

Respuesta a la vacunación triple vírica y tétanos en niños infectados por VIH

J. Echeverría Lecuona*, L. Aldamiz-Echevarría Azuara*, G. Cilla Eguiluz**, E. Pérez Trallero**

Resumen. Objetivo: Conocer la respuesta a la vacunación triple vírica y tétanos en niños infectados por VIH. **Material y métodos:** En 44 hijos de madres infectadas por VIH, 14 infectados y 30 seronegativizados, se valora a la edad de 2-3 años la respuesta humoral a la vacunación de cuatro dosis de toxoide tetánico y una dosis de vacuna de sarampión, rubéola y parotiditis. En los niños infectados (GE) se analizó la evolución de la respuesta a la edad de 5-6 años. **Resultados:** Todos los niños, independientemente de su relación con el VIH, presentaban niveles de protección al toxoide tetánico óptimos a los 2-3 años; por el contrario, la respuesta a sarampión, parotiditis y rubéola fue inadecuada en el GE (presencia de anticuerpos en el 50%, 25% y 21%), con diferencia significativa frente a los seronegativizados (GC) (93%, 75% y 90%). A la edad de 5-6 años en el GE se aprecia una disminución en la tasa de anticuerpos antitetánicos a niveles bajos de protección, no se evidenciaron cambios en la respuesta al sarampión y aumentaron los casos de positividades frente a la parotiditis y rubéola. Son necesarias otras series evolutivas para valorar la efectividad de la revacunación. **Conclusiones:** 1 La respuesta inmunológica a la vacunación infantil no es óptima en los niños infectados por VIH. 2 La vacunación en nuestra serie no produjo efectos secundarios ni modificaciones en la evolución de la infección VIH del niño.

An Esp Pediatr 1996;44:317-320.

Palabras clave: Infección VIH infantil; Vacunación sarampión, rubéola, parotiditis y antitetánica.

ANTIBODY RESPONSE TO PAROTIDITIS, RUBELLA, MEASLES AND TETANUS VACCINES IN HIV INFECTED CHILDREN

Abstract. Our objective was to study the antibody response to the parotiditis, rubella, measles and tetanus vaccines in HIV infected children. Forty-four children of HIV positive mothers, of which 14 were infected (SG) and 33 HIV negative (CG) were studied when they were between 2 and 3 years of age. Their response to vaccinations of four doses of tetanus toxoide and one dose of measles, rubella and parotiditis vaccines was assessed. Children in the SG were tested at the age of 5-6 years to study the evolution of the response. At the age of 2-3 years, all children had optimal protection against tetanus toxoide. The response to measles, parotiditis and rubella was poor (adequate levels of antibodies in 50%, 25% and 21%, respectively) in infected children and good (93%, 75% and 90%, respectively) in the CG. At 5-6 years of age, a decreased level of antitetanus antibodies were found in the SG, maintaining low protection levels. There was no evidence of any changes in the response to measles, while the number of cases with a good response to parotiditis and rubella increased. Further results are

necessary to know the effectiveness of the booster. We conclude that: 1) The immunological response to vaccination is poor in HIV infected children. 2) There was no evidence of side effects or changes in the HIV symptoms after vaccination.

Key words. HIV infected children; Measles, rubella, parotiditis and tetanus vaccine.

Introducción

La infección por el virus VIH afecta a diversos órganos y sistemas; el sistema inmunitario es uno de los más comprometidos reflejándose la afectación principalmente en los linfocitos T y B. Ya en el inicio de la infección están descritas una serie de alteraciones cualitativas en las células CD4; la respuesta policlonal de las células B en niños infectados por VIH, contrasta con la pobre respuesta proliferativa y secreción de inmunoglobulinas específicas tras estimulación antigénica⁽¹⁻³⁾.

Estos conocimientos originaron controversias respecto a la vacunación infantil de niños infectados por VIH durante los primeros años de la infección.

