



REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DOSIS DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID- 19 EN PERÚ

Última actualización: 13 de septiembre, 2021

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

EQUIPO REDACTOR

- 
1. Eric Ricardo Peña Sanchez – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
 2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
 3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.
 4. Carlos Jesús Toro Huamanchumo – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
- 
- 

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS



Los autores declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - EsSalud. Reporte Breve N° 07-2021: Evaluación de la eficacia y seguridad de la dosis de refuerzo con la vacuna BNT162b2 (Comirnaty), en población que recibió el esquema de vacunación completa para COVID-19 en Perú. Lima, Perú: IETSI - EsSalud; 2021.

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

1. INTRODUCCION

Al 13 de septiembre de 2021, se han administrado más de 5,534 millones de dosis de vacuna contra COVID-19 a nivel mundial (World Health Organization 2021e). En el Perú, desde que inició la vacunación (segunda semana de febrero de este año) hasta la fecha, hay más de 21 millones de dosis aplicadas y casi 9 millones de personas con vacunación completa¹ (Presidencia del Consejo de Ministros 2021b).

Recientemente, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) autorizó el uso de una tercera dosis de vacuna contra COVID-19 en algunos grupos de individuos inmunodeprimidos. Específicamente, receptores de trasplantes de órganos sólidos o aquellos a quienes se les diagnostica alguna condición que se considera que tiene un nivel equivalente de inmunodepresión (US Food and Drug Administration 2021). Sin embargo, es importante precisar que esta aprobación es específica para las vacunas de tipo ARN mensajero (ARNm), Pfizer-BioNTech y Moderna. Además, hace referencia a una dosis adicional y no a una de refuerzo.

Los términos “tercera dosis”, “dosis de refuerzo” (“*booster*”) y “dosis adicional” no son intercambiables. El primero hace únicamente referencia al número de dosis que la persona viene recibiendo, pudiendo ser de refuerzo o adicional. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) definen a la dosis de refuerzo como aquella que es administrada cuando es probable que la respuesta inmunitaria inicial suficiente, después de la vacunación primaria, haya disminuido con el tiempo (Centers for Disease Control and Prevention 2021a). Por su parte, la dosis adicional es definida como aquella que es administrada cuando es probable que la respuesta inmunitaria, después de la vacunación primaria, sea insuficiente; por ejemplo, en personas con grado de inmunosupresión moderado a grave) (Centers for Disease Control and Prevention 2021a).

El IETSI, a través del Reporte Breve N°04-2021 (IETSI - EsSalud 2021), realizó una búsqueda de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la vacunación de refuerzo con una o dos dosis de la vacuna BNT162b2, en personas con inmunización completa con la vacuna BBIBP-CorV. En dicho reporte se concluyó que, al 28 de junio de 2021, no se disponía de evidencia que respalde esta dosis de refuerzo. Sin embargo, en los últimos dos meses se ha publicado nueva evidencia científica, sumado al hecho de que en el Perú, además de la BBIBP-CorV (Sinopharm), se vienen aplicando las vacunas BNT162b2 (Pfizer) y ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca), desde marzo y abril, respectivamente (Presidencia del Consejo de Ministros 2021b; 2021a).

Por lo mencionado anteriormente, el presente reporte pretende actualizar y extender la evidencia revisada en el reporte anteriormente mencionado. De esta manera, se expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la dosis de refuerzo con la vacuna BNT162b2,

¹ Se consideraron como “vacunación completa” a aquellas personas que hayan recibido ambas dosis de la vacuna contra COVID-19 (Pfizer, AstraZeneca o Sinopharm), según la plataforma de Datos Abiertos del Gobierno.

REPORTE BREVE N° 07-2021
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

en población que haya recibido el esquema de inmunización completa con la vacuna BBIBP-CorV, BNT162b2 o ChAdOx1 nCoV-19. Para guiar esta evaluación, se formuló la siguiente pregunta PICO:

TABLA 1. Pregunta PICO elaborada por el equipo evaluador del IETSI.

Población	Personas con esquema de vacunación completa contra COVID-19 en Perú*
Intervención	Dosis de refuerzo** con la vacuna BNT162b2†
Comparador	Sin dosis de refuerzo
Outcome (Desenlace)	Eficacia: • Mortalidad • Hospitalizaciones • Ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) • Necesidad de ventilación mecánica • Casos confirmados†† sintomáticos de COVID-19 (cualquier severidad‡) • Casos confirmados†† asintomáticos de COVID-19 Seguridad: • Eventos adversos

*Incluye la vacunación con dos dosis de BBIBP-CorV, BNT162b2 o ChAdOx1 nCoV-19.

**Dosis de vacuna administrada cuando es probable que la respuesta inmunitaria inicial suficiente, después de la vacunación primaria, haya disminuido con el tiempo (Centers for Disease Control and Prevention 2021a).

†Vacuna de tipo ARN mensajero (ARNm) contra COVID-19, desarrollada por BioNTech en colaboración con Pfizer.

††Con resultado de reacción en cadena de la polimerasa con retrotranscripción (RT-PCR) positivo para SARS-CoV-2.

‡Según definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (World Health Organization 2021a). **Casos leves:** pacientes sintomáticos que cumplen la definición de caso de COVID-19 sin evidencia de neumonía viral o hipoxia. **Casos moderados:** pacientes con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida), pero sin signos de neumonía grave, incluyendo una saturación de oxígeno (SpO2) ≥90% en aire ambiente. **Casos severos:** pacientes con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, respiración rápida) más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria >30 respiraciones/min, dificultad respiratoria severa o SpO2 <90% en aire ambiente. **Casos críticos:** pacientes con criterios para síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), sepsis, shock séptico u otras afecciones que normalmente requerirían la provisión de terapias de soporte vital, como ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o terapia vasopresora.



EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

2. METODOLOGÍA

Para responder a la pregunta PICO, se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia publicada hasta el 27 de agosto del 2021 en las bases de datos de PubMed, Cochrane Library y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), así como en los repositorios de preimpresiones MedRxiv, BioRxiv, Research Square y SSRN. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos pueden visualizarse en las tablas 1-6 del material suplementario.

La búsqueda sistemática fue complementada con una búsqueda manual en la lista de referencias bibliográficas de los estudios incluidos en la evaluación a texto completo. Además, se realizó una búsqueda de literatura gris en el motor de búsqueda Google, a fin de poder identificar otras publicaciones de relevancia que no hayan sido publicadas en las bases de datos anteriormente mencionadas o que pudiesen haber sido omitidas por la estrategia de búsqueda. Asimismo, se realizó una búsqueda dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), incluyendo el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *Guidelines International Network* (GIN), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG), la *Haute Autorité de santé* (HAS), la *Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali* (AGENAS), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). También se revisó la base de datos de la *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) y la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

Otras fuentes de información incluyeron las páginas web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de Salud, los CDC de Estados Unidos, el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés), la FDA, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), el Ministerio de Salud del Perú y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Por último, se realizó una búsqueda de estudios clínicos en curso o aún no publicados en *ClinicalTrials.gov*, el *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP) y el Registro Nacional de Proyectos de Investigación en Salud (PRISA) del Instituto Nacional de Salud (INS) del Perú,

Para el presente reporte solo se incluyeron documentos en español o inglés. La búsqueda se enfocó inicialmente en la identificación de GPC, ETS y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III. En el caso de las GPC, se buscó seleccionar a aquellas cuyo proceso de desarrollo fue sistemático y estaba descrito, que realizaron una búsqueda y revisión de evidencia científica, que incluyeron algún sistema de gradación

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

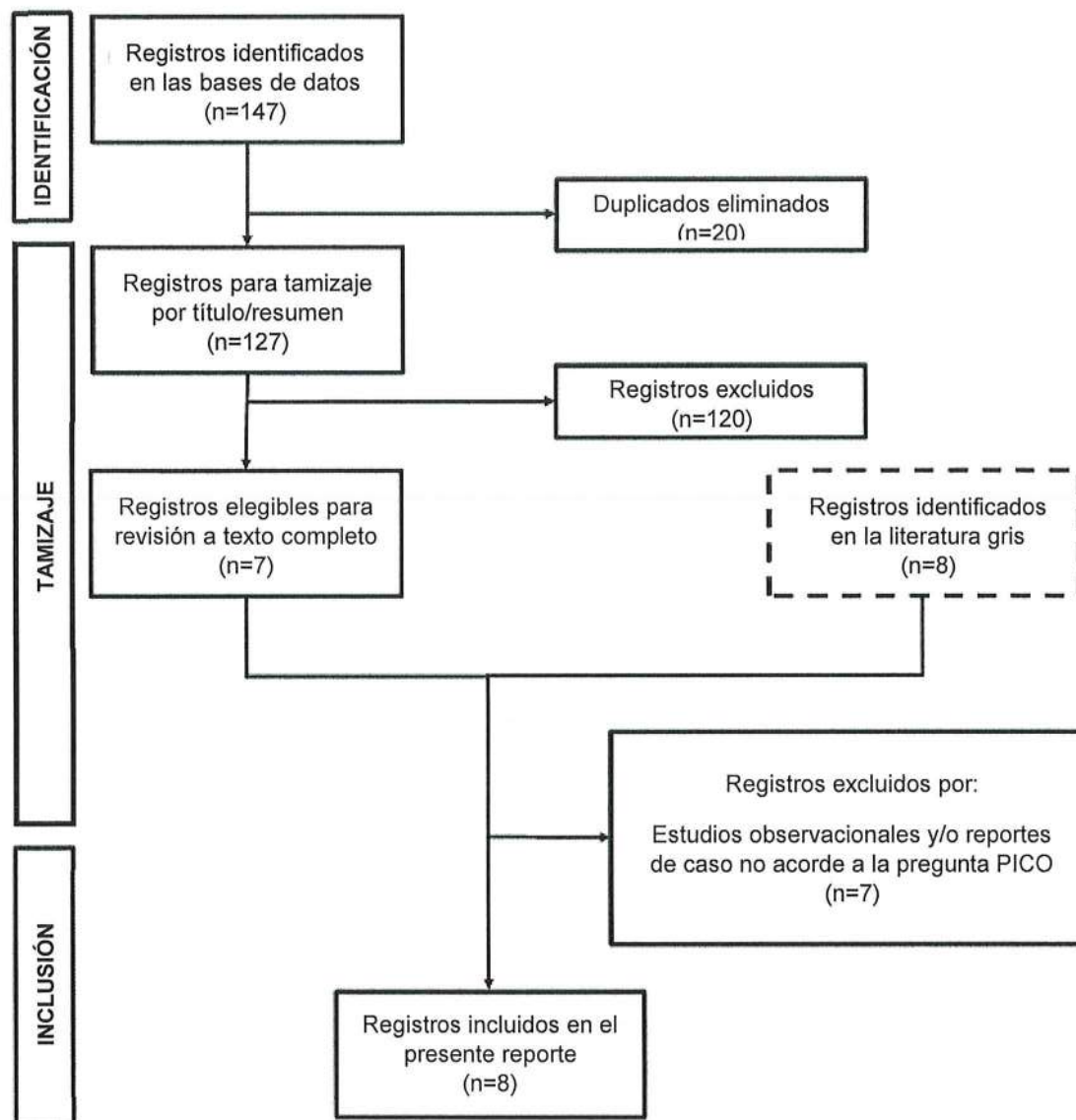
para la fuerza de recomendación y el nivel de evidencia, y que presentaran recomendaciones para la población específica de la pregunta PICO del presente reporte breve. De no encontrarse, se procedió con la selección de documentos de recomendación basados en la evidencia. Para su inclusión, debían al menos mencionar que hicieron una búsqueda y revisión de la evidencia científica y tener conclusiones o recomendaciones enfocadas en nuestra población de interés. En el caso de las ETS, se buscó incluir a aquellas que correspondían con la población e intervención de la pregunta PICO, cuyo proceso de desarrollo fue sistemático y estaba descrito, que realizaron una búsqueda y revisión de evidencia científica, y que hayan finalizado con una recomendación o toma de decisión; o al menos que contenían un análisis crítico de la evidencia incluida. Por último, respecto a los estudios primarios, de no encontrarse ECA fase III publicados, se planteó la inclusión de estudios observacionales, reportes o series de caso y reportes de farmacovigilancia que hayan evaluado la pregunta PICO de interés. También se incluyeron ECA fase III en curso y/o no publicados bajo la misma consideración.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en tres fases (Figura 1). La primera fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://www.rayyan.ai/>). Todas las discrepancias se resolvieron por consenso. Esta primera fase permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados, con la intención de incluir a aquellos que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Esta fase también incluyó el tamizaje de los registros identificados en la literatura gris. Por último, la tercera fase consistió en la selección final de los documentos incluidos en el presente reporte.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

