

Lima, diciembre de 2021

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 12-2021

# **Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra meningococo en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**



**PERÚ**

Ministerio  
de Salud

Instituto  
Nacional de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

## REVISIÓN RÁPIDA

# **Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra meningococo en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)**

Ciudad de Lima / Perú / diciembre de 2021

---

*Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra meningococo en niños  
expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)  
Serie Revisiones rápidas N° 12-2021*

**Dr. Víctor Javier Suárez Moreno**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

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

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

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

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

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

---

***Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra meningococo en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)  
Serie Revisiones rápidas N° 12-2021***

## **Autores**

Adolfo Aramburu<sup>1</sup>

## **Revisores**

Ericson Gutiérrez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Dirección General, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### **Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:**

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>



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

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

### **Cita recomendada:**

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra meningococo en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Elaborado por Adolfo Aramburu. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Diciembre de 2021. Serie Revisiones Rápidas N° 12-2021.

---

*Eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra meningococo en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH)  
Serie Revisiones rápidas N° 12-2021*

## TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN .....	11
II.	OBJETIVO.....	12
III.	MÉTODO.....	12
	3.1 Formulación de pregunta PICO .....	12
	3.2 Criterios de elegibilidad.....	13
	3.3 Estrategia de búsqueda .....	13
	3.4 Selección de evidencia y extracción de datos.....	14
IV.	RESULTADOS.....	14
	4.1. Características de los estudios incluidos.....	14
	4.2. Principales hallazgos .....	15
	4.3. Recomendaciones sobre la vacunación contra meningococo en niños con VIH .....	17
V.	CONCLUSIONES .....	17
VI.	CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	18
VII.	DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	18
VIII.	FINANCIAMIENTO .....	18
IX.	REFERENCIAS.....	19
X.	ANEXOS.....	22
	ANEXO 1. Estrategias de búsqueda.....	23
	ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios .....	27
	ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante lectura a texto completo .....	28
	ANEXO 4. Características de los participantes y estudios incluidos .....	29
	ANEXO 5. Características de las intervenciones .....	31
	ANEXO 6. Resumen de inmunogenicidad de vacunas contra meningococo según dosis .....	32

## MENSAJES CLAVE

- En niños con VIH, una sola dosis de vacuna contra el serogrupo C del meningococo produce una respuesta baja (45-72%), la cual se reduce a solo 24% después de 12-18 meses. Una segunda dosis eleva la respuesta hasta alrededor del 80%.
- La vacuna polivalente contra meningococo produce menor respuesta en el rango de 11-24 años y para el serogrupo C. En niños de 2-10 años, produce una respuesta de 76-92% para los serogrupos A, W-135 e Y, y de solo 43% para el serogrupo C. Tras una segunda dosis al grupo de 11-24 años, la seroprotección alcanza 69-86% para todos los serogrupos cuando los niveles de CD4 son  $\geq 15\%$ , y 17-42% con niveles de CD4  $< 15\%$ . Un refuerzo después de 3.5 años eleva la respuesta hasta un 64-85%.
- Los hallazgos son consistentes en mostrar un menor nivel de protección en niños con VIH, en particular en aquellos con bajos niveles de CD4; y títulos más bajos de anticuerpos en niños con VIH respondedores a la vacuna, comparado con niños no infectados. Del mismo modo, se observa menor protección contra el serogrupo C y una respuesta a las vacunas que se reduce considerablemente en el tiempo.
- Los eventos adversos a la vacuna contra meningococo son en su mayoría locales y leves, suelen ocurrir principalmente en niños de menor edad y tras la primera dosis, y podrían relacionarse con bajos niveles de CD4. Los eventos adversos sistémicos son poco frecuentes.
- La menor respuesta a la vacuna contra meningococo en niños con VIH podría estar relacionada con una mayor activación de células T CD4+, un perfil de activación de células T memoria sesgado hacia células de mayor diferenciación y mayor frecuencia de células T CD4+ exhaustas. En este contexto, asegurar un tratamiento antirretroviral precoz y efectivo puede mejorar la respuesta a la inmunización.
- Instituciones como CDC, OMS y los Ministerios de Salud de Ecuador y Colombia recomiendan la aplicación de la vacuna polivalente contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de meningococo a niños y/o adolescentes infectados con VIH, bajo diferentes esquemas de inmunización.

## RESUMEN EJECUTIVO

### ANTECEDENTES.

La inmunización de niños infectados o expuestos al VIH representa una estrategia fundamental para reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas prevenibles por vacunación, cuyo riesgo es marcadamente elevado en esta población debido al compromiso del sistema inmune. Sin embargo, una menor cantidad de niños con VIH logran inmunidad protectora y aquellos que lo hacen pueden experimentar una disminución mayor y más rápida de la inmunidad. En personas con VIH, la infección por *N. meningitidis* puede presentarse de forma invasiva condicionada por una inadecuada respuesta inmune, produciendo altas tasas de letalidad y secuelas a largo plazo entre los sobrevivientes.

### OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia, seguridad y recomendaciones de uso de vacunas contra meningococo en niños expuestos e infectados por VIH.

### MÉTODO

Búsqueda electrónica de estudios publicados en español o inglés en PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS hasta el 4 de diciembre de 2021. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en PubMed y repositorios de organismos elaboradores de Guías de Práctica Clínica. La selección de estudios fue desarrollada por un solo revisor.

### RESULTADOS

Se incluyeron trece publicaciones para la evaluación de la eficacia y seguridad, y cuatro documentos para la evaluación de las recomendaciones de uso de vacunas contra meningococo en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

#### **Inmunogenicidad de las vacunas contra meningococo**

##### ***Vacuna monovalente contra meningococo (serogrupo C)***

La seroprotección tras una primera dosis fue de 72.1% en el estudio de Bertolini y 45.5% en el ensayo clínico desarrollado por el IPPMG/UFRJ. Adicionalmente, se informó baja persistencia de la seroprotección 12-18 meses después de la primera dosis, tanto en infectados con VIH (24.1%), como en no infectados (36%). La aplicación de una segunda dosis generó una seroprotección del 78.8 - 81.4%.