A partir de 1988, no habiéndose observado aumento en los efectos adversos postvacunación con virus vivos en niños infectados por VIH, el CDC marca las normas concretas sobre vacunación pediátrica en este grupo de niños, no contraindicando el uso de vacunas con toxoides y virus vivos atenuados⁽⁴⁻⁶⁾.

Han sido publicados en los últimos años estudios transversales realizados en series cortas de niños infectados por VIH, en los que se analizó la respuesta inmunitaria postvacunal a toxoide tetánico, diftérico y virus de la polio y sarampión, demostrando la mala respuesta en la formación de anticuerpos a niveles protectivos; en algunos el estudio se realizó con grupos de edades no homogéneas y en la mayoría no se contempla a los hijos de madres VIH (+) seronegativizados⁽⁷⁻⁹⁾.

En el presente trabajo se valora la respuesta específica a la vacuna triple vírica (sarampión, rubéola, parotiditis) y toxoide tetánico en hijos de madres infectadas por VIH, estudiados en edades homogéneas, y se comparan los resultados del grupo de niños infectados por transmisión vertical con los seronegativizados.

Material y métodos

Pacientes: Se han estudiado 44 hijos de madres infectadas por VIH, nacidos en nuestra maternidad y controlados en nuestro servicio de pediatría. Treinta se seronegativizaron a lo largo del primer año de vida (grupo comparativo) (GC); catorce perma-

*Servicio de Pediatría. ** Servicio de Microbiología. Hospital Aránzazu. San Sebastián.

Correspondencia: Juncal Echeverría Lecuona. Vergara, 14 - 7º. 20005 San Sebastián

Recibido: Diciembre 1994

Aceptado: Agosto 1995

Tabla I Respuesta postvacunal en niños infectados por VIH

Edad en años	Sarampión		Parotiditis		Rubéola		Tétanos	
	2-3	5-6	2-3	5-6	2-3	5-6	2-3	5-6
Caso 1	P	P	N	P	L	N	P	P
Caso 2	N	N	N	L	N	P	P	L
Caso 3	N	N	N	N	N	P		
Caso 4		L		N		P		P
Caso 5	P		N		P		P	
Caso 6	P		P		L		P	
Caso 7		P		L		P		P
Caso 8	P	P	L	N	N	N	P	P
Caso 9	L	P	N	L	N	L	L	P
Caso 10	N		N		N		P	
Caso 11							P	P
Caso 12							P	P
Caso 13							P	P
Caso 14							P	P

P= Positivo; L= Positivo débil; N= Negativo

recieron con Ac VIH (Elisa) en edades superiores a 18 meses (grupo de estudio) (GE), siendo confirmada su infección VIH mediante otras técnicas diagnósticas (Western Blot, antígeno VIH y/o PCR).

Vacunaciones: Todos los niños fueron vacunados con cuatro dosis de DTP y polio Salk a los 2,4,6,18 meses. Todos a excepción de cuatro infectados (casos 11-14) recibieron una dosis de triple vírica a los 12 meses. Nueve niños del GE estaban en tratamiento periódico con gammaglobulina inespecífica.

Estadio clínico del grupo de estudio: Durante el período de estudio los catorce niños infectados por VIH, se han mantenido en Estadio P2A de la clasificación del CDC.⁽¹⁰⁾

Estudio serológico: Para el presente trabajo se obtuvieron muestras de la seroteca correspondientes a los períodos 2-3 años de todos los niños de los dos grupos estudiados, y muestras de los 5-6 años de edad del GE (cuatro estudiados anteriormente y dos incorporados en edades posteriores a los tres años).

Se relacionan los valores de CD4 y las respuestas vacunales.

Técnicas: Los sueros fueron almacenados a -40°C hasta su procesamiento.

La detección de anticuerpos frente a los virus del sarampión, rubéola y parotiditis se efectuó con un sistema de enzimoimmunoanálisis comercial (Enzygnost Anti-Sarampión IgG, Enzygnost Anti-Rubéola IgG, Enzygnost Anti-Parotiditis IgG, Boehringerwerke, Marburg, Alemania) en un Behring ELISA Processor III. Cada tipo de prueba se efectuó con el mismo lote de reactivos.

