

Efectividad y seguridad de la vacunas BBIBP-CorV (Sinopharm) en personas de 3 a 17 años



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 013-2021: Efectividad y seguridad de la vacuna BBIBP-Cor (Sinopharm) en personas de 3 a 17 años

POBLACIÓN: Personas de 3 a 17 años

TECNOLOGÍA: Vacuna BBIBP-CorV (Sinopharm)

FECHA: octubre 2021

ANTECEDENTES

El presente informe se efectúa a solicitud del viceministerio de salud pública.

El objetivo del presente informe es describir la evidencia científica publicada respecto a la efectividad y seguridad de la vacuna Sinopharm para la prevención de la infección por SARS-CoV-2 en personas de 3 a 17 años.

ANÁLISIS

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática hasta el 16 de setiembre de 2021, y posteriormente hasta el 04 de octubre del 2021, en las bases de datos científicas MEDLINE/PubMed, L.OVE/Epistemonikos y medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros) según cada base de datos para “vacuna BBIPB-CorV” y “Sinopharm”. Se consideró la siguiente estructura PICO para las búsquedas:

Población	Personas de 3 a 17 años
Intervención	Vacuna: SARS-CoV-2 (células vero) inactivada Desarrollada por Sinopharm BBIBP-CorV (células Vero)
Comparador	Placebo u otra vacuna contra SARS-CoV-2
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad - Incidencia de COVID-19 (infección sintomática) - Hospitalizaciones asociadas a COVID-19 - Incidencia de COVID-19 severo o crítico - Mortalidad 2) Seguridad: - Proporción de participantes con Eventos adversos serios - Proporción de participantes con eventos adversos de especial interés: miocarditis
Diseño de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados Estudios de cohorte Estudios caso-control Series de casos basados en registros nacionales (sólo para desenlaces de

seguridad)

Se consideraron publicaciones en idioma: inglés, español o portugués. Se excluyeron estudios realizados en animales. La selección de los estudios fue pareada. La extracción de los datos fue pareada. Se realizó la evaluación de riesgo de sesgo de las publicaciones incluidas.

RESULTADOS

Se seleccionó 01 ensayo clínico. El flujograma de selección de estudios está disponible en el Anexo 02.

4.1. Características del estudio incluido

En China, Xia et al (2021) realizaron un ensayo clínico en fase 1/2 versus placebo en adolescentes de 13 a 17 años de edad (1).

En la fase 1 y fase 2, todos los niños y adolescentes fueron agrupados por edad (3 a 5 años, 6 a 12 años y 13 a 17 años), y fueron asignados a recibir inyecciones intramusculares de 2 µg, 4 µg, 8 µg o control (1:1:1:1), en el esquema de tres dosis (día 0, día 28 y días 56). En cada grupo de edad el ratio de vacuna vs control fue de 3:1.

En la fase 1 fueron 288 participantes, de los cuales 216 recibieron la primera dosis y 72 recibieron el placebo. La proporción de mujeres fue de 47.56% y el total correspondía a la raza asiática.

En la fase 2, se enrolaron 720 participantes y 540 recibieron la primera dosis y 180 recibieron placebo. En esta segunda fase, el 48% correspondió al sexo femenino y todos eran de raza asiática.

El seguimiento se realizó hasta 84 días posterior a la vacunación.

Tabla 01. Características principales de los estudios incluidos

Autor y año	ShengLi Xia et al. 2021
Tipo de artículo	Publicación revisada por pares
Diseño	ECA fase 1/2, vs placebo
País	China

