

Buenos Aires, 30 de noviembre de 2021

## DOCUMENTO DE POSICION SOBRE VACUNAS CONTRA COVID-19 EN PEDIATRÍA

**Elaborado por Subcomisión de Ética Clínica – Subcomisión de Epidemiología – Comité Nacional de Infectología**

### **REFLEXIÓN DE LA SUBCOMISIÓN DE ETICA CLÍNICA SOBRE LA VACUNACIÓN ANTI COVID 19 EN NIÑOS MENORES DE 12 AÑOS.**

Durante la pandemia de COVID-19 hemos vivido una situación inédita que nos ha obligado a tomar decisiones urgentes apoyadas en las escasas evidencias disponibles y que han ido cambiando continuamente. En este clima de incertidumbre y urgencia, donde nada es totalmente sostenible y lo que fue una verdad ayer, ya no lo es hoy, es donde los argumentos que determinan las conductas sanitarias deben tener fundamentos bioéticos sólidos.

Después de un año y medio de vivir en pandemia, es el momento de una profunda reflexión bioética sobre lo que hemos aprendido, sobre nuestra actitud ante nuestros errores y el sufrimiento evitable y sobre las decisiones futuras que debemos tomar para evitar los daños no deseados y elegir el camino que mejor respete los valores involucrados: científicos, sociales, humanos y económicos.

Nuestro rol de pediatras conlleva una enorme responsabilidad en lo referente a la salud de todos los niños, niñas y adolescentes (NNyA) del país. Las diferentes especialidades contribuyen a generar una mirada interdisciplinaria que, sumada a la de la Bioética, favorece la toma de decisiones en situaciones complejas y urgentes, valorando todos los enfoques y sin buscar una verdad absoluta, evitando así entrar en dogmatismos.

En este marco, como pediatras, nos hemos preguntado seriamente sobre la pertinencia de la vacunación de los niños de 3 a 11 años.

La transparencia y calidad de la evidencia ayuda en la toma de decisiones, aunque la información que aparece a diario en relación con las vacunas queda desfasada en muy poco tiempo y es muchas veces contradictoria.

Diecinueve meses después de la administración en humanos de la primera vacuna experimental contra COVID-19 en marzo de 2020 y a pesar del corto periodo de ensayos clínicos, desde las autoridades sanitarias de todo el mundo, les otorgaron a estas vacunas una “autorización de comercialización condicionada” sin esperar a los resultados de estudios a largo plazo, fundamentando que es la única medida que puede controlar la pandemia.

Evaluar la efectividad real de una vacuna es extremadamente complejo y requiere varios años. No obstante, en los países con alta tasa de vacunación se ha visto una disminución clara en la cantidad de contagios y, sobre todo, disminución de la mortalidad.

Un argumento a favor de la vacunación es el concepto de solidaridad social, dado que, a mayor población vacunada, menor circulación del virus y, por lo tanto, menor posibilidad de enfermarse. Esto beneficia, sobre todo, a las poblaciones más vulnerables a la infección por SARS-CoV-2.

En esta situación de emergencia sanitaria, que continúa a pesar de la disminución de casos activos, la decisión de vacunar a niños pequeños en base a los datos limitados que se tienen hoy, pero similares a los que se usaron para decidir todas las estrategias de vacunación anti COVID-19, impresionan suficientes y válidos para hacer aceptable la recomendación de vacunación voluntaria de este grupo etario, especialmente si las áreas técnicas específicas coinciden con nuestra opinión no especializada en que las diferencias biológicas del grupo de 3-11 años con los adolescentes no anticipan potenciales efectos adversos nuevos.

Incluso con todo lo expresado anteriormente los miembros de la Subcomisión de Ética Clínica no pueden dejar de destacar su preocupación frente a la limitada información pública sobre la vacunación anti COVID-19.

## **ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E INFECTOLÓGICOS**

### **Introducción**

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. La pandemia actual de COVID-19, se ha extendido en forma global provocando elevada mortalidad y morbilidad con alta transmisibilidad.

El virus SARS-CoV-2 puede propagarse desde la boca o nariz de una persona infectada en pequeñas partículas al toser, estornudar, hablar o respirar. Los síntomas de la enfermedad suelen aparecer entre los 2 y los 14 días luego de la exposición al virus. Es importante remarcar que cualquier persona, de cualquier edad, puede contraer la enfermedad y transmitirla, independientemente del estado de vacunación.

La infección puede cursar en forma asintomática y las manifestaciones clínicas incluyen desde cuadros leves hasta neumonías graves y excepcionalmente síndrome de dificultad respiratoria aguda. En Pediatría, el mayor impacto de la infección se ha visto en niños, niñas y adolescentes con factores de riesgo y/o enfermedades crónicas subyacentes.

Desde el inicio de la pandemia se utilizaron distintos fármacos, entre ellos antivirales, inmunomoduladores y antiinflamatorios con intención terapéutica; en algunos casos se ha demostrado su utilidad en enfermedad grave, otros medicamentos siguen en estudio evaluándose riesgos/beneficios dado que sus efectos adversos también deben ser monitoreados.

Las medidas como el aislamiento, el distanciamiento social, el uso de mascarillas o barbijos, el lavado de manos, la utilización de “burbujas” en distintos ámbitos, una adecuada ventilación de los ambientes y el evitar las aglomeraciones siguen desempeñando un papel fundamental a corto plazo en la transmisión desde las personas infectadas a las personas susceptibles.

La inmunización contra COVID-19 resulta una intervención esencial para controlar la pandemia a largo plazo. Las vacunas contra COVID-19 pueden desempeñar un rol clave en la disminución de la mortalidad, así como en el impacto sobre la infección severa causada por la enfermedad y en la transmisión del virus SARS-CoV-2.

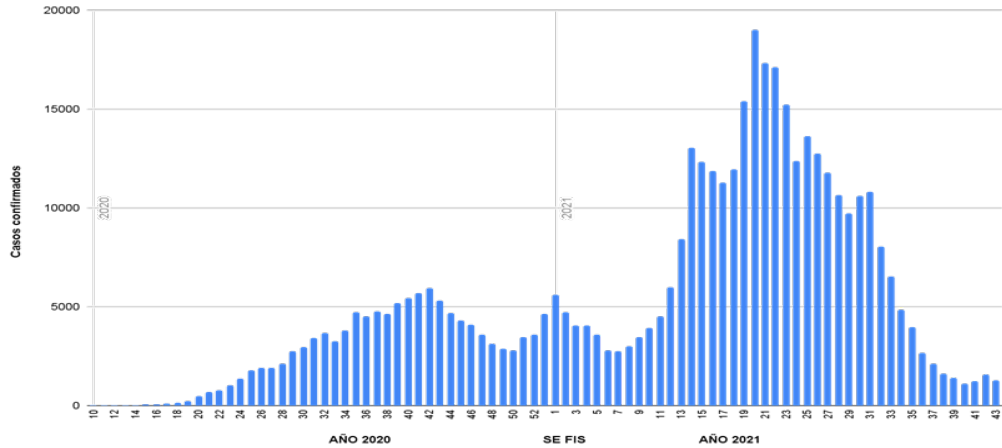
### **Carga de enfermedad**

Hasta el 19 de noviembre del 2021, la Organización Mundial de la Salud informó que la enfermedad ha afectado a más de 255 millones de personas y ha causado más de 5 millones de muertes en todo el mundo.

En nuestro país al 21 de noviembre, se han confirmado 5.315.348 casos y se han registrado 116.377 personas fallecidas. Hasta la semana epidemiológica 43 del 2021, se identificó la circulación de las siguientes variantes: alfa (B.1.1.7), gamma (P.1), iota (B.1.526), lambda (C.37 derivada de la variante B.1.1.1), P.2 y B.1.427. Se observa un aumento de transmisión de variantes de preocupación, representando más del 70% entre las muestras analizadas en región Centro y Sur. En las últimas semanas epidemiológicas la proporción de casos de variante Delta en personas sin antecedente de viaje ni relación con la importación o en investigación y en base a la información aportada a la fecha, se incrementó de 26% a 63%.

Hasta la misma semana epidemiológica, se notificaron 446.364 casos confirmados de COVID-19 en niños, niñas y adolescentes (0-17 años), esta población representa el 8,8% del total de los casos. **(Ver Gráfico 1).**

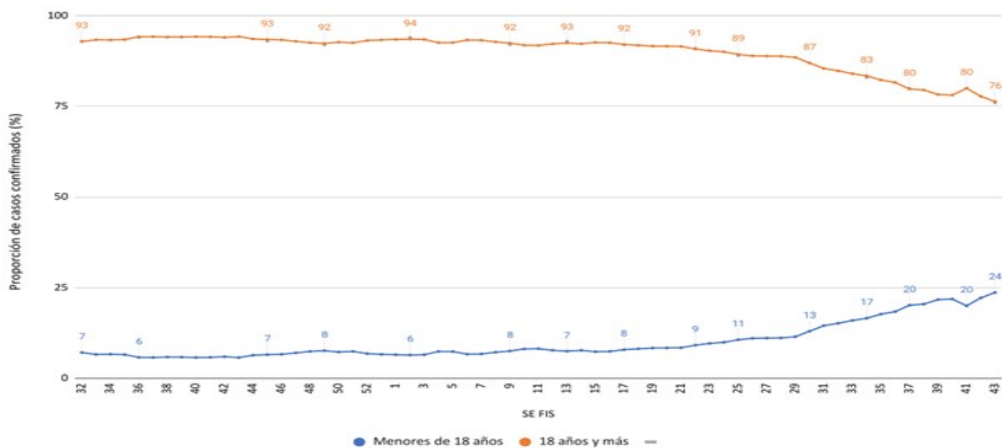
*Gráfico 1: Curva epidemiológica de casos confirmados de COVID 19 (0 a 17 años). Argentina. SE 10/2020 a SE 43/2021. N=446.364.*



Fuente: Elaborado por Dirección de Epidemiología e Información Estratégica, Ministerio de Salud de La Nación.

