

Lima, agosto de 2021

SERIE NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 07-2021

Vacunación contra COVID-19 en personas de 12 a 17 años de edad

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Nota Técnica N° 07-2021: Vacunación contra COVID-19 en personas de 12 a 17 años de edad.

PATOLOGÍA: COVID-19

FECHA: Agosto del 2021

ANTECEDENTES

El presente informe se realiza a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública, a través de la Dirección de Inmunizaciones.

ANÁLISIS

I. INTRODUCCIÓN

Desde la identificación inicial del SARS-CoV-2 hasta la última actualización el 2 de agosto del 2021, el centro de vacunación de la London School of Hygiene and Tropical Medicine (1) reporta que existen 19 vacunas autorizadas al menos por una entidad regulatoria nacional: dos vacunas RNA (Pfizer-BioNTech, Moderna), cuatro vacunas que usan vectores virales no replicantes (Gamaleya-Sputnik V, Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson, Cansino-Convidencia), ocho vacunas convencionales de virus inactivado (Sinopharm-BBIBP-CorV, Sinopharm WIBP-CorV, Sinovac-CoronaVac, Covaxin, CoviVac, QazCovid-in, Minhai KCONVAC, COVIran), y cinco vacunas basadas en subunidades proteicas (EpiVacCorona, Medigen MVC-COV1901, Soberana02, CIGB-66/Abdala, Zifivax/ZF2001). De todas ellas en el Perú solo cuatro han sido autorizadas por la autoridad reguladora de medicamentos (DIGEMID): Sinopharm-BBIBP-CorV, Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca, y Johnson & Johnson (2).

Hasta el 12 de agosto del 2021, 4.62 billones de dosis de vacunas han sido aplicadas, y 1.26 billones de personas ya han completado el esquema de vacunación (16.1% de la población mundial) según los reportes de las agencias de salud de cada país (3). Según el Centro para Control de Enfermedades de los EEUU, las vacunas para COVID-19 son seguras y efectivas, siendo la mayoría de eventos adversos leves, como hinchazón, enrojecimiento y dolor en el sitio de inyección, fiebre, dolor de cabeza, cansancio, dolores musculares, escalofríos, y náusea (4). Para esto, el Grupo Estratégico de Expertos en Inmunización (SAGE) está constantemente informado y aconsejando a la OMS sobre seguridad de las vacunas y posibles reacciones adversas a nivel mundial (5). Sin embargo, las vacunas han sido inicialmente probadas en población adulta, y solo recientemente han comenzado los ensayos en población pediátrica y adolescente, por lo que no se conoce exactamente cuál es su eficacia y el perfil de eventos adversos en esta población. Este reporte está destinado a sistematizar la evidencia existente sobre vacunación contra COVID-19 en personas de 12 a 17 años de edad.

II. MÉTODOS:

2.1. Dada la solicitud del Ministerio de Salud, se estableció la siguiente pregunta PICO:

Población	Personas de 12 a 17 años en riesgo de exposición al SARS-CoV-2
Intervención	Vacunación contra COVID-19 (Cualquier tipo de vacuna)
Comparador	Placebo, no vacunación en adición a otras medidas preventivas
Desenlaces	Eficacia para prevenir COVID-19, COVID-19 severo y mortalidad Proporción de eventos adversos totales y de eventos adversos serios
Diseño de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados

2.2. Se efectuó una búsqueda avanzada en la Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos (6) con fecha 12 de agosto del 2021, a fin de identificar ensayos clínicos para la pregunta PICO. Se eligió la plataforma L·OVE ya que ésta actualiza búsquedas de estudios en COVID-19 en alrededor de 39 bases de datos, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Biblioteca Cochrane, servidores de distribución de manuscritos aún no publicados y registros de ensayos clínicos entre otras. El tipo de pregunta se restringió a “Prevención o Tratamiento”. Los términos de búsqueda incluyeron: “Vaccination” and “SARS-CoV-2” en intervención; y “children & adolescents” en población. Se aplicó el filtro “Primary Studies” y dentro de estos “Randomized clinical trials”.

Adicionalmente, se consultó la página web de la Organización Mundial de Salud (OMS), para identificar si existen recomendaciones del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE por sus siglas en inglés) para vacunación contra COVID-19 en personas de 12 a 17 años de edad, con alguna de las vacunas incluidas en el Listado de uso en emergencias de la OMS. También se revisó las páginas web de la European Medicines Agency (EMA); y de las Agencias Reguladoras de Alta Vigilancia Sanitaria, definidas según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud de Perú (7), como son la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU.

