

# VACUNACION EN NIÑO INFECTADO POR EL VIH

*16ª Jornada Tratamiento Antirretroviral en Pediatría  
4º Curso de Formación Básica en Infección VIH Pediátrica*

**María José Mellado**

Unidad E. Infecciosas y Tropicales Pediátricas.  
Servicio de Pediatría. Hospital Carlos III.  
Madrid.



**FUNDACION LUCÍA**

**BARCELONA, 26 de Octubre de 2012**

# ¿Cuál es la situación actual?

- Hemos avanzado mucho en el cuidado de los niños VIH:
  - Hacemos un diagnóstico precoz
  - Iniciamos TAR eficaz y tratamos la toxicidad
  - Manejamos co-morbilidades y cuidamos desarrollo psicosocial
- Pero a veces descuidamos lo mas elemental: **Vacunas**
  - Escasa percepción de la falta de cobertura
  - Relación causa-efecto poco evidente
  - Beneficio indirecto por “efecto rebaño” de los vacunados
- Estudio que analiza la mejor situación vacunal: especialmente relacionada con la vacunación por **Unidad experta VIH\***



# Antecedentes conocidos en vacunas en VIH

- Niños infectados por VIH:
  - 1º año vida: Buena respuesta a los Ag vacunales
  - Después del 1º año: la respuesta disminuye rápidamente
  - Mayores: respuesta directamente relacionada con situación inmune.
- Niños VIH deben inmunizarse de E. inmunoprevenibles lo antes posible.
- La vacunación rutinaria es habitualmente bien tolerada, aunque no hay estudios de seguridad y la respuesta puede ser subóptima
- Vacunación pre-TAR países con escasos recursos: demuestra la seguridad en lactantes recién diagnosticados de VIH\*
- BCG no se recomienda de rutina en RN VIH\*
- Las vacunas de virus vivos **contraindicadas si hay inmunodepresión severa (CD4<15%)**. Importante considerar CD4/edad



- » Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *The Lancet Infectious Diseases* 2010; **10**: 630-42.
- » Hesseling AC, Cotton MF, Fordham von Reyn C, et al. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; **12**: 1376-9.
- » Traggiai E, Puzone R, Lanzavecchia A. Antigen dependent and independent mechanisms that sustain serum antibody levels. *Vaccine* 2003; **21 Suppl 2**: S35-7.

# Clasificación inmunológica (CDC, 1994)



## Categorías inmunológicas CDC: EDAD DE LOS NIÑOS

	< 12 meses		1-5 años		6-12 años	
	/ml	(%)	/ml	(%)	/ml	(%)
<b>1</b> Sin inmunodepresión	>1500	>25	>1000	>25	>500	>25
<b>2</b> Inmunodepresión moderada	750- 1499	15-24	500- 999	15-24	200- 499	15-24
<b>3</b> Inmunodepresión severa	<750	<15%	<500	<15%	<200	<15%

# NECESIDADES EN VACUNACION EN NIÑOS VIH

- La **seguridad e inmunogenicidad** de todas las vacunas, no ha sido completamente estudiada en niños infectados por VIH.
- Pocos estudios han evaluado la **duración de la memoria inmunológica** o la protección inmune en niños infectados por VIH.
- No se conocen las consecuencias de rebrotes CV repetidos:
  - **La CV vuelve a la basal en 6–8 semanas**
  - **La evidencia es que la vacunación no afecta a la progresión\***
- Tasa E. adversos en niños VIH > que en sanos.



Tejiokem MC, Gouandjika I, Beniguel L, et al. HIV-infected children living in Central Africa have low persistence of antibodies to vaccines used in the Expanded Program on Immunization. *PLoS ONE* 2007; 2: e1260.



# Recomendaciones vacunales en niños VIH



- Valoración **riesgo – beneficio**: “*enfermedad /-E. adversos de vacuna*”  
Todas las Sociedades Internacionales **recomiendan vacunación rutinaria de niños VH** con modificaciones al calendario estándar.
- Las Recomendaciones vacunales disponibles: OMS, UNICEF y ACIP, PENTA, SEIP-CAV-AEP y PNS-España.
- **PENTA:Guidance paper on vaccination of HIV-infected children in Europe\***
- **SEIP-CAV-AEP: Documento de Consenso de vacunas ID incluidos VIH\*\***
- Recomendaciones **uniformes para áreas homogéneas**: Africa, Latinoamérica, Asia, Europa.... para niños VIH
- Considerar las **nuevas vacunas** que beneficien a esta población.