### ***Vacuna polivalente contra meningococo (serogrupos A, C, W-135 e Y)***

El porcentaje que alcanzó seroprotección tras una primera dosis fue mayor en el grupo de 2-10 años, comparado con niños de 11-24 años para los serogrupos A (92% vs. 68%), W-135 (98% vs. 73%) e Y (76% vs. 63%). Los porcentajes de seroprotección fueron similares para el serogrupo C. Una segunda dosis aplicada al grupo de 11-24 años obtuvo porcentajes de seroprotección más altos en niños con  $CD4 \geq 15\%$  comparado con aquellos con  $CD4 < 15\%$  para los serogrupos A (72% vs. 40%), C (69% vs. 17%), W-135 (86% vs. 42%) e Y (75% vs. 40%). Una dosis de refuerzo 3.5 años después de la vacunación inicial, incrementó del porcentaje de seroprotección para todos los serogrupos (A: 85%; C: 64%; W-135: 82%; Y: 81%). La baja respuesta observada en niños viviendo con VIH a la vacunación contra meningococo podría estar asociada a una mayor activación de células T CD4+, un perfil de activación de células T memoria sesgada hacia células de mayor diferenciación, una mayor frecuencia de células T CD4+ exhaustas y variabilidad genética del huésped.

### **Eventos adversos asociados a la vacunación**

La vacunación contra meningococo produjo eventos adversos locales leves, en su mayoría relacionados con dolor, sensibilidad o enrojecimiento en la zona de aplicación de la inyección. Los eventos adversos sistémicos fueron poco frecuentes. Se observó una tendencia a desarrollar mayores eventos adversos en niños de menor edad y en aquellos con menores niveles de CD4.

### **Recomendaciones sobre la vacunación contra VHA en niños con VIH**

La CDC de Estados Unidos, la Organización Mundial de la Salud y los Ministerios de Salud de Ecuador y Colombia proponen la inmunización contra los serogrupos A, C, W e Y de meningococo en todos los niños y/o adolescentes con VIH, empleando diferentes esquemas de inmunización.

## **CONCLUSIONES**

- En niños con VIH, una sola dosis de vacuna contra el serogrupo C del meningococo produce una respuesta baja (45-72%), la cual se reduce a solo 24% después de 12-18 meses. Una segunda dosis eleva la respuesta hasta alrededor del 80%.
- La vacuna polivalente contra meningococo produce menor respuesta en el rango de 11-24 años y para el serogrupo C. En niños de 2-10 años, produce una respuesta de 76-92% para los serogrupos A, W-135 e Y, y de solo 43% para el serogrupo C. Tras una segunda dosis al grupo de 11-24 años, la seroprotección alcanza 69-86% para todos los serogrupos cuando los

niveles de CD4 son  $\geq 15\%$ , y 17-42% con niveles de CD4  $< 15\%$ . Un refuerzo después de 3.5 años eleva la respuesta hasta un 64-85%.

- Los hallazgos son consistentes en mostrar un menor nivel de protección en niños con VIH, en particular en aquellos con bajos de recuentos de CD4; y títulos más bajos de anticuerpos en niños con VIH respondedores a la vacuna, comparado con niños no infectados. Del mismo modo, se observa menor protección contra el serogrupo C y una respuesta a las vacunas que se reduce considerablemente en el tiempo.
- Los eventos adversos a la vacuna contra meningococo son en su mayoría locales y leves, suelen ocurrir principalmente en niños de menor edad y tras la primera dosis, y podrían relacionarse con bajos niveles de CD4. Los eventos adversos sistémicos son poco frecuentes.
- La menor respuesta a la vacuna contra meningococo en niños con VIH podría estar relacionada con una mayor activación de células T CD4+, un perfil de activación de células T memoria sesgado hacia células de mayor diferenciación y mayor frecuencia de células T CD4+ exhaustas. En este contexto, asegurar un tratamiento antirretroviral precoz y efectivo puede mejorar la respuesta a la inmunización
- Instituciones como CDC, OMS y los Ministerios de Salud de Ecuador y Colombia recomiendan la aplicación de la vacuna polivalente contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de meningococo a niños y/o adolescentes infectados con VIH, bajo diferentes esquemas de inmunización.

**PALABRAS CLAVE:** Niño, Preescolar, Adolescente, Infecciones por VIH, Vacunas Meningococicas.

## I. INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

Los factores asociados a la menor respuesta a las vacunas en los niños infectados o expuestos al VIH no están del todo esclarecidos, pero podrían involucrar diferentes mecanismos, incluyendo un recuento bajo de CD4 que puede afectar los mecanismos que conducen a la inducción y el mantenimiento de la

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

*Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*) es una bacteria gramnegativa, que habitualmente coloniza la nasofaringe humana en aproximadamente 10% de individuos sanos (10), siendo endémica en muchos lugares del mundo (11). La infección meningocócica puede producir desde una enfermedad febril no localizada, hasta meningitis fulminante y/o septicemia (12). Se han identificado 12 serogrupos de *N. meningitidis*, seis de ellos causantes de la mayoría de casos de enfermedad meningocócica invasiva (A, B, C, W, X, Y). La enfermedad meningocócica invasiva se asocia con altas tasas de letalidad y secuelas a largo plazo entre los sobrevivientes, incluidas complicaciones neurológicas, pérdida de extremidades, pérdida de audición y parálisis (13). Una respuesta inmune adecuada constituye un mecanismo extremadamente efectivo de defensa contra la enfermedad meningocócica invasiva. Sin embargo, personas inmunocomprometidas, como aquellas que viven con VIH, constituyen una población vulnerable (11) y presentan un riesgo hasta 10 veces más alto que las personas inmunocompetentes de desarrollar enfermedad meningocócica (13).

## **II. OBJETIVO**

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

## **III. MÉTODO**

### **3.1 Formulación de pregunta PICO**

¿Cuál es la eficacia y seguridad de las vacunas contra meningococo en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana y cuáles son sus recomendaciones de uso?

**Tabla 1.** Pregunta PICO

<b>Población</b>	Niños infectados con virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o expuestos al VIH pero no infectados (HEU)
<b>Exposición</b>	Vacunación contra meningococo
<b>Comparación</b>	No aplica
<b>Desenlaces</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Inmunogenicidad de las vacunas contra meningococo</li><li>• Eventos adversos asociados a la vacunación</li><li>• Recomendaciones sobre vacunación contra meningococo en niños expuestos o infectados por VIH</li></ul>

### 3.2 Criterios de elegibilidad

#### Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: ensayos clínicos o estudios observacionales que evalúen la inmunogenicidad y eventos adversos de la vacunación contra meningococo, incluyendo cualquier serotipo.
- Estudios en menores de 18 años infectados con VIH, o expuestos pero no infectados.

#### Criterios de exclusión

- Artículos de revisión, editoriales, cartas al editor o resúmenes de congresos.
- Estudios in vitro o en modelos animales.

