

Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna meningocócica tetravalente conjugada con toxoide tetánico (MenACYW-TT) coadministrada con la vacuna combinada hexavalente acelular en lactantes sanos en México: estudio aleatorizado de fase III

Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) administered concomitantly with hexavalent acellular pertussis combined vaccine in healthy toddlers in Mexico: a phase III randomized study

Betzana M. Zambrano¹, Sandra Villagómez², Ilya Rochin³, Claudia Pimentel⁴, Pedro Sánchez⁴, Carlos Ramos², Miriam Valdez³, Joyce Ojeda⁵, Siham B'chir⁶, David Neveu⁷, Matthew Bonaparte⁸, Emilia Jordanov⁹ y Mandeep Dhingra⁹

Afiliations en el momento en que se realizó el estudio:

¹Estrategia global de desarrollo clínico, Sanofi, Montevideo, Uruguay

²Centro Pediátrico de Investigación Comunitario-INP, Morelos, México

³Centro de Investigación Clínica del Pacífico S.A de C.V., Guerrero, México

⁴Instituto Nacional de Pediatría (INP), Ciudad de México, México

⁵Estrategia global de desarrollo clínico, Ciudad de México, México

⁶Ciencias bioestadísticas globales, Sanofi, Marcy l'Etoile, Francia

⁷Seguridad del paciente y farmacovigilancia, Sanofi, Swiftwater, PA, EE. UU.

⁸Inmunología global, Sanofi, Swiftwater, PA, EE. UU.

⁹Estrategia global de desarrollo clínico, Sanofi, Swiftwater, PA, EE. UU.

Conflictos de interés: SV, IP, CP, PS, CR; MV y JO no declaran conflicto de interés. BZ, SB, DN, MB, EJ y MSD trabajan o trabajaban en Sanofi al momento de la publicación de este artículo.

Financiamiento: Para su ejecución, este estudio fue financiado por Sanofi.

Recibido: 9 de mayo de 2024 (segunda versión: 22 de octubre de 2024) / Aceptado: 20 de enero de 2025

Resumen

Introducción: Los niños tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedad meningocócica invasora (EMI), la vacunación es una herramienta efectiva de prevención y su uso con otras vacunas pediátricas ofrece beneficios programáticos. **Métodos:** Un estudio fase III, abierto, aleatorizado, descriptivo, en niños de 12-23 meses de edad, evaluó la inmunogenicidad y seguridad de MenACYW-TT, vacuna conjugada con toxoide tetánico contra los serogrupos A, C, W, y Y, coadministrada con vacunas pediátricas (sarampión, rubéola, parotiditis [SRP], varicela [V] en Corea del Sur y Tailandia; vacuna combinada hexavalente acelular contra difteria, tétanos, pertusis, polio, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* b [DTaP-IPV-HepB-Hib] en México y vacuna antineumocócica conjugada [PCV13] en Rusia); dicho estudio fue publicado previamente. Presentamos solo

Abstract

Background: Children are at increased risk of developing invasive meningococcal disease (IMD). Vaccination is an effective prevention tool, and its use with other pediatric vaccines offers programmatic benefits. **Methods:** A phase III study, open, randomized, descriptive, in toddlers 12-23 months of age evaluated the immunogenicity and safety of MenACYW-TT tetanus toxoid conjugate vaccine against serogroups A, C, W, and Y, co-administered with pediatric vaccines (measles, mumps, rubella [MMR] varicella [V] in South Korea and Thailand, acellular hexavalent combined vaccine against, diphtheria, tetanus, pertusis, polio, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* b [DTaP-IPV-HepB-Hib] in Mexico, and pneumococcal conjugate vaccine [PCV13] in Russia); that study was previously published. We only present the part of the study conducted in 400 participants

Correspondencia a:

Betzana Zambrano, Uruguay.
betzana@gmail.com

la fracción del estudio realizado en 400 participantes en México. Para la evaluación de immunogenicidad de cada serogrupo se utilizó el ensayo de anticuerpos bactericidas en suero usando complemento humano (hSBA), y en un subconjunto de participantes, complemento de ratón lactante (rSBA). La seguridad de la vacuna se describió 30 días después de la vacunación. *Resultados:* La proporción de participantes con seroprotección (hSBA $\geq 1:8$) para todos los serogrupos en el día 30 de la vacunación fue comparable para MenACYW-TT sola ($\geq 89,9\%$) y para MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib ($\geq 90,3\%$). Los perfiles de seguridad de MenACYW-TT sola y DTaP-IPV-HepB-Hib administrada con o sin MenACYW-TT fueron comparables. *Conclusiones:* La coadministración de MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib en lactantes no tuvo efecto alguno clínicamente relevante sobre la inmunogenicidad y la seguridad de estas vacunas. Ambas vacunas pueden coadministrarse a los 12-23 meses de edad. Si bien parte de estos resultados en este manuscrito ya fueron publicados, la información ampliada de los resultados de México, con datos inéditos adicionales de inmunogenicidad y seguridad, proporcionan información relevante para los profesionales de la salud latinoamericanos que puedan requerir de la administración concomitante de la vacuna MenACYW-TT con vacuna hexavalente acelular, o para la toma de decisiones de autoridades sanitarias de una indicación concomitante de estas dos vacunas en los calendarios nacionales de inmunización en pro de disminuir la posibilidad de oportunidades perdidas de vacunación.

Palabras clave: MenACYW-TT; vacuna; coadministración; lactantes; DTaP-IPV-HepB-Hib; enfermedad meningocócica invasora.

in Mexico which includes additional unpublished immunogenicity and safety results, not included in the publication of the global study. Immunogenicity of each serogroup was assessed using the serum bactericidal antibody assay using human complement (hSBA) and for a subset of subjects, baby rabbit complement (rSBA). The safety of the vaccine was described 30 days after vaccination. *Results:* The proportion of participants with seroprotection (hSBA $\geq 1:8$) for all serogroups on Day 30 of vaccination was comparable for MenACYW-TT alone ($\geq 89,9\%$) and MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib ($\geq 90,3\%$). The safety profiles of MenACYW-TT alone and DTaP-IPV-HepB-Hib, administered with or without MenACYW-TT were comparable. *Conclusions:* Coadministration of MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib in toddlers had no clinically relevant effect on the immunogenicity and safety of these vaccines. Both vaccines can be co-administered at 12-23 months of age. While some of these results in this manuscript have already been published, expanded information on Mexico's results, with additional unpublished immunogenicity and safety data provide relevant information for Latinamerican healthcare professionals who may require concomitant administration of MenACYW-TT vaccine with hexavalent vaccine, or for health authority decision-making of a concomitant indication of these two vaccines in national immunization schedules, in order to diminish the possibility of missed vaccination opportunities.

Keywords: MenACYW-TT; vaccine; coadministration; toddlers; DTaP-IPV-HepB-Hib; invasive meningococcal disease.

Introducción

La enfermedad meningocócica invasora (EMI) se caracteriza por una elevada morbilidad y secuelas significativas, especialmente en niños^{1,2}. La incidencia de EMI es más alta en niños bajo 5 años de edad, en adolescentes y adultos jóvenes, con la mayor mortalidad observada en adultos de edad avanzada³.

A nivel mundial, seis serogrupos meningocócicos son responsables de la mayoría de los casos de EMI (serogrupos A, B, C, W, X e Y). Los patrones globales de la EMI varían, siendo los serogrupos B e Y predominantes en Norteamérica, los serogrupos B y C en Sudamérica y el serogrupo B el que más contribuye a la EMI en Australia⁴. En Sudamérica, si bien ha habido un cambio en la predominancia de los serogrupos C en Brasil y W en Argentina y Chile al serogrupo B, la tasa de incidencia del serogrupo B permaneció estable en Brasil y Chile⁵. Por otra parte, se han observado aumentos en los casos debidos al serogrupo W en Canadá y Australia⁶⁻⁸.

En México, entre las presentaciones clínicas de la EMI, solo los casos confirmados de meningitis meningocócica se notifican a la División General de Epidemiología y aparecen en el Boletín Epidemiológico Semanal (WEB)⁹. Entre 2008 y 2019, se registraron 401 casos de meningitis meningocócica, con un promedio anual de 33 casos, predominantemente en la población pediátrica (promedio anual de 17 casos)¹⁰. En 2019, hubo un aumento significativo de

casos en tres estados del sur del país (Tabasco, Chiapas y Guerrero). Hasta la semana epidemiológica 52 de ese año, 52% (25/48) de los casos notificados se produjeron en estos tres estados^{10,11}. Sin embargo, entre agosto de 2018 y marzo de 2019, hubo un brote de 10 casos de EMI en el norte del país, en el estado de Nuevo León: 7 de ellos fueron meningitis meningocócica y todos menos uno, se presentaron en adultos¹². Se realizó la determinación de serogrupo en 8 de los 10 pacientes: 3 casos correspondieron al serogrupo C, 3 al Y y 2 al W [12]. Durante la pandemia de COVID-19 desde 2020 hasta 2022 en México, las medidas para el manejo de la transmisión del SARS-CoV-2 tuvieron un impacto en la epidemiología de la enfermedad meningocócica. El informe de meningitis meningocócica disminuyó a una media de 10 casos al año, siendo en Chihuahua en 2022, en el norte del país, el estado con el mayor informe de casos (64%)⁹. Además de las medidas preventivas de vigilancia de la enfermedad meningocócica, las estrategias de vacunación con vacunas conjugadas antimeningocócicas podrían mejorar considerablemente el control de la infección, teniendo en cuenta la epidemiología inesperada y los brotes que pueden producirse en diferentes años en los países donde se registran casos de la enfermedad.