Sin embargo se evidencia una tendencia en ascenso de esta proporción en función del tiempo. En la SE 32/2020 (agosto 2020) representaban el 7% de los casos positivos y actualmente ascendió al 24%, es decir que uno de cada cuatro casos confirmados es un menor de 18 años. Esta situación se replicó en otras partes del mundo después de la vacunación de los mayores de 18 años, dejando a NNyA como los principales susceptibles. **(Ver Gráfico 2)**

Gráfico 2: Proporción de casos confirmados menores de 18 años y de 18 años y más, según SE de FIS. Argentina. SE 32/2020 a SE 43/2021. N=5.286.219



Fuente: Elaborado por Dirección de Epidemiología e Información Estratégica, Ministerio de Salud de La Nación.

Los niños sanos padecen una enfermedad menos grave que los adultos, pero a medida que el número de niños afectados aumenta, también aumenta el número de internados y fallecidos.

Además, una forma de presentación de especial relevancia en este grupo etario es el síndrome inflamatorio multisistémico relacionado temporalmente al COVID-19 (SIM-C). Se han publicado casos en todo el mundo y se le ha dado el nombre según su presentación fenotípica: síndrome de inflamación multisistémica asociado al COVID-19 (SIM-C) para la forma más inespecífica, y enfermedad de Kawasaki post COVID-19 o Kawasaki-like asociado al COVID-19 (KL-C) para la forma semejante a la Enfermedad de Kawasaki. La KL-C se presentan a mayor edad que la EK, alrededor de los 9 años con un rango entre 6 a 12 años, con leve predominio en el sexo masculino (la relación masculino: femenino es de 1,2:1). Es una enfermedad inmunomediada que se presenta 2 a 6 semanas después de haber padecido la enfermedad, generalmente leve y que ocurre en 0,1% de los infectados. Suele tener compromiso multisistémico, ya que puede afectar al aparato respiratorio, gastrointestinal y sistema nervioso central, y con mayor frecuencia el sistema cardiovascular; las formas más graves se asocian con un aumento de la incidencia de hipotensión y/o shock. En el laboratorio predomina la leucopenia con marcada linfopenia, plaquetopenia, aumento de la ferritina y elevación de los marcadores de daño del miocardio. En el *Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19* publicado en Archivos Argentinos de Pediatría en abril de 2021, se destaca que el compromiso cardiovascular es la principal causa de morbimortalidad relacionada a SIM-C y KL-C y variantes atípicas de EK, tanto en la fase aguda como a largo plazo, y puede causar secuelas irreversibles. Por este motivo su reconocimiento e intervención inmediata son fundamentales. Aproximadamente el 0.14 al 0.4 % de los SIM-C requieren ingreso en UCIP, presenta una mortalidad cercana al 1 al 2 % y la mayoría se recupera sin secuelas a los 6 meses de padecer la enfermedad. McMurray JC, May JW, et al. en un estudio sobre SIM-C, describieron que en una serie de 15 reportes de casos de SIM-C la miocarditis estuvo presente en el 75.3% de los pacientes.

Por otra parte, cuadros de COVID prolongado o Long-COVID con aumento de la ferritina bien descritos en adultos, también se están notificando en pacientes pediátricos. La incidencia de COVID prolongado aún se debe determinar con precisión en este grupo.

El COVID prolongado consiste en la persistencia de síntomas posteriores a la infección, comprende un heterogéneo grupo de condiciones e incluso puede ocurrir después de una infección asintomática.

Desde el inicio de la pandemia fallecieron 256 niños, niñas y adolescentes, lo que representa una letalidad de 0,06 %. Los casos fallecidos mostraron una mediana de edad de 7 años. Las comorbilidades más frecuentes fueron: enfermedad neurológica previa y enfermedad oncológica previa.

Se notificaron 216 casos confirmados de síndrome inflamatorio multisistémico (SIM-C), 187 confirmados por laboratorio y 29 por criterio clínico-epidemiológico. Se encuentra registrado 1 fallecimiento.

En un estudio multicéntrico publicado en Archivos Argentinos de Pediatría por Gentile A., et al. en septiembre de 2021, realizado en base a datos reportados por 19 centros pediátricos de referencia en Argentina, se muestran las características clínicas y epidemiológicas de 2690 casos confirmados de COVID-19 durante el primer año de la pandemia. La mediana de edad fue de 5,6 años (RIC: 1,3- 11,3 años); el 21,2 % eran menores de 1 año, con una distribución equitativa por sexos. El 60,4% tenía antecedente de contacto con personas con infecciones respiratorias agudas y/o COVID-19 confirmada por laboratorio mientras que el 96,6 % refirió que el contacto con caso confirmado de COVID-19 había ocurrido en el entorno familiar. El 59,4 % (n = 1599) fue hospitalizado (RIC = 28,5-98,5 %). El 23,4 % de los casos tenían una o más comorbilidades y la enfermedad respiratoria fue la más frecuente (52,5 %). El 5,6 % se presentaron inicialmente como infección respiratoria aguda baja (bronquiolitis 2,5 % y neumonía 3,1 %) y el 3,6 % como SIM-C. En relación con los casos hospitalizados: 7,4% (n = 114) se clasificaron como graves o críticos; el 84,2 % requirió oxígeno; el 24,5 % cuidados intensivos, y el 17,5 % asistencia respiratoria mecánica.

### **Desarrollo de vacunas contra COVID-19**

Las vacunas contra COVID-19 se han ido desarrollando desde plataformas previamente conocidas (vacunas inactivadas, vacunas de subunidades proteicas) y a partir de plataformas innovadoras (vacunas de vector viral, vacunas de ARN mensajero), siendo la glicoproteína S (spike o espiga) el blanco antigénico fundamental. Según las características de producción existen:

1. Vacunas de vectores virales: el genoma de un virus previamente inactivado (se encuentra modificado genéticamente y sin capacidad de generar enfermedad) contiene insertada en su material genético la información para codificar la proteína S. En el interior de la célula el vector viral desprende la información genética y se producen copias de la glicoproteína S. El antígeno codificado se expone en la superficie celular y se desencadena la producción de anticuerpos. Las vacunas desarrolladas a partir de esta plataforma son: vacuna de la Universidad de Oxford/AstraZeneca®, vacuna del Instituto Gamaleya/Sputnik V®, vacuna Cansino® BiologicalInc/Beijing y vacuna Janssen®
2. Vacunas de ácidos nucleicos (ARNm): se basan en la administración de material genético con la capacidad de codificar la glicoproteína S. Las vacunas desarrolladas a partir de esta plataforma son: vacuna Spikevax de Moderna® y vacuna Comirnaty de BioNTech/Pfizer multinacional® (BNT162b2 Covid-19 Vaccine)
3. Vacunas de sub-unidades proteicas: están constituidas por las proteínas o enzimas del virus que estimulan mejor al sistema inmunológico. Desarrollada a partir de esta plataforma, vacuna Novavax®.
4. Vacunas inactivadas: se basan en la inoculación de virus inactivados que conservan su capacidad antigénica pero no su patogenicidad. Constituyen una plataforma tradicional. Las vacunas desarrolladas a partir de esta plataforma son: vacuna Sinovac/Coronavac® y vacuna Sinopharm®/Beijing Institute of Biological Products China (BBIBP-CorV).

Es necesario tener presente que el desarrollo de las vacunas implica un proceso que, a manera de resumen, comprende las siguientes fases:

- Etapa preclínica: incluye pruebas en modelos celulares y animales de laboratorio, donde se determina qué efectos potenciales pueden tener.
- Fase I: se evalúa fundamentalmente la seguridad de la vacuna en un número reducido de personas sanas (decenas).
- Fase II: se mide la capacidad de la vacuna de generar inmunidad contra el patógeno (generación de anticuerpos o células específicas que puedan dar protección contra el microorganismo de interés). Se prueba en cientos de individuos.
- Fase III: se prueba en miles de individuos que van a estar expuestos al agente infeccioso y busca fundamentalmente evaluar la eficacia.
- Fase IV: se continúan registrando posibles efectos no deseados de la vacunación mucho menos frecuentes. Se evalúa efectividad.

Las vacunas actuales están aprobadas por autoridades regulatorias para su uso en condiciones de emergencia, no están aún licenciadas, sin embargo, su seguridad e inmunogenicidad han sido demostradas.

En personas mayores de 18 años y con diversas estrategias según los países a lo largo del mundo, las vacunas desarrolladas se han aplicado desde finales del año 2020.

Hasta noviembre de 2021, un total de 51 países y territorios de la Región de las Américas han iniciado la vacunación y los ensayos clínicos publicados por los laboratorios productores de las vacunas autorizadas en la Región muestran un perfil favorable de seguridad y una eficacia entre el 70 y el 95% frente a casos sintomáticos de la enfermedad.

### **Vacunas disponibles en Argentina contra COVID-19**

Hasta la fecha, las vacunas contra COVID-19 autorizadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para uso de emergencia en Argentina son:

1. Vacuna Comirnaty de Pfizer-BioNTech por Disposición de ANMAT N° 9210/20 del 22 de diciembre de 2020.
2. Vacuna Sputnik V por Resolución Ministerial N° 2784/20 del 24 de diciembre de 2020.
3. Vacuna ChAdOx1-S de AstraZeneca por Disposición de ANMAT N° 9271/20 del 30 de diciembre de 2020.
4. Vacuna ChAdOx1-S de CoviShield por Resolución Ministerial 627/21 del 9 de febrero de 2021.
5. Vacuna Sinopharm por Resolución Ministerial 688/21 del 22 de febrero de 2021.
6. Vacuna Spikevax de Moderna por Decreto N°150/92 - Resolución 2711/2021.
7. Vacuna Cansino por Resolución Ministerial 1671/21 del 12 junio de 2021.