### 3.3 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica de estudios publicados en idioma español o inglés en PubMed, Cochrane Library, Web of Science y LILACS hasta el 4 de diciembre de 2021. En PubMed, se empleó el filtro para identificación de estudios en población pediátrica propuesto por Leclercq *et al* (14). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en PubMed y repositorios de organismos elaboradores de Guías de Práctica Clínica para recuperar información respecto a las recomendaciones de uso de vacunas contra meningococo en niños expuestos e infectados por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Las estrategias de búsqueda para las diferentes fuentes de información se muestran en el **Anexo 1**.

### 3.4 Selección de evidencia y extracción de datos

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

## IV. RESULTADOS

Se identificó un total de 184 registros potencialmente relevantes en las fuentes de información. Tras la remoción de duplicados, y la lectura de títulos y resúmenes fueron preseleccionadas 19 referencias para lectura a texto completo. Finalmente, se incluyeron trece estudios para la evaluación de la eficacia y seguridad (15–27) y cuatro documentos (28–31) para la evaluación de las recomendaciones de uso (**Anexos 2 y 3**).

### 4.1. Características de los estudios incluidos

Los estudios fueron desarrollados en Brasil y Estados Unidos, y publicados entre el 2010 y el 2021. Cinco publicaciones informaron resultados derivados del ensayo clínico The International Maternal Pediatric Adolescents AIDS Clinical Trials (IMPAACT P1065) (23–27) y siete publicaciones informaron resultados derivados del ensayo clínico desarrollado por el Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro (a cual denominaremos en el presente informe como IPPMG/UFRJ) (16–22). El número de participantes enrolados/analizados varió entre 11 y 319. La mediana de edad varió entre 11.4 y 17 años. El porcentaje de varones varió entre 33.3% y 60%. El porcentaje de participantes sometidos a tratamiento antirretroviral varió entre 54.5% y 100%. Todos los estudios fueron financiados por fondos gubernamentales y sus autores declararon no tener conflictos de interés. El detalle de las características de los participantes y estudios incluidos se describe en el **Anexo 4**.

Los ensayos clínicos de Bertolini *et al.* (15) y el ensayo del IPPMG/UFRJ (16–18) fueron desarrollados en Brasil, mientras que el ensayo clínico IMPAACT P1065 (23–26) fue desarrollado en Estados Unidos. Bertolini (15) y el ensayo del IPPMG/UFRJ (16–18) probaron la vacuna monovalente

contra el meningococo serogrupo C (CRM197, Chiron/Novartis Vaccines, Siena, Italia), mientras que el ensayo clínico IMPAACT P1065 (23–26) probó la vacuna polivalente Menactra® (SanofiPasteur, Pensilvania, Estados Unidos) contra los serogrupos A, C, Y, W-135. Las características de las intervenciones se detallan en el **Anexo 5**.

## **4.2. Principales hallazgos**

### **4.2.1. Inmunogenicidad de las vacunas contra meningococo**

#### *Vacuna monovalente contra meningococo (serogrupo C)*

Tras la aplicación de una primera dosis, la seroprotección contra el meningococo (serogrupo C) fue de 72.1% en el estudio de Bertolini (15) y 45.5% en el ensayo clínico desarrollado por el IPPMG/UFRJ (18). En ambos estudios, la seroprotección de los participantes infectados con VIH fue significativamente inferior a la alcanzada en los participantes no infectados con VIH (100% y 84%, respectivamente). Del mismo modo, la media geométrica de los títulos de ensayo bactericida en suero (SBA) fue significativamente mayor en los participantes no infectados con VIH (2873.47 vs 500.33 [ $p<0.001$ ]) en el estudio de Bertolini (15), y 45.2 vs 8.3 [ $p<0.01$ ] en el estudio del IPPMG/UFRJ (18). Adicionalmente, el estudio del IPPMG/UFRJ (17) informó baja persistencia de la seroprotección 12-18 meses después de la primera dosis, tanto en infectados con VIH (24.1%), como en no infectados (36%).

La aplicación de una segunda dosis en 10 participantes con VIH que no alcanzaron protección en el estudio de Bertolini (15) mostró que solo cuatro de ellos (40%) obtuvieron una respuesta adecuada, siendo la seroprotección general de niños con VIH del 81.4% considerando la primera o segunda dosis. En el estudio del IPPMG/UFRJ (16) se administró una segunda dosis a los niños con VIH, alcanzando 78.8% de seroprotección, con un incremento significativo de la media geométrica de títulos de SBA respecto a la primera dosis ( $p<0.01$ ).

#### *Vacuna polivalente contra meningococo (serogrupos A, C, W-135 e Y)*

El porcentaje de niños infectados con VIH que alcanzaron seroprotección tras la aplicación de una primera dosis fue mayor en el grupo de 2-10 años, comparado con los niños de 11-24 años para los serogrupos A (92% vs. 68%), W-135 (98% vs. 73%) e Y (76% vs. 63%). En el serogrupo C, los porcentajes de seroprotección fueron similares (43% en el grupo de 2-10 años y 52% en el grupo de 11-24 años) (24). Una segunda dosis aplicada al grupo de 11-24 años obtuvo porcentajes de

seroprotección significativamente más altos en los niños con porcentaje de CD4  $\geq$ 15% comparado con aquellos niños con CD4 <15% para los serogrupos A (72% vs. 40%), C (69% vs. 17%), W-135 (86% vs. 42%) e Y (75% vs. 40%) (24).

Los participantes de 2-10 años con CD4  $\geq$ 25% y de 11-24 años con CD4 <15% al inicio del estudio, fueron evaluados 3.5 años después de la vacunación inicial, mostrando una seroprotección de 68% para el serogrupo A, 26% para el serogrupo C, 48% para el serogrupo W-135 y 51% para el serogrupo Y. Tras la aplicación de una dosis de refuerzo, se observó un incremento del porcentaje de seroprotección para todos los serogrupos (A: 85%; C: 64%; W-135: 82%; Y: 81%) (23).

Análisis realizados con muestras del estudio del IPPMG/UFRJ sugieren que la baja respuesta observada en niños viviendo con VIH a la vacunación contra meningococo podría estar asociada a una mayor activación de células T CD4+ debido a un desequilibrio entre la actividad de células T CD4+ reguladoras e inductoras (19), un perfil de activación de células T memoria sesgado hacia células de mayor diferenciación con menor capacidad para sobrevivir y proliferar (20) y una mayor frecuencia de células T CD4+ exhaustas debido a la continua estimulación asociada a infecciones crónicas como el VIH (22). Asimismo, análisis de muestras del estudio IMPAACT P1065 sugieren que la respuesta de anticuerpos a la vacunación contra meningococo podría ser afectada por variabilidad genética del huésped, aunque no está claro si estos factores genéticos también podrían estar asociados a la respuesta a la vacunación contra meningococo en niños no infectados por VIH (27).