Se consideraron inmunes todos los sujetos con valores en suero superiores o iguales a 200 mUI/ml de anticuerpos frente al sarampión, niveles superiores o iguales a 10 UI/ml de anticuerpos antirubéola o un título superior o igual a 1/230 de anticuerpos antiparotiditis.

Aquellos sueros con anticuerpos comprendidos entre 200 y 400 mUI/ml en el caso del sarampión, 10 y 15 UI/ml en el caso de la rubéola y título 1/230 a 1/460 en el caso de la parotiditis se consideraron con nivel bajo de anticuerpos (positivo débil).

La detección de anticuerpos frente al toxoide tetánico se efectuó con un método de enzimoimmunoanálisis elaborado en nuestro Laboratorio siguiendo las directrices de Melville-Smith⁽¹¹⁾. Los resultados se obtuvieron en UI/ml en relación al Human tetanus antitoxin standard del National Institutes for Biological Standards and Control, Inglaterra (NIBSC Reagent 1976, 76/589). Los sueros con titulaciones de anticuerpos anti toxoide tetánico superiores o iguales a 0,01 UI/ml, se consideraron positivos; titulaciones entre 0,01-0,1 fueron consideradas positivas débiles.

Estudio estadístico: Se comparó la presencia de anticuerpos entre los grupos infectado y control mediante prueba de Chi², con la corrección de Yates o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para estudiar la relación entre la presencia o no de anticuerpos con el nivel de CD4 se empleó el ANOVA. En todos los casos se estableció el nivel alfa de significación en 0,05.

Resultados

Respuesta postvacunal en el período 2-3 años

Antitetánica: Muestras de once niños del GE obtenidas de la seroteca presentaban niveles de protección para el toxoide tetánico, uno de ellos en positivo débil; los casos 4 y 7 se integraron a nuestro servicio a la edad de cuatro años, por lo que no existe seroteca de esta edad. En el grupo comparativo el 100% (30/30) presentaban niveles de protección óptimos. No se evidenciaron diferencias significativas entre los dos grupos ($p=0,57$) (Tabla I).

Triple vírica: La respuesta a la vacuna triple vírica se ha podido estudiar en ocho de los diez niños vacunados. Se detectaron anticuerpos contra el sarampión en niveles de protección en cuatro; en el grupo comparativo presentaban valores positivos 28/30 (93%), siendo la diferencia significativa ($p < 0,001$) (Tabla I).

En dos niños de los ocho del GE existían anticuerpos frente a la parotiditis (uno de ellos en niveles bajos); presentando positividad en el 77% (23/30) del GC ($p < 0,001$) (Tabla I).

Sólo en tres de los ocho casos infectados se demostró niveles de protección frente a la rubéola (dos con tasa baja). El 90% (27/30) del GC presentaba una buena respuesta ($p < 0,001$) (Tabla I).

Respuesta postvacunal a los 5-6 años

En un caso de los infectados por VIH se apreció una disminución de anticuerpos antitetánicos a niveles positivos bajos a los de protección a esta edad, en los otros permanecían las tasas elevadas.

No se observaron modificaciones a la respuesta vacunal del sarampión a los 5-6 años, manteniéndose las positividades y negatividades del período anterior.

De los siete niños testados a los 5-6 años, cuatro presentaron niveles positivos de anticuerpos antiparotiditis (tres negativos anteriormente y uno de nueva incorporación); de los tres casos

Tabla II Niveles de CD4/mm³ en niños infectados por VIH

Edad en años	2-3	5-6
Caso 1	1.657	375
Caso 2	594	787
Caso 3	300	104
Caso 4		10
Caso 5	340	
Caso 6	1.100	
Caso 7		437
Caso 8	414	133
Caso 9	1.568	678
Caso 10	1.610	
Caso 11	618	488
Caso 12	1.195	300
Caso 13	1.246	846
Caso 14	939	100

sin respuesta, uno era negativo en el primer período, otro positivo débil y el tercero fue de nueva incorporación (Tabla I).