Los calendarios de vacunación pediátrica de rutina para lactantes, niños y adolescentes varían entre países, con diversos esquemas de vacunación infantil que combinan varias vacunas en una sola visita para reducir el número de visitas a un profesional sanitario y aumentar

el cumplimiento. En consecuencia, es importante evaluar la inmunogenicidad y la seguridad cuando las vacunas se administran juntas. Las vacunas meningocócicas autorizadas se dividen en dos grupos, vacunas monovalentes contra serogrupos individuales, como vacunas contra los serogrupos A, B o C, y otras contra múltiples serogrupos, como las vacunas tetravalentes contra los serogrupos A, C, W, y Y indicadas para uso en lactantes, niños, adolescentes y adultos y ancianos. Más recientemente se han desarrollado y registrado dos vacunas pentavalentes, una contra los serogrupos A, B, C, W e Y para adolescentes y adultos jóvenes y otra contra los serogrupos A, C, W, X e Y (Men5CV), recomendada por la OMS para su uso en lactantes, niños y adolescentes de los países comprendidos en el cinturón meningocócico de África¹³.

MenACYW-TT (MenQuadfi®) es una vacuna tetravalente conjugada de toxoide tetánico para proteger contra la EMI causada por los serogrupos A, C, W y Y. Se ha demostrado que MenACYW-TT es inmunogénica y bien tolerada cuando se administra como dosis única en lactantes, niños, adolescentes y adultos (incluidos aquellos > 65 años)¹⁴⁻²². La administración conjunta de MenACYW-TT con vacunas contra tétanos, difteria, pertusis acelular (Tdap) y el virus del papiloma humano (VPH4) en un estudio en adolescentes sin vacunación previa contra *Neisseria meningitidis* demostró perfiles comparables de seguridad e inmunogenicidad de MenACYW-TT y de las vacunas coadministradas²¹. Un estudio realizado y publicado por Dhingra MS y cols.²², evaluó la coadministración de MenACYW-TT con vacunas pediátricas en diversos países: sarampión, rubéola, parotiditis [SRP] y varicela [V] en Corea del Sur y Tailandia; vacuna neumocócica conjugada de 13 serotipos [PCV13] en Rusia y, vacuna combinada hexavalente acelular contra difteria, tétanos, pertusis, polio, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b [DTaP-IPV-HepB-Hib] en México) (NCT03205371). Dicho estudio se enfoca en la inmunogenicidad y la seguridad de la coadministración de MenACYW-TT y la vacuna combinada hexavalente acelular (DTaP-IPV-HepB-Hib) en lactantes mexicanos sanos de 12 a 23 meses de edad sin vacunación meningocócica previa.

En el presente manuscrito se reproduce el estudio efectuado en México, agregando datos inéditos de inmunogenicidad que contribuyen a mostrar la robustez de la respuesta inmunitaria de esta vacuna tetravalente meningocócica conjugada; además, datos adicionales de seguridad, específicamente el grado de intensidad de las reacciones adversas, tanto locales para ambas vacunas administradas concomitantemente y por separado, como las reacciones sistémicas posterior a la vacunación. El hecho de que el conjunto de todos estos resultados estén disponibles en español permitirá a los profesionales de la salud de habla hispana de nuestra región la posibilidad de acceder directamente a todos estos resultados.

Métodos

Diseño del estudio y participantes

Se trata de un estudio de fase III, abierto, aleatorizado, controlado con principio activo y multicéntrico, en lactantes sanos de entre 12 y 23 meses de edad sin vacunación antimeningocócica previa, para evaluar la inmunogenicidad y la seguridad de MenACYW-TT coadministrada con una vacuna hexavalente DTaP-IPV-HepB-Hib en extremidades separadas, comparando con la administración de MenACYW-TT sola o DTaP-IPV-HepB-Hib sola. El estudio se llevó a cabo entre el 7 de noviembre de 2016 y el 12 de octubre de 2017.

Los participantes eran aptos para la inclusión si habían recibido todas las vacunas estándar recomendadas según su edad, y su progenitor/tutor había firmado cumplimentado un formulario de consentimiento informado. Los criterios de exclusión incluyeron: recepción de cualquier vacuna en las cuatro semanas anteriores a la primera visita, recepción prevista de una vacuna durante el estudio, excepto la vacuna contra la gripe, inclusión en otro ensayo en las cuatro semanas anteriores a la primera visita, recepción previa de cualquier vacuna meningocócica, antecedentes de enfermedad meningocócica, alto riesgo de enfermedad meningocócica y antecedentes personales de síndrome de Guillain-Barre (SGB) o reacción de tipo Arthus. Además, los participantes debían haber recibido las tres dosis para lactantes de la vacuna pentavalente (DTaP-IPV-Hib) según el calendario nacional mexicano de vacunación de 2016-2017.

El diseño del estudio fue abierto. Sin embargo, los técnicos de laboratorio responsables de las pruebas serológicas permanecieron enmascarados a la asignación de los participantes durante todo el estudio.

La vacuna MenACYW-TT (Sanofi, Swiftwater, PA, EE. UU.) se proporcionó como una dosis de 0,5 ml que contenía 10 µg de cada serogrupo (A, C, W e Y) y aproximadamente 55 µg de toxoide tetánico como proteína transportadora. La vacuna coadministrada en México fue Hexacima® (DTaP-IPV-HepB-Hib, Sanofi).

Los participantes del estudio proporcionaron muestras de sangre para la evaluación de la inmunogenicidad al inicio (antes de la vacunación) y al día 30 (30-44 días) después de la vacunación. Además, después de completar todas las vacunaciones y visitas relacionadas con el estudio, a los participantes que habían sido asignados al grupo de solo DTaP-IPV-HepB-Hib se les ofreció la vacuna meningocócica tetravalente conjugada autorizada localmente en las respectivas clínicas del estudio, y a aquellos que habían sido asignados al grupo de solo MenACYW-TT, la vacuna DTaP-IPV-HepB-Hib se ofreció de forma gratuita. Esto se hizo para garantizar que estos participantes también tuvieran la misma oportunidad de recibir protección contra la EMI y contra las enfermedades que protege la vacuna hexavalente.

La realización de este estudio cumplió con las normas establecidas por la Declaración de Helsinki y las directrices de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH) para la buena práctica clínica (BPC), así como con todas las normativas y directivas locales y/o nacionales. En México, el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Pediatría, el Comité de Ética del Centro de Investigación Clínica del Pacífico y por la agencia nacional reguladora de la salud, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Inmunogenicidad

Los anticuerpos funcionales contra los antígenos meningocócicos se midieron en las muestras de sangre al inicio y al día 30 después de la vacuna MenACYW-TT de todos los participantes mediante un ensayo de anticuerpos bactericidas en suero utilizando el complemento humano (hSBA) y, para un subconjunto de participantes, utilizando el complemento de conejo bebé (rSBA). Los ensayos se realizaron en el laboratorio de Inmunología Clínica Global (Global Clinical Immunology [GCI]; Sanofi, Swiftwater, PA, EE. UU.) o en el Public Health England (PHE, Health Protection Agency, Manchester UK), respectivamente, como se ha descrito anteriormente [22, 23]. Las respuestas inmunitarias para polio, hepatitis B y Hib (anti-PRP) se evaluaron en GCI como se ha descrito anteriormente²⁴. Los anticuerpos contra difteria, tétanos, tos ferina se evaluaron en GCI mediante un ensayo electroquimioluminiscente (ECL), como se ha descrito anteriormente²⁵.

El criterio de valoración principal de este estudio fue la determinación de la respuesta inmunitaria contra los cuatro serogrupos meningocócicos medidos mediante hSBA antes de la vacunación y 30 días (máximo 44 días) después de la vacunación, en términos de la proporción de participantes con títulos $\geq 1:8$ (seroprotección) y proporción de participantes con títulos $\geq 1:4$, media geométrica de los títulos (GMT) de anticuerpos, proporción de participantes con un aumento ≥ 4 veces del título desde antes de la vacunación hasta después de la vacunación, y proporción de participantes con serorespuesta a la vacuna el día 30 (títulos posteriores a la vacunación $\geq 1:16$ en aquellos con títulos previos a la vacunación $< 1:8$, o títulos posteriores a la vacunación ≥ 4 veces en comparación con los títulos previos a la vacunación en participantes con títulos previos a la vacunación $\geq 1:8$).