3. RESULTADOS

Se incluyeron en el presente reporte un total de ocho documentos (Figura 1).



A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

A continuación, se menciona la evidencia identificada según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica

No se identificaron GPC que abordaran la pregunta PICO de interés.

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

Documentos de recomendación basados en la evidenciaPublicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- 
- 
- European Centre for Disease Prevention and Control. "Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses" (European Centre for Disease Prevention and Control 2021a).
 - World Health Organization. "Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses" (World Health Organization 2021b).
 - Belgian Health Care Knowledge Centre. "Rapid review of the evidence on a COVID-19 booster dose after a primary vaccination schedule" (Belgian Health Care Knowledge Centre 2021).
 - Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI). "Recomendación del CAVEI sobre la introducción de una dosis de refuerzo al plan de vacunación COVID-19" (Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización 2021).

Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se identificaron ETS que abordaran la pregunta PICO de interés.

Ensayos clínicos aleatorizados fase III publicados

No se identificaron ECA fase III publicados que abordaran la pregunta PICO de interés.

Estudios observacionalesPublicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- 
- Bar-On YM et al, 2021. "BNT162b2 vaccine booster dose protection: A nationwide study from Israel" (Bar-On et al. 2021).

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia

Los siguientes estudios fueron excluidos debido a que no respondían a la pregunta PICO: No evaluaron los desenlaces de interés y/o la intervención fue una dosis adicional y no una dosis de refuerzo. Como se mencionó anteriormente, la dosis adicional es aquella que se administra a personas con una respuesta inmunitaria insuficiente después de la vacunación primaria, por ejemplo, pacientes con grado de inmunosupresión moderado a grave (Centers for Disease Control and Prevention 2021a).

- Albach FN et al, 2021. "Successful BNT162b2 booster vaccinations in a patient with rheumatoid arthritis and initially negative antibody response" (Albach, Burmester, y Biesen 2021).
- Chavarrot N et al, 2021. "Weak antibody response to three doses of mRNA vaccine in kidney transplant recipients treated with belatacept" (Chavarrot et al. 2021).
- Re D et al, 2021. "Humoral and cellular responses after a third dose of BNT162b2 vaccine in patients with lymphoid malignancies" (Re et al. 2021).

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

- Del Bello A et al, 2021. "Efficiency of a boost with a third dose of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA-based vaccines in solid organ transplant recipients" (Del Bello et al. 2021).
- Kamar N et al, 2021. "Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients" (Kamar et al. 2021).
- Longlune N et al, 2021. "High immunogenicity of a messenger RNA based vaccine against SARS-CoV-2 in chronic dialysis patients" (Longlune et al. 2021).
- Stumpf J et al, 2021. "Cellular And Humoral Immune Responses after Three Doses of BNT162b2 mRNA SARS-Cov-2 Vaccine in Kidney Transplant" (Stumpf et al. 2021).

Reportes de farmacovigilancia

No se identificaron reportes de vigilancia relevantes para el presente reporte.

Ensayos clínicos fase III en curso o aún no publicados**Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia**

- Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals (NCT04368728)
- Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Booster Dose of BNT162b2 Against COVID-19 in Participants ≥16 Years of Age (NCT04955626)
- A Phase 3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Multiple Production Lots and Dose Levels of BNT162b2 RNA-Based COVID-19 Vaccines Against COVID-19 in Healthy Participants (NCT04713553)

**B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA BÚSQUEDA****i) Documentos de recomendación basados en la evidencia**

European Centre for Disease Prevention and Control. "Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses" (European Centre for Disease Prevention and Control 2021a).

Se trata de las recomendaciones provisionales de salud pública para el suministro de vacunación de refuerzo contra COVID-19, elaborado por el ECDC. El reporte técnico fue publicado el 01 de septiembre de 2021.

La evaluación de la evidencia sobre la efectividad de las vacunas para SARS-CoV-2 se basó en la revisión sistemática "viva" (*"living systematic review"*) de la Universidad de John Hopkins y la OMS (International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health y World Health Organization 2021), la síntesis de evidencia viva (*"living evidence synthesis"*) de la Red de Evidencia COVID-END del Foro de Salud de la Universidad McMaster (McMaster University Health Forum COVID-END Evidence Network 2021), y un reporte técnico previo de la ECDC sobre vacunación parcial y completa (European Centre for Disease Prevention and Control 2021b).



REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

De acuerdo con la evidencia revisada, la ECDC concluye que existe un buen nivel de efectividad de las diferentes vacunas autorizadas en la Unión Europea², y que estas ofrecen una protección fuerte para enfermedad sintomática, enfermedad severa, hospitalización y muerte, después de un esquema de inmunización completo, en la población en general. Esta conclusión se mantiene incluso para las variantes de preocupación³ (VOC, por sus siglas en inglés).

El ECDC sostiene que la evaluación de una posible dosis de refuerzo para la COVID-19, desde la perspectiva de salud pública, debería tener como principal objetivo la prevención de casos severos. Sugieren también que este sea el desenlace primario de los estudios que evalúen la necesidad de dosis adicionales en grupos específicos.

Finalmente, según la evidencia disponible, el ECDC considera que no existe una necesidad urgente de la administración de dosis de refuerzo en la población en general. Sin embargo, sí refieren que la opción de administrar dosis adicionales en individuos que puedan experimentar una respuesta limitada a la vacunación primaria (i.e. pacientes inmunosuprimidos) debería ser considerada. En este sentido, esta opción debe verse como parte de un esquema de vacunación primaria para estos grupos específicos y no como un refuerzo para aquellos que sí desarrollaron una respuesta inmune adecuada. En el caso de adultos de edad avanzada que además cumplan los criterios de fragilidad y vivan en casas de reposo o asilos, podría considerarse la posibilidad de suministrar, como precaución, una dosis adicional.

World Health Organization. “Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses” (World Health Organization 2021b).

Se trata de las recomendaciones provisionales de la OMS sobre el uso de dosis de refuerzo de las vacunas para COVID-19, a través del Grupo de Expertos de Asesoramiento Estratégico sobre Inmunización (SAGE, por sus siglas en inglés) y su Grupo de Trabajo de Vacunas COVID-19. Las recomendaciones están actualizadas al 10 de agosto de 2021 y se extienden a todas las vacunas incluidas en el listado de uso en emergencias⁴. El documento no precisa la evidencia usada para la emisión de sus recomendaciones. Sin embargo, refieren que adicional a la literatura revisada, se han contactado con los fabricantes de vacunas, la comunidad científica y los Estados miembros para la obtención de datos más completos y recientes sobre el tema.

Las conclusiones del documento derivan de la evaluación de tres factores. Primero, la disminución de la inmunidad (“waning immunity”). La OMS sostiene que, hasta la fecha, no se ha establecido un correlato inmunitario de protección (ni de su duración), el cual se define como un marcador inmunitario específico que se asocie a la protección contra

² Incluyen dos de las vacunas consideradas en la PICO del presente reporte: Pfizer y AstraZeneca

³ Incluyen la B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) y B.1.617.2 (Delta) (World Health Organization 2021d).

⁴ El listado incluye a las tres vacunas consideradas en la PICO del presente reporte.

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

la infección (Plotkin 2008). Si bien algunos estudios sugieren una posible relación entre la eficacia de las vacunas contra la enfermedad sintomática y la inducción de títulos medios de anticuerpos neutralizantes, no está claro si la disminución de los títulos a lo largo del tiempo es indicativa de la disminución de la eficacia de la vacuna. Asimismo, si bien puede haber una pérdida de protección contra las infecciones por SARS-CoV-2, la OMS sostiene que es probable que la protección contra la enfermedad severa se mantenga en niveles considerables debido a la inmunidad celular.



Segundo, la efectividad de las vacunas. La OMS sostiene que la evidencia actualmente disponible es insuficiente para definir si existe una disminución significativa de la efectividad de las vacunas para cualquier forma de severidad de COVID-19 después de los 6 meses de la vacunación. Si bien se ha notificado cierta reducción de la eficacia de las vacunas para algunas VOC⁵, estudios recientes sugieren que el riesgo de infección después de la vacunación primaria se da principalmente en individuos inmunodeprimidos. Además, refieren que, si bien las infecciones en personas vacunadas son aún esperables, la mayoría son menos graves que las observadas en personas no vacunadas.



Tercero, suministro global de vacunas y equidad global y nacional. La OMS sostiene que, el priorizar las dosis de refuerzo por encima de una mayor rapidez y amplitud en la cobertura de la vacunación inicial (primaria), puede representar un riesgo importante para la mitigación global de la pandemia. Además, refiere que las decisiones políticas para agregar una dosis de refuerzo en los programas nacionales de vacunación deben ser tomadas en base a una evidencia sólida y considerando la disponibilidad mundial de vacunas.



Con sustento en la evaluación de los tres factores mencionados anteriormente, la OMS considera que la evidencia actual sigue siendo limitada y no concluyente para recomendar la administración de dosis de refuerzo a la población en general.

Belgian Health Care Knowledge Centre. “Rapid review of the evidence on a COVID-19 booster dose after a primary vaccination schedule” (Belgian Health Care Knowledge Centre 2021).

Se trata de una revisión rápida de la evidencia sobre dosis de refuerzo para COVID-19 realizada por el Grupo de Trabajo para Vacunación, constituido por diferentes instituciones de salud y centros de investigación de Bélgica. La fecha del reporte fue el 17 de agosto, 2021.

La búsqueda de evidencia para este documento se realizó en la base de datos PubMed y en el repositorio de preimpresiones *medRxiv*, aunque también se incluyeron algunos artículos identificados por parte de los expertos. Se presentan las diferentes estrategias

⁵ Incluyen la B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) y B.1.617.2 (Delta) (World Health Organization 2021d).

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

de búsqueda y proceso de selección de estudios para cada uno de los siguientes tópicos: infecciones después de la vacunación (*“breakthrough infections”*), efectividad y respuesta inmune después de dos dosis de vacuna, seguridad de esquemas de vacunación heteróloga para COVID-19, y efectividad y seguridad después de tres dosis de vacuna para COVID-19.