8. Ampliación del informe técnico complementario de perfil regulatorio de vacuna Sinopharm para menores NO-2021-93657144-APN-ANMAT#MS. 1 de octubre de 2021.

El Ministerio de Salud informó un total de 65.879.184 aplicaciones de vacuna contra COVID-19; 28.512.178 vacunados con esquema completo, 36.105.691 con esquema iniciado, 811.104 personas vacunadas con dosis adicional y 81.653 con dosis de refuerzo hasta el 21 de noviembre de 2021. Así también informó que, hasta la misma fecha, se realizaron 4.601.431 aplicaciones en personas de entre 12 y 17 años y 4.136.079 en niños/as de entre 3 y 11 años.

### **Vacunas contra COVID-19 disponibles en Argentina para pediatría**

En Argentina, en agosto de 2021 comenzó la vacunación de niñas, niños y adolescentes entre 12 y 17 años con comorbilidades, luego se continuó vacunando al mismo grupo etario sin comorbilidades con vacunas de ARN mensajero (Spikevax de Moderna y Comirnaty de Pfizer) y en octubre de 2021 se inició la vacunación en niñas y niños de 3 a 11 años con vacuna Sinopharm®. Los niños deberán recibir esquemas completos de vacunación (dos dosis con el intervalo correspondiente al esquema de vacunación de cada tipo de vacuna) **(Ver Tabla 1)**.

Es decir que aquellos que han recibido su primera dosis deben completar su esquema, y aquellos que aún no han comenzado la serie de vacunación, podrán hacerlo de acuerdo con la edad que tengan y las vacunas aprobadas en el momento por las autoridades regulatorias de la ANMAT y el Ministerio de Salud de la Argentina.

La dosis de vacuna Sinopharm® de 3 a 11 años es igual a la utilizada para población de 18 años y más: dosis de 0,5 ml que equivalen a 6,5 UI / 4 µg.

En el caso de las vacunas de ARN mensajero (Spikevax de Moderna y Comirnaty de Pfizer), las dosis para los grupos de 12 a 17 años no difieren de las dosis utilizadas para adultos.

*Tabla 1: Características de las vacunas contra COVID-19 disponibles en Argentina para pediatría*

	<b>SINOPHARM</b>	<b>MODERNA/ SPIKEVAX</b>	<b>COMIRNATY de Pfizer Biotech</b>
Plataforma	Inactivada	ARNm	ARNm
Presentación actual en Argentina	Viales monodosis (1 dosis de vacuna en 0,5 ml) Viales bidosis (2 dosis de vacuna en 1 ml)	Vial multidosis (hasta un máximo de 15 dosis de vacuna de 0,5 ml cada una)	Vial multidosis (6 dosis de vacuna de 0,3mL c/u). El vial que contiene 6 dosis, una vez diluido tiene 2,25ml. El vial sin diluir tiene 0,45ml)



Conservación	+2 a +8°C NO congelar	-50 a -15°C (7 meses o hasta fecha de caducidad impresa en la etiqueta. Previo al primer uso puede conservarse a +2 a +8°C hasta 30 días. Proteger de la luz	90°C a -60°C (6 meses/hasta fecha de caducidad impresa en la etiqueta) -25 a -15°C (hasta 2 semanas) Proteger de la luz
Recomendaciones luego de abierto el vial	Aplicar el contenido de forma inmediata una vez abierto el vial	Preferentemente aplicar el contenido de forma inmediata una vez abierto el vial	Aplicar el contenido dentro de las 6 hs. de abierto el vial (realizada la dilución)
Número de dosis	2 (dos) Se emplea el mismo producto para la 1° y 2° dosis	2 (dos) Se emplea el mismo producto para la 1° y 2° dosis	2 (dos) Se emplea el mismo producto para la 1° y 2° dosis
Volumen de cada dosis	0,5 ml	0,5 ml	0,3 ml
Intervalo mínimo entre dosis	21 a 28 días (3 a 4 semanas)	28 días (4 semanas)	21 a 28 días (3 a 4 semanas)
Autorización de uso (actualizado octubre 2021)	A partir de 3 años	A partir de 12 años	A partir de 12 años

**Fuente:** Actualización de los Lineamientos Técnicos Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 7 de octubre de 2021

En noviembre de 2021, se aprobó el uso de vacuna ARN mensajero (Comirnaty de Pfizer®) por parte de la FDA para niños de entre 5 y 11 años; es importante remarcar que esta vacuna aprobada tiene una concentración antigénica diferente a la usada para niños mayores de 12 años y adultos ( $\frac{1}{3}$  de la dosis). Esta formulación no se encuentra disponible en nuestro país.

Como en Argentina, la vacuna Sinopharm® ha sido autorizada para aplicarse a población pediátrica en China (20/07/2021), Emiratos Árabes Unidos (02/08/2021) y El Salvador (22/09/2021).

Por su parte Chile, inició la vacunación a personas menores de 12 años con una vacuna de similar plataforma que Sinopharm®, llamada Coronavac®, y entre el 13 de septiembre al 7 de octubre se aplicaron 643.204 dosis a niños de 6-11 años, sólo se reportaron 71 eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVIs) lo que equivale al 0,011% de las dosis administradas. En Ecuador (a partir del 6/10/21) y Colombia (a partir del 1/11/21) también se inició la vacunación para este grupo etario con la vacuna Coronavac®.

## **Seguridad**

Es importante que las vacunas contra el SARS-CoV-2 cumplan con altos estándares de seguridad. En este sentido, es necesario diferenciar la seguridad de la reactogenicidad de la vacuna, que generalmente son diferentes. La reactogenicidad es autolimitada y refleja una reacción inmune innata normal a la exposición al antígeno que genera una respuesta inmune adaptativa. Las vacunas COVID-19 tienen reactogenicidad transitoria local como, por ejemplo, dolor, enrojecimiento, tumefacción e induración, y sistémica (como, por ejemplo, fiebre, escalofríos, mialgia y cefalea). Por el contrario, los ESAVI se definen como cualquier situación de salud no esperada (síntoma, signo no intencionado, alteración de laboratorio o enfermedad) que ocurre posterior a la vacunación y que no necesariamente tiene una relación causal con ésta. Por lo tanto, el ESAVI, si bien presenta una asociación temporal, no implica necesariamente causa y efecto. La causalidad se determina mediante la adecuada investigación del caso. Además, la vigilancia de seguridad en vacunas contra COVID-19 incluye los denominados AESI (eventos adversos de interés especial), que son eventos médicamente pre-especificados que tienen el potencial de estar causalmente asociados con la vacuna y que deben ser monitoreados y confirmados con estudios específicos y pueden ser graves o no.

Los ESAVI pueden clasificarse en:

- I. Asociación causal consistente con la vacuna o con el proceso de vacunación (Eventos con asociación causal consistente con la vacuna o cualquiera de sus componentes)
  - A1. relacionado con el antígeno o alguno de los componentes de la vacuna (según lo publicado en la literatura).
  - A2. relacionado con una desviación de calidad de la vacuna.
  - A3. Evento relacionado con un error programático.
  - A4. Evento por estrés que tuvo lugar inmediatamente antes, durante o inmediatamente después.
- II. Asociación Indeterminada (incluyen situaciones en las que después de revisar la evidencia hay incertidumbre sobre la asociación causal, ya sea porque esta es insuficiente o es conflictiva)
  - B1. La relación temporal es consistente, pero hay insuficiente evidencia definitiva para asignar la causalidad a la vacuna. Puede ser un evento recientemente asociado con la vacuna. Esta es una señal potencial y necesita ser considerada para extender la investigación.

- B2. Factores determinantes para la clasificación muestran tendencias conflictivas y no son consistentemente favorables a una asociación causal con la vacunación.
- III. Asociación causal inconsistente con la vacuna o la vacunación (evento coincidente)
  - El evento es causado por una condición subyacente o emergente o por una condición causada por una exposición a algo distinto a una vacuna.
- IV. Asociación No clasificable
  - La información disponible no permite clasificar el caso en ninguna de las categorías. Es posible que se requiera información adicional que pueda estar disponible a futuro.

Con respecto a seguridad en el grupo de personas menores de 18 años, los siguientes estudios publicados informan los datos que describimos a continuación:

El estudio publicado por Xia, S. et al. con BBIBP-CorV (Sinopharm®) de fase 1-2 informa los datos del ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado que realizó el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades del Distrito de Liangyuan de la ciudad de Shangqiu en Henan, China. Los participantes se estratificaron según la edad (3-5 años, 6-12 años o 13-17 años) y la dosis de vacuna (2 µg, 4 µg u 8 µg) o control (1: 1: 1: 1). El esquema propuesto fue de 3 dosis con un intervalo de 28 días de diferencia (0-28-56). La seguridad fue revisada desde la primera dosis hasta 30 días después de haber completado el esquema de vacunación. El resultado primario de seguridad fue la aparición de reacciones adversas dentro de los 7 días posteriores a cada vacunación. Además, se analizó cualquier cambio anormal en los resultados de las pruebas de laboratorio evaluadas al día 4 después de cada vacunación y las reacciones adversas dentro de los 30 días posteriores al procedimiento completo de vacunación en todos los grupos de estudio.