Cinco casos presentaron anticuerpos frente a la rubéola (tres anteriormente negativos y los otros dos de nueva incorporación).

Observamos una disminución de los CD4 en el transcurso del tiempo en ocho de los nueve casos en los que se han realizado mediciones en los dos períodos; dos casos con determinación en el segundo período mostraban un nivel de CD4 < 500/mm³ (casos 4 y 7). No se apreció relación entre los niveles de CD4 y las respuestas vacunales, encontrando respuestas negativas con valores de CD4 > 500/mm³ (casos 1, 2 y 10) y por el contrario respuesta positiva con CD4 < 200/mm³ (casos 3, 4, 8 y 14) (Tabla II).

No se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas en la respuesta vacunal del GE en relación con la terapéutica con gammaglobulina inespecífica.

En ningún caso se detectaron efectos secundarios a las vacunaciones, ni signos de progresión de la infección por VIH atribuibles a la estimulación antigénica vacunal.

Comentarios

Se ha sugerido que algunos estímulos al sistema inmune de sujetos infectados por VIH pueden activar las células T infectadas por el virus, y por tanto aumentar la expresión viral, acelerando la progresión de la enfermedad. En algunas series estudiadas no se ha observado aumento de la actividad viral transcurridas cuatro semanas de la estimulación antigénica, esto puede indicar que el efecto dramático de la activación de las células T *in vitro*, queda limitada a unas pocas *in vivo*, interpretando que la replicación viral parece transitoria y sin efecto en la progresión de la enfermedad VIH.^(12,13)

Actualmente se sabe que en estadios iniciales de la enfermedad, la respuesta a la estimulación antigénica en infectados por VIH está en función del momento y el grado de la acción directa del virus en el linfocito CD4. En períodos evolutivos pos-

teriores, tras la destrucción de los linfocitos por el propio virus, la respuesta depende del número absoluto de CD4, especialmente cuando sus valores son inferiores a 200/mm³.⁽¹⁴⁾

En el adulto infectado por VIH está descrita una diferente capacidad de respuesta frente a vacunas con formación de anticuerpos T dependientes, o frente a otras vacunas como la neumocócica que no requieren de la acción de procesos T dependientes; se cree que durante los estadios iniciales de la infección en el adulto está comprometida la respuesta solamente ante estímulos nuevos, perdurando la memoria a la respuesta antigénica formada en épocas anteriores previas al contacto con el virus; no obstante, cuando existe una disminución de CD4 a valores inferiores a 100/mm³ la respuesta se ve comprometida globalmente, tanto para la formación de anticuerpos T dependientes como no dependientes.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

En el niño se ha observado que la baja producción de anticuerpos, tiene lugar para ambos tipos de vacuna, incluso con niveles de CD4 superiores a 100/mm³.^(18,19)

Esta diferente respuesta del niño a la del adulto infectados por VIH, hace pensar que la pobre respuesta del niño puede estar íntimamente ligada al momento de la infección y a una interacción entre los linfocitos CD4, CD8 y linfocitos B. Siendo la transmisión vertical la principal vía de infección en el niño y un momento de gran riesgo el período del parto, el virus actuaría ya en el sistema inmunitario del niño en el período perinatal, afectando al CD4 en su capacidad para formar anticuerpos frente a la estimulación antigénica antes de la vacunación infantil, por lo que su respuesta ya estaría comprometida al administrar las vacunas.⁽²⁰⁾

Otro factor que parece influir en la respuesta inmunológica a la vacuna es el tipo de estímulo y el número de dosis aplicadas, comprobándose que la respuesta a toxoide tetánico es superior a la vacuna triple vírica en este grupo de pacientes en los primeros años, aunque en períodos posteriores esta positividad puede disminuir hasta niveles no protectivos.^(21,22)

En nuestra serie, al igual que en otras series, se aprecia una buena respuesta a la vacunación con el toxoide tetánico en el (GE), no diferenciable con la observada en el grupo control.