Los criterios de valoración secundarios incluyeron la evaluación de las respuestas inmunitarias a los antígenos de DTaP-IPV-HepB-Hib antes de la vacunación (al inicio, el día 0 [D0]) solo para el tétanos y pertusis [TP y FHA] y 30 días (hasta 44 días) después de la vacunación (el día 30 [D30]) para todos los antígenos contenidos en la vacuna DTaP-IPV-HepB-Hib, en términos de GMT

o de la media geométrica de las concentraciones de anticuerpos (GMC) y la proporción de participantes con niveles seroprotectoros en todos los participantes de sus respectivos grupos del estudio. Además, los títulos de anticuerpos contra los serogrupos meningocócicos A, C, W y Y se midieron mediante rSBA antes y 30 días (hasta 44 días) después de la vacunación con MenACYW-TT en 100 participantes asignados aleatoriamente al grupo de vacunas MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib y 50 participantes asignados aleatoriamente al grupo de MenACYW-TT sola.

Seguridad

Se observó a los participantes durante 30 minutos después de la vacunación para evaluar la aparición de cualquier evento adverso (EA) sistémico inmediato no solicitado. Los padres/representantes legales recibieron tarjetas de diario, termómetros digitales y reglas flexibles para registrar la temperatura corporal diaria, las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas hasta siete días después de la vacunación. Los EA no graves no solicitados se registraron hasta el día 30; los EA graves (EAG) se registraron durante todo el estudio. Los EA considerados relacionados con la vacunación se denominaron reacciones adversas (RA). La severidad de las reacciones adversas solicitadas en el lugar de la inyección como las sistémicas se evaluó de acuerdo con la escala de intensidad que se detalla en las tablas que aparecen en el material complementario (Anexo 1).

Análisis estadístico

Se trató de un estudio descriptivo y, como tal, no hubo pruebas de hipótesis formales. Los datos categóricos se presentaron como recuentos de frecuencia y porcentajes con intervalos de confianza (IC) de 95%. Los IC de 95% de las estimaciones puntuales se calcularon utilizando la aproximación normal para los datos cuantitativos y la distribución binomial exacta (método de Clopper-Pearson) para los porcentajes. Para la GMT, los IC de 95% de las estimaciones puntuales se calcularon utilizando la aproximación normal, asumiendo una distribución logarítmica normal.

Se presentaron estadísticas descriptivas por grupos de estudio. Todos los análisis de inmunogenicidad se realizaron en el conjunto de análisis por protocolo (PPAS), que correspondía a todos los participantes que recibieron una dosis de la vacuna del estudio, tenían una muestra de sangre válida después de la vacunación y no presentaron desviaciones mayores del protocolo. Los datos de seguridad se presentaron utilizando el conjunto de análisis de seguridad (SafAS), que comprendía a todos los participantes que recibieron una dosis de la vacuna del estudio y tenían datos de seguridad disponibles.

Resultados

Se incluyeron y vacunaron 400 participantes. El flujo de participantes a través del estudio se muestra en la Figura 1.

Las características iniciales estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento (Tabla 1).

Al día 30 de la vacunación, tanto para el grupo de MenACYW-TT coadministrada con DTaP-IPV-HepB-Hib (MenACYW-TT+ DTaP-IPV-HepB-Hib) como para el grupo de MenACYW-TT administrada sola, la proporción de participantes con títulos hSBA $\geq 1:8$ (tasa de seroprotección) a cada serogrupo meningocócico fue comparable entre los grupos (Figura 2A). La tasa de serorespuesta (hSBA) a la vacuna también fue comparable entre los grupos para todos los serogrupos (Figura 2B).

Las GMT (hSBA) para cada serogrupo meningocócico aumentaron desde el inicio hasta el día 30 y fueron comparables entre los grupos para todos los serogrupos (Tabla 2).

Igualmente al día 30, el porcentaje de participantes con títulos de rSBA $\geq 1:8$ y $\geq 1:128$ para cada serogrupo meningocócico fue alto ($> 96\%$) y comparable entre los grupos (Tabla 3).

Tanto para el grupo de MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib como para el de MenACYW-TT administrada sola, el porcentaje de participantes con un aumento ≥ 4 veces en los títulos de anticuerpos hSBA desde el inicio hasta 30 días después de la vacunación fue comparable para los cuatro serogrupos (Tabla 4).

Las tasas de respuesta para la vacuna DTaP-IPV-HB-Hib administrada sola o concomitantemente con MenACYW-TT se presentan en la Tabla 5.

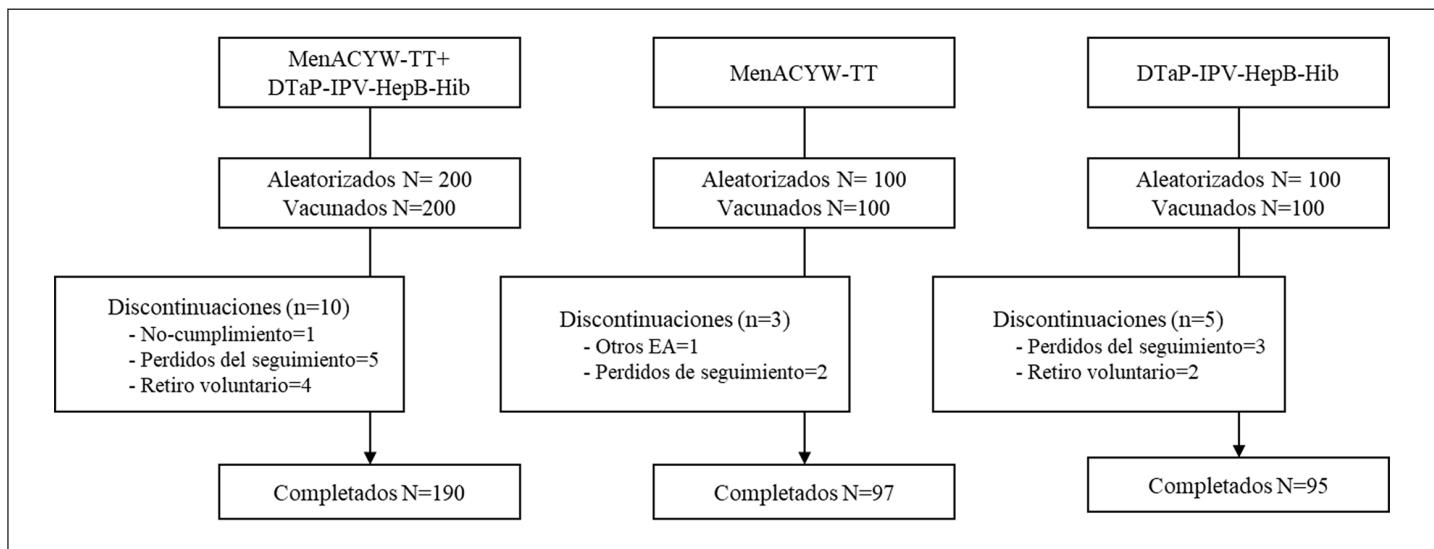


Figura 1. Flujo de participantes. DTaP-IPV-HepB-Hib: vacuna combinada hexavalente acelular contra difteria, tétanos, pertusis, poliomielitis, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b. EA: eventos adversos.

Tabla 1. Características iniciales de todos los participantes aleatorizados de acuerdo a género, edad y por grupo del estudio

	MenACYW-TT + DTaP-IPV-HepB-Hib (N = 200)	MenACYW-TT (N = 100)	DTaP-IPV-HepB-Hib (N = 100)
Hombres, n (%)	107 (53,5)	54 (54,0)	52 (52,0)
Mujeres, n (%)	93 (46,5)	46 (46,0)	48 (48,0)
Media de edad (meses) (DE)	16,4 (2,73)	16,8 (2,83)	16,8 (2,99)
Mediana de edad (meses) (intervalo)	16,5 (12,0-23,0)	17,0 (12,0-23,0)	17,5 (12,0-23,0)

N, número de participantes; n, número de participantes que cumplen los criterios enumerados; DTaP-IPV-HepB-Hib, vacuna combinada hexavalente acelular contra difteria, tétanos, pertusis, polio, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b; DE, desviación estándar; intervalo se refiere a la edad mínima y máxima.