Total de Población	<p>Resultados reportados para participantes de 3 a 17 años de edad.</p> <p>Fase 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Total de randomizados: 288 (100%) - Se agruparon por edades. Un total de 96 por cada grupo: (3-5, 6-12 y 13 a 17 años) - Total de participantes que recibieron 1° dosis de vacuna: 216 (24 para cada nivel de dosis (2/4/8 µg)) en cada uno de los grupos de edad. - Total de participantes que recibieron el control: 72 (24 para cada grupos de edad) <p>Fase 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Total de randomizados: 720 (100%) - Se agruparon por edades. Un total de 240 por cada grupo: (3-5, 6-12 y 13 a 17 años) - Total de participantes que recibieron 1° dosis de vacuna: 540 (60 para cada nivel de dosis (2/4/8 µg)) en cada uno de los grupos de edad. - Total de participantes que recibieron el control: 180 (60 para cada grupos de edad)
Características de la población	<p>Fase 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: - Sexo femenino: 47.56% - Asiáticos: 100% <p>Fase 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad promedio: - Sexo femenino: 48% - Asiáticos: 100% <p>Se excluyeron: infección previa por SARS-CoV-2, antecedentes de viaje a regiones fuera de China o a regiones dentro de China en las que notificaron algún caso de COVID-19 desde diciembre de 2019, fiebre, síndromes respiratorios, diarrea, disnea o taquipnea en los 14 días previa a la vacunación, resultados anormales en las pruebas de laboratorio, antecedentes de convulsiones o enfermedades mentales.</p>
Intervención	<ul style="list-style-type: none"> - Cada grupo etáreo recibieron 2 µg, 4 µg y 8 µg de BBIBP-CorV o de control, con un esquema de 3 dosis en los días 0, 28 y 56 días. - Control (solución salina y adyuvante de hidróxido de aluminio)
Desenlaces de interés reportados	<ul style="list-style-type: none"> - Proporción de participantes con eventos adversos - Proporción de participantes con EAS
Tiempo de seguimiento	<ul style="list-style-type: none"> - Hasta 84 días de seguimiento.

4.2. Principales hallazgos

Eventos adversos

La reacción adversa más común fue dolor en el lugar de la inyección, informada dentro de los 30 días posteriores a las tres vacunaciones en los diferentes grupos de vacunación al igual que en los grupos de control.

Los participantes en los grupos de vacuna en las cohortes de 6 a 12 años informaron significativamente más dolor que los participantes en los grupos de control. Se detectó un aumento dependiente de la dosis en las reacciones adversas generales en el lugar de la inyección en los grupos de vacuna en comparación con el grupo de control en la cohorte de 6 a 12 años. Las reacciones adversas locales notificadas fueron todas de gravedad leve (grado 1) y moderada (grado 2).

Frecuencia de dolor:

- Niños de 3 a 5 años: 10/251 (4%) participantes en todos los grupos de vacunación.
- Niños de 6 a 12 años: 23/252 (9.1%) participantes en todos los grupos de vacunación y 1/84 (1.2%) en el grupo control.
- Adolescentes de 13 a 17 años: 20/252 (7.9%) participantes en todos los grupos de vacunación.

Las reacciones sistémicas más comunes notificadas después de cada vacunación en las tres cohortes de edad fueron fiebre leve a moderada y tos. La frecuencia de fiebre fue menor después de la segunda y tercera dosis en comparación con la primera dosis.

Fiebre

- Niños de 3 a 5 años: 32/251 (12.7%) participantes en todos los grupos de vacunación y 6/84 (7.1%) en el grupo control.
- Niños de 6 a 12 años: 13/252 (5.2%) participantes en todos los grupos de vacunación y 1/84 (1.2%) en el grupo control.
- Adolescentes de 13 a 17 años: 26/252 (10.3%) participantes en todos los grupos de vacunación y 8/84 (9.5%) en el grupo control.

La segunda reacción sistemática más común fue la tos y no se detectaron signos de infección del tracto respiratorio superior durante el seguimiento. Ninguna de las dos reacciones adversas sistemáticas comunes fue significativamente diferente entre los grupos de vacunación y de control. Se detectó un aumento en las reacciones adversas sistemáticas generales en el grupo de la vacuna en comparación con el grupo de control independientemente del nivel de dosis en la cohorte de 13 a 17 años.

Finalmente, se notificó una reacción alérgica aguda sistemática de grado 3, cuatro días después de la segunda vacunación en el grupo de 2 µg de la cohorte de 6 a 12 años.

Actividad neutralizante contra infección por SARS-CoV-2

Todos los niveles de dosis en todas las cohortes de edad mostraron títulos de media geométrica (GMT) de anticuerpos neutralizantes en comparación con el suero convalescente humano (HCS) (198,0, IC 95% 250,2–156,7) el día 84, excepto el grupo de 2 µg en la cohorte de 6 a 12 años, que mostró GMT de anticuerpos neutralizantes significativamente menor (127,0, 95% CI 144,2–111,8; $p = 0 \cdot 02$) en comparación con HCS en el día 84.