PENTA: DOI: 10.1111/j.1468-1293.2011.00982. British HIV Association *HIV Medicine* 2011

SEIP-CAV-AEP: MJ Mellado Peña, J Ruíz Contreras, D Moreno Pérez, T H-Sampelayo Matos, ML Navarro Gómez y GT SEIP-AEV. Documento de Consenso SEIP-CAV-AEP Vacunación en niños ID. *An Pediatr (Barc)*. 2011;75:413.e1-e22.. doi:10.1016/j.anpedi.2011.06.008.  
<http://www.elsevier.es/anapediatr>. <http://www.sciencedirect.com>. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21963606>.



Sociedad Española de  
Infectología Pediátrica (SEIP)

# Problemática vacunal en VIH



- Niños que empezaron TAR en primera infancia tiene mejor respuesta a vacunas
- TAR no restaura la inmunidad previa a vacunas, ni asegura inmunidad prolongada
- La mejoría de la respuesta vacunal tras supresión de CV y recuperación de linfocitos B y T, no se correlaciona siempre con generación de respuesta protectora
- Pérdida de protección vacunal: títulos protectores disminuyen con el tiempo.
- Niños mayores y adolescentes correctamente primovacunados, pueden no estar protegidos y exponerse a enfermedades como sarampión o varicela.
- La exposición a enfermedades benignas, rubeola, potencialmente peligrosas para la comunidad, riesgo de rubeola congénita.

- » Sutcliffe. The Lancet 2010. Ghosh. Pediatr Res 2009
- » Weinberg. J Acquir Immune Defic Syndr 2009



# European guidelines on vaccines in HIV-infected children. **PENTA POSITION.**



Sociedad Española de  
Infectología Pediátrica (SEIP)



Sociedad Española de  
Infectología Pediátrica (SEIP)

## Documento de Consenso de Vacunación en niños ID. **SEIP-CAV-AEP**





# COMO: VACUNAR NIÑOS VIH



- Los niveles Ac protectores de E. inmunoprevenibles se basan en **datos pediátricos** publicados
- Reflejan un nivel individual de protección, **no disponible para todas las vacunas**
- Cuando están disponibles, los niveles protectores fueron realizados en niños sanos y **pueden no ser protectores en VIH**
- Importante considerar que **países diferentes, tiene diferentes calendarios** para niños no-VIH
- No hay evidencia de que un esquema sea mejor que otro
- **Lo más razonable es mantener el calendario local para evitar confusiones y con un esquema flexible**





## Niveles de protección frente a Ag vacunales niño sano: OMS

Antígeno	Nivel de protección
Tetanos toxina	> 0.1 IU/ml
Diphtheria toxina	> 0.1 IU/ml
Sarampión	> 120 mIU/ml
Rubeola	> 10-15 IU/ml
Hepatitis B (Ac-Hbs)	>10 IU/L protectorio >100 IU/L óptimo
Meningococo C capacidad bactericida	>1:8
H influenzae b	>0.15-1 µg/ml
Neumococo (ST-espec.)	>0.35 µg/ml



# Vacuna de Difteria y Tétanos



- Son toxoides inactivados, es decir seguros para niños inmunocomprometidos
- La efectividad de la vacuna no asegurada. Niños VIH, ID que inician TARGA, pueden no responder a estos toxoides especialmente los primeros años de vida\*
- Respuesta a tétanos en niños y adolescentes infectados por VIH con TARGA, pero de escasa cuantía y reducida en el tiempo e independiente del momento de la vacunación\*
- A pesar de reconstitución en número de CD4, durante el 1º año de vida TARGA, es necesaria la reinmunización en lugar de un booster para conseguir títulos protectores frente a tétanos.
- La difteria tiene menor fuerza antigénica que tétanos y la inmunidad se pierde rápidamente en niños sanos
- Niños VIH con TARGA\*\*\*, 40–65% consiguen protección inicial frente a Difteria tras vacuna, relacionada con la supresión viral.
- Es necesario monitorizar niveles de Difteria y tétanos para guiar la necesidad de dosis booster
- Los niños VIH debería recibir booster combinado DT al menos cada 10 años y medir títulos cada 5 años para guiar actuación en cuanto a booster

- \*Rigaud M et al., Impaired immunity to recall antigens and neoantigens in severely immunocompromised children and adolescents during the first year of HAART. *J Infect Dis* 2008; 198: 1123–1130.
- \*\*Farquhar C et al. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-HAART vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 295–299.

# Vacuna frente a tos ferina

- Recomendada **vacuna acelular**: buen perfil de seguridad, en primovacunación y en dosis booster.
- Escasa correlación de títulos con la protección clínica\*
- La vacuna entera **mas tóxica y con menor respuesta**, no recomendada\*\*
- PACTG: P1024: cohorte niños VIH estable con TARGA: **baja respuesta a booster pertussis** a pesar de buenos CD4 en primovacunación y no perdurable comparados con non infectados \*\*\*
- Niños con TARGA >1<sup>o</sup> año **no muestran memoria a la primovacunación**
- Escasa memoria inmunológica a pesar de TARGA e inmunorreconstitución
- **Reinmunización: tres dosis antes de los 6 años o incluso de los 10 años**
- Adolescentes no protegido: fuente de infección para RN y lactantes. Se recomienda booster en adolescentes HIV + tras immuno-reconstitución.
- Niños VIH expuestos a Tos ferina: profilaxis antibiótica incluso si están vacunados.