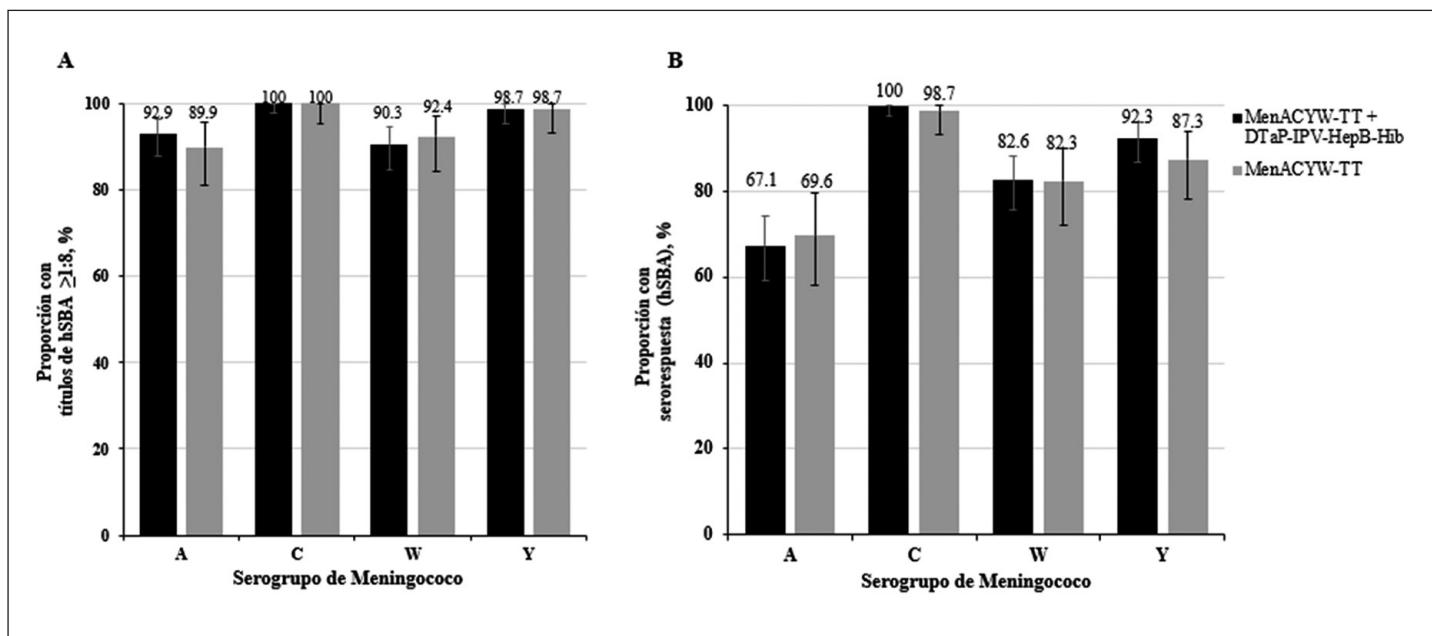


Figura 2. Proporción de participantes con títulos antimeningocócicos hSBA $\geq 1:8$ (**A**) y hSBA serorespuesta* a la vacuna en el D30 (**B**) en participantes aleatorizados a MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib y a MenACYW-TT sola (PPAS). hSBA: ensayo de anticuerpos bactericidas en suero usando complemento humano; vacuna DTaP-IPV-HepB-Hib, vacuna combinada hexavalente acelular contra difteria, tétanos, pertusis, polio, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b; PPAS: grupo de análisis por protocolo. *La serorespuesta a la vacuna se define como títulos de hSBA posteriores a la vacunación $\geq 1:16$ en aquellos con títulos previos a la vacunación $< 1:8$, o títulos posteriores a la vacunación ≥ 4 veces mayores que los títulos previos a la vacunación en aquellos con títulos previos a la vacunación $\geq 1:8$.

Tabla 2. Media geométrica de los títulos de hSBA al inicio (día 0) y al día 30 en participantes aleatorizados a MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib o MenACYW-TT (PPAS)

Serogrupo	Día de evaluación	MenACYW-TT + DTaP-IPV-HepB-Hib (N = 155)		MenACYW-TT (N = 79)	
		M	GMT (IC de 95 %)	M	GMT (IC de 95 %)
A	Día 0	155	5,4 (4,8; 5,9)	79	5,5 (4,7; 6,5)
	Día 30	155	31,4 (25,9; 38,1)	79	37,8 (28,5; 50,2)
C	Día 0	155	2,2 (2,1; 2,3)	79	2,2 (2,0; 2,3)
	Día 30	155	749 (633; 886)	79	666 (538; 825)
W	Día 0	155	2,4 (2,2; 2,6)	79	2,2 (.,0; 2,3)
	Día 30	155	40,0 (32,5; 49,3)	79	50,9 (37,2; 69,8)
Y	Día 0	155	2,6 (2,4; 2,9)	79	2,9 (2,5; 3,5)
	Día 30	155	79,7 (65,7; 96,6)	79	90,9 (66,8; 124,0)

IC, intervalo de confianza; GMT, media geométrica de los títulos; hSBA, anticuerpos bactericidas en suero, analizados utilizando complemento humano; M, número de participantes con resultados serológicos válidos; N, número de participantes en el PPAS; vacuna combinada hexavalente acelular contra difteria, tétanos, pertusis, polio, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b; PPAS, conjunto de análisis por protocolo.

Tabla 3. Proporción de participantes con títulos de rSBA $\geq 1:8$ y $\geq 1:128$ el día 30 en participantes aleatorizados a MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib o MenACYW-TT (PPAS)

Serogrupo	Título de rSBA	MenACYW-TT + DTaP-IPV-HepB-Hib (N = 65)		MenACYW-TT (N = 31)	
		n/M	% (IC del 95 %)	n/M	% (IC del 95 %)
A	$\geq 1:8$	65/65	100 (94,5; 100)	31/31	100 (88,8; 100)
	$\geq 1:128$	65/65	100 (94,5; 100)	31/31	100 (88,8; 100)
C	$\geq 1:8$	65/65	100 (94,5; 100)	31/31	100 (88,8; 100)
	$\geq 1:128$	65/65	100 (94,5; 100)	31/31	100 (88,8; 100)
W	$\geq 1:8$	65/65	100 (94,5; 100)	31/31	100,0 (88,8; 100)
	$\geq 1:128$	65/65	100 (94,5; 100)	31/31	100,0 (88,8; 100)
Y	$\geq 1:8$	65/65	100 (94,5; 100)	30/31	96,8 (83,3; 99,9)
	$\geq 1:128$	65/65	100 (94,5; 100)	30/31	96,8 (83,3; 99,9)

La rSBA solo se realizó en un subconjunto de participantes. IC, intervalo de confianza; M, número de participantes con resultados serológicos válidos; N, número de participantes en el PPAS; n, número de participantes que experimentan el criterio de valoración indicado; DTaP-IPV-HepB-Hib, vacuna combinada hexavalente acelular contra difteria, tétanos, pertusis, polio, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b; PPAS, grupo de análisis por protocolo; rSBA, anticuerpos bactericidas en suero, analizados utilizando complemento de conejo bebé.

Tabla 4. Número y porcentaje de participantes con un aumento ≥ 4 veces del título de hSBA desde el inicio hasta el D30-Conjunto de análisis por protocolo (PPAS)

Serogrupo	MenACYW-TT+DTaP-IPV-HB-Hib (N = 155)			MenACYW-TT (N = 79)		
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)
A	107/155	69,0	(61,1; 76,2)	56/79	70,9	(59,6; 80,6)
C	155/155	100	(97,6; 100)	78/79	98,7	(93,1; 100)
Y	150/155	96,8	(92,6; 98,9)	75/79	94,9	(87,5; 98,6)
W	134/155	86,5	(80,0; 91,4)	73/79	92,4	(84,2; 97,2)

n: número de participantes con títulos que cumplen los criterios de aumento en veces. M: número de participantes con resultados serológicos válidos para el serogrupo en particular. N: número de participantes en el PPAS. Los porcentajes se basan en M.

La proporción de participantes con niveles de seroprotección contra el tétanos, difteria, polio, HepB y Hib fue $\geq 98,1\%$ para ambos grupos de vacunas en el D30; para los componentes de pertusis, la respuesta a la vacuna fue $\geq 89\%$ en el grupo que recibió MenACYW-TT+DTaP-IPV-HB-Hib y $\geq 88,2\%$ en el que recibió DTaP-IPV-HB-Hib sola.

Las frecuencias de los participantes que notificaron al menos una reacción solicitada fueron de 69,6% (133/191) en el grupo de MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib, de 58,2% (57/98) en el grupo de MenACYW-TT sola y de 78,9% (75/95) en el grupo de DTaP-IPV-HepB-Hib sola (Tabla 6). En el grupo de MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib se notificaron reacciones solicitadas en el lugar de la inyección en 44,5% (85/191) de los participantes en

el lugar de la inyección de MenACYW-TT y en 54,5% (104/191) de los participantes en el lugar de la inyección de DTaP-IPV-HepB-Hib (Tabla 6).