2.3. Para este informe, los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Estudios que correspondan a la pregunta PICO planteada.
- Ensayos clínicos controlados, de cualquier fase de desarrollo clínico, publicados con revisión por pares, que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces considerados. No se incluyeron pre-publicaciones.
- Reportes de Seguridad, y/o Recomendaciones sobre Seguridad de Agencias Regulatorias Internacionales (WHO-SAGE, EMA) y/o Agencias Reguladoras de Alta Vigilancia Sanitaria
- Idioma: Inglés, español o portugués.
- Se excluyeron revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, artículos de opinión, y estudios observacionales.

2.4. La selección de los estudios y extracción de los datos no fue pareada. No se hizo evaluación sobre la certeza de evidencia de los documentos encontrados.

III. RESULTADOS

3.1. Características de los estudios incluidos

Se identificaron 222 estudios primarios, de los cuales sólo 9 eran Ensayos Clínicos Aleatorizados controlados (ECA). De ellos cuatro no contestaban la pregunta PICO, y uno era la pre-publicación de otro estudio, por lo que fueron excluidos. Los cuatro estudios restantes fueron todos ECAs publicados en revistas científicas y revisados por pares.

3.2. Reportes de Agencias Reguladoras

- 3.2.1** El Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE) de la OMS, el 15 de junio del año en curso, realizó recomendaciones provisionales para el uso de la vacuna Pfizer-BioNTech, BNT162b2, llegando a la conclusión de que la vacuna de Pfizer/BioNTech es apropiada para personas de 12 años en adelante.

Esta vacuna se puede ofrecer a los niños de 12 a 15 años que corren un mayor riesgo de contraer una forma grave de COVID-19, junto con otros grupos prioritarios en la vacunación. Se están realizando pruebas de vacunas en niños, y la OMS actualizará sus recomendaciones cuando la evidencia o la situación epidemiológica justifiquen una modificación de la política (14).

- 3.2.2** El Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP, Comité de medicamentos de uso humano) de la European Medicines Agency (EMA), el 23 de julio de 2021, recomendó la ampliación de la autorización de uso de la vacuna Spikevax (Moderna) para la prevención de la COVID-19 en adolescentes de 12 a 17 años de edad (15).

Además, la EMA, en su última actualización de fecha 6 de agosto 2021, recomendó la Comirnaty (Pfizer/BioNTech), en personas a partir de 12 años (16).

- 3.2.3** Con respecto a las demás vacunas autorizadas para la enfermedad COVID-19, no se encontraron reportes autorizando o recomendando su uso en niños y adolescentes menores de 18 años.

3.3. Ensayos Clínicos identificados

- 3.3.1.** Se identificaron cuatro ensayos clínicos con resultados para al menos uno de los desenlaces de la pregunta PICO en la población de interés. Estos correspondieron a las vacunas BNT162b2 de Pfizer/BioNTech, mRNA-1273 de Moderna, CoronaVac de Sinovac, y BBV152/Covaxin de Bharat Biotech. La tabla 1 resume las características de ambos estudios.

- 3.3.2.** Frenck et al (8) reporta los resultados preliminares de la fase 3 para la cohorte de participantes de 12 a 15 años en el ensayo clínico donde se evaluó la eficacia y seguridad de la vacuna BNT162b2 desarrollada por Pfizer/BioNTech (EEUU/Alemania). Este estudio tienen un tamaño muestral de 2264 participantes.

- 3.3.3.** Ali et al (10) reporta los resultados preliminares de la fase 2/3 para una cohorte de participantes de 12 a 17 años, para evaluar seguridad y respuesta inmune a la vacuna mRNA-1273 desarrollada por Moderna (EEUU), y que además evaluó eficacia en forma secundaria. Este estudio tiene un tamaño muestral de 3732 participantes.

3.3.4. Han et al (11) describe los resultados de un ensayo clínico de fase 1/2 en participantes de 3 a 17 años donde se evaluaron seguridad e inmunogenicidad de dos niveles de dosis de la vacuna CoronaVac desarrollada por Sinovac (China). Enrolaron 552 participantes.

3.3.5. Ella et al (12) describe los resultados de seguridad e inmunogenicidad de un ensayo clínico de fase 1/2 en participantes de 12 a 65 años donde se evaluó la vacuna Covaxin desarrollada por Bharat Biotech (India). Solo 14 de 380 participantes tuvo de 12 a 17 años.