Se incluyeron en total 1007 participantes, de los cuales 755 recibieron vacuna (distribuidos de acuerdo a cada nivel de dosis, en cada una de las 3 cohortes de edad) y 252 corresponden al grupo control (distribuidos de acuerdo con cada nivel de dosis). La reacción adversa más común fue el dolor en el sitio de inyección, que se informó dentro de los 30 días posteriores de haberse aplicado las tres dosis de vacunas. Se identificó en 10/251 (4,0%) participantes en el grupo de niños vacunados de 3 a 5 años, 23/252 (9,1%) participantes de la cohorte de 6 a 12 años y 20/252 [7,9%] participantes en los grupos vacunados de la cohorte de 13 a 17 años. La proporción de participantes con este síntoma fue significativamente mayor en los grupos de vacunados de 6-12 años ( $p=0,014$ ) y 13-17 años ( $p = 0,0078$ ) que en los grupos de control correspondientes y en la cohorte de 6 a 12 años se asoció con la dosis más elevada. El grado de intensidad referido fue leve o moderado. La reacción adversa sistémica más común en todos los grupos de edad fue la fiebre leve o moderada y la tos. En la cohorte de 3 a 5 años se identificó en 32/251 [12,7%] niños que recibieron vacuna y 6/84 [7,1%] en el grupo de control; en la cohorte de 6 a 12 años, 13/252 [5,1%] niños que recibieron vacuna y 1/84 [1,2%] en el grupo de control y en la cohorte de 13 a 17 años, 26/252 [10,3%] participantes vacunados y 8/84 [9,5%] en el grupo de control. La frecuencia de fiebre fue mayor luego de la primera dosis que en las dosis posteriores. El siguiente evento sistémico en frecuencia fue la tos. Ninguno de estos dos eventos adversos más frecuentes fue significativamente diferente entre los vacunados y los controles. Las

reacciones adversas fueron en su mayoría leves a moderadas. La mayor incidencia de eventos adversos sistémicos fue en el grupo de 13 a 17 años. Se observó una reacción alérgica grave 4 días posteriores a la 2ª dosis y una púrpura alérgica grave posterior a la 2ª dosis en la cohorte de 2 ug de niños de 6 a 12 años.

En el estudio publicado por Frenck R.W. y col. correspondiente a la vacuna para Covid-19 BNT162b2 Pfizer/BioNTech®, se informan los datos del ensayo clínico fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y con observador ciego en adolescentes de 12 a 15 años y en un grupo de 16 a 25 años. Se asignaron participantes al azar en una proporción de 1:1 para recibir dos dosis, con intervalo de 21 días, de 30 µg de BNT162b2 o placebo. En relación a la seguridad, los datos fueron registrados durante los 7 días posteriores a cada dosis y además los eventos adversos no informados por el participante y los eventos adversos graves también se registraron desde la recepción de la primera dosis hasta 1 mes y 6 meses después de la dosis 2, respectivamente. En relación a la reactogenicidad los que recibieron vacuna BNT162b2 informaron más eventos locales y sistémicos que los receptores de placebo. Fueron generalmente de gravedad leve a moderada, con frecuencias similares en ambas cohortes de edad y, por lo general, se resolvieron en 1 o 2 días. El dolor en el sitio de la aplicación fue la reacción local más común y se registró dolor severo después de cualquier dosis en el 1,5% de los participantes de 12 a 15 años y en el 3,4% de los participantes de 16 a 25 años. Si bien en ambas cohortes de edad, la cefalea y la fatiga fueron los eventos sistémicos notificados con mayor frecuencia, las formas graves fueron en un porcentaje menor en el grupo de 12 a 15 años. La fiebre después de la dosis 2 de BNT162b2 se registró en el 20% de los vacunados de 12 a 15 años y en el 17% en el grupo de 16 a 25 años. En general, los eventos sistémicos se notificaron con más frecuencia después de la dosis 2 de BNT162b2 que después de la primera dosis. No se identificaron casos de trombosis o hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia.

En noviembre 2021 se publicó el estudio de Walter E.B. y col., de fase 2-3 en donde evaluaron información en niños de 5 a 11 años de edad que recibieron la vacuna COVID-19 BNT162b2 Pfizer/BioNTech® (10 ug), 2 dosis con intervalo de 21 días. Se realizó la aleatorización 2:1 y participaron 2268 niños, 1518 recibieron BNT162b2 y 750 placebo. La reacción más frecuente fue el dolor en el sitio de la inyección después de la primera o segunda dosis en 71 a 74% de los niños que recibieron vacuna, pero sólo fue grave en el 0,6% de los vacunados y en ningún receptor de placebo. La fatiga y el dolor de cabeza fueron los eventos sistémicos notificados con mayor frecuencia. La fatiga grave fue 0,9%, cefalea 0,3%, escalofríos 0,1% y dolor muscular 0,1% después de la primera o segunda dosis de vacuna. La frecuencia de fatiga, cefalea y escalofríos fueron similares entre los que recibieron BNT162b2 y placebo después de la primera dosis y más frecuentes entre los que recibieron BNT162b2 que entre los que recibieron placebo después de la segunda dosis. La fiebre se presentó en el 8,3% de los niños que recibieron vacuna. Desde la primera dosis hasta 1 mes después de la segunda dosis, el 10,9% de los vacunados y el 9,2% de los que recibieron placebo informaron eventos adversos; el 3,0% y el 2,1% respectivamente se consideraron como relacionados con la vacuna o el placebo. Se informaron eventos adversos graves en el 0,1% de los que recibieron BNT162b2 y en el 0,1% del grupo placebo. No se informaron muertes o eventos adversos que determinaron el retiro del estudio. No se informó miocarditis, pericarditis, hipersensibilidad o anafilaxia en los receptores de

BNT162b2. Sólo se identificaron 4 erupciones en niños que recibieron vacuna que fueron leves y autolimitadas.

Con respecto a miocarditis, el 6 de septiembre del 2021 la Sociedad Argentina de Cardiología redactó un documento de posición sobre los casos de miocarditis como posible efecto adverso asociado a las vacunas COVID-19 de ARNm. La miocarditis y la pericarditis son eventos poco frecuentes con una tasa de 12,6 casos confirmados por millón de segunda dosis de la vacuna de ARNm entre las personas de 12 a 39 años, según el CDC. En los datos del sistema de notificación de efectos adversos de las vacunas hasta el 11 de junio en USA, se notificaron 1226 casos probables después de la administración de 300 millones de dosis de vacuna de ARNm de COVID-19. Si se considera sólo a las mujeres, el riesgo es de 4.7 casos por millón, mientras que en los hombres es aproximadamente 6 veces más probable, con 32 casos por millón. A su vez, en los ensayos clínicos realizados (Fase 3) la incidencia de eventos cardíacos adversos de cualquier tipo fue menor al 0.1%, sin registro de miocarditis. Todos los casos han sido descritos como leves, con rápida reversión del cuadro (internación menor a 4 días), predominantemente en hombres, adultos jóvenes a los pocos días de recibir la segunda dosis.

En nuestro país se han registrado las siguientes aplicaciones en niños/as y adolescentes hasta el 21 de noviembre de 2021:

- De 12 a 17 años con Factores de riesgo: 937.063
- De 12 a 17 años sin Factores de riesgo 3.664.341
- De 3 a 11 años con Factores de riesgo 324.911
- De 3 a 11 años sin Factores de riesgo 3.811.168

La Comisión Nacional de Seguridad en Vacunas (CoNaSeVa) en el informe reciente de noviembre de 2021, sobre un total de 4.728.885 dosis de vacunas contra Covid-19 aplicadas, reportaron los datos de seguridad en niños, niñas y adolescentes en Argentina, desde el inicio de la campaña en adolescentes (28 de julio del 2021) y en niños y niñas de entre 3 y 11 años (12 de octubre del 2021) hasta las 6 AM del 31 de octubre del 2021.

En adolescentes se aplicaron 2.796.720 dosis y se registraron 484 ESAVI (tasa=17,3/100.000 dosis aplicadas). En niños y niñas se aplicaron 1.932.165 dosis y se registraron 153 ESAVI (tasa=7,9/100.000 dosis aplicadas). **(Ver Tabla 2).**

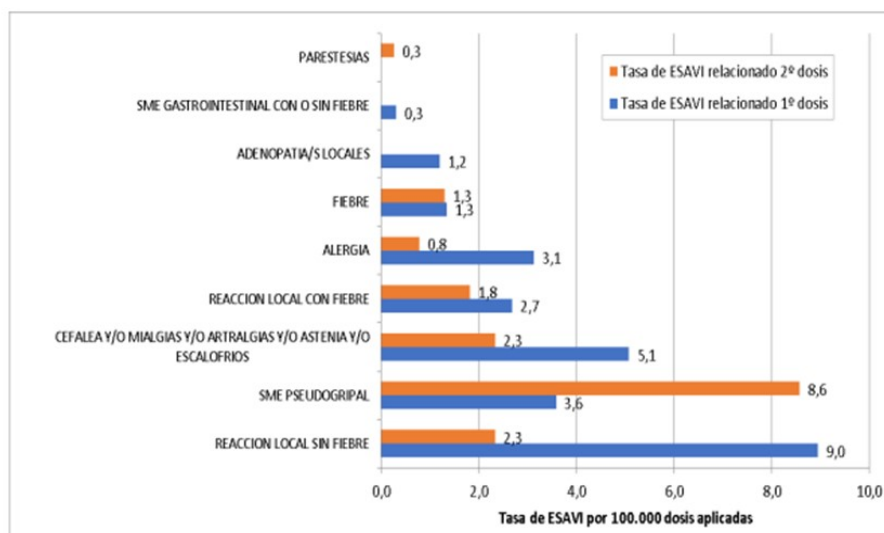
*Tabla 2. Tasa de ESAVI y de ESAVIs graves cada 100.000 dosis aplicadas según vacuna*

Tasa/100.000dosis	Sinopharm 1.932.165 dosis	Moderna 1.055.244 dosis	Pfizer 1.741.476 dosis
ESAVI	7.9	30.9	9.1
ESAVI grave	1.2	2.7	1.1

Fuente: Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. Informe especial de vigilancia de seguridad en vacunas en niños, niñas y adolescentes. Ministerio de Salud de la Nación. CoNaSeVa. Noviembre 2021.