Los autores incluyeron un total de siete estudios como parte de la evidencia para respuesta inmune⁶ y seguridad de la dosis de refuerzo. Seis de ellos incluyeron a participantes que habían recibido su esquema de vacunación primaria con la vacuna BNT162b2 y tenían algún grado de inmunosupresión, lo que implica que la intervención fue una dosis adicional y no una de refuerzo (incluso uno de ellos consideró como tercera dosis la vacuna mRNA-1273 de Moderna). El último estudio, que se realizó en adultos sanos y evaluó una dosis de refuerzo, no se realizó en la población considerada en el presente reporte pues la vacuna evaluada fue CoronaVac (tanto en el esquema primario como para la dosis de refuerzo), la cual no es parte del esquema de inmunización para COVID-19 en Perú.

El Grupo de Trabajo, de acuerdo con la evidencia revisada, consideró como aceptable la administración selectiva de una dosis adicional de tipo ARN-m en personas inmunodeprimidas, con inmunodeficiencias congénitas, en hemodiálisis crónica, con VIH, con hemopatías malignas u otros cánceres (que hayan estado en tratamiento durante el último año), que hayan recibido un trasplante de órganos o células madre y en aquellos con enfermedades inflamatorias y tratados con inmunosupresores. Para las personas de edad avanzada consideran que, si bien la respuesta inmune puede ser más débil, aún no hay estudios publicados sobre la administración de una dosis adicional o de refuerzo. Sin embargo, mencionan que las personas de edad avanzada que además vivan en centros de vida asistida o asilos y se hayan vacunado antes que sus contrapartes que viven en la comunidad podrían recibir una dosis adicional (<6 meses después de la vacunación primaria) o una dosis de refuerzo (>6 meses). El Grupo de Trabajo considera que se debe esperar evidencia adicional para considerar una extensión gradual de la dosis de refuerzo a otros grupos de riesgo.

**Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI).
“Recomendación del CAVEI sobre la introducción de una dosis de refuerzo al plan de vacunación COVID-19” (Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización 2021).**

Se trata de las recomendaciones por parte del CAVEI sobre el uso de una dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 en población chilena. La fecha fue el 29 de julio de 2021.

Los miembros del CAVEI refieren que realizaron una revisión de la información disponible a la fecha, respecto a la situación epidemiológica de COVID-19, la protección otorgada y la seguridad de la vacunación COVID-19 en Chile, la evidencia sobre dosis

⁶ Los autores usaron resultados de inmunidad debido a que no encontraron evidencia de efectividad al momento de la búsqueda.

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

de refuerzo de esquemas de vacunación COVID-19 y la situación de abastecimiento de vacunas COVID-19. Sin embargo, no se describe en el documento cómo fue que se hizo el proceso de selección de evidencia.



Los documentos incluidos como parte de la evidencia de una dosis de refuerzo para COVID-19 incluyeron un estudio que evaluó la tercera dosis de BNT162b2 en receptores de trasplante de órganos con esquema de inmunización primaria con la misma vacuna, una preimpresión de un ensayo clínico fase II sobre inmunogenicidad y seguridad de una tercera dosis de CoronaVac después de una vacunación primaria con la misma vacuna, una preimpresión sobre tolerabilidad e inmunogenicidad de una tercera dosis de ChAdOx1 nCoV-19 después de una vacunación primaria con la misma vacuna, una nota de prensa sobre dosis de refuerzo de CanSino, un comunicado de Pfizer-BioNTech del 8 de julio 2021 y un comunicado conjunto de los CDC y la FDA sobre la necesidad de dosis de refuerzo en Estados Unidos. Consideraron también información sobre algunos estudios en curso, como el COV-Boost de Reino Unido y un ensayo clínico fase I/II del de los Institutos de Salud de Estados Unidos (NIAID, por sus siglas en inglés).



Los miembros del CAVEI, de acuerdo con la evidencia revisada, recomendaron introducir una dosis de refuerzo con una vacuna de tipo ARN-m en la campaña de vacunación contra COVID-19 en Chile. Los autores resaltan que, si bien la evidencia sobre dosis de refuerzo es escasa, uno de los aspectos que motiva esta recomendación es la aparente tendencia a la disminución de la efectividad de la vacuna CoronaVac en el país⁷. Respecto a la priorización, recomiendan que la aplicación de dosis de refuerzo inicie con aquellos con mayor riesgo de infección severa o muerte, y con mayor tiempo desde el primer esquema de vacunación primario completo, incluyendo a los pacientes con algún grado de inmunosupresión, trabajadores de salud, personas de edad avanzada en residencias de larga estadía, personas en privación de libertad, personas con comorbilidades e individuos que cumplen labores importantes relacionadas al funcionamiento del país. Adicionalmente, refieren que el refuerzo debe estar principalmente dirigido a personas cuyo esquema primario haya sido con una vacuna distinta al tipo ARN-m.



ii) Estudios observacionales

Bar-On YM et al, 2021. "BNT162b2 vaccine booster dose protection: A nationwide study from Israel" (Bar-On et al. 2021).

El objetivo de este estudio de tipo cohorte dinámica fue evaluar la efectividad de una dosis de refuerzo con la vacuna BNT162b2 para la prevención de infección confirmada y casos severos de COVID-19. La población de estudio estuvo conformada por adultos de 60 años a más con esquema completo de inmunización para COVID-19 (i.e. haber recibido las dos dosis de la vacuna) hace al menos cinco meses (antes del 01 de marzo

⁷ Si bien el programa de inmunización contra COVID-19 en Chile incluye también las vacunas de Pfizer y AstraZeneca, al 15 de julio, más del 70% de la población estaba vacunada con CoronaVac.

