

Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra tétanos, difteria y tos ferina (DPT) 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



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto
Nacional de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra tétanos, difteria y tos ferina (DPT) 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

Dr. 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.

Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra tétanos, difteria y tos ferina (DPT) en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Serie Revisiones rápidas N° 13-2021

Autores

Adolfo Aramburu¹

Revisores

Ericson Gutiérrez¹

- 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 tétanos, difteria y tos ferina (DPT) 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 N° 13-2021.

*Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra tétanos, difteria y tos ferina (DPT) en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Serie Revisiones rápidas N° 13-2021*

TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN	11
II.	OBJETIVO.....	12
III.	MÉTODO.....	12
	3.1 Formulación de pregunta PICO	12
	3.2 Criterios de elegibilidad.....	12
	3.3 Estrategia de búsqueda	13
	3.4 Selección de evidencia y extracción de datos	13
IV.	RESULTADOS.....	13
	4.1. Características de los estudios incluidos.....	14
	4.2. Principales hallazgos	14
	4.3. Recomendaciones sobre la vacunación contra VHA en niños con VIH	17
V.	CONCLUSIONES	17
VI.	CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	18
VII.	DECLARACIÓN DE INTERÉS	18
VIII.	FINANCIAMIENTO	18
IX.	REFERENCIAS.....	19
X.	ANEXOS.....	21
	ANEXO 1. Estrategia de búsqueda	22
	ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios	26
	ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante lectura a texto completo	27
	ANEXO 4. Características de los participantes y estudios incluidos.....	28
	ANEXO 5. Características de las intervenciones	29
	ANEXO 6. Inmunogenicidad de vacunas DPT/DPAT en infectados/expuestos con VIH	31

MENSAJES CLAVE

- En niños infectados con VIH, tres dosis de DPTw (células enteras) lograron una protección de 52% a 70.3% contra difteria, mientras que en expuestos a VIH pero no infectados, la protección fue de 79.5% a 98.5%. Una dosis de refuerzo con DPaT (acelular) en adolescentes produjo una protección de 90%.
- La aplicación de al menos tres dosis de DPTw produjo protección contra tos ferina en el 30% de infectados con VIH y 55.1% en expuestos no infectados. Una dosis de refuerzo con DPaT elevó de forma significativa la concentración de anticuerpos a las 8 semanas, pero estos decayeron rápidamente hasta alcanzar valores previos a la inmunización a las 72 semanas. Una dosis de refuerzo en adolescentes produjo niveles de protección del 62.1% a los 28 días.
- La aplicación de al menos 3 dosis de DPTw produjo protección contra tétanos de 84% a 95.8% en infectados con VIH, y de 94.1% a 97.4% en expuestos no infectados. El porcentaje de positividad a anticuerpos antitetánicos alcanzó su nivel máximo a las 4 semanas, pero se redujo de forma progresiva hasta alcanzar un nivel de protección de solo 38% a las 32 semanas. En adolescentes, una dosis de refuerzo con DPaT produjo una protección de 96.7% a los 28 días.
- Estudios en niños reportaron eventos adversos como fiebre, hinchazón localizada, erupciones cutáneas y enfermedades de oído, nariz y garganta, sin reportar eventos adversos graves tras la aplicación de la vacuna DPT. En adolescentes, la probabilidad de presentar eventos adversos fue similar a la observada en pacientes sanos.
- Las GPC de OMS, CDC, y de los Ministerios de Salud de Ecuador y Colombia recomiendan la inmunización contra DPT en todo menor infectado con VIH. Asimismo, coinciden en recomendar cinco dosis antes de cumplir los siete años, con variaciones respecto a la aplicación de dosis de refuerzo.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES.

La inmunización de niños infectados o expuestos al virus de inmunodeficiencia humana (VIH) representa una estrategia fundamental para reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación, cuyo riesgo es marcadamente elevado en esta población debido al compromiso del sistema inmune. Sin embargo, una menor cantidad de niños con VIH logran inmunidad protectora y aquellos que lo hacen pueden experimentar una disminución mayor y más rápida de la inmunidad.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica sobre la eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra tétanos, difteria y tos ferina (DPT) 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 6 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

Se incluyeron cinco publicaciones para evaluación de eficacia y seguridad, y seis documentos para la evaluación de las recomendaciones de uso de vacunas contra tétanos, difteria y tos ferina (DPT) en niños expuestos e infectados por VIH.

Inmunogenicidad

En niños con VIH, la inmunización primaria con tres dosis de DPT de células enteras (DPTw) produjo nueve meses después un porcentaje más bajo de protegidos o probablemente protegidos contra difteria, comparado con niños expuestos y no infectados (70.3% vs. 98.5% y 95.7%; $p < 0.01$). No se observó diferencia en la protección contra tétanos (95.8%, 94.1% y 95.0%). En niños de 18-36 meses infectados o expuestos a VIH, una serie de al menos tres dosis de vacuna DPTw, produjo mayor positividad en expuestos, en comparación con infectados, tanto para anticuerpos contra difteria (52% vs. 79.5%), tos ferina (30% vs. 55%) como para anticuerpos contra tétanos (84% vs. 97.4%). En infectados con VIH recibiendo TARGA, una dosis de refuerzo con DPT acelular (DPaT) produjo un incremento de anticuerpos de toxina pertussis y hemaglutinina filamentosa ($p < 0.03$ para ambas) a las 8

semanas. Sin embargo, se redujeron significativamente y de forma progresiva en las semanas 24 y 72. En la semana 72, solo las concentraciones de FHA fueron superiores a los valores previos a la aplicación del refuerzo. En niños con VIH inmunizados con una serie completa de vacunas DPTw/DPaT y anticuerpos antitetánicos negativos, una dosis de refuerzo de DPaT produjo a las 4 y 8 semanas un incremento en el título de anticuerpos antitetánicos (mediana: 2187 y 729), porcentaje de participantes positivos a anticuerpos antitetánicos (74% y 67%), e incrementó 27 veces la concentración de anticuerpos antitetánicos respecto a la línea de base. En las semanas 18 y 32 posteriores al refuerzo, estos tres indicadores se redujeron hasta alcanzar solo un 38% de participantes positivos a anticuerpos antitetánicos.