El porcentaje de participantes del estudio que notificaron al menos 1 reacción sistémica solicitada fue de 51,3% (98/191) en el grupo de MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib, de 50,0% (49/98) en el grupo de MenACYW-TT sola y de 50,5% (48/95) en el grupo de DTaP-IPV-HepB-Hib sola (Tabla 6).

La mayoría de las reacciones solicitadas fueron de intensidad grado 1 o 2 (leve o moderada). La reacción solicitada en el lugar de la inyección notificada con más frecuencia luego de la inyección de MenACYW-TT o DTaP-IPV-HepB-Hib fue sensibilidad (en el lugar de inyección de MenACYW-TT: 35,6% [68/191], en

Tabla 5. Tasas de respuesta para la vacuna DTaP-IPV-HepB-Hib administrada sola o concomitantemente con la vacuna MenACYW – Conjunto de análisis por protocolo (PPAS)

Antígenos	Día de evaluación	Criterios	MenACYW-TT + DTaP-IPV-HB-Hib (N = 155)			DTaP-IPV-HB-Hib (N = 68)		
			n/M	%	(IC del 95%)	n/M	%	(IC del 95%)
Difteria	D30	>=0,1 UI/ml	155/155	100	(97,6; 100)	68/68	100	(94,7; 100)
		>=1 UI/ml	153/155	98,7	(95,4; 99,8)	68/68	100	(94,7; 100)
Tetanos	D0	>=0,01 UI/ml	155/155	100	(97,6; 100)	67/67	100	(94,6; 100)
		>=0,1 UI/ml	126/155	81,3	(74,2; 87,1)	52/67	77,6	(65,8; 86,9)
	D30	>=0,1 UI/ml	155/155	100	(97,6; 100)	68/68	100	(94,7; 100)
		>=1 UI/ml	152/155	98,1	(94,4; 99,6)	67/68	98,5	(92,1; 100)
PT	D30/D0	Respuesta a la vacuna*	141/155	91,0	(85,3; 95,0)	63/68	92,6	(83,7; 97,6)
FHA	D30/D0	Respuesta a la vacuna*	138/155	89,0	(83,0; 93,5)	60/68	88,2	(78,1; 94,8)
Polio 1	D30	>=8 (1/dil)	155/155	100	(97,6; 100)	68/68	100	(94,7; 100)
Polio 2	D30	>=8 (1/dil)	155/155	100	(97,6; 100)	68/68	100	(94,7; 100)
Polio 3	D30	>=8 (1/dil)	155/155	100	(97,6; 100)	68/68	100	(94,7; 100)
Hep B	D30	>=10 mUI/ml	155/155	100	(97,6; 100)	68/68	100	(94,7; 100)
		>=100 mUI/ml	153/155	98,7	(95,4; 99,8)	68/68	100	(94,7; 100)
PRP	D30	>=0,15 µg/ml	155/155	100	(97,6; 100)	68/68	100	(94,7; 100)
		>=1,0 µg/ml	155/155	100	(97,6; 100)	68/68	100	(94,7; 100)

N: Número de participantes analizados de acuerdo con el PPAS; n: número de participantes; M: número de participantes con resultados serológicos válidos para el antígeno y el punto temporal concretos; los porcentajes del % y el IC del 95 % se calculan de acuerdo con los participantes disponibles para el criterio de valoración; IC: intervalo de confianza. *Respuesta a la vacuna contra la pertusis: Si la concentración previa a la vacunación es < 4 x LLOQ, entonces la concentración posterior a la vacunación de refuerzo es ≥ 4 x la concentración previa a la vacunación; Si la concentración previa a la vacunación es ≥ 4 x LLOQ, entonces la concentración posterior a la vacunación es ≥ 2 x la concentración previa a la vacunación; DTaP-IPV-HepB-Hib, vacuna combinada hexavalente acelular contra difteria, tétanos, pertusis, polio, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b; PPAS, grupo de análisis por protocolo.

Tabla 6. Descripción general de la seguridad en los participantes aleatorizados a MenACYW-TT + DTaP-IPV-HepB-Hib, MenACYW-TT y DTaP-IPV-HepB-Hib - Conjunto de análisis de seguridad (SafAS)

Participantes que experimentan ≥1	MenACYW-TT + DTaP-IPV-HB-Hib (N = 200)			MenACYW-TT (N = 100)			DTaP-IPV-HB-Hib (N = 100)		
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)
EA inmediato no solicitado	0/200	0,0	(0,0; 1,8)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)
Reacción solicitada	133/191	69,6	(62,6; 76,1)	57/98	58,2	(47,8; 68,1)	75/95	78,9	(69,4; 86,6)
Reacción solicitada en el lugar de la inyección	111/191	58,1	(50,8; 65,2)	32/98	32,7	(23,5; 42,9)	62/95	65,3	(54,8; 74,7)
MenACYW-TT	85/191	44,5	(37,3; 51,9)	32/98	32,7	(23,5; 42,9)	NA	NA	NA
DTaP-IPV-HB-Hib	104/191	54,5	(47,1; 61,7)	NA	NA	NA	62/95	65,3	(54,8; 74,7)
Reacción sistémica solicitada	98/191	51,3	(44,0; 58,6)	49/98	50,0	(39,7; 60,3)	48/95	50,5	(40,1; 60,9)
EA no solicitado	86/200	43,0	(36,0; 50,2)	45/100	45,0	(35,0; 55,3)	46/100	46,0	(36,0; 56,3)
RA no solicitada	2/200	1,0	(0,1; 3,6)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)
EA que provoca la interrupción del estudio	0/200	0,0	(0,0; 1,8)	1/100	1,0	(0,0; 5,4)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)
RA que provoca la interrupción del estudio	0/200	0,0	(0,0; 1,8)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)
EAG	0/200	0,0	(0,0; 1,8)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)	1/100	1,0	(0,0; 5,4)
EAG relacionado	0/200	0,0	(0,0; 1,8)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)
Muerte	0/200	0,0	(0,0; 1,8)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)	0/100	0,0	(0,0; 3,6)

EA: evento adverso; RA: reacción adversa; IC: intervalo de confianza; M: número de participantes con datos disponibles para el criterio de valoración relevante; n: número de participantes que cumplen el criterio de valoración relevante; DTaP-IPV-HepB-Hib, vacuna combinada hexavalente acelular contra difteria, tétanos, pertusis, polio, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b; EAG: evento adverso grave; SafAS: conjunto de análisis de seguridad. *Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección en esta tabla proceden de los dos lugares de inyección combinados en el grupo del estudio en el que se administraron las vacunas MenACYW-TT y DTaP-IPV-HepB-Hib.

Tabla 7. Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección, por intensidad máxima, durante el periodo solicitado - Conjunto de análisis de seguridad (SafAS)