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos identificados

Autor y año	Frenck et al. 2021	Ali et al. 2021	Han et al. 2021	Ella et al. 2021
Tipo de artículo	Publicación revisada por pares	Publicación revisada por pares	Publicación revisada por pares	Publicación revisada por pares
Diseño	ECA fase 1/2/3, vs placebo	ECA fase 2/3, vs placebo	ECA fase 1/2, vs placebo	ECA fase 1/2, no placebo
País	Todos los participantes de 12 a 15 años fueron enrolados en Estados Unidos	Estados Unidos	China	India
Total de Población	Resultados reportados para participantes de 12 a 15 años de edad. - Total de randomizados: 2264 (100%) - Total de participantes que recibieron 1° dosis: 2260 (99.8%) (analizados para seguridad) - Total de participantes que recibieron 2° dosis: 2241(99%) - Total de participantes incluidos en el análisis de eficacia: 1983 (88%)	Participantes de 12 a 17 años: - Total randomizados 3732 - 1243 a placebo, de los cuales 1240 recibieron primera dosis y 1222 recibieron dos dosis. 1240 fueron incluidos en análisis completo y 1042 en análisis por protocolo. - 2489 a placebo, de los cuales 2486 recibieron primera dosis y 2480 recibieron dos dosis. 2486 fueron incluidos en análisis completo y 2139 en análisis por protocolo.	Participantes de 3 a 17 años: Fase 1 - Total de randomizados: 72 - Total de participantes que recibieron 1° dosis: 71 (analizados para seguridad) Fase 2 - Total de randomizados: 480 - Total de participantes que recibieron 1° dosis: 479 (analizados para seguridad)	Participantes de 12 a 17 años: - Total randomizados 380, de los cuales 14 tuvieron de 12 a 17 años. - 10 recibieron dosis 3 ug y 4 de 6 ug
Características de la población	- Edad promedio: 13.6 ± 1.11 - Sexo femenino: 49% - Hispanos o latinos: 12% - Se excluyeron: infección previa	- Edad promedio: 14.3 ± 1.6 - Sexo femenino: 49% - Hispanos o latinos: 12%	- Edad promedio (años): 8.3 ± 4.0 (fase 1) y 9.2 ± 3.9 (fase 2) - Sexo femenino: 58%(fase 1) y 44%(fase 2)	- No reporta datos para el grupo de 12 a 17 años

	por SARS-CoV-2, vacunación previa contra coronavirus, condición de inmunosupresión o con tratamiento inmunosupresor		- Se excluyeron: infección previa por SARS-CoV-2,	
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> - 2 dosis de 30 µg de BNT162b2 administradas en un intervalo de 21 días (n=1131) - Placebo (solución salina), 2 dosis en un intervalo de 21 días (n=1129) 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 dosis de 100 µg de mRNA-1273 en un intervalo de 28 días (n=2489) - Placebo (solución salina), 2 dosis en un intervalo de 28 días (n=1243) 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 dosis en un intervalo de 28 días - Dosis de 1.5 µg de CoronaVac - Dosis de 3 µg de CoronaVac - Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 dosis en un intervalo de 28 días - Dosis de 3 µg de algel-IMDG BBV152 - Dosis de 6 µg de algel-IMDG BBV152
Desenlaces de interés reportados	<ul style="list-style-type: none"> - Incidencia de COVID-19 confirmado que se presenta ≥ 7 días después de la 2^o dosis - Proporción de participantes con eventos adversos - Proporción de participantes con EAS 	<ul style="list-style-type: none"> - Inmunogenicidad medida con anticuerpos neutralizantes - Incidencia de COVID-19 confirmado que se presenta ≥ 14 días después de la 2^o dosis - Proporción de participantes con eventos adversos - Proporción de participantes con EAS 	<ul style="list-style-type: none"> - Proporción de participantes con eventos adversos relacionados - Proporción de participantes con EAS 	<ul style="list-style-type: none"> - Proporción de participantes con eventos adversos relacionados - Proporción de participantes con EAS
Tiempo de seguimiento	El 58% de participantes tuvo al menos 2 meses de seguimiento después de la 2 ^o dosis.	Mediana de seguimiento luego de 2da dosis fue de 53 días	28 días después de la 2 ^o dosis	3 meses después de la 2 ^o dosis

3.4. Resultados de los ECAs para los desenlaces de Eficacia

Se dispone de datos reportados respecto a la eficacia de la vacuna BNT162b2 (Pfizer) en la población de 12 a 15 años según el estudio de Frenck et al (8); y de la vacuna mRNA-1273 (Moderna) en personas de 12 a 17 años según el estudio de Ali et al (10).