En adolescentes y adultos jóvenes infectados con VIH previamente inmunizados con tres dosis más un refuerzo de DPaT en los tres años previos, la aplicación de un refuerzo de DPaT elevó el porcentaje de personas protegidas contra difteria (de 63.3% a 90%), tétanos (de 76.6% a 96.7%) y tos ferina (55.2% en la semana 14 y 62.1% en la semana 28).

Eventos adversos asociados a la vacunación

Estudios en niños reportaron eventos adversos como fiebre, hinchazón localizada, erupciones cutáneas y enfermedades de oído, nariz y garganta, sin reportar eventos adversos graves tras la aplicación de la vacuna DPT. En adolescentes, la probabilidad de presentar eventos adversos fue similar a la observada en pacientes sanos.

Recomendaciones sobre la vacunación contra VHA en niños con VIH

Las GPC de OMS, CDC y de los Ministerios de Salud de Ecuador y Colombia recomiendan la inmunización contra DPT en todo menor infectado con VIH. Asimismo, coinciden en recomendar cinco dosis antes de cumplir los siete años, con variaciones respecto a la aplicación de dosis de refuerzo.

CONCLUSIONES

- En niños infectados con VIH, tres dosis de DPTw (células enteras) lograron una protección de 52% a 70.3% contra difteria, mientras que en expuestos a VIH pero no infectados, la protección fue de 79.5% a 98.5%. Una dosis de refuerzo con DPaT (acelular) en adolescentes produjo una protección de 90%.
- La aplicación de al menos tres dosis de DPTw produjo protección contra tos ferina en el 30% de infectados con VIH y 55.1% en expuestos no infectados. Una dosis de refuerzo con DPaT

*Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra tétanos, difteria y tos ferina (DPT) en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Serie Revisiones rápidas N° 13-2021*

elevó de forma significativa la concentración de anticuerpos a las 8 semanas, pero estos decayeron rápidamente hasta alcanzar valores previos a la inmunización a las 72 semanas. Una dosis de refuerzo en adolescentes produjo niveles de protección del 62.1% a los 28 días.

- La aplicación de al menos 3 dosis de DPTw produjo protección contra tétanos de 84% a 95.8% en infectados con VIH y de 94.1% a 97.4% en expuestos no infectados. El porcentaje de positividad a anticuerpos antitetánicos alcanzó su nivel máximo a las 4 semanas, pero se redujo de forma progresiva hasta alcanzar un nivel de protección de solo 38% a las 32 semanas. En adolescentes, una dosis de refuerzo con DPaT produjo una protección de 96.7% a los 28 días.
- Estudios en niños reportaron eventos adversos como fiebre, hinchazón localizada, erupciones cutáneas y enfermedades de oído, nariz y garganta, sin reportar eventos adversos graves tras la aplicación de la vacuna DPT. En adolescentes, la probabilidad de presentar eventos adversos fue similar a la observada en pacientes sanos.
- Las GPC de OMS, CDC y de los Ministerios de Salud de Ecuador y Colombia recomiendan la inmunización contra DPT en todo menor infectado con VIH. Asimismo, coinciden en recomendar cinco dosis antes de cumplir los siete años, con variaciones respecto a la aplicación de dosis de refuerzo.

PALABRAS CLAVE: Niño, Preescolar, Adolescente, Infecciones por VIH, Vacuna contra Difteria, Tétanos y Tos Ferina.

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).

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible en relación a la eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra tétanos, difteria y tos ferina (DPT) 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 DPT 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 tétanos, difteria y tos ferina (DPT)
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 inmunogenicidad y eventos adversos de la inmunización con la vacuna contra tétanos, difteria y tos ferina (DPT).

- Estudios que incluyan menores de 18 años infectados con VIH, o expuestos pero no infectados.

Criterios de exclusión

- Estudios que evalúen la eficacia y seguridad de dosis de refuerzo usando vacuna DPT, en cuya inmunización primaria se hayan empleado vacunas con una combinación distinta (ej. incluyendo antígenos para otros microorganismos).
- 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 6 de diciembre de 2021. En PubMed, se empleó el filtro para identificar estudios en población pediátrica propuesto por Leclercq *et al* (10). 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 DPT en niños con virus de inmunodeficiencia humana (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 163 registros potencialmente relevantes en las fuentes de información. Tras la remoción de duplicados, y la lectura de títulos y resúmenes fueron preseleccionadas 13 referencias para lectura a texto completo. Finalmente, se incluyeron cinco estudios para la evaluación de la

eficacia y seguridad (11–15) y seis documentos (16–21) para la evaluación de las recomendaciones de uso (**Anexos 2 y 3**).