\* de Martino M, *et al.* Acellular pertussis vaccine in children with perinatal human immunodeficiency virus-type 1 infection. **Vaccine** 1997; 15: 1235–1238.

\*\*Tejiokem MC, *et al.* HIV-infected children living in Central Africa have low persistence of antibodies to vaccines used in the Expanded Program on Immunization. **PLoS ONE** 2007; 2: e1260.

\*\*\*Abzug MJ, *et al.* Pertussis booster vaccination in HIV-infected children receiving HAART **Pediatrics** 2007;120: e1190–e1202.

# Vacunas antimeningocócicas



- MCC Conjugada, buen perfil seguridad en VIH.
- Confiere **protección prolongada a lactantes y tiene memoria inmunológica** en reexposición pero menor que en niños sanos\*
- Protege frente a la **E.I.** y confiere un beneficio indirecto a la **comunidad**
- Recomendadas: **3 dosis primovacunación y necesaria un booster** a los 12m
- CDC: niños VIH riesgo aumentado de E. Meningocócica **recomienda < 25 a 1 dosis** si se vacunaron en la infancia y comprobar respuesta\*\*\*.
- **Vacuna de Meningococo B:** aun no hay disponibilidad
- **Vacuna Meningococo A/C/Y/W135** :nuevas vacunas conjugadas en niños VIH+ antes de viajar a zona endémica.
- Mayor durabilidad de respuesta VIH en todas las edades, no estudios comparativos con niños sanos.

\*\*CDC. Revised recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices to vaccinate all persons aged 11–18 years with meningococcal conjugate vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; **56**: 794–795.

\*\*CDC. Updated recommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for revaccination of persons at prolonged increased risk for meningococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; **58**: 1042–10

\*\*\*<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00459316>

\*\*\*\*CDC. Eecommendation from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) for use of quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine (MCV4) in children aged 2–10 years at increased risk for invasive meningococcal disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; **55**:

# Vacunas antineumocócicas



- Las vacunas conjugadas, 7V, han demostrado seguridad e inmunogenicidad en lactantes y niños VIH+
- Actualmente la disponibilidad de la 10V y 13 V que en niños sanos se comportan semejante a 7V se recomienda en VIH+\*
- El riesgo de ENI disminuye con la vacuna sin considerar la TARGA eficaz].
- La AAP ha acogido la misma política de uso para la 13v que la 7V par niños VIH+\*\* : 2-3 dosis segun si hay vacunación universal o no.
- Realizar la transición del esquema 7V a 13V: primovacunacion + booster si no incluye 13V añadir una extra de 13 V.
- Si la vacunación se hizo con CD4 bajos: revacunar cuando se normalicen.
- Vacuna 23-valente polisacárida no se recomienda en niños VIH +: interferencia con la respuesta a 13v si se administra 23v en niños pequeños, y a pesar del potencial beneficio de cubrir otros serotipos...esto va en detrimento de la inmunogenicidad.
- Recomendación: usar para todos los booster las vacunas conjugadas en VIH.
  - Bliss SJ, *et al.* The evidence for using conjugate vaccines to protect HIV-infected children against pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 67–80
  - AAP- Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of Streptococcus pneumoniae infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics* 2010; 126: 186–190.
  - Russell FM, *et al.* Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial. *Vaccine* 2010; 28:3341–3349
  - Russell FM, *et al.* Opsonophagocytic activity following a reduced dose 7-valent pneumococcal conjugate vaccine infant primary series and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age. *Vaccine* 2011; 29: 535–544.

# Vacuna frente a Hib



- Excelente seguridad en niños VIH +
- Niños VIH demostrado 70% reducción tasa bacteriemia en vacunados VIH+
- Cuando ocurre EI por Hib, a pesar de TARGA mayor mortalidad comparados con niños sanos
- Niños VIH+ y TARGA eficaz: 78% persisten títulos protectores anti-Hib después de 1-4 dosis y aquellos sin títulos, responden a booster
- Beneficio potencial de la revacunación en niños con TARGA eficaz
- Esquema: 3 dosis primovacuna y un booster
- La necesidad de más dosis se hará en base a la serología, y especialmente si no estaban con TARGA en la primovacuna.
- Niños VIH+ >1 año, no vacunados deben recibir vacuna al menos hasta los 10 a, esto idealmente debería extenderse a los adolescentes como en MCC

\*Kapogiannis BG, *et al.* Trends in bacteremia in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy era among HIV-infected children in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986–2004). *Pediatrics* 2008; 121: e1229–e1239.