#### **4.2.2. Eventos adversos asociados a la vacunación**

En el estudio de Bertolini (15) se observó la presencia de eventos adversos en 16.3% de los niños infectados con VIH tras la aplicación de la primera dosis de la vacuna contra meningococo, tales como dolor (n=7), dolor muscular (n=1) y diarrea (n=1). No se reportaron eventos adversos tras la aplicación de la segunda dosis. En el ensayo del IPPMG/UFRJ se observó una mayor frecuencia de eventos adversos en infectados con VIH que en no infectados (42.9% vs. 20%;  $p < 0.01$ ) dentro de los 3 días posteriores a la aplicación de la primera dosis, siendo todos leves, y generalmente relacionados con dolor y sensibilidad en el sitio de inyección (18). Ningún participante desarrolló eventos adversos serios. Los eventos adversos tras la segunda dosis fueron similares, estando presentes en 38% de los infectados con VIH (16). En el estudio IMPAACT P1065 se observó 7% de niños y 3.1% de adolescentes con alguna reacción adversa local tras la primera dosis, principalmente dolor, sensibilidad y enrojecimiento en el sitio de inyección. Se observó eventos adversos serios en 5% de los niños, tales como dos episodios de neutropenia y uno de fiebre (26). En adolescentes, no se observaron eventos adversos serios relacionados con la vacuna tras la primera dosis (25). Tras la segunda dosis,

menos del 5% de adolescentes presentaron dolor y sensibilidad leve en el sitio de inyección. Dos adolescentes con CD4 <15% reportaron eventos adversos sistémicos como dolor de cabeza y dolor ocular (24).

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

**CDC (Estados Unidos) (28):** se recomienda la inmunización con la vacuna antimeningocócica conjugada (MenACWY), que protege contra los serogrupos A, C, W e Y de *N. meningitidis*. El número de dosis y los meses de aplicación varían según la edad al momento de la primera dosis. No se recomienda el uso de vacunas contra el serogrupo B salvo indicación especial del médico tratante.

**World Health Organization (29):** se recomienda la vacunación contra meningococo a todas las personas que sufren inmunodeficiencia, incluyendo infección por VIH. Dentro de las opciones recomendadas se incluyen vacunas monovalentes contra los serogrupos A y C, o cuadrivalentes conjugadas contra los serogrupos A, C, W e Y de *N. meningitidis*. El número de dosis y los meses de aplicación varían según la edad y tipos de vacuna empleada.

**Ministerio de Salud y Protección Social (Colombia) (30):** la GPC para la atención de la infección por VIH en menores de 13 años, sugiere que los niños infectados con VIH pueden recibir la aplicación de vacuna contra meningococo tetravalente conjugada Menveo® (serogrupos A, C, W-135 e Y de *N. meningitidis*) en esquema 3+1 a los 2,4,6 y el refuerzo durante el segundo año de vida.

**Ministerio de Salud Pública (Ecuador) (31):** el esquema de vacunación para expuestos perinatales y niños con diagnóstico de VIH no incluye la inmunización contra meningococo. En adolescentes, indica considerar dos dosis de vacuna conjugada (serogrupos ACWY) y refuerzo cada cinco años según epidemiología local.

## **V. CONCLUSIONES**

- En niños con VIH, una sola dosis de vacuna contra el serogrupo C del meningococo produce una respuesta baja (45-72%), la cual se reduce a solo 24% después de 12-18 meses. Una segunda dosis eleva la respuesta hasta alrededor del 80%.
- La vacuna polivalente contra meningococo produce menor respuesta en el rango de 11-24 años y para el serogrupo C. En niños de 2-10 años, produce una respuesta de 76-92% para los

serogrupos A, W-135 e Y, y de solo 43% para el serogrupo C. Tras una segunda dosis al grupo de 11-24 años, la seroprotección alcanza 69-86% para todos los serogrupos cuando los niveles de CD4 son  $\geq 15\%$ , y 17-42% con niveles de CD4  $< 15\%$ . Un refuerzo después de 3.5 años eleva la respuesta hasta un 64-85%.

- Los hallazgos son consistentes en mostrar un menor nivel de protección en niños con VIH, en particular en aquellos con bajos niveles de CD4; y títulos más bajos de anticuerpos en niños con VIH respondedores a la vacuna, comparado con niños no infectados. Del mismo modo, se observa menor protección contra el serogrupo C y una respuesta a las vacunas que se reduce considerablemente en el tiempo.
- Los eventos adversos a la vacuna contra meningococo son en su mayoría locales y leves, suelen ocurrir principalmente en niños de menor edad y tras la primera dosis, y podrían relacionarse con bajos niveles de CD4. Los eventos adversos sistémicos son poco frecuentes.
- La menor respuesta a la vacuna contra meningococo en niños con VIH podría estar relacionada con una mayor activación de células T CD4+, un perfil de activación de células T memoria sesgado hacia células de mayor diferenciación y mayor frecuencia de células T CD4+ exhaustas. En este contexto, asegurar un tratamiento antirretroviral precoz y efectivo puede mejorar la respuesta a la inmunización
- Instituciones como CDC, OMS y los Ministerios de Salud de Ecuador y Colombia recomiendan la aplicación de la vacuna polivalente contra los serogrupos A, C, W-135 e Y de meningococo a niños y/o adolescentes infectados con VIH, bajo diferentes esquemas de inmunización.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES**

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

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

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

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

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

## IX. REFERENCIAS

1. Brown LK, Lourie KJ, Pao M. Children and adolescents living with HIV and AIDS: a review. *J Child Psychol Psychiatry*. 2000;41(1):81–96.
2. Noreña-Herrera C, Rojas CA, Cruz-Jiménez L. HIV prevalence in children and youth living on the street and subject to commercial sexual exploitation: a systematic review. *Cad Saude Publica*. 2016;32(10):e00134315.
3. Slogrove AL, Powis KM, Johnson LF, Stover J, Mahy M. Estimates of the global population of children who are HIV-exposed and uninfected, 2000-18: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(1):e67–75.
4. Abu-Raya B, Kollmann TR, Marchant A, MacGillivray DM. The Immune System of HIV-Exposed Uninfected Infants. *Front Immunol*. 2016;7:383.
5. Falconer O, Newell M-L, Jones CE. The Effect of Human Immunodeficiency Virus and Cytomegalovirus Infection on Infant Responses to Vaccines: A Review. *Front Immunol*. 2018;9:328.
6. Saloojee H, Violari A. Regular review: HIV infection in children. *BMJ*. 2001;323(7314):670–4.
7. Shen R, Wang A-L, Pan X-P, Qiao Y-P, Wang Q, Wang X-Y, et al. Levels of vaccination coverage among HIV-exposed children in China: a retrospective study. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1):18.
8. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis*. 2010;10(9):630–42.
9. Laurence JC. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med*. octubre de 2005;118 Suppl 10A:75S-83S.
10. Giancchetti E, Torelli A, Piccini G, Piccirella S, Montomoli E. N. meningitidis and TLR Polymorphisms: A Fascinating Immunomodulatory Network. *Vaccines*. 2016;4(2):20.
11. Bricks LF. Critical analysis of old and new vaccines against N. meningitidis serogroup C, considering the meningococcal disease epidemiology in Brazil. *Rev Hosp Clínicas*. 2003;58:231–40.
12. Dwilow R, Fanella S. Invasive meningococcal disease in the 21st century—an update for the clinician. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2015;15(3):2.
13. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Rev Vaccines*. 2019;18(1):15–30.