4.1. Características de los estudios incluidos

Los estudios fueron desarrollados en África (Zaire, Camerún y República Centro Africana) y América (Estados Unidos y Brasil), y publicados entre 1993 y el 2018. Cuatro estudios fueron desarrollados en niños (11–14) y un estudio en adolescentes infectados con VIH (15). Dos estudios incluyeron tanto niños infectados, como expuestos pero no infectados con VIH (11,12). El número de participantes incluidos varió entre 37 y 690. El porcentaje de varones varió entre 33.3% y 60%. El porcentaje de participantes sometidos a tratamiento antirretroviral fue del 100% en cuatro estudios (12–15). Tres estudios fueron financiados por fondos gubernamentales (13–15) y un estudio por fondos procedentes de una fundación sin fines de lucro (12). En dos estudios, sus autores declararon tener algún conflicto de interés (13,14). El detalle de las características de los participantes y estudios incluidos se describe en el **Anexo 4**.

En relación a las intervenciones, dos estudios evaluaron la eficacia y seguridad de vacunas contra DPT como inmunización primaria (11,12) y en tres estudios como dosis de refuerzo (13–15). Dos estudios emplearon vacunas DPT de células enteras (11,12) y tres estudios emplearon vacunas DPT acelulares (13–15). Las características de las intervenciones se detallan en el **Anexo 5**.

4.2. Principales hallazgos

4.2.1. Inmunogenicidad

4.2.1.1. Estudios en niños

Inmunización primaria

En niños infectados perinatalmente con VIH, la aplicación de tres dosis de DPT de células enteras (DPTw) a las 6, 10 y 14 semanas de edad, produjo nueve meses después un porcentaje significativamente más bajo de protegidos o probablemente protegidos contra difteria, comparado con niños expuestos pero no infectados, y no infectados (70.3% vs. 98.5% y 95.7%, respectivamente; $p < 0.01$). En relación al porcentaje de protegidos contra tétanos, no se observaron diferencias entre

infectados con VIH, expuestos a VIH pero no infectados, y niños no infectados (95.8%, 94.1% y 95.0%, respectivamente) (11).

En niños de 18-36 meses infectados o expuestos pero no infectados por VIH, la aplicación de una serie de al menos tres dosis de vacuna DPTw de células enteras, produjo mayor positividad en niños expuestos pero no infectados, en comparación con infectados por VIH, tanto para anticuerpos contra difteria (52% vs. 79.5%), tos ferina (30% vs. 55%) como para anticuerpos contra tétanos (84% vs. 97.4%). En niños infectados con VIH, un porcentaje de CD4 <25% incrementó significativamente el riesgo de tener baja concentración de anticuerpos para la inmunización con DPTw (12).

Dosis de refuerzo

En niños infectados con VIH sometidos a tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), la aplicación de una dosis de refuerzo con DPT acelular (DPaT) produjo un incremento de la media geométrica de anticuerpos (MGA) de toxina pertussis y hemaglutinina filamentosa ($p<0.03$ para ambas) a las 8 semanas. Sin embargo, la concentración de anticuerpos contra TP y FHA se redujo significativamente y de forma progresiva en las semanas 24 y 72. En la semana 72, solo las concentraciones de FHA fueron superiores a los valores previos a la aplicación del refuerzo ($p<0.05$). Los predictores de respuesta a las ocho semanas incluyeron la concentración de anticuerpos homólogos, menor nivel de ARN del VIH, y mayor porcentaje de CD4 al inicio del estudio (13).

En niños con VIH inmunizados con una serie completa de vacunas DPTw/DPaT y anticuerpos antitetánicos negativos, la aplicación de una dosis de refuerzo de DPaT produjo a las 4 y 8 semanas un incremento en el título de anticuerpos antitetánicos (mediana: 2187 y 729, respectivamente), porcentaje de participantes positivos a anticuerpos antitetánicos (74% y 67%, respectivamente), e incrementó 27 veces la concentración de anticuerpos antitetánicos respecto a la línea de base. En las semanas 18 y 32 posteriores al refuerzo, estos tres indicadores se redujeron considerablemente, siendo el título de anticuerpos antitetánicos de 122, con un incremento de 3 veces la concentración de anticuerpos antitetánicos respecto a la línea de base y solo un 38% participantes positivos a anticuerpos antitetánicos (14).

4.2.1.2. Estudios en adolescentes

Dosis de refuerzo

En adolescentes y adultos jóvenes de 10-24 años infectados con VIH previamente inmunizados con tres dosis más un refuerzo de DPaT en los tres años previos, la aplicación de una dosis de refuerzo de DPaT elevó el porcentaje inicial de personas protegidas contra difteria (de 63.3% a 90%), tétanos (de 76.6% a 96.7%) y tos ferina (55.2% en la semana 14 y 62.1% en la semana 28). El incremento en el porcentaje de personas protegidas fue similar a un grupo control de no infectados con VIH para difteria y tétanos, pero significativamente inferior para tos ferina, tanto en la semana 14 como 28 ($p=0.002$, para ambas semanas) (15).

4.2.2. Eventos adversos asociados a la vacunación

4.2.2.1. Estudios en niños

Durante siete días después de la aplicación de una vacuna DPTw, la fiebre estuvo presente en 58.3% tras la primera dosis, 52.1% tras la segunda dosis y 33% tras la tercera dosis. Del mismo modo, se produjo hinchazón localizada en 4.2% tras la primera dosis, 2.1% tras la segunda dosis y 6.2% tras la tercera dosis. El porcentaje de niños con VIH que experimentaron fiebre o hinchazón localizada fue similar a lo reportado en el grupo de expuestos al VIH pero no infectados, y niños no infectados (11).