3.4.1. Vacuna BNT162b2 (Pfizer):

Frenck et al., reporta resultados para este desenlace, respecto al esquema de vacunación con 2 dosis de BNT162b2. El análisis primario se restringió a los participantes sin antecedente de infección previa por SARS-CoV-2, que completaron dos dosis de la vacuna dentro del periodo máximo establecido y que no tuvieron desviaciones mayores del protocolo de investigación, representando el 88% del total de adolescentes que fueron randomizados.

Un análisis adicional que incluyó a los voluntarios indistintamente del antecedente de infección previa por el virus (98% de los randomizados) no mostró resultados discordantes respecto al análisis primario. No se pudo evaluar la eficacia frente a COVID-19 severo y mortalidad, ya que no se observaron estos eventos durante el periodo de seguimiento analizado para esta cohorte.

Los resultados y la certeza de la evidencia calificada por el grupo SAGE de la OMS (13), se presenta en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de eficacia de la vacuna BNT162b2 en adolescentes de 12 a 15 años

Desenlace	BNT162b2	Placebo	Eficacia (IC 95%)	Nivel de certeza o confianza de la evidencia	Resumen
	Nº participantes con el evento / Nº total	Nº participantes con el evento / Nº total			
Incidencia de COVID-19	0/1005	16/978	100% (75.3 – 100) 1983 participantes (1 ECA)	Alta ^{1,2}	2 dosis de la vacuna BNT162b2 son eficaces para prevenir COVID-19 confirmado por PCR en adolescentes de 12 a 15 años

3.4.2. Vacuna mRNA-1273 (Moderna):

Ali et al., reporta resultados para este desenlace, respecto al esquema de vacunación con 2 dosis de mRNA-1273. El análisis primario fue comparar inmunogenicidad con los participantes adultos jóvenes de la fase 3 del estudio. La respuesta serológica fue 98.8% en adolescentes y 98.6% en adultos jóvenes, por lo que no hubo diferencia estadística.

El análisis secundario incluyó eficacia dos semanas después de la segunda inyección. Hubo 4 casos en placebo y ninguno con la vacuna. Usando definiciones de caso menos estrictas como las de CDC, la eficacia fue 93.3% (CI 47.9-99.9). Cuando se incluyó todas las infecciones por SARS-COV-2 ya sean sintomáticas o asintomáticas, la eficacia fue 55.7 por protocolo (PP) y 69.8% por intención de tratamiento (ITT).

Los resultados se presentan en la Tabla 3. No se pudo evaluar la eficacia frente a COVID-19 severo, requerimiento de ventilación mecánica y mortalidad, ya que no se observaron estos eventos durante el periodo de seguimiento analizado para esta cohorte. Aun no hay evaluación de este estudio por el grupo SAGE de la OMS.

¹ Fuente: Annexes to the recommendations for use of the Pfizer–BioNTech vaccine BNT162b2 against COVID-19. Grading of evidence –Evidence to recommendation tables. Updated 15 June 2021 disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BNT162b2-GRADE-ETR-annexes>

² De acuerdo a la metodología GRADE, cuando la certeza de la evidencia es alta quiere decir que existe seguridad de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto del estudio.

Tabla 3. Resultados de eficacia de la vacuna mRNA-1273 en adolescentes de 12 a 15 años

Desenlace	mRNA-1273	Placebo	Eficacia (IC 95%)	Nivel de certeza o confianza de la evidencia	Resumen
	Nº participantes con el evento / Nº total	Nº participantes con el evento / Nº total			
Incidencia de COVID-19 (PP)	0/2139	4/1042	100% (28.9 – NE) N=3181	NA	NA
Incidencia de COVID-19, definición CDC (PP)	1/2139	7/1042	93.3% (47.9 – 99.9) N=3181	NA	NA
Incidencia de COVID-19 (ITT)	2/2163	13/1073	92.7% (67.8 – 99.2) N=3236	NA	NA

3.5. Resultados reportados para los desenlaces de Seguridad

3.5.1. Vacuna BNT162b2 (Pfizer):

Eventos adversos:

Frenck et al., reporta resultados para este desenlace, diferenciados en reactogenicidad (eventos adversos locales y sistémicos) y eventos adversos no solicitados. La reactogenicidad fue evaluada dentro de los 7 días después de cada dosis.