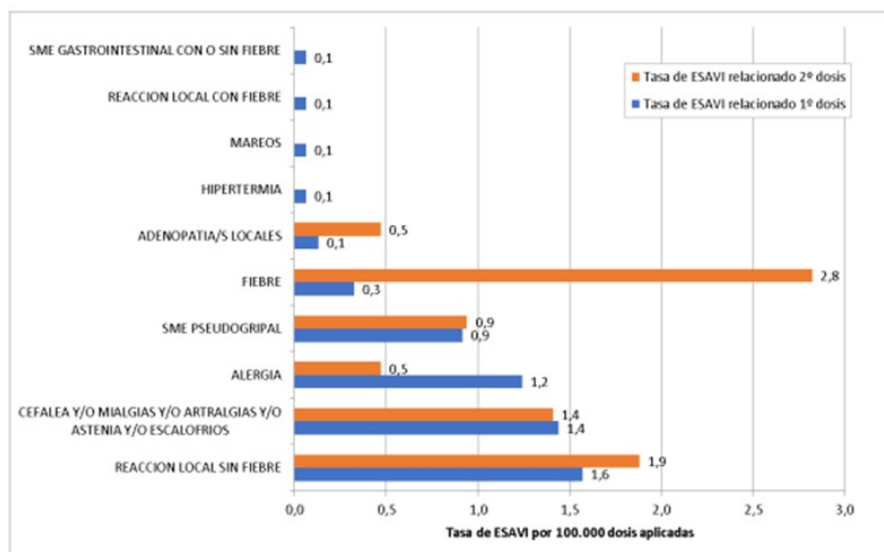
En el análisis de los eventos clasificados como relacionados a la vacunación, se evidencia que la reacción local con o sin fiebre, síndrome pseudogripal, cefalea, mialgias, artralgias, astenia, escalofríos y alergia fueron los diagnósticos más frecuentes. Por otra parte se informó que un evento de miocarditis con restitución ad integrum posterior a la aplicación de vacunas de ARNm (Pfizer) se encuentra en análisis. En el mismo informe, se realiza el análisis de los reportes más frecuentes relacionados a cada vacuna y los ESAVI graves utilizando la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud. (Ver Gráficos 3, 4 y 5).

Gráfico 3: Tasas de ESAVI relacionados (A1) por 100.000 dosis aplicadas de la vacuna Moderna en pacientes de 12-17 años.



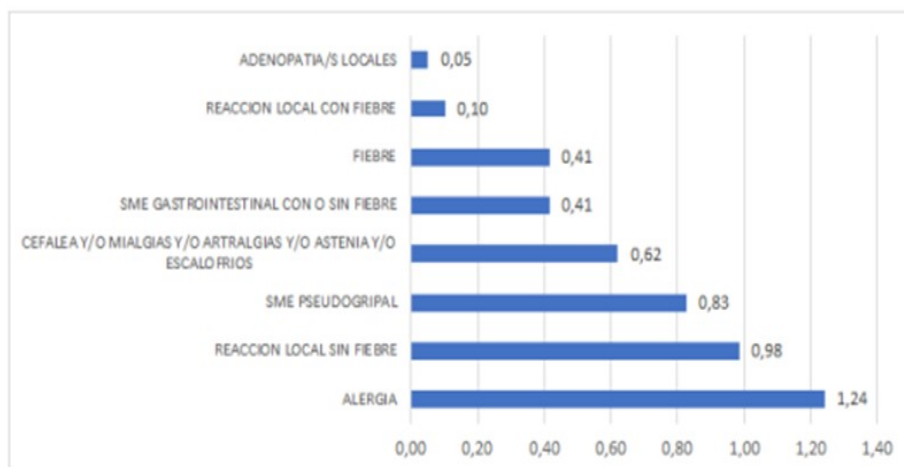
Fuente: Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. Informe especial de vigilancia de seguridad en vacunas en niños, niñas y adolescentes. Ministerio de Salud de la Nación. CoNaSeVa. Noviembre 2021.

Gráfico 4: Tasas de ESAVI relacionados por 100.000 dosis aplicadas de la vacuna Pfizer en adolescentes de 12-17 años



Fuente: Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. Informe especial de vigilancia de seguridad en vacunas en niños, niñas y adolescentes. Ministerio de Salud de la Nación. CoNaSeVa. Noviembre 2021.

Gráfico 5: Tasas de ESAVI relacionados por 100.000 dosis aplicadas de la vacuna Sinopharm (1º dosis) en pacientes de 3-11 años.



Fuente: Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. Informe especial de vigilancia de seguridad en vacunas en niños, niñas y adolescentes. Ministerio de Salud de la Nación. CoNaSeVa. Noviembre 2021.

Todos los ESAVI se deben notificar al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA). En nuestro país la vigilancia se realiza habitualmente en forma pasiva a través de la notificación de los ESAVI por parte de los profesionales de salud a las direcciones de epidemiología de los establecimientos de salud correspondientes y los referentes de las diferentes jurisdicciones. (SIISA) <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/vacuna/equipos-salud/seguridad>.

La notificación puede ser realizada por cualquier integrante del equipo de salud y debe realizarse dentro de las primeras 24 horas en los casos de ESAVI graves o dentro de la primera semana en el resto de los eventos no graves.

**Es de fundamental importancia la identificación de los casos, investigación y notificación de los eventos graves por parte de los equipos de salud al Sistema Integrado de Información Sanitaria Argentino (SISA).**

CoNaSeVa realiza el análisis de los eventos considerados graves a fin de poder establecer si existe o no una relación causal con la vacuna, determinar si existen otras causas posibles, verificar si se trata de un hecho aislado, clasificar al evento e informar a las partes involucradas.

**El rol del pediatra es clave en el análisis de causalidad. El evento debe ser evaluado adecuadamente con examen clínico y estudios complementarios considerando los diagnósticos diferenciales posibles para establecer o descartar la relación causal.**

### **Inmunogenicidad/eficacia**

La **inmunogenicidad** es la capacidad de una vacuna de inducir una respuesta inmunitaria específica. Esta capacidad pone en evidencia que el sistema inmunitario ha reconocido los antígenos de la vacuna, los ha procesado y ha respondido con el desarrollo de respuesta inmune medida por anticuerpos. La inmunogenicidad de una vacuna brinda elementos experimentales inmediatos y objetivos para validar su empleo y permite definir su valor real como herramienta en el control y prevención de la enfermedad.

La **eficacia** evidencia la medida cuantitativa de la capacidad biológica de una vacuna para proteger al huésped susceptible en condiciones ideales.

Por lo tanto, para que una vacuna sea eficaz debe inducir:

- El tipo adecuado de respuesta inmunitaria (humoral, celular o ambas).
- Una respuesta inmunitaria en el lugar adecuado (torrente sanguíneo, mucosas).
- Una respuesta inmunitaria frente al antígeno adecuado (antígenos inmunizantes).
- Inmunidad protectora perdurable.

La eficacia representa la reducción porcentual en la frecuencia de infecciones entre las personas vacunadas en comparación con la frecuencia entre los que no fueran vacunados, suponiendo que la vacuna es la causa de esta reducción.

La evaluación de la eficacia de la vacuna en las fases de investigación clínica previas a su autorización es fundamental para orientar las decisiones y evaluar el impacto del programa de vacunación en su conjunto.

La mejor evaluación para la eficacia de una vacuna demanda un ensayo controlado con asignación a los grupos por método aleatorio y administración de la vacuna o el placebo y seguimiento clínico y epidemiológico a doble ciego.



Los estudios de eficacia permiten evaluar la protección que confieren las vacunas para distintos niveles de gravedad de la enfermedad y para diferentes dosis e intervalos entre dosis.

La **efectividad**, en cambio, refiere a una medida de cómo funcionan las vacunas cuando se utilizan en circunstancias habituales en la comunidad y no en un ensayo clínico.

Se considera como la efectividad de una vacuna a los resultados o beneficios de salud proporcionados por un programa de vacunaciones en la población objeto, cuando las vacunas son administradas en las condiciones reales o habituales de la práctica asistencial. Es decir que, una buena eficacia no siempre implica una buena efectividad, dado que la efectividad depende de factores como la aceptación y accesibilidad de la población a la vacuna, la correcta pauta de administración, así como la conservación y manipulación adecuadas. Por tanto, los estudios para evaluar efectividad son en general estudios observacionales post autorización, cuando la vacuna se aplica a grupos o sub-grupos de población diferentes a los ensayos clínicos previos a la autorización, como también para evaluar el impacto de la vacunación en determinadas regiones o áreas geográficas.

Los ensayos clínicos de las vacunas contra el SARS-CoV-2 han demostrado consistentemente una mayor eficacia contra las formas más graves de enfermedad, como las que causan hospitalización o muerte, que contra las formas leves. El conocimiento de los **correlatos de protección**, es decir las medidas inmunitarias (el tenor de anticuerpos) que están estadísticamente asociadas con la protección contra la enfermedad puede permitir autorizar el uso de nuevas vacunas basándose en datos de inmunogenicidad y seguridad, cuando no sean factibles grandes ensayos de eficacia.