\*\*Gibb D, *et al.* Antibody responses to haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae vaccines in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 129–135.

\*\*\*Melvin AJ, Mohan KM. Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenzae type b Vaccination of HIV-infected children in Europe vaccines in children who have human immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with HAART. *Pediatrics* 2003; 111: e641–e644.

# Vacuna frente a Polio



- La vacuna de **polio inactivada** (IPV) es usada de rutina en Europa en VIH
- La respuesta en niños VIH+ **depende del status inmunológico** \*
- Hay muy escasos datos relacionados con vacuna y TARGA
- **Recomendación de cambio OPV a IPV en países en desarrollo\*\***
- **Niños vacunados inicialmente con OPV deben completar calendario con IPV, con un mínimo de 6 meses entre la 3º y 4º dosis, la última administrada después de los 4 años para una óptima respuesta**
- Independientemente del número de dosis recibidas, la protección frente a polio **disminuye con el tiempo.**
- 
- Obligada **serología** para guiar dosis booster.
- Si no hay disponibilidad de test se recomienda una **dosis extra en adolescentes**
- Especialmente en niños VIH+ que viven o viajan a zonas endémicas **dosis booster obligada, si hace mas de 10 años de la última dosis**
- Guías de adultos VIH+ no recomiendan dosis de recuerdo\*\*\*.

\*Serpe JN, Schmitz V, Lepage P. Vaccinations in HIV-infected children. *Rev Med Liege* 2005; **60**:923–930.

\*\*Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP) regarding routine poliovirus vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009; **58**: 829–830.

\*\*\*Geretti AM, Doyle T. Immunization for HIV-positive individuals. *Curr Opin Infect Dis* 2010; **23**: 32–38.

# Vacuna frente a Sarampión, Rubeola y Paperas



- Recientes epidemias SRP, demuestran **bajas coberturas en Europa**
- Niños **VIH+ susceptibles** optimizar su inmunidad
- **Vacuna S**: virus vivos atenuados, seguridad en vacunados sin severa ID.
- Actualmente debe seguirse **guias de CD4 para vacunar con vacunas vivas SRP**
- **La mayoría de niños reciben primovacunación 12–18 m y 2ª dosis entre 1 mes-años**
- Se ha observado **perdida de Ac en aquellos inmunizados antes de TARGA**
- Solo **50% VIH tiene Ac frente a SRP**, R son los mejores preservados y P los peores.
- TARGA eficaz, la mayoría de niños tiene Ac protectores 1ª tras revacunación
- **S y R deben medirse rutinariamente** (P poco fiable) si son seronegativos para algún componente SRP se debe **revacunar idealmente tras reconstitución con TARGA**.
- Niños **inmigrantes** vacunados solo frente a S, **revacunar con TV** y confirmar Ac.
- Exposición S en ID: **profilaxis con GG** independientemente de su status vacunal.
- Los convivientes y sanitarios deben estar inmunes.

\*Welch S, Sharland M, Lyall E *et al.* PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1infection. *HIV Med* 2009; **10**: 591–613.

\*\*Jong EC, Freedman DO. The immunocompromised traveler. *CDC Health Information for International Travel 2010*. Atlanta, S. Department of Health and Human Services, **Public Health Service, 2009**: 522.

\*\*\*Aurpibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-infected children with immune recovery after haart therapy. *Clin Infect Dis* 2007; **45**:637–642.

\*\*\*\* Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Report of meeting held 17–18 June 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;**84**:325–32

# Vacuna de Varicela



- **Virus vivos atenuados:** segura y bien tolerada en niños con CD4 conservados
- PACTG prospectivo VIH+: buena respuesta y segura: **60% Ac-VZV, 83% respuesta celular Ag VVZ**
- Los efectos adversos de la VVZ en ID no VIH **mas severos** que EN VIH
- Limitados los datos de durabilidad de Ac estudios en adolescentes.
- Metanálisis VIH: **respuesta a V 82%/100% a Zoster con TARGA eficaz**
- **VIH no inmunes 1-18a: 2 dosis de vacuna VVZ**
- Inmunización pasiva GG -VVZ si exposición y no inmunes **ideal 96h, o al menos 10 dias después**
- Los antivirales: no datos eficacia como profilaxis post exposición
- **Tetravalente SRP-V** disponible en Europa; No hay datos de seguridad o inmunogenicidad en VIH
  - Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A *et al.* Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. **J Infect Dis** 2006; **194**: 247–255.
  - Son M, Shapiro ED, LaRussa P *et al.* Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV. **J Infect Dis** 2010; **201**: 1806–1810.
  - Marin M, Guris D, Chaves SS *et al.* Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR Recomm Rep** 2007; **56**: 1–40.
  - Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. **MMWR Recomm Rep** 1996; **45**: 1–36.