Tras la aplicación de una dosis de refuerzo de DPaT en 122 niños infectados con VIH receptores de TARGA, un participante (0.8%) desarrolló eritema localizado e induración de grado 3 (≥ 25 mm). No se reportó eventos adversos de grado 4, ni fallecidos en el estudio (13).

En un análisis comparativo entre niños vacunados con y sin una dosis de refuerzo de DPaT (emparejados según ARN del VIH en la semana 12, título de anticuerpos antitetánicos inicial, y en lo posible edad al inicio y %CD4 en la semana 12), no se observó diferencias en los eventos adversos totales dentro de los 30 días ($p=0.78$) o seis meses después de la vacunación ($p=0.41$). En niños que recibieron la dosis de refuerzo, los eventos más frecuentes fueron enfermedades de oído, nariz y garganta (21%), erupciones cutáneas (15%) y fiebre (10%), aunque estos eventos adversos son típicos a los observados 4 a 8 meses después del inicio del TARGA (14).

4.2.2.2. Estudios en adolescentes

La aplicación de una dosis de refuerzo con DPaT produjo eventos adversos similares entre adolescentes y adultos jóvenes de 10-24 años infectados y no infectados con VIH, excepto por el dolor en la zona de inyección que fue menor entre los infectados con VIH (20% vs. 66.7%; $p<0.001$) (15).

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

CDC (Estados Unidos) (16): en niños menores de 7 años infectados con VIH se indican series de cinco dosis de DPaT a los 2, 4, 6 meses, 15-18 meses y 4-6 años. Los niños de 7-10 años que no estén completamente inmunizados contra la tos ferina, deben recibir una dosis de DPaT y una segunda dosis entre los 11 y 12 años. Las personas de 11-18 años que no hayan recibido DPaT, deben recibir una dosis de la vacuna, seguida de un refuerzo contra tétanos y difteria (Td) cada 10 años.

World Health Organization (17–19): se recomienda la vacunación contra difteria, tos ferina y tétanos a todas las personas que sufren inmunodeficiencia, incluyendo infección por VIH. Se recomienda un esquema de tres dosis entre las 6 semanas y 6 meses de edad con un intervalo de 4 semanas entre dosis, y tres dosis de refuerzo a los 12-23 meses, 4-7 años y 9-15 años. Los tipos de vacuna pueden ser de células enteras o acelulares.

Ministerio de Salud y Protección Social (Colombia) (20): la GPC para la atención de la infección por VIH en menores de 13 años recomienda el uso de vacunas inactivadas en niños infectados con VIH según el calendario de inmunizaciones de la población general. Se indica cinco dosis de DPT/DPaT a los 2, 4, 6 y 18 meses, 4-6 años de edad y cada 10 años en mayores de 9 años.

Ministerio de Salud Pública (Ecuador) (21): el esquema de vacunación para expuestos perinatales y niños con diagnóstico de VIH recomienda inmunizar contra difteria, tos ferina y tétanos a los 2, 4 y 6 meses (empleando vacuna pentavalente), 18 meses, 5 y 15 años (empleando DPT).

V. CONCLUSIONES

- En niños infectados con VIH, tres dosis de DPTw (células enteras) lograron una protección de 52% a 70.3% contra difteria, mientras que en expuestos a VIH pero no infectados, la protección fue de 79.5% a 98.5%. Una dosis de refuerzo con DPaT (acelular) en adolescentes produjo una protección de 90%.
- La aplicación de al menos tres dosis de DPTw produjo protección contra tos ferina en el 30% de infectados con VIH y 55.1% en expuestos no infectados. Una dosis de refuerzo con DPaT elevó de forma significativa la concentración de anticuerpos a las 8 semanas, pero estos decayeron rápidamente hasta alcanzar valores previos a la inmunización a las 72 semanas. Una dosis de refuerzo en adolescentes produjo niveles de protección del 62.1% a los 28 días.

- La aplicación de al menos 3 dosis de DPTw produjo protección contra tétanos de 84% a 95.8% en infectados con VIH y de 94.1% a 97.4% en expuestos no infectados. El porcentaje de positividad a anticuerpos antitetánicos alcanzó su nivel máximo a las 4 semanas, pero se redujo de forma progresiva hasta alcanzar un nivel de protección de solo 38% a las 32 semanas. En adolescentes, una dosis de refuerzo con DPaT produjo una protección de 96.7% a los 28 días.
- Estudios en niños reportaron eventos adversos como fiebre, hinchazón localizada, erupciones cutáneas y enfermedades de oído, nariz y garganta, sin reportar eventos adversos graves tras la aplicación de la vacuna DPT. En adolescentes, la probabilidad de presentar eventos adversos fue similar a la observada en pacientes sanos.
- Las GPC de OMS, CDC y de los Ministerios de Salud de Ecuador y Colombia recomiendan la inmunización contra DPT en todo menor infectado con VIH. Asimismo, coinciden en recomendar cinco dosis antes de cumplir los siete años, con variaciones respecto a la aplicación de dosis de refuerzo.