14. Leclercq E, Leeflang MMG, van Dalen EC, Kremer LCM. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr*. 2013;162(3):629-634.e2.
15. Bertolini DV, Costa LS, van der Heijden IM, Sato HK, Marques HH de S. Immunogenicity of a meningococcal serogroup C conjugate vaccine in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *Vaccine*. 2012;30(37):5482-6.
16. Frota ACC, Ferreira B, Harrison LH, Pereira GS, Pereira-Manfro W, Machado ES, et al. Safety and immune response after two-dose meningococcal C conjugate immunization in HIV-infected children and adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Vaccine*. el 15 de diciembre de 2017;35(50):7042-8.
17. Frota ACC, Harrison LH, Ferreira B, Menna-Barreto D, Castro RBN de, Silva GP da, et al. Antibody persistence following meningococcal C conjugate vaccination in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr (Rio J)*. octubre de 2017;93(5):532-7.
18. Frota ACC, Milagres LG, Harrison LH, Ferreira B, Menna Barreto D, Pereira GS, et al. Immunogenicity and safety of meningococcal C conjugate vaccine in children and adolescents infected and uninfected with HIV in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(5):e113-118.
19. Milagres LG, Costa PR, Santos BAN, Silva GP, Cruz AC, Pereira-Manfro WF, et al. CD4+ T-cell activation impairs serogroup C *Neisseria meningitis* vaccine response in HIV-infected children. *AIDS Lond Engl*. el 13 de noviembre de 2013;27(17):2697-705.
20. Milagres LG, Costa PR, Silva GP, Carvalho KI, Pereira-Manfro WF, Ferreira B, et al. Subsets of memory CD4+ T cell and bactericidal antibody response to *Neisseria meningitidis* serogroup C after immunization of HIV-infected children and adolescents. *PloS One*. 2014;9(12):e115887.
21. Milagres L, Silva G, Pereira-Manfro W, Frota AC, Hofer C, Ferreira B, et al. Baseline Circulating Activated TFH and Tissue-Like Exhausted B Cells Negatively Correlate With Meningococcal C Conjugate Vaccine Induced Antibodies in HIV-Infected Individuals. *Front Immunol*. 2018;9:2500.
22. Silva GP, Pereira-Manfro WF, Costa PR, Costa DA, Ferreira B, Barreto DM, et al. Association between circulating exhausted CD4+ T cells with poor meningococcal C conjugate vaccine antibody response in HIV-infected children and adolescents. *Clin Sao Paulo Braz*. 2021;76:e2902.
23. Warshaw MG, Siberry GK, Williams P, Decker MD, Jean-Philippe P, Lujan-Zilbermann J. Immunogenicity of a Booster Dose of Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Previously Immunized HIV-Infected Children and Youth. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2017;6(3):e69-74.
24. Lujan-Zilbermann J, Warshaw M, Williams P, Spector S, Decker M, Abzug M, et al. Immunogenicity and safety of 1 vs 2 doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in youth infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr*. 2012;161(4):676-81.e2.

25. Siberry GK, Williams PL, Lujan-Zilbermann J, Warshaw MG, Spector SA, Decker MD, et al. Phase I/II, open-label trial of safety and immunogenicity of meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(5):391–6.
26. Siberry GK, Warshaw MG, Williams PL, Spector SA, Decker MD, Jean-Philippe P, et al. Safety and immunogenicity of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 2- to 10-year-old human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J.* enero de 2012;31(1):47–52.
27. Spector SA, Qin M, Lujan-Zilbermann J, Singh KK, Warshaw MG, Williams PL, et al. Genetic variants in toll-like receptor 2 (TLR2), TLR4, TLR9, and FC $\gamma$  receptor II are associated with antibody response to quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in HIV-infected youth. *Clin Vaccine Immunol CVI.* junio de 2013;20(6):900–6.
28. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, Rubin LG, Hariri S, Stephens DS, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep.* 2020;69(9):1–41.
29. World Health Organization. WHO position paper on meningococcal vaccines. Geneva, Switzerland: WHO; 2011. 16 p.
30. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social, Fondo de Poblaciones de las Naciones Unidas. Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH en niñas y niños menores de 13 años de edad. Bogotá, Colombia: MSPS/UNFPA; 2014.
31. Ecuador. Ministerio de Salud Pública. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en embarazadas, niños, adolescentes y adultos. Guía de Práctica Clínica. Quito, Ecuador: MSP; 2019.
32. Campos-Outcalt D. Practice Alert: ACIP vaccine update, 2017. *J Fam Pract.* 2017;66(3):166–9.
33. Koen A, Madhi S, Lyabis O, Vidor E, Cowper B, Marais T, et al. Immunogenicity and safety of a hexavalent pediatric vaccine in HIV-exposed infected and uninfected infants in Republic of South Africa. *Hum Vaccines Immunother.* 2021;17(6):1770–8.