# Vacuna HVB



- Antes TARGA: niños VIH+ escasa respuesta Vacuna HB.
- Post-TARGA y revacunación tras inmunorreconstitución y CV indetectable en el momento de revacunación: **Ac protectores**
- La **protección es menor en < 2 años.**
- Recomendadas **dosis de adultos** por mejores respuestas
- **Determinación periódica de Ac frente a HB** se re recomienda, especialmente si riesgo de exposición
  - Siriakson S, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Prevalence of protective antibody against hepatitis B virus in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 2006; 24: 3095–3099.
  - Lao-araya M, Puthanakit T, Aurbibul L, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Antibody response to hepatitis B re-vaccination in HIV-infected children with immune recovery on highly active antiretroviral therapy. *Vaccine* 2007; 25: 5324–5329.
  - Simani OE, Leroux-Roels G, Francois G *et al.* Reduced detection and levels of protective antibodies to hepatitis B vaccine in under 2-year-old HIV positive South African children at a paediatric outpatient clinic. *Vaccine* 2009; 27:146–151
  - Scolfaro C, Fiammengo P, Balbo L, Madon E, Tovo PA. Hepatitis B vaccination in HIV-1-infected children: double efficacy doubling the paediatric dose. *AIDS* 1996; 10:1169–1170.

# Vacuna frente a Hepatitis A



- Buen perfil de seguridad en niños VIH
- Especialmente indicada en niños con HVB o HVC coinfección o enfermedad hepática
- Un estudio con 2 dosis de HVA separadas 1 mes, **titulos bajos y durabilidad limitada.**
- Niños VIH con TARGA eficaz, deben recibir **tres dosis de vacuna HA** ya que es seguro y aumenta la respuesta inmne.
- Un estudio demuestra que niños VIH+ incluyendo **coinfectados con VHB** tienen buena respuesta a vacuna HA
- **Vacuna combinada VHA+VHB se recomienda en niños VIH** porque minimiza inyecciones y se administra la dosis de HB de adultos.

- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis A vaccination coverage among children aged 24–35 months –United States, 2004–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; **56**: 678–681.
- Weinberg A, Gona P, Nachman SA *et al.* Antibody responses to hepatitis A virus vaccine in HIV-infected children with evidence of immunologic reconstitution while receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2006; **193**: 302–311.
- CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; **55**: 1–23.

# Vacuna frente a Gripe



- Vacuna anual de **gripe estacional** conteniendo **virus vivos** atenuados es segura e niños **> 6m**
- **El primer año de vacuna debe recibir dos dosis de vacuna y luego una anual**, idealmente antes de la estación de gripe. Vacunación a **contactos** en época estacional
- Evidencia **limitada de la eficacia en niños VIH con TARGA**
- Compara respuesta a Vacuna gripe VIH/ sanos: **peor respuesta en VIH** a pesar de TARGA
- La vacuna **no confiere inmunidad cruzada frente a H1N1**, se recomienda vacunación frente a gripe pandémica en VIH, segura y bien tolerada en niños VIH+ y adolescentes
- **Profilaxis post-exposición con oseltamivir** diario 10 días: en niños VIH si contactos domiciliarios lo antes posible tras exposición.
- Nueva vacuna viva atenuada de Gripe **intranasal puede ser una alternativa futura**, pero de momento no recomendada en VIH+.
- Estudios iniciales demuestran buena tolerancia sin efectos secundarios en VIH con inmunogenicidad comparable a inyectable **sin mayor tiempo de excreción de virus**

Hancock K, *et al.* Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med* 2009; **361**: 1945–1952.

Esposito S, Tagliaferri L, Daleno C *et al.* Pandemic influenza A/H1N1 vaccine administered sequentially or simultaneously with seasonal influenza vaccine to HIV-infected children and adolescents. *Vaccine* 2011; **29**: 1677–1682.

World Health Organization. Recommendations for influenza vaccines. Available at [www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations/en](http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendations/en) (accessed May 2012).

Ambrose CS, Walker RE, Connor EM. Live attenuated influenza vaccine in children. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; **17**: 206–212.

King JC Jr, Fast PE, Zangwill KM *et al.* Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; **20**: 1124–1131.

Levin MJ, Song LY, Fenton T *et al.* Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. *Vaccine* 2008; **26**: 4210–4217.

# Vacuna frente a Rotavirus



- Los datos de **carga de enfermedad por RTV en niños VIH** son limitados
- El RTV es **importante causa de morbilidad y mortalidad** directa e indirecta, de complicaciones, interferencia con la nutrición que puede favorecer las IO en niños VIH
- La vacuna tiene un buen perfil de seguridad y por ello **se recomienda universalmente en lactantes sanos**.
- Escasos estudios de seguridad y eficacia en niños VIH vacuna RTV
- Actualmente deb limitarse a los niños VIH sin ID.