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. Leclercq E, Leeftang MMG, van Dalen EC, Kremer LCM. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr*. 2013;162(3):629–634.e2.
11. Ryder RW, Oxtoby MJ, Mvula M, Batter V, Baende E, Nsa W, et al. Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guérin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr*. 1993;122(5 Pt 1):697–702.
12. Tejiokem MC, Njamkepo E, Gouandjika I, Rousset D, Béniguel L, Bilong C, et al. Whole-cell pertussis vaccine induces low antibody levels in human immunodeficiency virus-infected children living in sub-Saharan Africa. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16(4):479–83.
13. Abzug MJ, Song L-Y, Fenton T, Nachman SA, Levin MJ, Rosenblatt HM, et al. Pertussis booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics*. noviembre de 2007;120(5):e1190–1202.
14. Rosenblatt HM, Song LY, Nachman SA, Stanley KE, Krogstad PA, Johnson GM, et al. Tetanus immunity after diphtheria, tetanus toxoids, and acellular pertussis vaccination in children with clinically stable HIV infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(3):698–703.

15. Spina FG, Gouvea A, Succi RC de M, Calanca F, Weckx LY, Terreri MT, et al. Immune response to a Tdap booster in vertically HIV-infected adolescents. *Vaccine*. 2018;36(37):5609–16.
16. Siberry GK, Abzug MJ, Nachman S, Brady MT, Dominguez KL, Handelsman E, et al. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32 Suppl 2:i-KK4.
17. World Health Organization. Diphtheria vaccine: WHO position paper. Geneva, Switzerland: WHO; 2017.
18. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper. Geneva, Switzerland: WHO; 2015.
19. World Health Organization. Tetanus vaccines: WHO position paper. Geneva, Switzerland: WHO; 2017.
20. 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.
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. ACTRN12620001177943. A Phase 1 Randomized, Open Label, Active-Controlled, Dose Escalation, Multi-center Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an Investigational Tetanus/Diphtheria/Pertussis Booster Vaccine (Tdap-1018) Compared to a Licensed Tdap Vaccine in Healthy Volunteers Between 10 and 22 Years of Age. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620001177943> [Internet]. 2020 [citado el 7 de diciembre de 2021]; Disponible en: <https://anzctr.org.au/ACTRN12620001177943.aspx>
23. Melvin AJ, Mohan KM. Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccines in children who have human immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics*. 2003;111(6 Pt 1):e641-644.
24. Simani OE, Izu A, Nunes MC, Violari A, Cotton MF, Van Niekerk N, et al. Effect of HIV exposure and timing of antiretroviral therapy initiation on immune memory responses to diphtheria, tetanus, whole cell pertussis and hepatitis B vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(1):95–104.
25. Simani O, Izu A, Violari A, Cotton M, Van Niekerk N, Adrian P, et al. Effect of HIV-1 exposure and antiretroviral treatment strategies in HIV-infected children on immunogenicity of vaccines during infancy. *AIDS Lond Engl*. 2014;28(4):531-541.

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*	6040443
#2	allchild[Filter]	3774997
#3	#1 OR #2	6040443
#4	Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines [mh]	1329
#5	Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine [mh]	3004
#6	((Tetanus [tiab] AND diphtheria [tiab] AND pertussis [tiab]) AND (vaccin* [tiab] OR immuni* [tiab] OR seropr* [tiab])) OR TDAP [tiab] OR TDP [tiab] OR DTP [tiab] OR DTP1 [tiab] OR DTP3 [tiab] OR DPT [tiab] OR DPT1 [tiab] OR DPT3 [tiab] OR DTwP [tiab]	13723
#7	#4 OR #5 OR #6	15151
#8	HIV [mh]	103646
#9	HIV Infections [mh]	299394
#10	Acquired Immunodeficiency Syndrome [mh]	77169
#11	HIV [tiab] OR AIDS* [tiab] OR HIV/AIDS [tiab]	413012
#12	"Human immunodeficiency virus" [tiab]	92496
#13	"acquired immunodeficiency syndrome" [tiab]	20198
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	471153
#15	#3 AND #7 AND #14	101
#16	english [lang] OR spanish [lang]	28971584
#17	#15 AND #16	92

Fecha de última búsqueda: 6 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*	430755
#2	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	713
#3	#1 OR #2	430755
#4	MeSH descriptor: [Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines] explode all trees	229
#5	MeSH descriptor: [Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine] explode all trees	542
#6	((Tetanus AND diphtheria AND pertussis) AND (vaccin* OR inmuni* OR seropr*)) or TDAP or TDP OR DTP OR DTP1 OR DTP3 OR DPT OR DPT1 OR DPT3 OR DTWP):ti,ab,kw	2227
#7	#4 OR #5 OR #6	2227
#8	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3221
#9	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	13285
#10	MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees	2013
#11	(HIV OR AIDS*):ti,ab,kw	33511
#12	("Human immunodeficiency virus"):ti,ab,kw	12720
#13	("acquired immunodeficiency syndrome"):ti,ab,kw	2344
#14	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	34438
#15	#3 AND #7 AND #14	32

Fecha de última búsqueda: 6 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=(((Tetanus AND diphtheria AND pertussis) AND (vaccin* OR inmuni* OR seropr*)) or TDAP or TDP OR DTP OR DTP1 OR DTP3 OR DPT OR DPT1 OR DPT3 OR DTWP)) AND AB=("Human immunodeficiency virus" OR "acquired immunodeficiency syndrome" OR HIV OR AIDS* OR HIV/AIDS))	37

Fecha de última búsqueda: 6 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 under\$age\$ OR pubescen\$ OR pediatric\$ OR paediatric\$ OR peadiatric\$ OR school\$ OR prematur\$ OR preterm\$ [Palabras] and ((Tetanus AND diphtheria AND pertussis) AND (vaccin\$ OR inmuni\$4 OR seropr\$)) OR TDAP OR TDP OR DTP OR DTP1 OR DTP3 OR DPT OR DPT1 OR DPT3 OR DTwP [Palabras] and "Human immunodeficiency virus" OR "acquired immunodeficiency syndrome" OR HIV OR AIDS\$ OR HIV/AIDS [Palabras]	2