### **Los estudios inmunopuentes y las nuevas vacunas COVID-19**

En el último semestre de este año 2021 agencias regulatorias de salud de diferentes partes del mundo han considerado que el desarrollo de estudios puentes puede considerarse una herramienta para autorizar nuevas vacunas COVID-19.

Si bien los ensayos clínicos controlados con placebo siguen siendo el estándar de oro para autorizar vacunas, en el contexto actual podría ser objetable, por ejemplo, el uso de placebo.

Los estudios de inmunopuentes o puentes implican una comparación entre las respuestas inmunogénicas de personas que han recibido la vacuna en estudio y aquellas que han recibido las vacunas COVID-19 aprobadas o que han demostrado eficacia clínica en estudios de fase III.

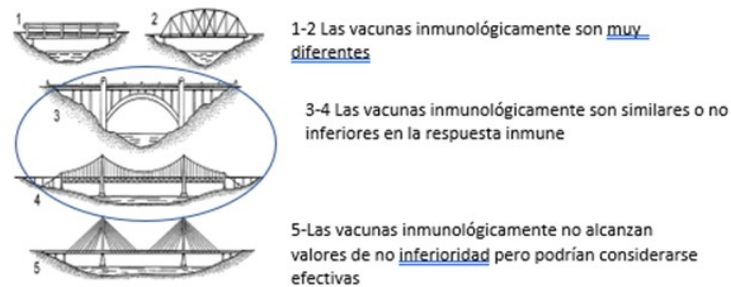
¿Cuáles son los escenarios que con mayor frecuencia permiten la aplicación de estudios puentes?

- Demostrar que una nueva vacuna en estudio, es similar o no inferior a una vacuna estándar o autorizada en características como seguridad, inmunogenicidad o eficacia.
- Demostrar que una vacuna aprobada podría ser utilizada en una nueva población objetivo definido por edad, origen étnico, comorbilidad, residencia geográfica o alguna otra característica que se diferencia de la población en la cual se aprobó la vacuna.

En este sentido los ensayos clínicos que se han desarrollado en Argentina en base a esquemas heterólogos han permitido establecer la presencia o ausencia de no inferioridad frente a esquemas homólogos que han demostrado eficacia clínica en estudios de fase III.

En general y de manera esquemática los estudios puentes arrojan los siguientes resultados: **(Ver Gráfico 6)**

*Gráfico 6. Estudios inmunopuentes*



Existen varios enfoques para abordar adecuadamente el principio de no inferioridad, especialmente en el contexto específico de las vacunas para detener una pandemia.

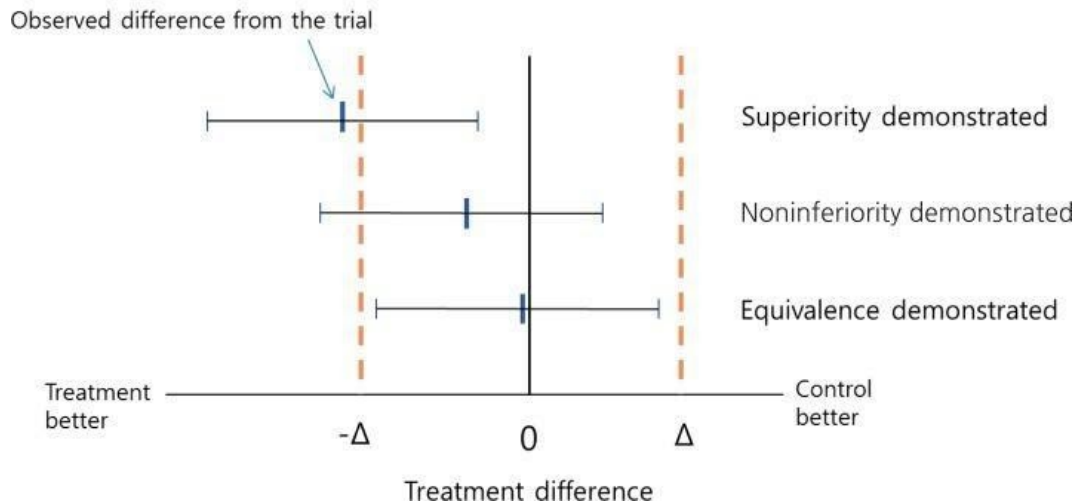
Un abordaje de no inferioridad sería considerar el límite inferior del IC del 95% para la eficacia estimada de la vacuna que ha demostrado eficacia clínica en el contexto de un ensayo aleatorizado controlado con placebo.

De todas formas, una justificación para usar un criterio más débil, es el reconocimiento que se necesitan múltiples vacunas que sean seguras y tengan una eficacia significativa, incluso siendo menos efectiva que una o más vacunas comercializadas previamente.

Por otro lado, puede haber consenso entre las partes interesadas en que un margen de no inferioridad no puede ser mayor de determinado valor; con lo cual se descarta que la vacuna experimental podría triplicar o cuadruplicar la tasa de infecciones sintomáticas en comparación con una vacuna existente, independientemente de la eficacia real de la vacuna existente. **(Ver Gráfico 7).**

*Gráfico 7. Límites de no inferioridad*

## 95% Confidence interval noninferiority



En condiciones donde los ensayos controlados con placebo ya no fueran posibles frente a estrategias de protección científicamente demostradas o debido al tiempo de demora que puede ocasionar un estudio de fase III, los estudios puentes serían ética y científicamente relevantes, dada la necesidad de múltiples vacunas seguras y eficaces en el contexto de pandemia actual para controlar la carga de enfermedad que ha ocasionado el SARS-CoV-2.

Evidencias científicas acerca de inmunogenicidad y eficacia de vacunas contra COVID-19 en pacientes pediátricos han sido publicadas y se describen a continuación.

Acerca de la vacuna Comirnaty (BNT162b2, BioNTech/Pfizer®), sobre la base de estudios previos llevados a cabo en adultos que informaban que en adultos sanos, dos dosis de 30  $\mu$ g provocaron altos títulos de anticuerpos y respuestas robustas de células T CD4 + y CD8 + específicas de antígeno contra el SARS-CoV-2, en la fase 2-3 de un ensayo controlado aleatorizado de fase 1-2-3 global con participantes de 16 años de edad o más, esta vacuna presentó una eficacia de 95% en la prevención de COVID-19, 7 días después de la 2da dosis.

En mayo de 2021, Frenck R. W. Jr et al, publicaron los datos de Comirnaty (BioNTech/Pfizer®) en adolescentes. Se evaluó la eficacia contra COVID-19 (inicio de la enfermedad  $\geq 7$  días después de la 2ª dosis) en la cohorte de 12 a 15 años. La no inferioridad de la respuesta inmune a BNT162b2 en participantes de 12 a 15 años en comparación con la de los participantes de 16 a 25 años fue un objetivo de inmunogenicidad. Participaron en el estudio 2264 adolescentes de 12-15 años sin antecedentes de infección o enfermedad por SARS-CoV-2, de ellos 1134 recibieron de forma ciega y aleatoria la vacuna y otros 1130, placebo. Se realizó el seguimiento por, al menos, 2 meses tras terminar la pauta vacunal en al menos la mitad de los participantes. Los resultados acerca de inmunogenicidad, mostraron que tras comparar 190 participantes de 12 a 15 años con 170 participantes de 16-25 años, el cociente de la media geométrica de los títulos neutralizantes del 50% del SARS-CoV-2 después de la 2ª dosis en los participantes de 12 a 15 años en relación con los participantes de 16 a 25 años fue de 1,76 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,47 a 2,10), que

cumplió con el criterio de no inferioridad de un límite inferior del intervalo de confianza bilateral del 95% mayor que 0,67 e indicó una mayor respuesta en el grupo de 12 a 15 años. Entre los participantes sin evidencia de infección previa por SARS-CoV-2, no se observaron casos de COVID-19 con un inicio de 7 o más días después de la 2ª dosis entre los receptores de la vacuna, y se produjeron 16 casos entre los participantes que recibieron placebo. La eficacia de la vacuna observada fue del 100% (IC del 95%, 75,3 a 100). **(Ver Tabla 3)**. El estudio inmuno-puente a los datos de 16 a 25 años de edad, junto con las evaluaciones de eficacia, se utilizó para apoyar la autorización de uso de emergencia en niños de 12 a 15 años.

En el estudio publicado en noviembre de 2021 por Walter E.B. et al. en relación a la vacunación con BNT162b2 (BioNTech/Pfizer®) en niños de 5 a 11 años, se informó que durante el ensayo de fase 1, un total de 48 niños de 5 a 11 años recibieron 10 µg, 20 µg o 30 µg de la vacuna BNT162b2 (16 niños en cada nivel de dosis). Sobre la base de la reactogenicidad y la inmunogenicidad, se seleccionó un nivel de dosis de 10 µg para un estudio adicional. En el estudio de fase 2-3, se asignó al azar a un total de 2268 niños. 1517 participantes recibieron BNT162b2 y 751, placebo. La mediana de seguimiento fue de 2,3 meses.

Al mes de la segunda dosis, el cociente de la media geométrica de los títulos neutralizantes del SARS-CoV-2 en niños de 5 a 11 años y los de 16 a 25 años fue 1,04 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,93 a 1,18), una proporción que cumple el criterio de no inferioridad (límite inferior del IC del 95% bilateral, > 0,67). Se informó COVID-19 con inicio 7 días o más después de la segunda dosis en 3 receptores de BNT162b2 y en 16 participantes que recibieron placebo (eficacia de la vacuna, 90,7%; IC del 95%, 67,7 a 98,3). **(Ver Tabla 4)**.