- Steele AD, Cunliffe N, Tumbo J *et al*. A review of rotavirus infection in and vaccination of human immunodeficiency virus-infected children. *J Infect Dis* 2009; 200 (Suppl 1): S57–S62.
- Steele AD, Madhi SA, Louw CE *et al*. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of human rotavirus vaccine RIX4414 in human immunodeficiency virus-positive infants in South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 125–130.

# Vacuna frente al virus del papiloma



- Metanálisis: ha establecido incremento de prevalencia de infección por VPH en mujeres VIH y asociación con ID relacionada con riesgo progresión a cáncer cervical.
- Cuadrivalente 6/11/16/18; HPV4, y bivalente: 16/18; HPV2, ambas eficaces en la prevención de la infección del VPH y cáncer cervical.
- No datos definitivos. Parece que en mujeres VIH sería mas inmunógena la que lleva adyuvante HPV2 pero confiere mas amplia protección la VHPV4.
- Menor protección en VIH que en sana, pero se ha demostrado buena inmunogenicidad en VIH niños y niñas entre 7-12a no hay dintel conocido de CD4 para protección óptima
- Niñas VIH: Vacunación estándar: T0, 2 y 6m cercana a pubertad (min 9-10 años) catch-up vacuna hasta 26 años. Tras recuperación inmune con TARGA, revacunación
- Inmunogenicidad y eficacia en varones VIH+: potencial beneficio en diseminaciones.

Clifford GM, Goncalves MA, Franceschi S, HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS* 2006; **20**:2337–2344

Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; **92**:1500–151

Smith JS, Lindsay L, Hoots B *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; **121**: 621–632.

Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; **356**: 1915–1927.

Paavonen J, *et al.* Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; **374**: 301–314.

Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK *et al.* General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006; **55**: 1–48

Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M *et al.* Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2007; **56**: 1–24.

Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. *Emerg Infect Dis* 2007; **13**: 28–41

# Vacuna BGC



- La OMS recomienda no inmunizar con BCG niños VIH, bacteria viva atenuada
- Niños infectados por VIH riesgo importante de E. diseminada por *Mycobacterium bovis*
- Incluso niños immune-reconstituidos con TARGA eficaz tiene un riesgo aumentado de eventos adversos serios que pesan mas que los beneficios de la vacuna
  - May J. HPV vaccination – a paradigm shift in public health. *Aust Fam Physician* 2007; **36**: 106–111.
  - World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Wkly Epidemiol Rec* 2007; **82**: 193–196.
  - Bannister C, Bennett L, Carville A, Azzopardi P. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the evidence that BCG vaccination should not be used in HIV-infected children? *J Trop Pediatr* 2009; **55**
  - Bhadelia N, Klotman M, Caplivski D. The HIV-positive traveler. *Am J Med* 2007; **120**: 574–580.



# CUANDO: TESTAR A NIÑOS VIH



- El grado de protección frente a vacunas en niños VIH es muy **variable**, y los datos publicados muy limitados
- La medida de los **Ac vacunales**, puede ayudar a guiar la vacunación individual, pero puede no ser real la protección
- Niños vacunados completamente antes de desarrollar inmunodepresión. Deberían ser testados para Ac protectores a **4-6 años, despues del primovacunación y booster completo**
- Niños vacunados cuando ya estaban inmunodeprimidos, deberían testarse a los **4-6a y además a los 11-12a, y a los 14-16a**, antes del traslado a consultas de adultos.
- Los títulos de **Ac reflejan muy escasamente el status de proteccion vacunal**, ya que además estará mediada por células.
- Si es posible, testar: **Tétanos, Hib, S,R, HBV, VVZ y PNC.**



# REVACUNACION EN NIÑOS VIH



- Incluso con CD4 conservados, la respuesta a vacunas puede ser inadecuada por **daño irreversible de la función inmune**.
- Habitualmente los niños con TAR eficaz **generalmente consiguen una buena respuesta de AC y linfoproliferativa a la revacunación durante la terapia**.
- La pobre respuesta a vacunas se realciona con: **nadir CD4, CD4 en el momento de la vacunación, CV y con vacunar en Unidad especializada**.
- Tener presente, que a pesar de TAR eficaz puede haber un **daño en las células B**.
- Razonable **esperar 6 meses después de normalizar CD4 para revacunar**



# VACUNACION DE NIÑOS VIH SIN CALENDARIO CONOCIDO O INCOMPLETO



- La serología puede ayudar a **guiar el esquema**
- Testar a todos para **HB**: todos los susceptibles recibirán 3 dosis de VHB.
- **PCV13, MenC and Hib**: administrar según edad. Hacer estudio postvacunal de AC, si es posible.
- Realizar los Ac disponibles: **T,S, R,VVZ, HB, PNC**
- Catch-up **algoritmo para vacunación** incompleta debe realizarse: versión modificada niños sanos.
- **A no ser que exista un documento auténtico, debe asumirse que los niños no están bien vacunados y planear una revacunación completa**



# Calendario vacunal en la era TAR



- La **inmunización precoz** de niños VIH se ha recomendado antes de que existiera terapia TAR.
- Actualmente la recomendación además está respaldada por que hay **protección en niños VIH demostrada**
- Incluso en la era TAR: **los niños VIH mantienen un aumento de susceptibilidad** a enfermedades prevenibles con vacunas.
- ¿Qué **actuación** tenemos que tener en la era TAR ante la vacunación?”