Los eventos adversos locales y sistémicos más frecuentes fueron: dolor en el sitio de la inyección, cefalea, fatiga, fiebre y dolor muscular. Estos eventos fueron en su mayoría de intensidad leve a moderada y se resolvieron en 1 a 2 días. Los eventos adversos sistémicos fueron más frecuentes luego de la 2º dosis en comparación a la 1º dosis: 78% (luego de 1º dosis) vs 82% (luego de 2º dosis) en el grupo BNT162b2.

Respecto a la proporción de participantes que reportaron algún evento adverso no solicitado, para el periodo desde la 1º dosis hasta 1 mes luego de la 2º dosis, el 6% de los participantes del grupo que recibió la vacuna versus el 5.9% de aquellos que recibieron placebo informaron algún evento adverso.

La proporción de participantes vacunados con BNT162b2, que reportaron un evento adverso de intensidad severa fue del 0.6% versus 0.2% entre los que recibieron placebo. Respecto a los eventos adversos que llevaron a la discontinuación de la vacunación: 1 participante reportó temperatura >40 °C a los 2 días después de la 1º dosis y no recibió la 2º dosis y otro participante no recibió la 2º dosis debido a una hospitalización por exacerbación de la depresión.

Dentro de los eventos que fueron calificados como relacionados a la vacuna se listan: linfadenopatía (7 casos en los vacunados vs 1 en el grupo placebo), reacciones de hipersensibilidad (6 casos con BNT162b2 y 10 en el grupo placebo, urticaria fue el más común). No se observaron durante el seguimiento eventos adversos de trombosis, o anafilaxia.

Eventos adversos serios:

Durante el periodo desde la 1° dosis hasta 1 mes luego de la 2° dosis, 4 (0.4%) participantes que recibieron la vacuna reportaron algún evento adverso serio versus 1(0.1%) en el grupo placebo. Entre los vacunados se listan: exacerbación de la depresión en 3 participantes con antecedentes de ansiedad y depresión y 1 caso de neuralgia generalizada. Todos los eventos fueron calificados como no relacionados a la vacunación.

Los resultados y la certeza de la evidencia para eventos adversos calificada por el grupo SAGE de la OMS (13), se presenta en la Tabla 2.

Tabla 4. Resultados para desenlaces de seguridad de la vacuna BNT162b2 en adolescentes de 12 a 15 años

Desenlace	BNT162b2	Placebo	Efecto relativo (IC 95%)	Nivel de certeza o confianza de la evidencia	Resumen
	Nº participantes con el evento / Nº total (%)	Nº participantes con el evento / Nº total			
Eventos adversos (no solicitados)	68/1131(6.0%)	67/1129(5.9%)	1.01 (0.73 – 1.41) 2260 participantes (1 ECA)	Baja ^{3,4}	La confianza en la evidencia es baja respecto a que el riesgo de eventos adversos en adolescentes de 12-15 años es bajo.
Eventos adversos serios	4/1131(0.4%)	1/1129(0.1%)	3.99 (0.45 – 35.67) 2260 participantes (1 ECA)	Baja ^{3,4}	La confianza en la evidencia es baja respecto a que el riesgo de eventos adversos serios en adolescentes de 12-15 años es bajo.

3.5.2. Para la vacuna mRNA-1273 (Moderna)

Eventos adversos:

Ali et al., reporta resultados de eventos adversos, divididos en solicitados y no solicitados. Los eventos solicitados se dividieron en locales y sistemáticos.

Reacciones locales solicitadas fueron mayores con la vacuna respecto a placebo, tanto para la primera dosis (94.2% vs 36.8%) como para la segunda (93.4% vs 32.6%). Siendo las reacciones más comunes dolor en el sitio de la inyección.

Los que recibieron la vacuna, reportaron eventos sistémicos en 68.5% luego de primera dosis y 86.1% luego de la segunda. Estas fueron menos del 50% en el grupo placebo. Lo más común fue fatiga, dolor de cabeza, mialgias, y escalofríos.

³ El nivel de confianza fue disminuido debido a limitaciones del estudio: tiempo de seguimiento insuficiente para la detección de eventos adversos después de la vacunación e imprecisión debido a no tener poder estadístico suficiente para detección de estos desenlaces y los eventos observados fueron escasos.

⁴ De acuerdo a la metodología GRADE, cuando la certeza de la evidencia es baja quiere decir que la confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de lo estimado en el estudio.

Los eventos no solicitados fueron 20.5% en los que recibieron vacuna y 15.9% en placebo; siendo los más frecuentes en los que recibieron la vacuna, linfadenopatía 4.3%, y dolor de cabeza (2.4%). Eventos considerados asociados a la droga de estudio fueron 12.6% en vacuna y 5.8% en placebo.