Fecha de última búsqueda: 6 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, vaccine	1	0	No aborda inmunización con DPT
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Escocia	HIV, vaccine	0	0	
Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud, España (Guiasalud.es)	VIH, vacuna	0	0	
Biblioteca del Ministerio de Salud - Guías Clínicas UAGE, Chile	VIH, vacuna	2	0	GPC en adultos (1), no contiene recomendaciones sobre vacuna DPT (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, vaccine	3	3	

Fecha de última búsqueda: 6 de diciembre de 2021

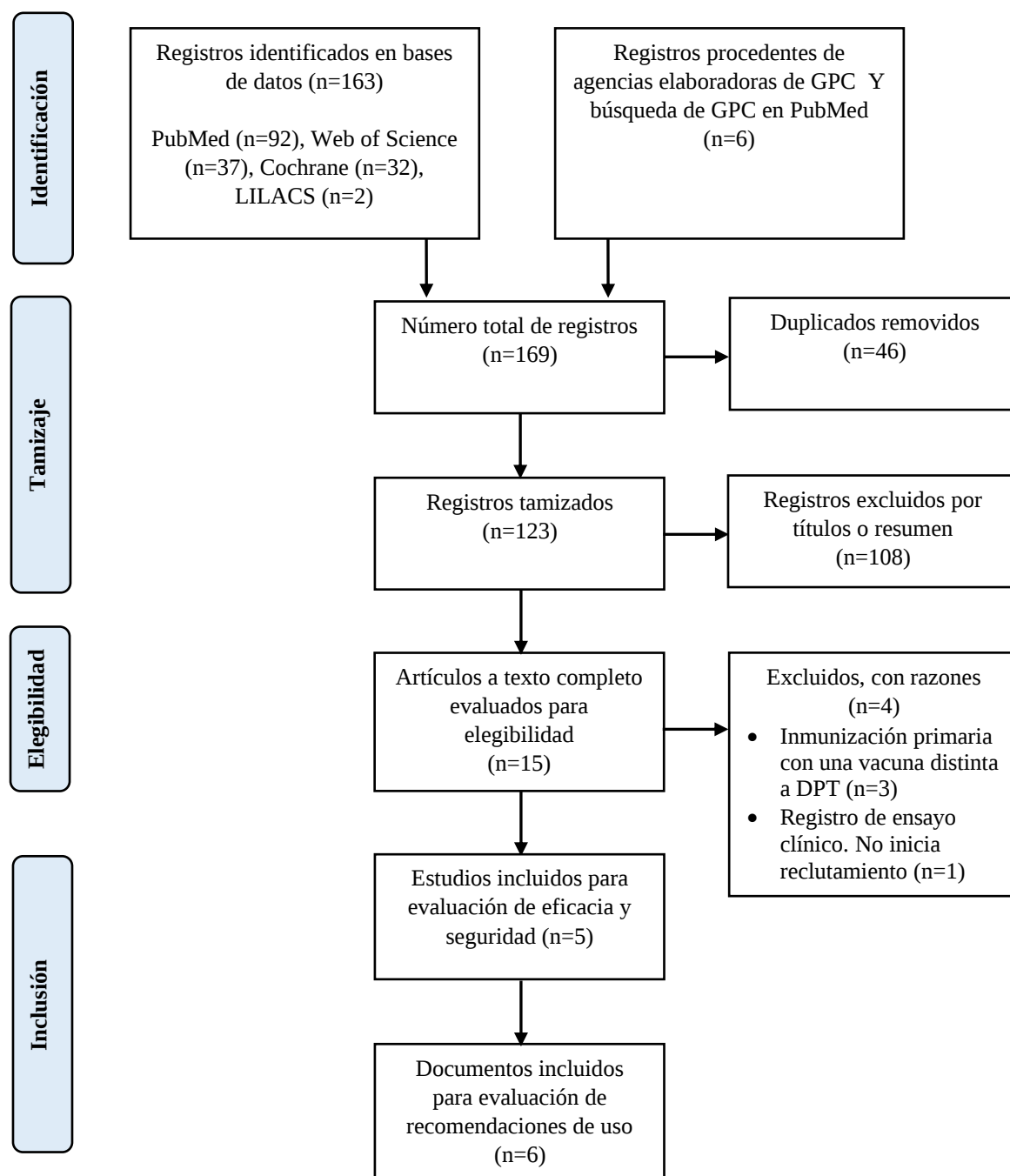
Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra tétanos, difteria y tos ferina (DPT) en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Serie Revisiones rápidas N° 13-2021

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]	145548
#2	((Tetanus [tiab] AND diphtheria [tiab] AND pertussis [tiab]) AND (vaccin* [tiab] OR immuni* [tiab] OR seropr* [tiab])) OR TDAP [tiab] OR TDP [tiab] OR DTP [tiab] OR DTP1 [tiab] OR DTP3 [tiab] OR DPT [tiab] OR DPT1 [tiab] OR DPT3 [tiab] OR DTwP [tiab] OR Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines [mh] OR Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine [mh]	15159
#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]	471378
#4	#1 AND #2 AND #3	1