## Calendario UK, niños infectados VIH (CHIVA)

Edad	Vacuna
RN	HBV
1 m	HBV
2-3 m	DTaP /IPV /Hib + PCV13 + HBV (+ Rota)
3 – 5 m	DTaP/ IPV/ Hib + MenC (+ PCV13 + Rota)
4 – 7 m	DTaP/ IPV/ Hib + MenC + PCV13 (+ Rota)
Cada otoño, en > 6m	Gripe; a 2 <sup>nd</sup> dosis 1 m. despues, si <13 a. y no previamente vacunado
12 m	HBV (+ HAV)
13 m	Hib / MenC + PCV13 + MMR
15 m	VZV
18 m	VZV (+ HAV)
3- 4 a	DTaP / IPV o dTaP /IPV + MMR
12 - 18 a	Td / IPV (or dTap) + MenC Niñas: HPV x 3



<b>RN</b>	<b>HBV<sup>1</sup></b>						
<b>1 Mes</b>	<b>HBV<sup>1</sup></b> o HEXA						<b>Rota<sup>11</sup></b>
<b>2-3 m</b>		<b>DTPa<sup>2</sup>-IPV<sup>3</sup>-Hib<sup>4</sup></b> O HEXAVALENTE	<b>Mening C<sup>5</sup></b>	<b>Neumococo 13v<sup>6</sup></b>			<b>Rota<sup>11</sup></b>
<b>4-5 m</b>		<b>DTPa<sup>2</sup>-IPV<sup>3</sup>-Hib<sup>4</sup></b> O HEXAVALENTE	<b>Mening C<sup>5</sup></b>	<b>Neumococo 13v<sup>6</sup></b>			<b>Rota<sup>11</sup></b>
<b>6-7 m</b>	<b>HBV<sup>1</sup></b> o HEXA	<b>DTPa<sup>2</sup>-IPV<sup>3</sup>-Hib<sup>4</sup></b> O HEXAVALENTE		<b>Neumococo 13v<sup>6</sup></b>			
<b>12 m-13m</b>			<b>Mening C<sup>5</sup></b>	<b>Neumococo 13v<sup>6</sup></b>	<b>Triple viral<sup>8</sup></b> Posible o	<b>Varicela<sup>9</sup></b> Posible o	<b>HVA<sup>12</sup></b>
<b>15 m</b>					<b>Triple viral<sup>8</sup></b>	<b>Varicela<sup>9</sup></b>	
<b>18 m</b>		<b>DTPa<sup>2</sup>-IPV<sup>3</sup>-Hib<sup>4</sup></b>			<b>Triple viral<sup>8</sup></b> o	<b>Varicela<sup>9</sup></b> o	
<b>24 m</b>				<b>Neumococo 13v<sup>7</sup></b>			
<b>24-36 m</b>					<b>Triple viral<sup>8</sup></b>	<b>Varicela<sup>9</sup></b>	
<b>6 años</b>		<b>DTPa<sup>2</sup>-IPV<sup>3</sup></b>			<b>Triple viral<sup>8</sup></b> OR		
<b>14 años</b>		<b>dTpa<sup>2</sup> adult<sup>10</sup></b> No mas IPV					<b>HAV<sup>12</sup></b> <b>HPV<sup>13</sup></b> (8-9a) y varones
<b>Anual</b>							<b>Influenza<sup>14</sup></b>



# Recomendaciones de vacunación en niños VIH según situación inmune.



- **Lactantes recién diagnosticados:**
  - Independiente de CD4: **iniciar vacunación habitual 8 sem. de vida.**
  - Todos estarán idealmente con TAR\*;
  - Si no consiguen Ac protectores, revacunar a los 6 m de CD4 normalizados.
- **Lactantes sin TARGA:**
  - Vacunar: DTpa-IPV-Hib PnC- MC (riesgo E. invasiva PnC o Hib).
  - Tras recuperar CD4 con TAR, esperar al menos 8-12 semanas
  - Realizar estudio de Ac y revacunar si procede, asegurando la respuesta Ac.
- **Niños mayores con CD4 conservados y sin criterios de inicio de TAR:**
  - Vacunar lo antes posible, mientras la respuesta inmune esté conservada.