## **X. ANEXOS**

## ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

### PubMed

N°	Búsquedas	Resultados
#1	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child[tiab] OR school child*[tiab] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school[tiab] OR school*[tiab] OR prematur* OR preterm*	6038841
#2	allchild[Filter]	3774997
#3	#1 OR #2	6038841
#4	Meningococcal Vaccines [mh]	3708
#5	Meningococcal Infections [mh]	11535
#6	Neisseria meningitidis [mh]	9926
#7	Meningococcal [tiab] AND (vaccin* [tiab] OR inmuni* [tiab] OR seropr* [tiab])	4982
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	18075
#9	HIV [mh]	103646
#10	HIV Infections [mh]	299394
#11	Acquired Immunodeficiency Syndrome [mh]	77169
#12	HIV [tiab] OR AIDS* [tiab] OR HIV/AIDS [tiab]	412905
#13	"Human immunodeficiency virus" [tiab]	92482
#14	"acquired immunodeficiency syndrome" [tiab]	20195
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	471044
#16	#3 AND #8 AND #15	143
#17	english [lang] OR spanish [lang]	28962904
#18	#16 AND #17	134

Fecha de última búsqueda: 4 de diciembre de 2021

## The Cochrane Library

N°	Búsquedas	Resultados
#1	Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child* OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school* OR prematur* OR preterm*	430753
#2	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	713
#3	#1 OR #2	430753
#4	MeSH descriptor: [Meningococcal Vaccines] explode all trees	387
#5	MeSH descriptor: [Meningococcal Infections] explode all trees	366
#6	MeSH descriptor: [Neisseria meningitidis] explode all trees	277
#7	(Meningococcal AND (vaccin* OR inmuni* OR seropr*)):ti,ab,kw	1168
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	1285
#9	MeSH descriptor: [HIV] explode all trees	3221
#10	MeSH descriptor: [HIV Infections] explode all trees	13285
#11	MeSH descriptor: [Acquired Immunodeficiency Syndrome] explode all trees	2013
#12	(HIV OR AIDS*):ti,ab,kw	33511
#13	("Human immunodeficiency virus"):ti,ab,kw	12720
#14	("acquired immunodeficiency syndrome"):ti,ab,kw	2344
#15	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	34438
#16	#3 AND #8 AND #15	13

Fecha de última búsqueda: 4 de diciembre de 2021

## Web of Science

N°	Búsquedas	Resultados
#1	((((AB=(Infan* OR newborn* OR new-born* OR perinat* OR neonat* OR baby OR baby* OR babies OR toddler* OR minors OR minors* OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl* OR kid OR kids OR child OR child* OR children* OR schoolchild* OR schoolchild OR school child* OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR under*age* OR pubescen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric* OR school* OR prematur* OR preterm*)) AND AB=(Meningococcal AND (vaccin* OR inmuni* OR seroprotect*))) AND AB=("Human immunodeficiency virus" OR "acquired immunodeficiency syndrome" OR HIV OR AIDS* OR HIV/AIDS))	31

Fecha de última búsqueda: 4 de diciembre de 2021

## LILACS

N°	Consulta	Ítems
1	Infan\$ OR newborn OR new-born\$ OR perinat\$ OR neonat\$ OR baby OR baby\$ OR babies OR toddler\$ OR minors OR minors\$ OR boy OR boys OR boyfriend OR boyhood OR girl\$ OR kid OR kids OR child OR child\$ OR children\$ OR schoolchild\$ OR schoolchild OR school child\$ OR adolescen\$ OR juvenil\$ OR youth\$ OR teen\$ OR under\$age\$ OR pubescen\$ OR pediatric\$ OR paediatric\$ OR peadiatric\$ OR school\$ OR prematur\$ OR preterm\$ [Palabras] and Meningococcal AND (vaccin\$ OR inmuni\$ OR seroprotect\$) [Palabras del título] and "Human immunodeficiency virus" OR "acquired immunodeficiency syndrome" OR HIV OR AIDS\$ OR HIV/AIDS [Palabras]	6

**Fecha de última búsqueda:** 4 de diciembre de 2021

### Guías de Práctica Clínica

#### Búsqueda en organismos elaboradores y/o recopiladores de GPC

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

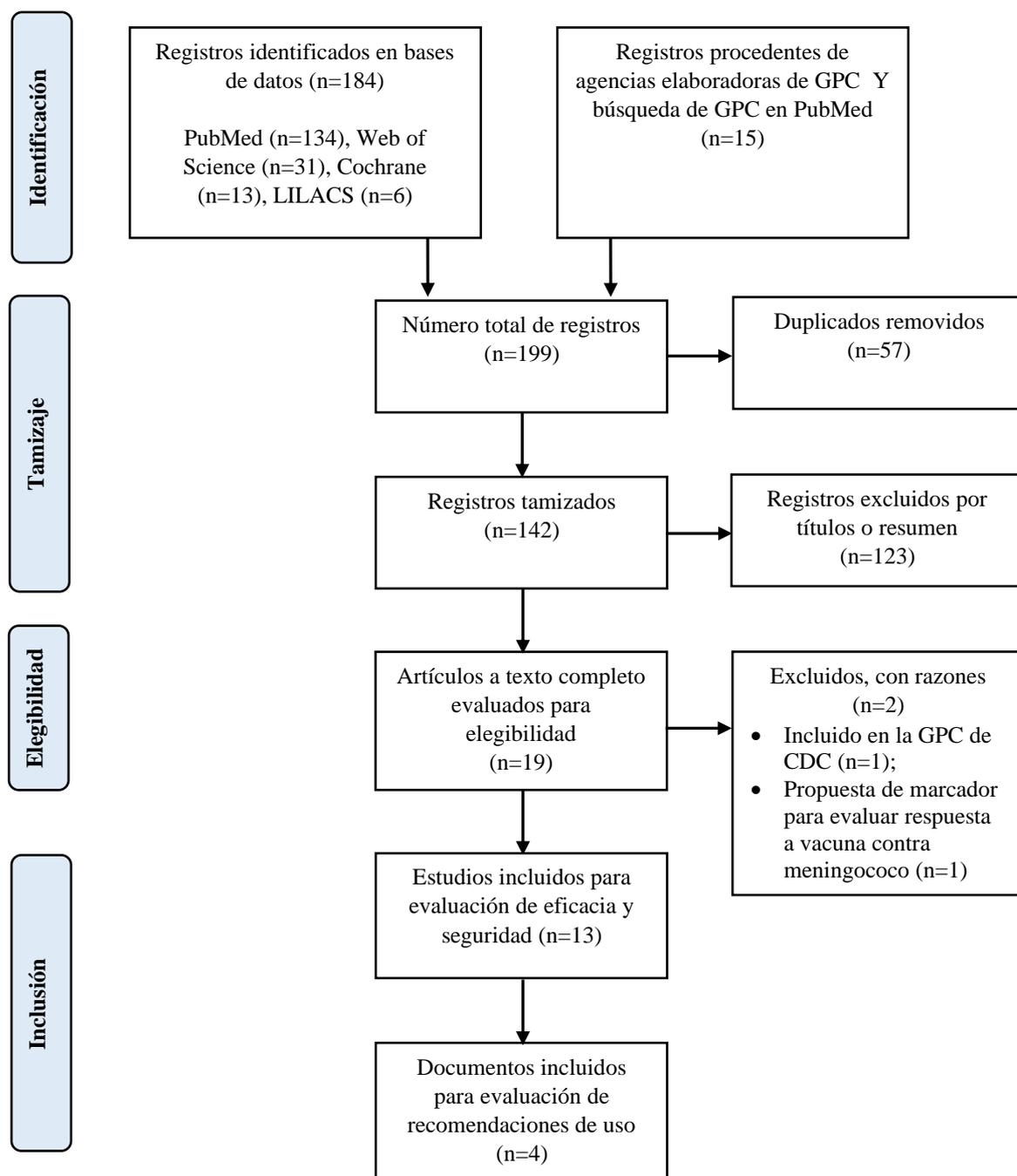
**Fecha de última búsqueda:** 4 de diciembre de 2021