*Tabla 3. Eficacia de la vacuna contra Covid-19 en participantes de 12 a 15 años\**

Punto final de eficacia †	BNT162b2		Placebo		% De eficacia de la vacuna (IC del 95%) ‡
	Nº de participantes con Evento / Nº total α	Tiempo de vigilancia (nº al riesgo) ¶	Nº de participantes con Evento / Nº total	Tiempo de vigilancia (nº al riesgo) ¶	
Ocurrencia de Covid-19 al menos 7 días después de la 2da dosis en participantes sin evidencia de infección previa	0/1005	0.154 (1001)	16/978	0.147 (972)	100 (75.3-100)
Ocurrencia de Covid-19 al menos 7 días después de la 2da dosis en participantes con o sin evidencia de infección previa	0/1119	0.170 (1109)	18/1110	0.163 (1094)	100 (78.1-100)

\*Los resultados son para la población de eficacia que se pudo evaluar, que incluyó a todos los participantes elegibles de 12 a 15 años que recibieron dos dosis de BNT162b2 o placebo asignados al

azar, con la dosis 2 recibida dentro de la ventana preespecificada y sin desviaciones importantes del protocolo.

† Los participantes sin evidencia de infección previa fueron aquellos que no tenían evidencia serológica o virológica de infección anterior por SARS-CoV 2 antes de 7 días después de la 2da dosis (es decir, prueba de anticuerpos de unión «siero», negativo en la visita de vacunación 1 y SARS-CoV 2 no detectado por NAAT «frotis nasal», en las visitas de vacunación 1 y 2) y tuvo un resultado negativo de NAAT (frotis nasal) en cualquier visita no programada antes de 7 días después de 2da dosis.

‡ El intervalo de confianza del 95% para la eficacia de la vacuna se obtuvo sobre la base del método Clopper-Pearson con ajuste por tiempo de vigilancia.

▫ Se muestra el número de participantes con una primera aparición de Covid-19 a los 7 o más días después de la 2da dosis y el número total de participantes con datos.

¶ Se muestra el tiempo total de vigilancia en 1000 personas-año para el punto final de eficacia dado en todos los participantes dentro de cada grupo de participantes que estaban en riesgo de los puntos finales. El período para la acumulación de casos de Covid-19 fue de 7 días después de la 2da dosis hasta el final del período de vigilancia.

*Traducido de Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. Frenck R.W., Klein N.P. et al.; NEJM, May 2021.*

*Tabla 4. Eficacia de la vacuna BNT162b2 en niños de 5 a 11 años.*

Punto final de eficacia	Estado de infección por SARS-CoV-2	BNT162b2		Placebo		Eficacia de la vacuna (IC del 95%)
		Nº de participantes con evento (Nº total)	Tiempo de vigilancia (Nº en riesgo)  1000 personas-año	Nº de participantes con evento (Nº total)	Tiempo de vigilancia (Nº en riesgo)  1000 personas-año	
Covid-19 ≥7 días después de la segunda dosis	Sin evidencia de infección previa	3 (1305)	0.322 (1273)	16 (663)	0.159 (637)	90.7 (67.7–98.3)
Covid-19 ≥7 días después de la segunda dosis	Con o sin evidencia de infección previa	3 (1450)	0.353 (1398)	16 (736)	0.176 (704)	90.7 (67.4–98.3)

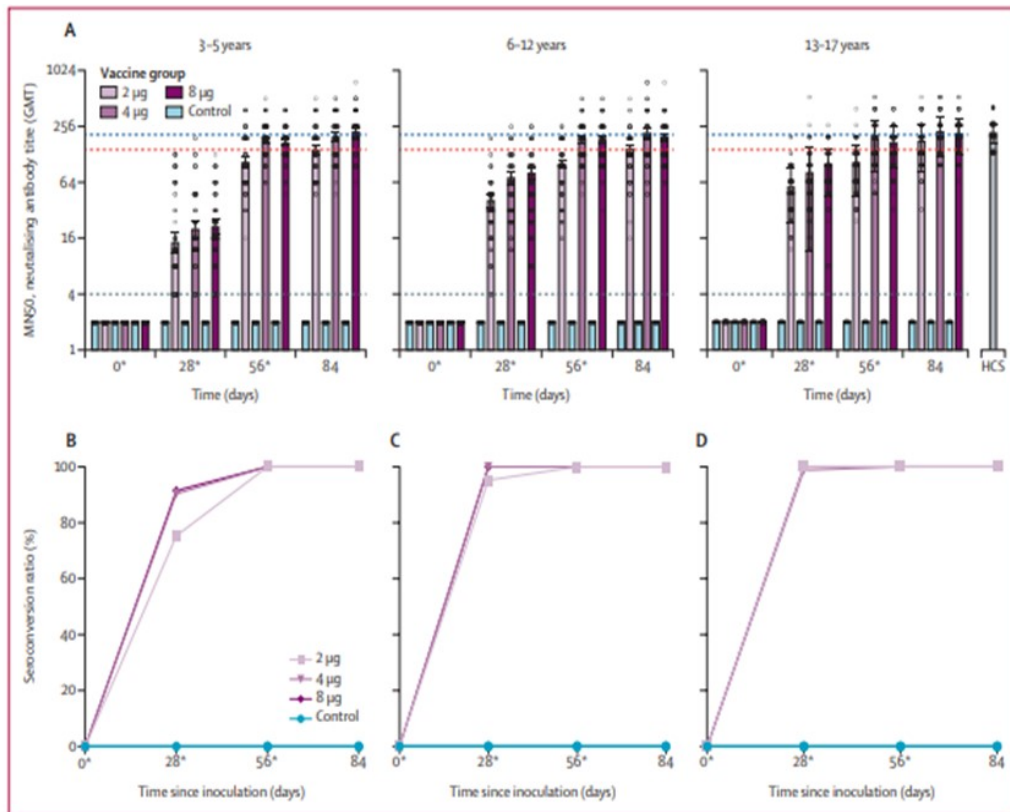
Los participantes sin evidencia de infección previa fueron aquellos que no tenían antecedentes médicos de Covid-19 y ninguna evidencia serológica o virológica de infección previa por SARS-CoV-2 antes de 7 días después de la segunda dosis (es decir, el anticuerpo sérico de unión fue negativo en la primera visita de vacunación, el SARS-CoV-2 no se detectó en frotis nasales mediante la prueba de amplificación de ácido nucleico en las visitas de vacunación y las pruebas de amplificación de ácido

nucleico fueron negativos en cualquier visita no programada antes de los 7 días posteriores a la segunda dosis). La fecha límite para la evaluación de la eficacia fue el 8 de octubre de 2021. El tiempo de vigilancia es el tiempo total en 1000 personas-año para el punto final dado en todos los participantes dentro de cada grupo en riesgo para el punto final. El período de tiempo para la acumulación de casos de Covid-19 fue de 7 días después de la segunda dosis hasta el final del período de vigilancia. Los intervalos de confianza del 95% para la eficacia de la vacuna fueron derivado por el método Clopper-Pearson, ajustado por tiempo de vigilancia.

*Adaptado y traducido de Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age E.B. Walter, E.B., Talaat, K.R. et al; NEJM, Nov 2021.*

En relación con la vacuna Sinopharm®, desarrollada a partir de virus inactivado, el estudio publicado por Xia, S., Zhang, Y. et al. En Lancet Infect. Dis. en septiembre de 2021, informó los siguientes resultados para la inmunogenicidad humoral: se midieron con un ensayo de neutralización del SARS-CoV-2 (en los días 0, 28, 56 y 84) y se expresaron como títulos medios geométricos de anticuerpos neutralizantes (GMT) y seroconversión. En la cohorte de 3 a 5 años, 61 (75%) de 81 participantes en el grupo de 2 µg, 75 (90%) de 83 participantes en el grupo de 4 µg y 75 (91%) de 82 participantes en el grupo de 8 µg presentaron seroconversión al día 28. En la cohorte de 6 a 12 años, 80 (95%) de 84 participantes en el grupo de 2 µg. Se observó inmunogenicidad dependiente del nivel de dosis en el día 56 (28 días después de la segunda vacunación) en las tres cohortes de edad. Los grupos de 4 µg y 8 µg mostraron una respuesta de anticuerpos significativamente mayor en comparación con el grupo de 2 µg. La vacuna inactivada BBIBP-CorV fue inmunogénica e indujo fuertes respuestas humorales, con una tasa de seroconversión del 100% en todos los grupos de vacunación. Para el día 56 (28 días después de la segunda vacunación), el anticuerpo neutralizante provocado por BBIBP-CorV variaba de 105,3 a 180,2 en la cohorte de 3 a 5 años, 84,1 a 168,6 en la cohorte de 6 a 12 años, y 88,0 a 155,7 en la cohorte de 13 a 17 años, similar al nivel de anticuerpos provocados por BBIBP-CorV en adultos. Las menores respuestas de anticuerpos fueron en los niños de 3-5 años (lo mismo se observó en los ensayos en adultos mayores de 60 años). Se encontró una tasa de seroconversión a los 28 días en todos los vacunados, a títulos comparables a los de los pacientes adultos. **(Ver Gráfico 8).**

*Gráfico 8. Inmunogenicidad de BBIBP-CorV en participantes de 3 a 17 años.*



(A). Títulos en los diferentes grupos de estudio medidos mediante ensayo de neutralización del SARS-CoV-2. Los círculos muestran las trivialidades de neutralización individual. Las barras representan la media geométrica del anticuerpo de neutralización. Las barras de error se refieren al IC del 95%. El negativo en neutralización se representa como GMT = 2. Las tasas de seroconversión de los participantes de 3 a 5 años (B), 6 a 12 años (C) y 13 a 17 años (D) se definieron como un aumento de al menos cuatro veces el título posterior a la vacunación con respecto al valor inicial. La línea de puntos negra muestra el límite inferior del ensayo (los valores más allá del límite inferior se establecieron en 2). Las líneas discontinuas azules y rojas indican el GMT promedio en las cohortes de 18 a 59 años y de 60 años o más el día 42 (día 14 después de la segunda vacunación). HCS = suero humano convaleciente. \* Días de vacunación.