\*Actualmente todos <12 m independientemente de clínica, CD4 o CV, deben recibir TAR, por riesgo de progresión a SIDA/muerte (CD4 <1 año, no son buenos marcadores de progresión).



# Recomendaciones de vacunación en niños VIH según situación inmune.



- **Niños mayores con CD4 bajos:**
  - Iniciar TAR y conseguir normalizar CD4
  - Esperar un periodo no < 6m, (igual retirada de profilaxis de PCP)
- **Niños en situación de inmunodepresión:**
  - Posiblemente estén sin protección vacunal adecuada
  - No tendrán buena respuesta a vacunas
  - Procurar inmunorreconstitución antes de vacunar
  - Si riesgo de exposición, profilaxis. Si CD4 > 15%, una dosis vacunal.
- **Niños con TAR: CD normales y CV indetectable, inmunizados mientras recibían terapias sub-óptimas o CD4:**
  - Testar respuesta a vacunas para valorar su estado de seroprotección.

» Sutcliffe CG. Lancet Infect Dis 2010; 10:630-42

» Obaro SK. Lancet Infectious Diseases 2004 <http://infection.thelancet.com>



# ESTUDIO DE PROTECCION VACUNAL EN VIH



- 1.- **Niños con vacunación completa (TAR) y buenos CD4:** Estudio protección vacunal a los 4-6 años.
- 2.- **Niños que iniciaron TAR con bajos CD4/ inmigrantes con calendario incompletos:** Testar a los 4 y 11 años, esperando al menos 6 meses tras TAR y reconstitución.
- 3.- **Recomendado testar a todos los adolescentes**, antes de transferir a la consulta de adultos.
- 4.- Recomendado testar **al menos una vez** (testigos): **tétanos, S, R, VVZ, VHB. Hib , PNC.**



# Escenarios de REVACUNACIÓN en niños infectados por VIH.



Tras resultado de respuesta a vacunas se plantean tres situaciones:

1- Niveles protectores adecuados y situación inmune conservada (estadio 1 del CDC, 6 m previos):

No necesaria revacunación. Niño inmigrante, es necesario inmunizar frente vacunas que no hayan recibido (*Hib*, PNC McC).

2- Sin niveles protectores adecuados pero situación inmune conservada:

Puede considerarse revacunar o dosis booster, pero deben confirmarse niveles protectores tras cualquiera de las dos estrategias.

3 - Niño con inmunodepresión y sin niveles protectores frente a vacunas:

La mejor opción es esperar la reconstitución inmune después de TAR eficaz, 6 meses con CD4 normales y entonces revacunación completa.

**“Todos los grupos presentan riesgo de padecer enfermedades transmisibles en situación de exposición o epidemias”:**

- Inmunoprofilaxis pasiva: sarampión, varicela, VHA...
- Valorar una dosis extra de vacuna cuando sea posible
- Si convivencia con enfermedad por *Hib* o meningococo, profilaxis antibiótica igual que los niños sanos.



# RESUMEN VACUNACION NIÑOS VIH



Sociedad Española de  
Infectología Pediátrica (SEIP)

- Niños VIH debe recibir las vacunas del calendario infantil, con algunas **consideraciones**.
- Vacunas **microorganismos vivos/atenuados** (S, R, P, V, FT, Gripe): indicadas si **CD4 >15%**. Deberán **vacunarse los contactos** si no han pasado la infección y no están vacunados. (A)
- En exposición niño VIH , CD4 <15%, a Sarampión o Varicela, independiente de estado vacunal, debe iniciarse **inmunoprofilaxis pasiva con inmunoglobulinas**. (C)
- Se recomienda la **vacunación anual frente a gripe** a partir de los 6 meses de edad.
- Indicada vacuna *neumococo*, **conjugada 13V** y **no recomendada 23v**. Se recomienda **revacunar después de TAR** y **CD4 >200/ mm<sup>3</sup>**. (B)



# RESUMEN VACUNACION NIÑOS VIH



- VHB: Comprobar títulos protectores 1-2 meses después de la última dosis; y en ausencia, revacunar. ( B)
- VHA: vacunar a los mayores de 12 meses. (B)
- Actualizar nivel Ac. polio, ya que es frecuente la pérdida de inmunidad. Obligado un refuerzo viajero zona endémica (B)
- No recomendada BCG niños VIH, existe riesgo de enfermedad diseminada por *M. bovis*. ( B)
- Estudio Ac: a los 4-6 años, 11-12 años y 14-16 años antes de pasar adultos y revacunación si no hay títulos protectores, 6 meses después de normalizar CD4. ( C)
- Los convivientes y personal sanitario expuesto al niño VIH deben estar correctamente inmunizados. (C)

# MUCHAS GRACIAS POR VUESTRA ATENCION



*“Por un mundo sin VIH”*