Participantes que experimenten al menos uno:	Intensidad máxima	MenACYW-TT + DTaP-IPV-HepB-Hib (N = 200)			MenACYW-TT (N = 100)			DTaP-IPV-HepB-Hib (N = 100)		
		n/M	%	(IC del 95%)	n/M	%	(IC del 95%)	n/M	%	(IC del 95%)
MenACYW-TT										
Sensibilidad en el lugar de la inyección	Cualquier	68/191	35,6	(28,8; 42,8)	27/98	27,6	(19,0; 37,5)	NA	NA	NA
	Grado 1	45/191	23,6	(17,7; 30,2)	21/98	21,4	(13,8; 30,9)	NA	NA	NA
	Grado 2	17/191	8,9	(5,3; 13,9)	5/98	5,1	(1,7; 11,5)	NA	NA	NA
	Grado 3	6/191	3,1	(1,2; 6,7)	1/98	1,0	(0,0; 5,6)	NA	NA	NA
Eritema en el lugar de la inyección	Cualquier	40/191	20,9	(15,4; 27,4)	15/98	15,3	(8,8; 24,0)	NA	NA	NA
	Grado 1	34/191	17,8	(12,7; 24,0)	10/98	10,2	(5,0; 18,0)	NA	NA	NA
	Grado 2	3/191	1,6	(0,3; 4,5)	2/98	2,0	(0,2; 7,2)	NA	NA	NA
	Grado 3	3/191	1,6	(0,3; 4,5)	3/98	3,1	(0,6; 8,7)	NA	NA	NA
Hinchazón en el lugar de la inyección	Cualquier	23/191	12,0	(7,8; 17,5)	8/98	8,2	(3,6; 15,5)	NA	NA	NA
	Grado 1	17/191	8,9	(5,3; 13,9)	5/98	5,1	(1,7; 11,5)	NA	NA	NA
	Grado 2	4/191	2,1	(0,6; 5,3)	1/98	1,0	(0,0; 5,6)	NA	NA	NA
	Grado 3	2/191	1,0	(0,1; 3,7)	2/98	2,0	(0,2; 7,2)	NA	NA	NA
DTaP-IPV-HepB-Hib										
Sensibilidad en el lugar de la inyección	Cualquier	80/191	41,9	(34,8; 49,2)	NA	NA	NA	54/95	56,8	(46,3; 67,0)
	Grado 1	50/191	26,2	(20,1; 33,0)	NA	NA	NA	35/95	36,8	(27,2; 47,4)
	Grado 2	24/191	12,6	(8,2; 18,1)	NA	NA	NA	9/95	9,5	(4,4; 17,2)
	Grado 3	6/191	3,1	(1,2; 6,7)	NA	NA	NA	10/95	10,5	(5,2; 18,5)
Eritema en el lugar de la inyección	Cualquier	56/191	29,3	(23,0; 36,3)	NA	NA	NA	37/95	38,9	(29,1; 49,5)
	Grado 1	40/191	20,9	(15,4; 27,4)	NA	NA	NA	20/95	21,1	(13,4; 30,6)
	Grado 2	8/191	4,2	(1,8; 8,1)	NA	NA	NA	12/95	12,6	(6,7; 21,0)
	Grado 3	8/191	4,2	(1,8; 8,1)	NA	NA	NA	5/95	5,3	(1,7; 11,9)
Hinchazón en el lugar de la inyección	Cualquier	45/191	23,6	(17,7; 30,2)	NA	NA	NA	30/95	31,6	(22,4; 41,9)
	Grado 1	27/191	14,1	(9,5; 19,9)	NA	NA	NA	16/95	16,8	(9,9; 25,9)
	Grado 2	10/191	5,2	(2,5; 9,4)	NA	NA	NA	10/95	10,5	(5,2; 18,5)
	Grado 3	8/191	4,2	(1,8; 8,1)	NA	NA	NA	4/95	4,2	(1,2; 10,4)

n: número de participantes que experimentan el criterio de valoración enumerado en las 2 primeras columnas. M: número de participantes con datos disponibles para el criterio de valoración relevante. N: número de participantes en SafAS (conjunto del análisis de seguridad). Los porcentajes se basan en M.

el grupo de MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib y 27,6% [27/98] en el grupo de MenACYW-TT sola; en el lugar de DTaP-IPV-HepB-Hib sola: 41,9% [80/191] en el grupo de MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib y 56,8% [54/95] en el grupo de DTaP-IPV-HB-Hib) (Tabla 7). Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección por intensidad máxima durante el periodo solicitado de 7 días después de la vacunación se notifican en la Tabla 8.

La reacción sistémica solicitada notificada con más frecuencia fue irritabilidad (33,5% [64/191] en el grupo de MenACYW-TT+DTaP-IPV-HepB-Hib, 34,7% [34/98] en el grupo de MenACYW-TT sola y 34,7% [33/95] en el grupo de DTaP-IPV-HepB-Hib sola) (Tabla 8). Las reacciones sistémicas solicitadas por intensidad máxima durante el periodo solicitado de 7 días después de la vacunación se notifican en la Tabla 8.

Tabla 8. Reacciones solicitadas sistémicas, por intensidad máxima, durante el periodo solicitado - Conjunto de análisis de seguridad (SafAS)

Participantes que experimenten al menos uno:	Intensidad máxima	MenACYW-TT + DTaP-IPV-HepB-Hib (N = 200)			MenACYW-TT (N = 100)			DTaP-IPV-HepB-Hib (N = 100)		
		n/M	%	(IC del 95%)	n/M	%	(IC del 95%)	n/M	%	(IC del 95%)
Fiebre	Cualquier	32/191	16,8	(11,8; 22,8)	7/98	7,1	(2,9; 14,2)	16/95	16,8	(9,9; 25,9)
	Grado 1	16/191	8,4	(4,9; 13,2)	5/98	5,1	(1,7; 11,5)	9/95	9,5	(4,4; 17,2)
	Grado 2	12/191	6,3	(3,3; 10,7)	1/98	1,0	(0,0; 5,6)	7/95	7,4	(3,0; 14,6)
	Grado 3	4/191	2,1	(0,6; 5,3)	1/98	1,0	(0,0; 5,6)	0/95	0,0	(0,0; 3,8)
Vómitos	Cualquier	15/191	7,9	(4,5; 12,6)	6/98	6,1	(2,3; 12,9)	9/95	9,5	(4,4; 17,2)
	Grado 1	8/191	4,2	(1,8; 8,1)	3/98	3,1	(0,6; 8,7)	8/95	8,4	(3,7; 15,9)
	Grado 2	7/191	3,7	(1,5; 7,4)	2/98	2,0	(0,2; 7,2)	1/95	1,1	(0,0; 5,7)
	Grado 3	0/191	0,0	(0,0; 1,9)	1/98	1,0	(0,0; 5,6)	0/95	0,0	(0,0; 3,8)
Llanto anormal	Cualquier	46/191	24,1	(18,2; 30,8)	25/98	25,5	(17,2; 35,3)	26/95	27,4	(18,7; 37,5)
	Grado 1	34/191	17,8	(12,7; 24,0)	19/98	19,4	(12,1; 28,6)	23/95	24,2	(16,0; 34,1)
	Grado 2	11/191	5,8	(2,9; 10,1)	5/98	5,1	(1,7; 11,5)	2/95	2,1	(0,3; 7,4)
	Grado 3	1/191	0,5	(0,0; 2,9)	0/98	0,0	(0,0; 3,7)	2/95	2,1	(0,3; 7,4)
Somnolencia	Cualquier	31/191	16,2	(11,3; 22,2)	15/98	15,3	(8,8; 24,0)	17/95	17,9	(10,8; 27,1)
	Grado 1	26/191	13,6	(9,1; 19,3)	13/98	13,3	(7,3; 21,6)	13/95	13,7	(7,5; 22,3)
	Grado 2	4/191	2,1	(0,6; 5,3)	2/98	2,0	(0,2; 7,2)	2/95	2,1	(0,3; 7,4)
	Grado 3	1/191	0,5	(0,0; 2,9)	0/98	0,0	(0,0; 3,7)	2/95	2,1	(0,3; 7,4)
Apetito perdido	Cualquier	51/191	26,7	(20,6; 33,6)	25/98	25,5	(17,2; 35,3)	20/95	21,1	(13,4; 30,6)
	Grado 1	36/191	18,8	(13,6; 25,1)	14/98	14,3	(8,0; 22,8)	15/95	15,8	(9,1; 24,7)
	Grado 2	7/191	3,7	(1,5; 7,4)	9/98	9,2	(4,3; 16,7)	2/95	2,1	(0,3; 7,4)
	Grado 3	8/191	4,2	(1,8; 8,1)	2/98	2,0	(0,2; 7,2)	3/95	3,2	(0,7; 9,0)
Irritabilidad	Cualquier	64/191	33,5	(26,9; 40,7)	34/98	34,7	(25,4; 45,0)	33/95	34,7	(25,3; 45,2)
	Grado 1	39/191	20,4	(14,9; 26,8)	24/98	24,5	(16,4; 34,2)	18/95	18,9	(11,6; 28,3)
	Grado 2	21/191	11,0	(6,9; 16,3)	9/98	9,2	(4,3; 16,7)	12/95	12,6	(6,7; 21,0)
	Grado 3	4/191	2,1	(0,6; 5,3)	1/98	1,0	(0,0; 5,6)	3/95	3,2	(0,7; 9,0)

n: número de participantes que experimentan el criterio de valoración enumerado en las 2 primeras columnas. M: número de participantes con datos disponibles para el criterio de valoración relevante. N: número de participantes en SafAS (conjunto de análisis de seguridad). Los porcentajes se basan en M.

No hubo EA inmediatos y ningún participante fue discontinuado del estudio debido a un EA o RA. Un participante del grupo de DTaP-IPV-HepB-Hib, con antecedentes de comunicación interventricular y estenosis de la válvula pulmonar presentó tres EAG no relacionados (hospitalización en dos ocasiones debido a crisis asmática; el primero 8 días después de la vacunación, el segundo acompañado de neumonía, y una convulsión febril, 22 días después de la vacunación, con recuperación después del tratamiento en ambos casos).

No se notificaron muertes.

rorespuesta luego de la coadministración de MenACYW conjugada a toxoide tetánico + DTaP-IPV-HepB-Hib no se vio afectada negativamente por títulos altos de anticuerpos antitetánicos iniciales observados en todos los sujetos que habían sido primovacunados con vacunas combinadas acelulares, es decir, el contenido del témano como antígeno y el contenido del tetánico como portador no se asociaron a cambios en la inmunogenicidad (ni en la seguridad) de estas vacunas administradas concomitantemente.