## PubMed

N°	Búsquedas	Resultados
#1	"Guideline"[pt] OR "Practice Guideline"[pt] OR "Consensus"[mh] OR "consensus development conference, nih"[pt] OR "Consensus Development Conference"[pt] OR "consensuses"[ti] OR "Consensus"[ti] OR "position statement"[ti] OR "position statements"[ti] OR "practice parameter"[ti] OR "practice parameters"[ti] OR "appropriate use criteria"[ti] OR "appropriateness criteria"[ti] OR "guidance statement"[ti] OR "guidance statements"[ti] OR "Guideline"[ti] OR "guidelines"[ti]	145412
#2	Meningococcal Vaccines [mh] OR Meningococcal Infections [mh] OR Neisseria meningitidis [mh] OR (Meningococcal AND (vaccin* OR inmuni* OR seropr*))	18151
#3	HIV [mh] OR HIV Infections [mh] OR Acquired Immunodeficiency Syndrome [mh] OR HIV [tiab] OR AIDS* [tiab] OR HIV/AIDS [tiab] OR "Human immunodeficiency virus" [tiab] OR "acquired immunodeficiency syndrome" [tiab]	471045
#4	#1 AND #2 AND #3	11

**Fecha de última búsqueda:** 4 de diciembre de 2021

## ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios



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

	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	Campos-Outcalt (32)	Alerta incluida en la GPC de CDC
2	Pereira-Manfro <i>et al.</i> (33)	Evalúa niveles de opsonización mediada por anticuerpos como marcador candidato de respuesta a vacunas contra meningococo

**ANEXO 4.** Características de los participantes y estudios incluidos

Nº	Autor, año	País	n	Población	Edad en años [mediana (rango)]	% varones	%CD4 [mediana (rango)]	Carga viral (copias/ml)	TAR	Financiamiento	Conflictos de interés
1	Bertolini, 2012 (15)	Brasil	92	Niños, adolescentes y adultos jóvenes infectados por el VIH y personas no infectadas emparejados según edad	13.9 (rango: 10-19)	47.30%	NR	NR	100%	Gobierno	Ninguno
2	Frota, 2015- 2017 (16-18) †	Brasil	204	Sujetos infectados o no por VIH, de 2 a 18 años con CD4 > 15%, sin infección activa, enfermedad, ni clínicamente avanzada	12 (rango: 2-18)	47%	27% (22.5%-33%)	Carga viral indetectable 88 (57.1%)	87%	Gobierno	Ninguno
3	Milagres, 2013 (19) †	Brasil	36	Infectados por el VIH verticalmente, de 2 a 17 años de edad y vacunados con una dosis de vacuna contra <i>N. meningitis</i> serogrupo C	Respondedores: 12 (2-17) No respondedores: 13.7 (8-18)	33.30%	Respondedores: 31.5% (16%-45%) No respondedores: 29% (17%-41%)	Respondedores: 32 (<50-12541) No respondedores: <50 (<50-60478)	97%	Gobierno	Ninguno
4	Milagres, 2014 (20) †	Brasil	36	Infectados por el VIH verticalmente, de 2 a 17 años de edad y vacunados con una dosis de vacuna contra <i>N. meningitis</i> serogrupo C	Respondedores: 12 (2-17) No respondedores: 13.7 (8-18)	33.30%	Respondedores: 31.5% (16%-45%) No respondedores: 29% (17%-41%)	Respondedores: 32 (<50-12541) No respondedores: <50 (<50-60478)	97%	Gobierno	Ninguno
5	Milagres, 2018 (21) †	Brasil	17	Infectados por el VIH verticalmente, de 2 a 17 años de edad y vacunados con una dosis de vacuna contra <i>N. meningitis</i> serogrupo C	Respondedores: 13.9 (6.4-18.4) No respondedores: 12.3 (8.9-16.8)	58.8%	Respondedores: 25.5% (15-33%) No respondedores: 32% (20%-37%)	Respondedores: 229.5 (<50-2768) No respondedores: 236 (<50-587)	94%	Gobierno	Ninguno

Continúa en la siguiente página...

Continuación...

Nº	Autor, año	País	n	Población	Edad en años	%	CD4	Carga viral	TAR	Financiamiento	Conflictos de
----	------------	------	---	-----------	--------------	---	-----	-------------	-----	----------------	---------------

					[mediana (rango)]	varones	[mediana (rango)]	(copias/ml)			interés
6	Silva, 2021 (22) †	Brasil	11	Pacientes con células sanguíneas mononucleares periféricas almacenadas en nitrógeno líquido durante un ensayo clínico previo	Con ART 11.4 (8.3–17.2) Sin ART 15 (9.3-19)	54.5%	Con ART 34% (14–43) Sin ART 24% (17 to 26)	Con ART <50 Sin ART 17492.0 (301–65701)	54.5%	Gobierno	Ninguno
7	Warsaw, 2017 (23) ‡ Lujan-Zilbermann, 2012 (24) ‡ Siberry, 2010 (25) ‡	Estados Unidos	319	Sujetos de 11 a 24 años con terapia antirretroviral (TAR) estable durante al menos 90 días antes de la vacunación, o que no estaban recibiendo TAR.	17	59%	27%	<400 copias/mL: 47%	81.00%	Gobierno	Ninguno
8	Siberry, 2012 (26) ‡	Estados Unidos	59	Sujetos de 2 a 10 años con terapia antirretroviral (TAR) estable durante al menos 90 días antes de la vacunación, o que no estaban recibiendo TAR.	2-<6: 49% 6-<11: 51%	47%	36%	<400 copias/mL: 73%	90%	Gobierno	Ninguno
9	Spector, 2013 (27) ‡	Estados Unidos	271	Sujetos incluidos en las pruebas genéticas del estudio P1065	17	60%	24%	<400 copias/mL: 46%	69%	Gobierno	Ninguno

**Abreviaturas empleadas:** TAR: tratamiento antirretroviral; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad

† Todas las referencias correspondieron a análisis del ensayo clínico desarrollado por el Instituto de Puericultura e Pediatría Martagão Gesteira, Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPPMG/UFRJ)