Eventos adversos serios:

Un participante tuvo anafilaxia asociada al consumo de nueces en el grupo vacuna, pero no fue considerado asociado al producto de investigación. No hubo otros eventos serios. No muertes, o eventos de especial interés fueron reportados. No hubo casos de pericarditis o miocarditis.

3.5.3. Para la vacuna CoronaVac

Eventos adversos relacionados a la vacunación

Se tienen disponibles los resultados de un ensayo clínico de fase 1/2 cuyos datos combinados (total de 500 participantes) mostraron que la proporción de participantes que reportó un evento adverso relacionado dentro del periodo de 28 días después de cada dosis fue del 26% con la dosis de 1.5 µg, 29% con la dosis de 3 µg y del 24% entre los que recibieron placebo. La mayoría de estos eventos fueron de severidad leve a moderada. Los eventos adversos relacionados más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección y fiebre. En un análisis exploratorio la incidencia de eventos adversos relacionados fue más frecuente en el grupo de edad de 12 a 17 años (35%) en comparación a 3-5 años (26%) y 6-11 años (18%)

Eventos adversos serios

Hasta la fecha de seguimiento del reporte, 1 participante del grupo placebo reportó 1 evento adverso serio (neumonía) que fue considerado como no relacionado a la vacunación.

3.5.4. Para la vacuna BBV152 (Covaxin)

Eventos adversos relacionados a la vacunación

No se reportaron los eventos adversos separados por grupos de edad; así que no se sabe cuántos y cuales eventos adversos ocurrieron en los 14 voluntarios de 12 a 17 años.

Se sabe que para todo el grupo (de 12 a 65 años), los eventos locales solicitados después de la primera dosis fue 9/190 (4.7%) con la dosis de 3 ug, y 8/190 (4.2%) con la dosis de 6 ug. Eventos sistémicos solicitados fueron 9/190 (4.7%) con la dosis de 3 ug, y 14/190 (7.4%) con la dosis de 6 ug.

Luego de la segunda dosis, los eventos locales solicitados fueron 8/190 (4.2%) con la dosis de 3 ug, y 7/190 (3.7%) con la dosis de 6 ug. Eventos sistémicos solicitados fueron 12/190 (6.3%) con la dosis de 3 ug, y 11/190 (5.8%) con la dosis de 6 ug. El evento más común fue dolor en el lugar de la inyección.

Eventos adversos serios: No hubo hasta el momento del reporte.

3.6. Recomendaciones del grupo SAGE de la OMS

3.6.1. El 15 de junio de 2021, el grupo SAGE actualizó sus recomendaciones provisionales respecto al uso de la vacuna BNT162b2 (14). Parte de la actualización incluyó lo siguiente:

- El uso previsto de la vacuna es ahora para personas con edad ≥ 12 años. En la versión previa del documento, el uso previsto estaba recomendado para personas de 16 años o más.
- Se recomienda que los países consideren el uso de BNT162b2 en niños de 12 a 15 años sólo cuando se haya logrado una alta cobertura de vacunación con 2 dosis en los grupos de prioridad alta identificados en la Hoja de ruta de priorización de la OMS.
- Se puede ofrecer la vacunación a los niños de 12 a 15 años de edad con comorbilidades que los ponen en un riesgo significativamente mayor de enfermedad severa por COVID-19, junto con otros grupos de alto riesgo.
- Actualmente no existen datos de eficacia o seguridad para niños menores de 12 años. Hasta que no se disponga de estos datos, las personas menores de 12 años no deben vacunarse de forma rutinaria.

3.6.2. Seis vacunas contra COVID-19 están actualmente incluidas en el Listado de uso de emergencia de la OMS, pero el grupo SAGE sólo ha emitido recomendaciones de uso previsto en adolescentes (a partir de 12 años) para la vacuna BNT162b2, según las consideraciones señaladas en el numeral previo.