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

de 2021). No se consideró a las personas que carecían de información sobre su sexo, que estaban en el extranjero en agosto de 2021, que habían sido infectados con COVID-19 antes del 30 de julio de 2021, que recibieron una dosis de refuerzo antes del 30 de julio de 2021, o se vacunaron completamente antes del 16 de enero.

Todos los datos fueron extraídos de la base de datos del Ministerio de Salud de Israel, incluyendo las fechas de vacunación (primera, segunda y tercera dosis), las pruebas RT-PCR (fechas y resultados), la fecha de hospitalización por COVID-19, el estado clínico (leve, severo), y variables sociodemográficas como la edad, sexo y grupo demográfico (judío general, árabe, judío ultraortodoxo). La infección confirmada se definió como un resultado de RT-PCR positivo, y la enfermedad severa, como una frecuencia respiratoria en reposo >30 respiraciones/min, o SpO_2 en aire ambiente $<94\%$, o relación entre PaO_2 y $FiO_2 <300$.

El período de estudio inició el 30 de julio de 2021 (día en el que se inició la campaña de vacunación con dosis de refuerzo en Israel) y culminó el 22 de agosto. Los resultados de interés se evaluaron en dos cohortes. La primera cohorte estuvo conformada por personas que recibieron dos dosis de vacuna y la dosis de refuerzo ("cohorte de refuerzo"). La segunda estuvo conformada por personas que solo recibieron dos dosis de vacuna ("cohorte sin refuerzo"). Dado que las cohortes eran dinámicas, los individuos que pertenecían inicialmente a la segunda cohorte, la abandonaban al recibir la dosis de refuerzo e ingresaban a la primera cohorte 12 días después; siempre que no tuvieran una infección confirmada en el periodo intermedio. Para cada persona de la "cohorte con refuerzo", los días de riesgo comenzaron al entrar en la cohorte (12 días después de recibir la tercera dosis), y terminaron con la aparición de alguno de los desenlaces de interés o al final del periodo de estudio. En el caso de la "cohorte sin refuerzo", los días de riesgo empezaron al principio del periodo de estudio y terminaron con la aparición de algún desenlace de interés o al final del periodo de estudio.

Para evaluar el cálculo de las razones de incidencia de los desenlaces de interés, los autores construyeron modelos de regresión de Poisson, ajustando por edad, sexo, grupo demográfico y fecha de la dosis de la segunda vacuna. Para estimar el efecto de la dosis de refuerzo, los autores calcularon la reducción del riesgo relativo (RRR) dividiendo la unidad entre el exponente del coeficiente de regresión asociado a la cohorte de tratamiento. Adicionalmente, los autores realizaron diferentes análisis de sensibilidad usando técnicas de emparejamiento por diferentes variables para disminuir la confusión, y modelando los datos en función del tiempo desde la dosis de refuerzo.

Resultados

Se incluyeron en el análisis un total de 1,144,690 adultos de 60 años a más. En la "cohorte sin refuerzo" hubo 4,018,929 personas-días en riesgo con 3,473 infecciones confirmadas y 330 casos severos de COVID-19, y 3,351,598 personas-días en la "cohorte con refuerzo" con 313 infecciones confirmadas y 32 casos severos. La "cohorte con refuerzo" tuvo una mayor proporción de varones (50% vs 43%), judíos en general

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

(93% vs 82%), personas mayores (60% vs 47% de 70 años a más) y personas que fueron vacunadas antes (79% vs 40% vacunados en la última quincena de enero).

Infección confirmada

El principal resultado fue un RRR 11.4 (IC 95%: 10 - 12.9) para infección confirmada (a favor de la dosis de refuerzo). El primer análisis de sensibilidad, que ajustó por características individuales siguiendo la misma metodología de Dagan et al (Dagan et al. 2021), dio como resultado un RRR de 13.4 (IC 95%: 8.2 - 21.4). El segundo análisis de sensibilidad, que emparejó por días, reportó un RRR de 9.6 (IC 95%: 8.1 - 11.4). Un análisis adicional, que comparó el riesgo de infección durante los 12 a más días después de la dosis de refuerzo y 4-6 días después de la dosis de refuerzo, encontró un RRR de 4.7 (IC 95%: 4 - 5.4).

Los autores también presentaron una gráfica con los resultados de la regresión de Poisson inicial, considerando el número de días después de la dosis de refuerzo como covariable adicional. Según la gráfica, existió una aparente protección inicial que fue disminuyendo en el transcurso de la primera semana hasta que, a partir del séptimo día, comenzó a incrementar. Sin embargo, solo se grafican los datos obtenidos hasta el día 16 después de la vacunación de refuerzo debido a los amplios intervalos de confianza.

Severidad

Para las personas con 12 a más días entre la vacunación de refuerzo y la enfermedad severa, se reportó un RRR de 15.5 (IC 95%: 10.5 - 22.8). Un análisis de sensibilidad subsiguiente, que emparejó por días, evidenció un RRR de 9.5 (IC 95%: 5 - 19.6) también a favor de la dosis de refuerzo.

Seguridad

El estudio no evaluó eventos adversos.

Análisis

Las diferencias existentes entre las características basales de los sujetos de cada cohorte sugieren la presencia de confusión residual. Si bien los autores controlaron por algunas variables en sus modelos de regresión e hicieron análisis de sensibilidad que incluyeron emparejamiento por estas variables, esto no garantiza la eliminación del efecto confusor. Primero, porque algunas de las variables, como grupo demográfico y momento en el cual se vacunaron, no solo han demostrado ser confusores fuertes en la misma población de estudio, sino también estar relacionadas entre sí (Goldberg et al. 2021). Segundo, el emparejamiento por variables para disminuir la confusión puede resultar útil cuando se cuenta con un listado considerable de variables que puedan funcionar como potenciales confusoras; sin embargo, cuando la cantidad de variables es limitada como lo fue en el estudio (independientemente de la causa), los resultados finales del análisis, con o sin emparejamiento, pueden incluso no diferir sustancialmente (Faresjö y Faresjö 2010). Tercero, los autores tampoco presentan información sobre cómo se hizo la evaluación del balance de covariables ni cuál fue el resultado después

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

del emparejamiento. Por otra parte, la presencia de sesgo oculto por confusión no medida, que no puede ser controlado por ninguna de las técnicas anteriormente mencionadas, es también muy probable. Algunas de estas variables no incluidas en el análisis incluyen la búsqueda de atención médica, conductas de prevención, comorbilidades, entre otros.

