosis anticuerpos contra VPH. En la extensión del estudio, a los dos años, los inmunizados contra VPH recibieron una cuarta dosis, y quienes recibieron placebo recibieron 3 dosis de VPH. Se evaluó seropositividad y anticuerpos contra VPH a los 2, 3.5 y 4-5 años después de la última inmunización.
4	Mugo, 2018 (18)					79 niños y 100 niñas de 9-14 años fueron inmunizados con tres dosis de vacuna tetravalente contra VPH a los 0, 2 y 6 meses. Se evaluó seropositividad y concentración de anticuerpos contra VPH a los 7 y 12 meses después de la vacunación

Abreviaturas empleadas: mcg: microgramos; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; VPH: virus del papiloma humano

ANEXO 6. Inmunogenicidad de las vacunas contra VPH en niños infectados/expuestos con VIH

Autor, año	HPV6	HPV11	HPV16	HPV18
Moscicki, 2019 (16)	**Seropositividad† (VIH+ vs HEU):** 1 dosis: 84.4% (130/154) vs 92.3% (84/91) 2 dosis: 82.4% (28/34) vs. 100% (13/13) 3 dosis: 82.2% (74/90) vs. 100% (11/11) **MGA‡ (VIH+ vs HEU)** 1 dosis: 118 vs. 164 2 dosis: 125 vs. 252 3 dosis: 109 vs 236	**Seropositividad† (VIH+ vs HEU):** 1 dosis: 83.1% (128/154) vs. 94.5% (86/91)***** 2 dosis: 88.2% (30/34) vs. 100% (13/13) 3 dosis: 84.4% (76/90) vs. 100% (11/11) **MGA‡ (VIH+ vs HEU):** 1 dosis: 129 vs. 287* 2 dosis: 146 vs. 421 3 dosis: 121 vs. 314	**Seropositividad† (VIH+ vs HEU):** 1 dosis: 87.7% (135/154) vs. 98.9% (90/91)***** 2 dosis: 91.2% (31/34) vs. 100% (13/13) 3 dosis: 92.2% (83/90) vs. 100% (11/11) **MGA‡ (VIH+ vs HEU):** 1 dosis: 519 vs. 1464 ** 2 dosis: 497 vs. 2129 *** 3 dosis: 430 vs. 1367 ***	**Seropositividad† (VIH+ vs HEU):** 1 dosis: 62.3% (96/154) vs. 86.8% (79/91)**** 2 dosis: 61.8% (21/34) vs. 92.3% (12/13) 3 dosis: 61.1% (55/90) vs. 81.8% (9/11) **MGA‡ (VIH+ vs HEU):** 1 dosis: 67 vs. 165 ** 2 dosis: 71 vs. 245 *** 3 dosis: 57 vs. 142
Brophy, 2018 (17)	**Seropositividad† (VIH+)** Al mes: 100% (32/32) A los 18 meses: 88.5% (23/26) **MGA‡ (VIH+ vs VIH-):** Al mes: 830 (567–1214) vs. 1856 (1582–2178)**** Al mes 18: 120 (66–218) vs. 359 (315–410)****	**Seropositividad† (VIH+)** Al mes: 100% (32/32) A los 18 meses: 84.6% (22/26) **MGA‡ (VIH+ vs VIH-):** Al mes: 977 (680–1405) vs. 2096 (1870–2349)**** Al mes 18: 119 (67–214) vs. 422 (369–483)****	**Seropositividad† (VIH+)** Al mes: 100% (32/32) A los 18 meses: 100% (23/26) **MGA‡ (VIH+ vs VIH-):** Al mes: 4382 (3045–6305) vs. 7640 (6558–8900)***** Al mes 18: 680 (387–1192) vs. 1739 (1519–1992)*****	**Seropositividad† (VIH+)** Al mes: 100% (32/32) A los 18 meses: 72% (19/26) **MGA‡ (VIH+ vs VIH-):** Al mes: 640 (376–1092) vs. 1703 (1479–1960)**** Al mes 18: 69 (33–145) vs. 267 (219–324)****
Levin, 2010 (20)	**Seropositividad† (VIH+)** 1 mes: 100% (87/87) **MGA‡** 1 mes: 552 (421-725)	**Seropositividad† (VIH+)** 1 mes: 100% (90/90) **MGA‡** 1 mes: 1371 (1118 -1682)	**Seropositividad† (VIH+)** 1 mes: 100% (90/90) **MGA‡** 1 mes: 5231 (4108 - 6660)	**Seropositividad† (VIH+)** 1 mes: 97% (87/90) **MGA‡** 1 mes: 931 (656 - 1321)

Continúa en la siguiente página…

Continuación…

Autor, año	HPV6	HPV11	HPV16	HPV18

Levin, 2017 (19)	**Seropositividad† tras 4ta dosis (VIH+)** 2 años: 97% (71/73) 3.5 años: 99% (68/69) 4-5 años: 95% (55/58) **MGA‡** 2 años: 382 (272, 535) 3.5 años: 379 (277, 518) 4-5 años: 300 (202, 445)	**Seropositividad† tras 4ta dosis (VIH+)** 2 años: 97% (71/73) 3.5 años: 99% (68/69) 4-5 años: 98% (57/58) **MGA‡** 2 años: 650 (471, 897) 3.5 años: 545 (389, 765) 4-5 años: 408 (282, 588)	**Seropositividad† tras 4ta dosis (VIH+)** 2 años: 99% (72/73) 3.5 años: 99% (68/69) 4-5 años: 98% (57/58) **MGA‡** 2 años: 1922 (1331, 2774) 3.5 años: 1798 (1231, 2626) 4-5 años: 1206 (780, 1863)	**Seropositividad† tras 4ta dosis (VIH+)** 2 años: 81% (59/73) 3.5 años: 77% (53/69) 4-5 años: 74% (43/58) **MGA‡** 2 años: 198 (121, 322) 3.5 años: 159 (98, 259) 4-5 años: 108 (64, 183)
Mugo, 2018 (18)	**Seropositividad† (VIH+)** 1 mes: 96.6% (172/178) 6 meses: 93.4% (166/178) **MGA‡** 1 mes: 356 (298, 425) 6 meses: 134 (113, 159)	**Seropositividad† (VIH+)** 1 mes: 97.2% (173/178) 6 meses: 90.4% (161/178) **MGA‡** 1 mes: 521 (433, 625) 6 meses: 150 (123, 182)	**Seropositividad† (VIH+)** 1 mes: 98.3 (175/178) 6 meses: 97.8% (174/178) **MGA‡** 1 mes: 2322 (1912, 2820) 6 meses: 657 (529, 817)	**Seropositividad† (VIH+)** 1 mes: 93.3% (166/178) 6 meses: 72.5% (129/178) **MGA‡** 1 mes: 364 (289, 458) 6 meses: 89 (71, 112)

Abreviaturas empleadas: HEU: expuesto al VIH, pero no infectado; MGA: media geométrica de la concentración de anticuerpos; VIH+: infectado por virus de inmunodeficiencia humana; VPH: virus del papiloma humano

† Seropositividad: HPV6: ≥ 20 mMU/mL; HPV11: ≥ 16 mMU/mL; HPV16: ≥ 20 mMU/mL; HPV18: ≥ 24 mMU/Ml, evaluado mediante cLIA (inmunoensayo quimioluminiscente indirecto)

‡ MGA en mMU/mL (valores entre paréntesis corresponden a intervalos de confianza al 95%)