3.7. Recomendaciones de la European Medicines Agency (EMA) de la Unión Europea.

3.7.1. El 23 de julio de 2021, la EMA, recomendó la ampliación de la autorización de uso de la vacuna mRNA-1273 (Spikevax de Moderna) para la prevención de la COVID-19 en adolescentes de 12 a 17 años de edad (15). Parte de la actualización incluyó lo siguiente:

- El ensayo clínico muy amplio demostró que Spikevax fue eficaz para prevenir la COVID-19 en personas a partir de 18 años.
- En un estudio que participaron 3000 niños de entre los 12 y 17 años, investigaron los efectos de Spikevax demostró que producía una respuesta de anticuerpos comparable en jóvenes de 12 a 17 años a la observada en adultos jóvenes (de entre 18 y 25 años de edad), medida según el nivel de anticuerpos frente al SARS-CoV-2.
- Además, ninguno de los 2163 niños que recibieron la vacuna desarrollaron COVID-19, en comparación con cuatro de los 1 073 niños a los que se administró una inyección de placebo. Estos resultados permitieron concluir que la eficacia de Spikevax en niños de 12 a 17 años es similar a la de los adultos.
- Spikevax no está recomendado actualmente en niños menores de 12 años.

3.7.2. El 6 de agosto 2021, recomendó la vacuna BNT162b2 (Comirnaty de Pfizer/BioNTech), en adultos a partir de 12 años (16), parte de la actualización incluyó lo siguiente:

- Comirnaty es una vacuna para prevenir la enfermedad provocada por el coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos a partir de 12 años.
- Un ensayo clínico muy amplio demostró que Comirnaty era eficaz para prevenir la COVID-19 en pacientes a partir de los 12 años.
- El ensayo se amplió con el fin de incluir a 2 260 niños de entre 12 y 15 años. El ensayo demostró que la respuesta inmunitaria a Comirnaty en este grupo era comparable a la respuesta inmunitaria en el grupo de entre 16 y 25 años (medido por el nivel de anticuerpos contra el SARS-CoV-2).
- La eficacia de Comirnaty se calculó en casi 2 000 niños de entre 12 y 15 años que no presentaban ninguna señal anterior de infección.

- Significa que en este estudio, la vacuna tuvo una eficacia del 100 % a la hora de prevenir la COVID-19 (aunque el porcentaje real podría situarse entre el 75% y el 100%).

3.8. Recomendaciones de la Autoridad nacional de medicamentos en Perú (DIGEMID):

La Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (Digemid) del Ministerio de Salud, hasta el momento solo ha autorizado a la vacuna Pfizer/BioNTech por su seguridad y eficacia de COVID-19 en niños y adolescentes (grupo etáreo 12 a 17 años) (2).

No ha autorizado el uso en niños y adolescentes para las otras tres vacunas que tienen autorización en adultos: Sinopharm-BBIBP-CorV, Oxford-AstraZeneca, y Johnson & Johnson