La vacunación con MenACYW-TT no se asoció a problemas de seguridad entre los lactantes de 12 a 23 meses de edad sin vacunación previa contra meningococos, cuando se administró sola o concomitantemente con la vacuna hexavalente autorizada (DTaP-IPV-HepB-Hib). Las reacciones solicitadas fueron principalmente de intensidad grado 1 o 2 (leve/moderada), y no hubo EA inmediatos ni EA que provocaran la interrupción del estudio, ni EAG relacionados. Se observaron perfiles de seguridad comparables cuando la vacuna DTaP-IPV-HepB-Hib autorizada se coadministró con MenACYW-TT.

Hay algunas limitaciones en este estudio. Aunque este estudio evaluó la coadministración con la vacuna DTaP-IPV-HepB-Hib, el número de participantes en cada grupo fue pequeño. El diseño fue descriptivo lo que no permitió realizar comparaciones estadísticas con hipótesis formales entre los grupos.

MenACYW-TT fue segura e inmunogénica cuando se coadministró con DTaP-IPV-HepB-Hib en lactantes sanos de 12 a 23 meses de edad y se puede administrar de forma concomitante. Estos hallazgos facilitarán la introducción de MenACYW-TT en los calendarios de vacunación pediátrica en todo el mundo, ya que hay cada vez más pruebas de que la vacuna se puede administrar junto con otras vacunas pediátricas utilizadas de rutina en la mayoría de los programas nacionales de inmunización de todo el mundo, sin afectar su seguridad e inmunogenicidad. Cabe destacar que la respuesta inmunitaria de MenACYW-TT en lactantes mexicanos fue comparable a la de los lactantes surcoreanos, tailandeses y rusos que formaron parte del estudio principal. La información ampliada de los resultados de México más completa que la publicada en el estudio original que incluyó a los cuatro países que participaron en el estudio, proporciona datos inéditos adicionales de inmunogenicidad y seguridad, constituyendo información relevante no solo para profesionales de la salud de Latinoamérica que

Discusión

La administración conjunta de MenACWY-TT con una vacuna combinada hexavalente acelular en lactantes mexicanos sanos no tuvo efecto clínicamente relevante alguno sobre la inmunogenicidad o la seguridad de las vacunas en comparación con su administración independiente. Las respuestas inmunitarias observadas en el grupo de MenACYW-TT sola, son comparables a las respuestas inmunitarias observadas en un estudio anterior de MenACYW-TT en lactantes realizado en países de Europa²⁰.

La evaluación de la capacidad de administrar conjuntamente vacunas pediátricas es importante, debido al hecho de que en todo el mundo varias vacunas se administran con frecuencia juntas como parte de los programas de inmunización infantil, para reducir el número de visitas y mejorar el cumplimiento del calendario completo de inmunización.

Estudios anteriores han sugerido que puede haber una interacción entre los conjugados de proteínas en las vacunas y otros antígenos de las vacunas, lo que puede alterar la inmunogenicidad o la seguridad de las vacunas coadministradas^{26,27}. La coadministración de vacunas meningocócicas tetravalentes autorizadas (conjugadas con proteínas de difteria CRM [material de reacción cruzada] o con proteínas de toxoide tetánico) con vacunas pediátricas de rutina no se ha asociado con un impacto clínicamente relevante en la inmunogenicidad o la seguridad de las vacunas²⁸⁻³¹. Los hallazgos de este estudio reflejan la experiencia existente, sin que se observe efecto alguno clínicamente relevante sobre la inmunogenicidad o la seguridad de la vacuna MenACYW-TT conjugada con toxoide tetánico, o de la vacuna DTaP-IPV-HepB-Hib. Con respecto al témano, este estudio muestra que la se-

puedan requerir de la administración concomitante de la vacuna MenACYW-TT con vacuna hexavalente, sino también como soporte científico para la eventual toma de decisiones de autoridades sanitarias de la región que requieran considerar la inclusión del uso concomitante de estas dos vacunas en los calendarios nacionales de inmunización.

Agradecimientos. Los autores agradecemos a los participantes y a sus familias, a los equipos del estudio en todos

los centros y al equipo del estudio de Sanofi, especialmente a Jennifer Kinsley y Amy Strickland. Los autores deseamos reconocer respetuosamente la contribución del Dr. José Luis Arredondo-García, quien fue el investigador principal del centro del Instituto Nacional de Pediatría, de México. El Dr. Arredondo sucumbió debido a complicaciones relacionadas con COVID-19 en enero de 2021. Los autores también deseamos agradecer al equipo del Public Health England, Manchester, Reino Unido, por el trabajo realizado para llevar a cabo los ensayos de laboratorio (rSBA) utilizados en el estudio.

Anexo 1. Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección: terminología, definiciones y escalas de intensidad en participantes de 12 a 23 meses de edad

Término del CRD (MedDRA LLT)	Sensibilidad en el lugar de la inyección	Eritema en el lugar de la inyección	Hinchazón en el lugar de la inyección
Término de la tarjeta del diario	Sensibilidad	Enrojecimiento	Hinchazón
Definición		Presencia de enrojecimiento, incluido el punto aproximado de entrada de la aguja	Hinchazón en el lugar de la inyección o cerca de él La hinchazón o el edema son causados por una infiltración de líquido en el tejido o la cavidad y, dependiendo del espacio disponible para que el líquido se disperse, la hinchazón puede ser blanda (normalmente) o firme (menos típica) al tacto y, por lo tanto, puede describirse mejor observando el tamaño de la hinchazón
Escala de intensidad*	Grado 1: Reacción menor al tocar el lugar de la inyección Grado 2: Llora o protesta cuando se toca el lugar de la inyección Grado 3: Llora cuando se mueve la extremidad inyectada o se reduce el movimiento de la extremidad inyectada	Grado 1: > 0 a < 25 mm Grado 2: ≥ 25 a < 50 mm Grado 3: ≥ 50 mm	Grado 1: > 0 a < 25 mm Grado 2: ≥ 25 a < 50 mm Grado 3: ≥ 50 mm

Abreviaturas: CRD, Formulario de Informe de Caso; MedDRA, Diccionario Médico para Actividades Reguladoras; LLT, Término de Nivel Más Bajo.

*Para la reacción subjetiva de sensibilidad, los padres/representantes legales registraron el nivel de intensidad (grado 1, 2 o 3) en la tarjeta del diario. Para las reacciones medibles de enrojecimiento e hinchazón, registraron solo el tamaño de la reacción y la clasificación como de grado 1, 2 o 3 se asignó en el momento del análisis estadístico.

Tabla complementaria 2: Reacciones sistémicas solicitadas: terminología, definiciones y escalas de intensidad en participantes de 12 a 23 meses de edad

Término del CRD (MedDRA LLT)	Fiebre	Vómitos	Llora anormal	Somnolencia	Apetito perdido	Irritabilidad
Término de la tarjeta del diario	Temperatura	Vómitos	Llanto anormal	Somnolencia	Pérdida de apetito	Irritabilidad
Definición	Elevación de la temperatura a $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$	Los vómitos no incluyen escupir	Llanto inconsolable sin motivo	Menor interés en el entorno o aumento del sueño	Ver escala de intensidad	Una respuesta excesiva a los estímulos: aumento de la inquietud, chillidos y cansancio a pesar de los intentos de reconfortar al bebé y a pesar de las respuestas del cuidador que normalmente serían tranquilizantes
Escala de intensidad*	Grado 1: $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ a $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$	Grado 1: 1 episodio cada 24 horas	Grado 1: < 1 hora	Grado 1: Más dormido de lo habitual o menos interesado en el entorno	Grado 1: Comer menos de lo normal	Grado 1: Fácil de consolar
	Grado 2: $> 38,5^{\circ}\text{C}$ a $\leq 39,5^{\circ}\text{C}$	Grado 2: 2-5 episodios cada 24 horas	Grado 2: 1-3 horas	Grado 2: No le interesaba el entorno o no se despertó para comer/las comidas	Grado 2: Omitió 1 o 2 tomas/comidas por completo	Grado 2: Requiere mayor atención
	Grado 3: $> 39,5^{\circ}\text{C}$	Grado 3: ≥ 6 episodios por 24 horas o que requiere hidratación parenteral	Grado 3: > 3 horas	Grado 3: Dormir la mayor parte del tiempo o difícil de ser despertado	Grado 3: Se niega a comer ≥ 3 alimentos/comidas o rechaza la mayoría de los alimentos/comidas	Grado 3: Inconsolable

Abreviatura: CRD, Formulario de Informe de Caso; MedDRA, Diccionario Médico para Actividades Reguladoras; LLT, Término de Nivel Más Bajo. *Para todas las reacciones excepto la fiebre, los padres/representantes legales registraron el nivel de intensidad (grado 1, 2 o 3) en la tarjeta del diario. En el caso de la fiebre, registraron la temperatura corporal y se asignó la clasificación de grado 1, 2 o 3 en el momento del análisis estadístico.