‡ Todas las referencias correspondieron a análisis del ensayo clínico IMPAACT P1065

**ANEXO 5.** Características de las intervenciones

N°	Autor, año	Marca (fabricante)	Tipo	Serogrupo	Descripción de la intervención
1	Bertolini, 2012 (15)	CRM197 (Chiron/Novartis Vaccines)	Monovalente	C	43 infectados con VIH y 49 no infectados fueron vacunados contra meningococo (serogrupo C) en forma aislada (es decir, no se administró ninguna otra vacuna). A quienes no alcanzaron niveles de anticuerpos protectores después de la dosis inicial (12 niños con VIH) se indicó una segunda dosis (no se indica intervalo de separación entre dosis)
2	Frota, 2015-2017 (16-18)	CRM197 (Chiron/Novartis Vaccines)	Monovalente	C	154 infectados con VIH y 50 no infectados fueron inmunizados con una dosis de vacuna contra meningococo (serogrupo C). A todos los infectados con VIH se administró una segunda dosis con un intervalo de 12-18 meses entre dosis
3	Warshaw, 2017 (23), Lujan-Zilbermann, 2012 (24), Siberry, 2010 (25), Siberry, 2012 (26)	Menactra® (Sanofi Pasteur)	Polivalente	A, C, Y, W-135	Sujetos enrolados fueron divididos en tres grupos: Grupo 1(11-24 años, CD4 ≥15), Grupo 2 (11-24 años, CD4 <15) y Grupo 3 (2-10 años, CD4 ≥25) e inmunizados con una dosis de vacuna contra meningococo. A las 24 semanas, los participantes del grupo 1 que no experimentaron ninguna reacción adversa fueron aleatorizados 1:1 a recibir o no una segunda dosis, mientras que todos los participantes de los grupos 2 y 3 recibieron una segunda dosis a las 24 semanas. Finalmente, todos los participantes de los grupos 1 y 3 con datos disponibles de las semanas 0, 4 y 28 recibieron una dosis de refuerzo 3.5 años después de la primera dosis

**Abreviaturas empleadas:** VIH: virus de inmunodeficiencia humana

**ANEXO 6.** Resumen de inmunogenicidad de las vacunas contra meningococo según dosis

N°	Autor, año	Respuesta a la vacuna (definición)	Primera dosis	Segunda dosis
1	Bertolini 2012	Títulos de SBA $\geq$ 1:8 (usando complemento de cría de conejo) + un incremento de 4 veces desde los títulos iniciales	<p><b>4 semanas después de dosis 1</b></p> <p>VIH (+): 31/43 (72.1%)                      VIH (-): 49/49 (100%)</p> <p><u>Títulos de SBA (GMT)</u>                      VIH (+): 500.33 (IC 95%: 266.51–734.14)                      VIH (-): 2873.47 (IC 95%: 2019.10–3727.73)  <b>p&lt;0.001</b></p>	<p><b>4 semanas después de dosis 2</b></p> <p>Total (primera o segunda dosis) (35/43) 81.4%</p> <p>10 niños en el grupo VIH (+) no alcanzaron protección tras primera dosis y fueron vacunados con una segunda dosis logrando 40% de ellos una respuesta adecuada</p>
2	Frota, 2015-2017	Títulos de SBA $\geq$ 1:4 (usando complemento humano)	<p><b>4-8 semanas después de dosis 1</b></p> <p>VIH (+): 71/156 (45.5%)                      VIH (-): 42/50 (84%) (<b>p&lt;0.01</b>)</p> <p><u>Títulos de SBA (GMT)</u>                      VIH (+): 8.3 (IC 95%: 6.1–11.3)                      VIH (-): 45.2 (IC 95%: 24.6–83.3) <b>p&lt;0.01</b></p> <p><b>Persistencia de seroprotección después de 12-18 meses</b>                      VIH (+): 35/145 (24.1%)                      VIH (-): 18/50 (36%) (p=0.14)</p>	<p><b>4-8 semanas después de dosis 2</b></p> <p>VIH (+): 78.8% (108/137)</p> <p><u>Títulos de SBA (GMT)</u>                      VIH (+): 152 (<b>p &lt; 0.01</b> respecto a la primera dosis)</p>

Continúa en la siguiente página...

Continuación...

N°	Autor, año	Respuesta a la vacuna (definición)	Primera dosis	Segunda dosis	Tercera dosis
3	Warshaw, 2017 (23), Lujan-Zilbermann, 2012 (24), Siberry, 2010 (25), Siberry, 2012 (26)	Incremento de 4 veces desde los títulos iniciales de SBA (usando complemento de cría de conejo)	<p><b>4 semanas después de dosis 1</b></p> <p><b>2-10 años</b>  Serogrupo A: 92% (45/49)  Serogrupo C: 43% (21/49)  Serogrupo W-135: 98% (48/49)  Serogrupo Y: 76% (37/49)</p> <p><b>11-24 años</b>  Serogrupo A: 68% (207/305)  Serogrupo C: 52% (159/305)  Serogrupo W-135: 73% (223/305)  Serogrupo Y: 63% (192/305)</p>	<p><b>4 semanas después de dosis 2</b></p> <p><b>11-24 años, CD4 ≥15%</b>  Serogrupo A: 72% (81/112)  Serogrupo C: 69% (77/112)  Serogrupo W-135: 86% (97/113)  Serogrupo Y: 75% (86/115)</p> <p><b>11-24 años, CD4 &lt;15%</b>  Serogrupo A: 40% (8/20)  Serogrupo C: 17% (3/18)  Serogrupo W-135: 42% (8/19)  Serogrupo Y: 40% (8/20)</p>	<p><b>2-10 años, CD4 ≥ 25 y 11-24 años, CD4 &lt;15 (al enrolamiento)</b></p> <p><b>A los 3.5 años de la dosis 1</b>  Serogrupo A: 68% (IC95%: 61%, 75%)  Serogrupo C: 26% (IC95%: 20%, 33%)  Serogrupo W-135: 48% (IC95%: 40%, 55%)  Serogrupo Y: 51% (IC95%: 43%, 58%)</p> <p><b>A las 24 semanas después del boost (3.5 años de la dosis 1)</b>  Serogrupo A: 85% (IC95%: 79%, 90%)  Serogrupo C: 64% (IC95%: 56%, 71%)  Serogrupo W-135: 82% (IC95%: 76%, 88%)  Serogrupo Y: 81% (IC95%: 74%, 87%)</p>

**Abreviaturas empleadas:** GMT: media geométrica de los títulos; SBA: ensayo bactericida en suero; VIH: virus de inmunodeficiencia humana