No podemos decir lo mismo respecto a la respuesta de la triple vírica, encontrando un alto porcentaje de resultados negativos que alcanza significación estadística respecto del grupo comparativo.

El aumento de positividades frente a rubéola y parotiditis en el segundo período estudiado es de difícil explicación; pese a que las actuales circunstancias epidemiológicas no favorecen que pueda ser interpretado como consecuencia de haber tenido contacto con el virus con o sin manifestación clínica, ésta no puede ser absolutamente descartada.

La diferencia de resultados entre el toxoide tetánico y la vacuna triple vírica, nos permite interpretar que el número de estimulaciones frente a un mismo antígeno puede influir en la calidad de la respuesta.

Igualmente se ha evidenciado que la respuesta a la revacunación queda influenciada con el transcurso del tiempo, enten-

diendo que el niño menor de nueve años responde mejor que el de edades superiores. De todos es conocido el descenso del número de linfocitos CD4 en relación con el tiempo transcurrido desde el inicio de la infección, por lo que conforme avanza la edad del niño infectado por transmisión vertical, se aprecia más la acción del virus en el CD4, actuando en deterioro de su función y número.⁽²³⁻²⁵⁾

La independencia en nuestra serie entre los valores de CD4 y la respuesta vacunal se puede explicar por la edad de la segunda determinación (5-6 años) y coincide con otros grupos de trabajo que han analizado estos datos en niños infectados por VIH en edades anteriores a los nueve años.

Ante estos resultados y los publicados previamente, surge la duda de la conveniencia de la revacunación a estos niños. Si bien es verdad que la respuesta al estímulo antigénico en el niño infectado por VIH es pobre, postulamos que una estimulación antigénica periódica puede ser útil en el mantenimiento de niveles de protección, pero este concepto no se debe generalizar ya que se ha demostrado la enfermedad del sarampión en niños infectados por VIH con respuesta positiva a la vacunación previa. Este hecho nos plantea la necesidad de administrar inmunoglobulina específica a estos niños ante un posible contacto con el virus, incluso habiendo sido vacunados y nos cuestiona el coste-beneficio de la revacunación. Es preciso esperar resultados de nuevos estudios evolutivos para poder instaurar pautas de revacunación en estos niños.^(26,27)

Conclusiones

De nuestros resultados deducimos que:

- 1) La respuesta inmunológica a la vacunación infantil no es óptima en los niños infectados por VIH.
- 2) En nuestra serie la vacunación no ha producido efectos secundarios ni modificaciones en la evolución de la infección VIH en el niño.