Referencias bibliográficas

- Burman C, Sierra L, Nuttens C, Presa J, York L. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15(2):459-69. doi: 10.1080/21645515.2018.1528831.
- Nadel S, Ninis N. Invasive meningococcal disease in the vaccine era. *Front Pediatr* 2018; 6:321. doi: 10.3389/fped.2018.00321.
- Martinón-Torres F. Deciphering the burden of meningococcal disease: conventional and under-recognized elements. *J Adolesc Health* 2016;59(2, Supplement):S12-S20. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.03.041.
- Shaker R, Fayad D, Dbaibo G. Challenges and opportunities for meningococcal vaccination in the developing world. *Hum Vaccin Immunother* 2018; 14(5): 1084-97. doi: 10.1080/21645515.2018.1434463
- Villena R, Safadi MA, Gentile A, Pujadas M, De la Maza V, George S, et al. Epidemiology of meningococcal disease in four South American countries and rationale of vaccination in adolescents from the region: position paper of the Latin American Society of Pediatric Infectious Diseases (SLIPE). *Vaccines*. 2023; 11(12): 1841. https://doi.org/10.3390/vaccines11121841
- Martin NV, Ong KS, Howden BP, Lahra MM, Lambert SB, Beard FH, et al. Rise in invasive serogroup W meningococcal disease in Australia 2013-2015. *Com Dis Intell Q Rep* 2016; 40(4): E454-e459. PMID: 28043218
- Tsang R, Hoang L, Tyrrel GJ, Horsman G, Van Caeseele P, Jamieson F, et al. Increase in *Neisseria meningitidis* serogroup W invasive disease in Canada: 2009-2016. *Canada Communic Dis Rep* 2017; 43(7-8): 144-9. doi: 10.14745/ccdr.v43i7&8a01
- Borrow R, Alarcón P, Carlos J, Caugant DA, Christensen H, Debbag R, et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev Vaccin* 2017; 16(4): 313-28. https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1258308
- Gobierno de Mexico. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/direccion-general-de-epidemiologia-boletin-epidemiologico>. Accedido: agosto 22, 2023
- Solórzano-Santos F and Echaniz-Avilés G. Aumento en casos de meningitis meningocócica en los estados del sur de México. *Salud Pública México* 2021; 63,(2, Mar-Abr): 165-6. Disponible en: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/11725/12015>. Accedido: agosto 22, 2023

11. Gobierno de Mexico. Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica Sistema Único de Información. Año 2019, Semana Epidemiológica 52. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/boletinepidemiologico-sistemanacional-de-vigilancia-epidemiologica-sistema-unico-de-informacion-2019>. Accedido: agosto 22, 2023
12. Ramirez-Elizondo MT, Garza-Gonzalez E, Echániz-Aviles G, Flores-Treviño S, Carnalla-Barajas MN, Camacho-Ortiz A. Increased incidence of *Neisseria meningitidis* infections in Nuevo León, Mexico. Salud Pública de México 2020;62(2): 120-1 Disponible en: <https://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/10790/11847>. Accedido: agosto 22, 2023
13. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper on the use of multivalent meningococcal conjugate vaccines in countries of the African meningitis belt. Weekly Epidemiological Record 2024;99(1/2):1-10. Disponible en: WER9901-02-eng-fre.pdf (who.int) . Accedido: agosto 20, 2024
14. Áñez G, Hedric J, Simon MW, Christensen S, Jeanfreau R, Yay E, et al. Immunogenicity and safety of a booster dose of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: a phase III randomized study. Hum Vaccin Immunother 2020; 16(6): 1292-8. doi: 10.1080/21645515.2020.1733867
15. Vesikari T, Borrow R, Forsten A, Findlow H, Dhingra M.S, Jordanov E. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in healthy toddlers: a phase II randomized study. Hum Vaccin Immunother 2020; 16(6): 1306-12. doi: 10.1080/21645515.2020.1733869
16. Kirstein J, Pina M, Pan J, Jordanov E, Dhingra, MS. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adults 56 years of age and older: a phase II randomized study. Hum Vaccin Immunother 2020; 16(6): 1299-305. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1733868>
17. Esteves-Jaramillo A, Koehler T, Jeanfreau R, Neveu D, Jordanov E, Dhingra MS. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) in ≥56-year-olds: a phase III randomized study. Vaccine 2020; 38(28): 4405-11. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.067
18. Dhingra MS, Peterson J., Hedrick J, Pan J, Neveu D, Jordanov E. Immunogenicity, safety and inter-lot consistency of a meningococcal conjugate vaccine (MenACYW-TT) in adolescents and adults: a phase III randomized study. Vaccine 2020; 38(33): 5194-201. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.013
19. Baccarini CI, Simon MW, Brandon D., Christensen S., Jordanov E., Dhingra M.S. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in healthy meningococcal-naïve children 2-9 years of age: a phase III, randomized Study. Pediatr Infect Dis J 2020; 39(10): 955-60. doi: 10.1097/INF.0000000000002832
20. Van derVliet D, Vesikari T, Sandner B, Martinón-Torres F, Muzsay G, Forsten A, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine (MenACYW-TT) vs. a licensed quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine in meningococcal vaccine-naïve and meningococcal C conjugate vaccine-primed toddlers: a phase III randomised study. Epidemiol Infect 2021; 149: e50. doi: 10.1017/S0950268821000261
21. Chang LJ, Hedrick J, Christensen S, Pan J, Jordanov E, Dhingra MS. A phase II, randomized, immunogenicity and safety study of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACYW-TT, in healthy adolescents in the United States. Vaccine 2020; 38(19): 3560-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.03.017
22. Dhingra MS, Namazova-Baranova L, Arredondo-Garcia JL, Kim KH, Limkittul K, Jantarabenjakul W, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal tetanus toxoid-conjugate vaccine administered concomitantly with other paediatric vaccines in toddlers: a phase III randomised study. Epidemiol Infect 2021; 149: e90. <https://doi.org/10.1017/S0950268821000698>
23. Maslanka SE, Ghesling LL, Libutti DE, Donaldson KB, Harakeh HS, Dykes JK, et al. Standardization and a multilaboratory comparison of *Neisseria meningitidis* serogroup A and C serum bactericidal assays. The Multilaboratory Study Group. Clin Diagn Lab Immunol 1997; 4(2): 156-67. doi: 10.1128/CDLI.4.2.156-167.1997.
24. Tregnaghi M, Zambrano B, Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants. Ped Infect Dis J 2012; 31(1):p e24-e30 doi: 10.1097/INF.0b013e318242460a
25. Varghese K, Bartlett W, Zheng L, Bookhout S, Vincent D, Huleatt J, et al. A new electrochemiluminescence-based multiplex assay for the assessment of human antibody responses to *Bordetella pertussis* Vaccines. Infect Dis Ther. 2021 Dec;10(4): 2539-61. doi: 10.1007/s40121-021-00530-7. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34476771; PMCID: PMC8412870.
26. Findlow H, Borrow R. Interactions of conjugate vaccines and co-administered vaccines. Hum Vaccin Immunother 2016; 12(1): 226-30. doi: 10.1080/21645515.2015.1091908
27. Bröker M, Berti F, Schneider J, Vojtek I. Polysaccharide conjugate vaccine protein carriers as a “neglected valency” – Potential and limitations (Review). Vaccine 2017; 35(25): 3286-94. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.078>
28. Keshavan P, Pellegrini M, Vadivelu-Pechai K, Nissen M. An update of clinical experience with the quadrivalent meningococcal ACWY-CRM conjugate vaccine. Expert Rev Vaccines 2018; 17(10): 865-80. doi: 10.1080/14760584.2018.1521280
29. Gasparini R, Tregnaghi M, Keshavan P, Ypma E, Han L, Smolenov I. Safety and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine and commonly administered vaccines after co-administration. Pediatr Infect Dis J 2016; 35(1): 81-93. doi: 10.1097/INF.0000000000000930
30. Assaf-Casals A, Dbaibo G. Meningococcal quadrivalent tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT, Nimenrix™): A review of its immunogenicity, safety, co-administration, and antibody persistence. Hum Vaccin Immunother 2016; 12(7): 1825-7. doi: 10.1080/21645515.2016.1143157
31. Cutland CL, Nolan T, Halperin SA, Kurugol Z, Ahmed K, Perret KP, et al. Immunogenicity and safety of one or two doses of the quadrivalent meningococcal vaccine MenACWY-TT given alone or with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers: a phase III, open-label, randomised study. Vaccine 2018; 36(14): 1908-16. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.02.