CONCLUSIONES

1. Se identificaron cuatro artículos científicos publicados y revisados por pares. Dos evalúan eficacia y seguridad al ser ECA fase 2/3; y los otros dos solo inmunogenicidad y seguridad al ser fase 1/2.
2. El primero de los estudios que valoran eficacia corresponde a un ensayo clínico de fase 3 con resultados de eficacia y seguridad en población de 12 a 15 años que recibieron la vacuna BNT162b2 de Pfizer/BioNTech o placebo (N=2264). El segundo es un ensayo 2/3 que evalúa la vacuna mRNA-1273 de Moderna en población de 12 a 17 años (N=3732).
3. Los otros dos artículos corresponden a un reporte de inmunogenicidad y seguridad de un ECA fase 1/2 en niños y adolescentes de 3 a 17 años (N=552) que recibieron dos diferentes niveles de dosis o placebo de la vacuna CoronaVac (Sinovac). El otro artículo evalúa población de 12 a 65 años con la vacuna BBV152 (Covaxin), correspondiendo a adolescentes y niños solo 14 sujetos.
4. La eficacia de 2 dosis de BNT162b2 para prevenir COVID-19 (infección sintomática) en participantes de 12 a 15 años, se estimó en 100% (75.3 – 100) (1983 participantes). La certeza de la evidencia, valorada por el grupo SAGE de la OMS, fue calificada como alta para este desenlace. Durante el periodo de seguimiento, no se reportaron eventos de COVID-19 severo ni muertes, por lo que la eficacia frente a estos desenlaces no ha sido determinada.
5. La eficacia de 2 dosis de mRNA-1273 para prevenir COVID-19 (infección sintomática) en participantes de 12 a 17 años, se estimó en 100% (28.9-NE) en el análisis por protocolo; y 93.3% (47.9 – 99.9) usando la definición de caso de CDC, ambos en 3181 participantes seguidos por dos meses luego de la segunda dosis. Durante el periodo de seguimiento, no se reportaron eventos de COVID-19 severo ni muertes; sin embargo, los eventos adversos tanto locales como sistémicos fueron más frecuentes en los que recibieron la vacuna.
6. Respecto a la vacuna CoronaVac, los eventos adversos más frecuentes fueron dolor en el sitio de inyección y fiebre. La incidencia de eventos adversos relacionados fue del 26% y 29% entre los que recibieron 2 dosis de 1.5 µg y 3 µg versus 24% entre los que recibieron placebo. Se reportó un solo evento adverso serio no relacionado en el grupo placebo y ninguno entre los vacunados. Estos resultados son preliminares y justifican continuar con la investigación en esta población.
7. Respecto a la vacuna Covaxin, el análisis con 14 sujetos menores de 18 años en un ensayo 1/2, no permitieron llegar a ninguna conclusión; más aun dado que los eventos adversos no se reportaron en forma separada para este grupo. Sin embargo, en el total de 12 a 65 años, con 380 participantes, no se observó diferencias entre eventos adversos solicitados, tantos locales como sistémicos entre las dos dosis de la vacuna probadas.
8. El grupo SAGE de la OMS, luego de evaluar la evidencia, ha emitido recomendaciones para que la vacunación contra COVID-19 usando BNT162b2 desarrollada por Pfizer/BioNTech incluya a adolescentes de 12 a 17 años. No ha hecho esa recomendación para otras vacunas.
9. La EMA de la Unión Europea, presentó recomendaciones de vacunación contra COVID-19 para que incluyan al grupo etáreo de 12 a 18 años, tanto para la vacuna BNT162b2 desarrollada por Pfizer/BioNTech y la vacuna mRNA-1273 de Moderna.
10. DIGEMID en Perú ha emitido una resolución autorizado solamente el uso de Pfizer/BioNTech en el grupo etáreo 12 a 17 años).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vaccine Centre, London School of Hygiene and Tropical Medicine. COVID-19 vaccine tracker [Internet]. 2021 [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: https://vacc-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/
2. Ministerio de Salud del Perú, Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). AUTORIZACIÓN de Vacunas contra el COVID-19 [Internet]. 2021 [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?Seccion=1066>
3. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Understanding Vaccination Progress by Country [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/vaccines/international>
4. CDC. COVID-19 Vaccination [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html>
5. World Health Organization, Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). COVID-19 vaccines technical documents [Internet]. 2021 [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/cholera-\(november-2015---august-2017\)](https://www.who.int/groups/strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization/working-groups/cholera-(november-2015---august-2017))
6. Epistemonikos Foundation. COVID-19 Evidence [Internet]. Living Overview of the Evidence (L-OVE). 2021 [citado 13 de agosto de 2021]. Disponible en: https://app.iloveevidence.com/loves/5e6fdb9669c00e4ac072701d?utm=epdb_en
7. Ministerio de Salud del Perú, DIGEMID. Agencias Reguladoras de Alta Vigilancia Sanitaria [Internet]. [citado 22 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/Main.asp?Seccion=540>
8. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 15 de julio de 2021;385(3):239-50.
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 31 de diciembre de 2020 [citado 30 de junio de 2021];383(27):2603-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
10. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 11 de agosto de 2021;
11. Han B, Song Y, Li C, Yang W, Ma Q, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy children and adolescents: a double-blind, randomised, controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 28 de junio de 2021;S1473-3099(21)00319-4.
12. Ella R, Reddy S, Jogdand H, Sarangi V, Ganneru B, Prasad S, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: interim results from a double-blind, randomised, multicentre, phase 2 trial, and 3-month follow-up of a double-blind, randomised phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. julio de 2021;21(7):950-61.
13. World Health Organization. Annexes to the recommendations for use of the Pfizer–BioNTech vaccine BNT162b2 against COVID-19 [Internet]. [citado 1 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-BNT162b2-GRADE-ETR-annexes>

14. World Health Organization. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under emergency use listing: interim guidance, first issued 8 January 2021, updated 15 June 2021 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341786>
15. European Medicines Agency (EMA). Spikevax1 (vacuna de ARNm contra la COVID-19 [nucleósidos modificados]), first published 20 de January 2021, last updated 30 July 2021 Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-medicine-overview_es.pdf.
16. European Medicines Agency (EMA). Comirnaty (vacuna de ARN mensajero contra la COVID19 [nucleósidos modificados]), first published 23 December 2020, last updated 28 May 2021. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/comirnaty-epar-medicine-overview_es.pdf.

Autores

Roger Araujo Castillo¹
Diana Gonzales Zurita¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), 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>

NOTA: 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.