Fecha de última búsqueda: 6 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	ACTRN12620001177943 (22)	Registro de ensayo clínico. Aun no inicia reclutamiento.
2	Melvin y Mohan (23)	No es claro si la inmunización primaria fue con la vacuna DPT
3	Simani <i>et al.</i> (24)	Inmunización primaria con una vacuna combinada contra difteria, tos ferina, tétanos y <i>H. influenzae</i> (DTwP-HibCV)
4	Simani <i>et al.</i> (25)	Inmunización primaria con una vacuna combinada contra difteria, tos ferina, tétanos y <i>H. influenzae</i> (DTwP-HibCV)

ANEXO 4. Características de los participantes y estudios incluidos

Autor, año	País	n	Población	Edad en años	% varones	%CD4	Carga viral (copias/ml)	TAR	Financiamiento	Conflictos de interés
Ryder, 1993	Zaire	690	Recién nacidos infectados con VIH, o expuestos al VIH pero no infectados, a quienes se administró vacunas según esquema de inmunización.	9 meses	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tejiokem, 2009	Camerún RCA	128	Niños de 18-36 meses de edad infectados perinatalmente con VIH o expuestos pero no infectados, que hubieran recibido al menos una serie de tres dosis de DPT de células enteras	>23 meses: 50% ≤ 23 meses: 50%	40.6%	<25%: 60% ≥ 25%: 40%	<10000: 40% ≥ 10000: 60%	100%	Fundación sin fines de lucro	Ninguno
Abzug, 2007	Estados Unidos	179	Niños de 2-18 años con VIH, previamente inmunizados con al menos 4 dosis de vacuna DPT (<7 años) o con anticuerpos negativos contra tétano (7-13 años)	9.3†	47%	34†	<400: 60% 401-5000: 18% >5000: 22%	100%	Gobierno (GlaxoSmithKlin e proporcionó las vacunas del estudio)	Financieros
Rosenblatt, 2005	Estados Unidos	37	Niños de 2-9 años con VIH, clínicamente estables, con inmunización primaria con DPT completa y títulos antitetánicos negativos	6.1 (2.9-10.9) ‡	41%	34 (14-51) ‡	Mediana (log10): 2.60 (2.60-5.65)	100%	Gobierno	Laborales
Spina, 2018	Brasil	60	Adolescentes y adultos jóvenes de 10-24 años con VIH, vacunados previamente con 3 dosis + 1 refuerzo de DPaT al menos 3 años antes del ingreso al estudio	17.9 (12.6 - 20.8) §	50%	625 (331.4–868.3) ¶	Indetectable o <40 copias/mL: 63.3% (19/30)	100%	Gobierno	Ninguno

Abreviaturas empleadas: DPT: vacuna contra difteria, tos ferina y tétanos; DPaT: vacuna acelular contra difteria, tos ferina y tétanos; NR: no reportado; RCA: República Centro Africana; TAR: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de inmunodeficiencia humana

† Mediana; ‡ Mediana (rango); § Media (rango); ¶ Mediana (rango intercuartílico)

ANEXO 5. Características de las intervenciones

Estudios en niños

N°	Autor, año	Marca (fabricante)	Composición	Esquema de vacunación	Tipo de vacuna	Administración
1	Ryder, 1993	No reportado (Behringwerke, Berna, Suiza)	NR	Primaria	Células enteras	48 niños infectados perinatalmente con VIH, 202 expuestos pero no infectados con VIH, y 440 niños sin VIH fueron inmunizados a las 6, 10 y 14 semanas de edad con DPT de células enteras y seguidos durante un año para evaluar inmunogenicidad y seguridad de las vacunas
2	Tejiokem, 2009	• SII Triple Antigen® (Serum Institute of India, Pune, India) • DTCoq® (Sanofi Pasteur, Marcy l'Etoile, Francia)	NR	Primaria	Células enteras	50 niños infectados con VIH y 78 expuestos pero no infectados con antecedente de haber recibido al menos 3 dosis de DPT de células enteras fueron sometidos a medición de aglutininas, y anticuerpos contra toxoide diftérico y tetánico
3	Abzug, 2007	Infanrix® (GlaxoSmithKline)	25g de toxina pertusis, 25g de hemaglutinina filamentosa y 8g de pertactina	Refuerzo	Acelular	90 niños infectados con VIH fueron inmunizados con una dosis de refuerzo de vacuna DPTa (< 7 años con 4 dosis previas de DPT o 5 dosis previas más anticuerpos contra el tétano negativos; y 7 a 13 años con anticuerpos contra el tétano negativos). Se midieron anticuerpos contra toxina pertussis y hemaglutinina filamentosa a las 8, 24 y 72 semanas después de la inmunización en niños vacunados, y a las 8 y 72 semanas en no vacunados
4	Rosenblatt, 2005	NR	NR	Refuerzo	Acelular	37 niños de 2-9 años infectados con VIH que completaron vacunación primaria con DPT o DPTa con títulos de anticuerpos antitetánicos negativos (1:243) al ingresar al ensayo clínico PACTG377, recibieron una dosis de refuerzo a la semana 16 o 36 después del inicio de terapia antirretroviral en base a una asignación aleatoria

Abreviaturas empleadas: DPT: vacuna contra difteria, tos ferina y tétanos; DPaT: vacuna acelular contra difteria, tos ferina y tétanos; NR: no reportado; VIH: virus de inmunodeficiencia humana

Estudios en adolescentes

N°	Autor, año	Marca (fabricante)	Composición	Esquema	Tipo	Administración
1	Spina, 2018	Adacel (Sanofi Pasteur, Toronto, Canada)	No reportado	Refuerzo	Acelular	30 adolescentes y adultos jóvenes con VIH y CD4 > 200 células/mm ³ , y 30 controles sanos con antecedente de 3 dosis de vacuna DPaT + 1 refuerzo dentro de los 3 años previos, fueron inmunizados con una dosis de refuerzo de DPaT