4.3. Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios identificados

El estudio presenta bajo riesgo de sesgo en la mayoría de criterios. Solo se considera sesgo incierto, debido a que la página web donde se indica que está el protocolo se encuentra en chino, por lo que no se pudo revisar.

Estudio	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
	Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de evaluadores de resultado	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otras fuente de sesgo
Xia 2021	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	incierto (protocolo en página web china)	bajo

4.4. Ensayos registrados

En la página de registro de ensayos clínicos en Estados Unidos (ClinicalTrials.gov) se identificó un registro denominado: “Immuno-bridging Study of Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Healthy Population Aged 3-17 vs Aged 18 Years Old and Above (COVID-19)” a cargo de China National Biotec Group Company Limited, en colaboración con Beijing Institute of Biological Products Co Ltd., el cual se encuentra en fase de enrolamiento de voluntarios ¹.

En la página web del Departamento de Salud de Emirato de Abudhabi, indican que han terminado de enrolar a los voluntarios entre 3 a 17 años para el estudio del puente inmunológico de Sinopharm ². El estudio siguió la eficacia de la vacuna para reducir la tasa de infección y la gravedad de los síntomas entre los grupos destinatarios. El estudio examinó un tamaño de muestra de 900 niños de diferentes nacionalidades que cumplían con los requisitos de elegibilidad del estudio.

4.5. Posiciones de entidades

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04863638>

² <https://www.mediaoffice.abudhabi/en/health/doh-announces-the-successful-completion-of-volunteer-enrollment-for-the-sinopharm-immune-bridge-study/>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en la actualización del 19 de septiembre de 2021, señala que todavía no ha aprobado ninguna vacuna para niños menores de 12 años, sin embargo, los países son autónomos de definir y decidir su estrategia de vacunación tomando como base las recomendaciones de su Autoridad Regulatoria.

En Argentina, la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (Anmat) autorizó el uso de emergencia de la vacuna Sinopharm en niños de entre 3 y 11 años, según anunció el Ministerio de Salud de la Nación. La ministra de Salud, Carla Vizzotti, precisó que completará los esquemas de vacunación de niños y adolescentes con vacunas Sinopharm y Pfizer, con un intervalo de 21 a 28 días entre la primera y segunda aplicación. En el caso de las vacunas Sinopharm, la ministra explicó que su utilización fue autorizada por la Anmat tras haberse realizado ensayos clínicos de las fases 1 y 2, con estudios en China y en Emiratos Árabes Unidos.

CONCLUSIONES

- Se identificó un artículo científico, corresponde a un ensayo clínico de fase 2 con resultados publicados de seguridad y eficacia en población de 3 a 17 años que recibieron la vacuna BBIBP-CorV o control.
- Para todos los grupos de edad y niveles de dosis a los 84 días, los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron similares al suero convaleciente humano (HCS) (198,0, IC 95% 250,2–156,7, excepto para el grupo 2 µg en la cohorte de 6 a 12 años, que mostró anticuerpos neutralizantes significativamente menor (127,0, 95% CI 144,2–111,8; $p = 0,02$) en comparación con HCS.
- Los eventos adversos locales y sistémicos más comunes, luego de la vacunación con BBIBP-CorV en participantes de 3 a 17 años, fueron dolor en el sitio de inyección, fiebre, con una intensidad de leve a moderada con mayor frecuencia después de la primera dosis. Respecto a eventos adversos sistémico se presentó un único caso durante la fase del estudio en el grupo etéreo de 6 a 12 años, posteriormente el participante se le diagnosticó alergia a varios alérgenos.
- Es necesario un periodo de seguimiento más largo para evaluar la persistencia de los anticuerpos, y conocer la eficacia de protección cruzada de los anticuerpos neutralizantes en la cohorte de 3 a 17 años contra las variantes de reciente aparición.
- Se ha identificado un registro de ensayo clínico de la vacuna Sinopharm en ClinicalTrial.gov, y un reporte del ensayo clínico en niños de 3 a 7 años, en la página web del Departamento de Salud de Emiratos de Abudhabi.

REFERENCIAS

1. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, 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. *Lancet Infect Dis* [Internet]. el 15 de septiembre de 2021 [citado el 16 de septiembre de 2021]; Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00462-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00462-X)

Autor

Catherine Bonilla Untiveros¹
Diana Gonzales Zurita¹
Lucia Villar¹

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:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-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.