Otro sesgo probable es el de comportamiento (*"behavioral bias"*), el cual puede incluir una menor realización de pruebas diagnósticas (RT-PCR) y mayores conductas de prevención en las personas que recibieron la dosis de refuerzo, al menos en los primeros días posteriores a la dosis. A esto se le suma las diferencias mencionadas en el párrafo anterior y el hecho de que, según hallazgos de los autores, en el primer día ya había una reducción de 5-7 veces el riesgo de tener infección. Todos estos escenarios incrementan considerablemente la posibilidad de sesgo de selección.

Los autores realizan un análisis secundario en el cual comparan la tasa de infección en los días 4-6 y 12 a más, únicamente en la cohorte que recibió la dosis de refuerzo. En este análisis, que además permite controlar mejor el sesgo de selección y tendría mayor aplicabilidad, se evidenció que la reducción del riesgo relativo fue de 4.7 veces (IC 95%: 4 - 5.4), mucho menor al resultado inicialmente reportado de 11.4 veces (IC 95%: 10 - 12.9). Este escenario motiva el planteamiento de las siguientes observaciones. Primero, si este análisis de sensibilidad controla mejor el sesgo de selección (que es una limitación importante de los análisis primarios), llama la atención por qué no se realiza este mismo análisis para el desenlace de severidad, que es un desenlace de mayor relevancia. Segundo, los autores no detallan por qué escogen los días 4-6 y no, por ejemplo, los días 1-6. Esto es importante porque los días 4-6 resultan ser los de menor reducción relativa de riesgo, lo que estaría inflando el efecto de la dosis de refuerzo cuando se compara con los días 12 a más.

El estudio también está sujeto a sesgo de persona-tiempo inmortal (*"immortal person-time bias"*), más aún por el diseño que usaron (cohorte dinámica). Esto es particularmente importante porque implica que algunos sujetos contribuyan con días en riesgo (*"days at risk"*) durante los cuales les habría sido imposible experimentar el evento de interés (Suissa 2008; Schmidt y Lash 2015). Independientemente de que los autores mencionan que las personas en los días 0 a 12 después de la dosis de refuerzo no contribuyeron en los días en riesgo, el sesgo puede estar igual presente puesto que las personas no solo son "inmortales" en el período señalado. También son "inmortales" antes de la dosis de refuerzo si se trata de una persona que eventualmente recibió esta dosis, porque si se hubiera infectado, hospitalizado o muerto, no habría recibido el refuerzo. Entonces, en términos de análisis de datos, cuando este tiempo de persona-tiempo inmortal es incluido en el denominador para el cálculo de razón de incidencias del desenlace de interés, el resultado terminaría favoreciendo sustancialmente al grupo que recibió la dosis de refuerzo.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

Finalmente, la definición usada para severidad difiere de la considerada en el presente reporte breve. La diferencia subyace, principalmente, en que el criterio usado por los autores no incluye la presencia de signos clínicos de neumonía como criterio necesario (como es sugerido por la OMS) (World Health Organization 2021a). Esto no solo limita la validez externa de los resultados, sino también podría estar sobreestimando el verdadero efecto de la dosis de refuerzo para un verdadero estado de severidad. Cabe resaltar que una adecuada definición de severidad es importante para poder tener una mejor proyección sobre otros desenlaces de interés como hospitalización (Centers for Disease Control and Prevention 2021b), ingreso a UCI (Llitjos et al. 2021) y riesgo de muerte (Zhou et al. 2020).

iii) Ensayos clínicos fase III en curso o aún no publicados**Study to Describe the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against COVID-19 in Healthy Individuals (NCT04368728)**

Es un estudio de fase 1/2/3, aleatorizado, controlado con placebo, triple ciego, con sedes en Argentina, Brazil, Alemania, Sudáfrica, Turquía y Estados Unidos, con una proyección estimada de 43,998 participantes sanos a enrolar. Específicamente para la fase 3, se evaluará la eficacia y seguridad de la dosis de refuerzo en población de 18 a 55 años. Para ello, un subconjunto de participantes de esta fase recibirá una tercera dosis de 30 µg de BNT162b2 o 30 µg de BNT162b2SA, y otro subconjunto de participantes recibirá una tercera dosis más baja (5 o 10 µg) de BNT162b2. Los desenlaces primarios incluyen el reporte de eventos adversos (serios y no serios) y la no inferioridad de los títulos de anticuerpos neutralizantes después de una tercera dosis de BNT162b2 a 30 µg en comparación con después de 2 dosis de BNT162b2, en los mismos individuos. Fecha aproximada de término del estudio: mayo del 2023.

Study to Evaluate the Safety and Efficacy of a Booster Dose of BNT162b2 Against COVID-19 in Participants ≥16 Years of Age (NCT04955626)

ECA fase III triple ciego actualmente en curso. Tiene proyectado el enrolamiento de 10,000 participantes sanos de 16 años a más de Estados Unidos, Brasil y Sudáfrica. El estudio evaluará la seguridad, tolerabilidad y eficacia de una dosis de refuerzo (30 µg) de BNT162b2, administrada a participantes que hayan recibido previamente 2 dosis de BNT162b2 al menos 6 meses antes de la aleatorización. La duración del estudio para cada participante será de aproximadamente 12 meses. Los desenlaces primarios incluyen la incidencia de casos confirmados de COVID-19 (con y sin infección previa por SARS-CoV-2) y los eventos adversos (serios y no serios). Fecha aproximada de término del estudio: septiembre del 2022.