Abreviaturas empleadas: DPaT: vacuna acelular contra difteria, tos ferina y tétanos; NR: no reportado; VIH: virus de inmunodeficiencia humana

ANEXO 6. Inmunogenicidad de las vacunas DPT/DPaT en niños infectados/expuestos con VIH

N°	Autor, año	Inmunogenicidad contra difteria
Estudios en niños		
1	Ryder, 1993	<u>9 meses después de la inmunización primaria</u> No protegidos[†]: VIH (+): 29.7% Expuestos a VIH pero no infectados: 1.5% No infectados: 4.3% Protegidos o probablemente protegidos [‡]: VIH (+): 70.3% (p<0.01 vs otros grupos) Expuestos a VIH (-): 98.5% No infectados: 95.7% MGA: VIH (+): 0.018 (p<0.05 vs otros grupos) Expuestos a VIH (-): 0.080 No infectados: 0.070
2	Tejiokem, 2009	VIH (+): 26 (52.0%) § Expuestos a VIH pero no infectados: 62 (79.5%) §
Estudios en adolescentes		
3	Spina, 2018	MGA: 0 días: 0.1 (0.07–0.34) 14 días: 3.4 (1.24–9.38) 28 días: 2.3 (0.88–6.19) Incremento 4x de anticuerpos 25 (83.3%) Protegidos § 0 días: 19 (63.3%) 14 días: 27 (90.0%) 28 días: 27 (90.0%)

Abreviaturas empleadas: MGA: media geométrica de anticuerpos; VIH: virus de inmunodeficiencia humana

[†] anticuerpos contra difteria <0.01 IU/ml;

[‡] anticuerpos contra difteria 0.01 IU/ml o más;

§ anticuerpos contra difteria ≥ 100 mIU/ml

N°	Autor, año	Inmunogenicidad contra tos ferina
Estudios en niños		
1	Abzug, 2007	PT [MGA (IC 95%)] 0 semanas: 4.8 (3.7–6.3) 8 semanas: 22.3 (15.9–31.2) (p<0.03 vs semana 0) 24 semanas: 10.1 (7.1–14.4) (p<0.03 vs semana 8) 72 semanas: 6.8 (5.1–9.1) (p=NS, vs semana 0) FHA [MGA (IC 95%)] 0 semanas: 4.1 (2.9–5.8) 8 semanas: 77.0 (51.0–116.2) (p<0.03 vs semana 0) 24 semanas: 32.7 (21.6–49.5) (p<0.03 vs semana 8) 72 semanas: 27.0 (18.0–40.6) (p<0.05, vs semana 0)
2	Tejiokem, 2009	VIH (+): 15 (30.0%) † Expuestos a VIH pero no infectados: 43 (55.1%) †
Estudios en adolescentes		
3	Spina, 2018	MGA 0 días: 8.8 (5.19–15.0) 14 días: 27.3 (15.0–49.6) 28 días: 23.9 (14.2–40.5) Protegidos ‡ 14 días: 16 (55.2%) 28 días: 18 (62.1%)

Abreviaturas empleadas: FHA: hemaglutinina filamentosa; MGA: media geométrica de anticuerpos; PT: toxina pertussis; VIH: virus de inmunodeficiencia humana

† anticuerpos contra tos ferina >1:20 para aglutininas (como anticuerpos contra tos ferina)

‡ anticuerpos contra tos ferina >62.5 UI/ml;

N°	Autor, año	Inmunogenicidad contra tétanos
Estudios en niños		
1	Ryder, 1993	Protegidos a los 9 meses de la inmunización primaria † VIH (+): 95.8% Expuestos a VIH pero no infectados: 94.1% No infectados: 95.0% MGA: VIH (+): 9.1 Expuestos a VIH pero no infectados: 9.1 No infectados: 7.6
2	Tejiokem, 2009	VIH (+): 42 (84.0%) ‡ Expuestos, VIH (-): 76 (97.4%) ‡
3	Rosenblatt, 2005	Títulos de anticuerpos antitetánicos (mediana y rango intercuartílico) Semana 0: 27 (9, 81) Semana 4: 2187 (243, 2187) Semana 8: 729 (243, 2187) Semana 18: 486 (27, 729) Semana 32: 122 (23, 729) Porcentaje de positivos a anticuerpos antitetánicos (>1:243) Semana 0: 8% Semana 4: 74% Semana 8: 67% Semana 18: 53% Semana 32: 38% Incremento de anticuerpos antitetánicos (número de veces) Semana 4: 27 (9, 81) Semana 8: 27 (9, 81) Semana 18: 9 (3, 27) Semana 32: 3 (3, 9)
Estudios en adolescentes		
3	Spina, 2018	MGA 0 días: 0.3 (0.12–0.53) 14 días: 13.7 (5.41–34.8) 28 días: 15.6 (7.52–32.4) Incremento 4x de anticuerpos 29 (96.7%) Protegidos § 0 días: 23 (76.6%) 14 días: 27 (90.0%) 28 días: 29 (96.7%)

Abreviaturas empleadas: MGA: media geométrica de anticuerpos; VIH: virus de inmunodeficiencia humana

† anticuerpos contra tétanos ≥ 0.10 UI/ml

‡ anticuerpos contra tétanos ≥ 100 mIU/ml;

§ anticuerpos contra tétanos ≥ 0.10 UI/ml