Bibliografía

- 1 Roilides E., Cleirici M., De Palma L. et al.: Helper T-cell responses in children infected with human immunodeficiency virus type-1. *J Pediatr* 1991;**118**:724-730.
- 2 Bartmann P., Grosh-Worner I., Wahn V., et al: IgG2 deficiency in children with human immunodeficiency virus infection. *Eur J Pediatr* 1991;**150**:234-237.
- 3 Indacochea F., Scott G.: HIV-1 infection and the acquired immunodeficiency syndrome in children. *Curr Probl in Pediatrics* 1992;**Abril**:166-204.
- 4 Immunization Practices Advisory Committee: Immunization of children infected with human T-Lymphotropic type III/lymphadenopathy-associated virus. *MMWR* 1986;**35**:595-598, 603-606.
- 5 ACIP: Immunization of children with human immunodeficiency virus. Supplementary ACIP Statement. *MMWR* 1988;**37**:181-183.
- 6 ACIP: Recommendations of the advisory Committee on immunization practices (ACIP): Use of vaccines and immunoglobulines in persons with acquired immunocompetence. *MMWR* 1993;**42**:1-18.
- 7 Ryder RW., Oxtoby M.J., Mvula M., et al: Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guerin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type-1. *J Pediatr* 1993;**122**:697-702.
- 8 Hoyt L., Palumbo P., Demasio K., et al: Measles vaccine response and clinical measles in HIV-infected children. *Int Conf AIDS*. 1992;**8**(1): Tu29 (abstract TuB 0513).
- 9 Mc Laughion M., Thomas P., Onorato I, et al: Live virus vaccines in human immunodeficiency virus-infected children. A retrospective survey. *Pediatrics* 1988;**82**:229-233.
- 10 CDC: Classification System for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. *MMWR* 1987;**36**:225-239.
- 11 Melville-Smith M.: Diphtheria and tetanus antitoxins. En Wreightt TG, Morgan-Capner P Eds). *ELISA in the Clinical Microbiology Laboratory. Public Health Laboratory Service, London*, 1990;136-147.
- 12 Yerly S., Wunderli W., Cols: Influenza immunization of HIV-1 infected patients does not increase HIV-1 viral load. *AIDS* 1994;**8**(10):1503-1504.
- 13 Frenkel LM., Nielsen K., Garakian A., Cherry JD.: A search for persistent measles, mumps, and rubella vaccine virus in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;**148**:57-60.
- 14 Villota J., Cilleruelo MJ., Mellado. et al: Cuadro clínico de la infección VIH en el niño. *Pediatrka* 1993;**13**:35-48.
- 15 Demaux N., Gabriel V., Auckenthaler R., et al. The efficacy of pneumococcal vaccination in HIV seropositive patients (HIV +): a case-control study. *Int Conf AIDS* 1992;**8**: B239 (abstract PoB 3890)
- 16 Kroon FP., Van Dissel JT., Jong JC., Van Furth R. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV- seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes. *AIDS* 1994;**8**:469-476.
- 17 Opravil M., Fierz W., Matter L., et al. Poor antibody response after tetanus and pneumococcal vaccination in immunocompromised, HIV-infected patients. *Clin Exp Immunol* 1991;**84**:185-189.
- 18 Chadwick EG., Chang G., Decker MD., y Cols: Serologic response to standard inactivated influenza vaccine in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1994;**13**:206-211.
- 19 Varon D., Handsher R., Dardik R., et al. Response of hemophilic patients to poliovirus vaccination: Correlation with HIV serology and with immunological parameters. *J Med Virol* 1993;**40**:91-94.
- 20 Borkowsky W., Steele C.J., Grubman S., et al: Antibody responses to bacterial toxoids in children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1987;**110**:563-566.
- 21 Breña AE., Cooper ER., Cabral HJ., Pelton SI. Antibody response to measles and rubella vaccine by children with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;**6**:1125-1129.
- 22 Molyneaux PJ., Mok JY., Burns SM., Yap PL. Measles, mumps and rubella immunization in children at risk of infection with human immunodeficiency virus. *J Infect* 1993;**27**:251-253.
- 23 Chadwick EG., Decker MD., Yogeve R., Gamera S., Edwards KM. Response of HIV infected children to two-dose regimen of influenza vaccine. *Int Conf AIDS* 1993;**9**:348 (abstract PO-B08-1276).
- 24 Palumbo P., Hoyt L., Demasio K., Oleske J., Connor E. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1992;**11**:1008-1014.
- 25 Barbi M., Biffi MR., Binda S., et al. Immunization in children with HIV seropositivity at birth: antibody response to polio vaccine and tetanus toxoid. *AIDS* 1992;**6**:1465-1469.
- 26 Krasinski K., Borkowsky W. Measles and measles immunity in children infected with human immunodeficiency virus. *JAMA* 1989;**261**:2512-2516.
- 27 Onorato IM., Orenstein WA., Hinman AR. Immunization of asymptomatic HIV-infected children with measles vaccine: assesment of risks and benefits. *Med Decis Making* 1989;**9**:79-83.