*Traducido de Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., et al. The Lancet. Infectious diseases, 2021.*

Bihua Han et al. en el estudio publicado en Lancet Infect. Dis. en junio de 2021 sobre vacuna Coronavac® en niños de entre 3 y 17 años, informaron que 72 participantes se inscribieron en la fase 1 y 480 participantes en la fase 2. 550 participantes recibieron al menos una dosis de vacuna o solo placebo (n = 71 para la fase 1 y n = 479 para la fase 2).

En la fase 1, se observó seroconversión del anticuerpo neutralizante después de la segunda dosis en 27 de 27 participantes (100,0% [IC 95% 87,2–100,0]) en el grupo de 1,5 µg y 26 de 26 participantes

(100,0% [86,8-100,0]) en el grupo de 3,0 µg, con los títulos medios geométricos de 55,0 (95% CI 38,9-77,9) y 117,4 (87,8-157,0).

En la fase 2, se observó seroconversión en 180 de 186 participantes (96,8% [93,1–98,8]) en el grupo de 1,5 µg y 180 de 180 participantes (100,0% [98,0–100,0]) en el grupo de 3,0 µg, con los títulos medios geométricos de 86,4 (73,9–101,0) y 142,2 (124,7–162,1). No hubo respuestas de anticuerpos detectables en los grupos de solo placebo.

### **Consideraciones finales**

La vacunación contra COVID-19 en niños, niñas y adolescentes es una estrategia que comenzó a aplicarse en diversos países, constituyendo una herramienta que no solo beneficia a quienes la reciben, sino que también contribuye a lograr protección comunitaria.

El perfil de seguridad de las vacunas disponibles es adecuado y la inmunogenicidad ha sido demostrada en este grupo poblacional.

La vacunación contribuye a disminuir la hospitalización, la mortalidad y las raras pero posibles formas graves de enfermedad, así como, al disminuir el número de personas susceptibles constituye una herramienta que colabora para el desarrollo de actividades escolares, sociales, culturales y deportivas necesarias para el normal desarrollo de niñas, niños y adolescentes.

### **Bibliografía**

1. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19. 19 November 2021.
2. Ministerio de Salud Argentina. Nuevo coronavirus COVID-19. 15 de noviembre de 2021.
3. Ministerio de Salud de la Nación. Informes especiales: Niñez/Adolescencia y COVID-19 / 01-11-2021 – SE43.
4. American Academy of Pediatrics. Children and COVID-19: State-Level Data Report. Disponible:<https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/children-and-covid-19-state-level-data-report/>
5. Gentile Á, Juárez MV, Romero Bollón L, Cancelara AD, et al. Estudio multicéntrico de casos confirmados de COVID-19: datos preliminares de 2690 pacientes pediátricos en Argentina durante el primer año de la pandemia. Arch Argent Pediatr 2021. Disponible en: [https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files\\_ao\\_gentile\\_13-9-21pdf\\_1631562457.pdf](https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_ao_gentile_13-9-21pdf_1631562457.pdf)
6. Ensinck G, Gregorio G, Flores RM, Crowe CI, et al. Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. Arch Argent Pediatr 2021;119(4):S198-S211.
7. Vacunación contra la COVID-19 en Las Américas. PAHO/OMS. Noviembre 2021.
8. Ministerio de Salud Argentina. Nuevo coronavirus COVID-19. Vacuna COVID-19. Monitor público de vacunación. 15 de noviembre de 2021.
9. Manual del Vacunador. Vacuna MODERNA. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 28 de julio de 2021.



10. Manual del Vacunador. Vacuna Comirnaty de Pfizer-BioNTech. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 16 de septiembre de 2021.
11. Actualización de los Lineamientos Técnicos Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. 7 de octubre de 2021.
12. Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI). WorldHealthOrganization. 2019.
13. Kate R. Woodworth, Danielle Moulia, Jennifer P. Collins et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendation for Use of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine in Children Aged 5–11 Years — United States, Morbidity and Mortality Weekly Report. November 2021
14. Xia, S., Zhang, Y., Wang, Y., et al. Safety and immunogenicity of an inactivated COVID-19 vaccine, BBIBP-CorV, in people younger than 18 years: a randomised, double-blind, controlled, phase 1/2 trial. *The Lancet. Infectious diseases*, 2021.
15. Walter E.B., Talaat K.R., Sabharwal C., Gurtman A. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *NEJM*, 9 nov 2021.
16. Ali K, Breman G et al: Evaluation of mRNA-1273-SARS -Cov-2 vaccine in adolescents, *N Eng J Med* 2021; Aug 11.
17. NACI (National Advisory Committee on Immunization)-Aug 27-2021.
18. Vacunación contra SARS-Cov-2 en niñas, niños y adolescentes. Sociedad Argentina de Pediatría. 8 de Noviembre de 2021.
19. Frenck RW, Klein NP et al. Safety, immunogenicity and efficacy of BTN162b2 Covid 19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med* 2021; May 27
20. Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19. Informe especial de vigilancia de seguridad en vacunas en niños, niñas y adolescentes. Ministerio de Salud de la Nación y Comisión Nacional de Seguridad en vacunas (CoNaSeVa). Noviembre 2021.
21. Sociedad Argentina de Cardiología. Paper de Posición. Miocarditis post vacunas COVID-19. Septiembre 6, 2021.
22. McMurray JC, May JW, Cunningham MW, Jones OY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C), a Post-viral Myocarditis and Systemic Vasculitis-A Critical Review of Its Pathogenesis and Treatment. *Front Pediatr*. 2020 Dec 16;8:626182. doi: 10.3389/fped.2020.626182. PMID: 33425823; PMCID: PMC7793714.
23. Informe estadístico: ESAVI de Vacuna SARS-Cov-2 (Coronavac®) notificados en niños entre 6 a 11 años de edad (periodo 13 de septiembre a 7 de octubre 2021). Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile.
24. Feng, S., Phillips, D.J., White, T. *et al*. Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01540-1>
25. Immune bridging studies are sufficient for authorising new COVID-19 vaccines, say regulators <https://www.europeanpharmaceuticalreview.com/news/162653/immuno-bridging-studies-are-sufficient-for-authorising-new-covid-19-vaccines-say-regulators/> Acceso Octubre 10 2021

26. Deen, J., Clemens, J. Issues in the design and implementation of vaccine trials in less developed countries. *NatRevDrugDiscov* 5, 932–940 (2006). <https://doi.org/10.1038/nrd215>
27. Fritzell B. Bridging studies. *Developments in Biological Standardization*. 1998 ;95:181-188. PMID: 9855430.
28. Fleming TR, Krause PR, Nason M, Longini IM, Henao-Restrepo AM. COVID-19 vaccine trials: The use of active controls and non-inferiority studies. *Clin Trials*. 2021 Jun;18(3):335-342. doi: 10.1177/1740774520988244. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33535811; PMCID: PMC8172418.
29. Keeping Kids 12 safe From Covid 19- *Medscape*-Aug 03 2021
30. Zimmermann P, Pittet L, Finn A, et al. Should children be vaccinated against COVID-19? *Arch Dis Child* 2021;0:1–8. doi:10.1136/archdischild-2021-323040
31. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julián A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:653–61.
32. Uka A, Buettcher M, Bernhard-Stirnemann S. Factors associated with hospital and intensive care admission in paediatric SARS-CoV-2 infection: a prospective nationwide observational cohort study. *Eur J Pediatr* 2021.
33. Ward JL, Harwood R, Smith C. Risk factors for intensive care admission and death amongst children and young people admitted to hospital with COVID-19 and PIMS-TS in England during the first pandemic year. *medRxiv* 2021:2021.07.01.21259785.
34. Havers FP, Whitaker M, Self JL, et al. Hospitalization of Adolescents Aged 12-17 Years with Laboratory-Confirmed COVID-19 - COVID-NET, 14 States, March 1, 2020-April 24, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:851–7
35. Singer ME, Taub IB, Kaelber DC. Risk of myocarditis from COVID-19 infection in people under age 20: a population-based analysis. *medRxiv*2021:2021.07.23.21260998.
36. Boehmer TK, Kompaniyets L, Lavery AM, et al. Association Between COVID-19 and Myocarditis Using Hospital-Based Administrative Data - United States, March 2020-January 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:1228–32.
37. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, et al. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607–8.
38. Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, et al. Incidence of multisystem inflammatory syndrome in children among US persons infected with SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2116420-e.
39. Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? *PediatrInfectDis J* 2021;PublishedAhead of Print.
40. Harris RJ, Hall JA, Zaidi A, et al. Effect of vaccination on household transmission of SARS-CoV-2 in England. *N Engl J Med* 2021;385:759–60.
41. Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Katz R. Decreased SARS-CoV-2 viral load following vaccination. *medRxiv* 2021.
42. Bihua H., Yufei Song , Changgui Li, Wanqi Yang, Qingxia Ma, Zhiwei Jiang, Minjie Li, XiaojuanLian, Wenbin Jiao, Lei Wang, Qun Shu, Zhiwei Wu, Yuliang Zhao, Qi Li, Qiang Gao. 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. *LancetInfectDis*. 2021 Jun 28;21(12):1645-1653.