A Phase 3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Multiple Production Lots and Dose Levels of BNT162b2 RNA-Based COVID-19 Vaccines Against COVID-19 in Healthy Participants (NCT04713553)

ECA fase III triple ciego, registrado como completado y realizado en 1,530 participantes sanos de 18 a 50 años. Se evaluará la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

dosis de refuerzo con dos vacunas ARN-m (BNT162b2 y BNT162b2.B.1.351) en dosis de 30 µg. Los desenlaces primarios incluyen la media geométrica de los títulos de anticuerpos neutralizantes y los eventos adversos (serios y no serios). Según la página de *clinicaltrials.gov*, el estudio concluyó el 22 de julio del 2021, pero aún no hay resultados publicados.



4. DISCUSIÓN

El presente reporte breve buscó evaluar la mejor evidencia disponible a la fecha (13 de septiembre) sobre la eficacia y seguridad de la dosis de refuerzo con la vacuna BNT162b2, en población que haya recibido el esquema de inmunización completa (dos dosis) con la vacuna BBIBP-CorV, BNT162b2 o ChAdOx1 nCoV-19. A través de una búsqueda sistemática de la literatura, se identificaron cuatro documentos de recomendación (European Centre for Disease Prevention and Control 2021a; World Health Organization 2021b; Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización 2021; Belgian Health Care Knowledge Centre 2021), un estudio observacional realizado en Israel (Bar-On et al. 2021) y tres ensayos clínicos en curso⁸.

Los documentos de recomendación coinciden en que existe aún limitada evidencia respecto al uso de una dosis de refuerzo. Esto va en línea con el hecho de que la mayoría de estudios actualmente disponibles son en población con algún grado de inmunosupresión (Albach, Burmester, y Biesen 2021; Chavarot et al. 2021; Re et al. 2021; Del Bello et al. 2021; Kamar et al. 2021; Longlune et al. 2021; Stumpf et al. 2021), lo cual hace que la recomendación a favor sea para una dosis adicional en este grupo específico, y no así para una dosis de refuerzo en la población en general. Si bien el Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización de Chile recomienda actualmente el uso de una dosis de refuerzo contra COVID-19, uno de sus motivos principales es la aparente disminución de la efectividad de la vacuna CoronaVac, la cual ha sido aplicada a más del 70% de la población del país. Sin embargo, es importante resaltar que la evidencia aún es limitada respecto a la disminución de la inmunidad en personas con esquema de inmunización completa para COVID-19. Además, existen reportes que sugieren que la vacunación primaria, pese a que pueda tener una reducción en su efectividad a lo largo del tiempo, mantiene niveles adecuados para evitar la infección por SARS-CoV-2 y también para casos severos, que es un desenlace de mayor relevancia clínica (Thomas et al. 2021). Este escenario se mantiene incluso en la presencia de variantes de mayor transmisibilidad como la B.1.617.2 (Pouwels et al. 2021; Fowlkes 2021).

Respecto al estudio observacional realizado en Israel (Bar-On et al. 2021), las principales limitaciones metodológicas ya han sido mencionadas en el presente reporte. A esto se le suma que el estudio tuvo un seguimiento promedio limitado (7 días-persona)

⁸ Registros en *clinicaltrials.gov*: NCT04368728, NCT04955626 y NCT04713553

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ



y, aún más importante, el efecto a corto plazo evidenciado no garantiza un beneficio a largo plazo. Por otra parte, el estudio tampoco evaluó eventos adversos. Esto es particularmente importante ya que, si bien las vacunas actualmente disponibles han demostrado ser seguras, no existen estudios clínicos publicados que hayan evaluado la seguridad de una dosis de refuerzo. Dado que algunas vacunas han demostrado tener fuertes respuestas inmunitarias, en el caso de requerirse eventualmente una vacunación de refuerzo, esta podría generar una adecuada respuesta inmunológica con dosis menores a la de la vacunación primaria (Krause et al. 2021). Además, es importante mencionar que una respuesta inmune más fuerte puede relacionarse con reacciones adversas inflamatorias después de la vacunación (Zhuang et al. 2021). Por este motivo, son necesarios ensayos clínicos -varios de ellos se encuentran actualmente en curso- que evalúen de manera adecuada y con un estricto sistema de vigilancia la seguridad de dosis adicionales o de refuerzo.



Otro aspecto para considerar es que los estudios que evalúen la eficacia o efectividad de una dosis de refuerzo deberían priorizar en sus objetivos la severidad de la enfermedad (Krause et al. 2021; European Centre for Disease Prevention and Control 2021a). De esta manera se puede hacer una mejor proyección sobre otros desenlaces como hospitalización, necesidad de UCI y muerte, y así poder tomar una mejor decisión en base a una necesidad real, con implicancias importantes en la salud pública y el uso de recursos humanos y económicos. Sin embargo, como se ha mencionado previamente, la evidencia actualmente disponible no parece sustentar la necesidad de una dosis de refuerzo -al menos por ahora-, puesto que la eficacia de la vacunación primaria sigue siendo alta para la prevención de casos severos.



Finalmente, en un escenario donde aún existen recursos limitados, es necesario contar con evidencia sólida y de buena calidad para poder tomar decisiones de salud pública que además sean tiempo-dependientes (por ejemplo, en etapas iniciales de una eventual futura "ola"). A la fecha, no existe evidencia suficiente que justifique el uso de una dosis de refuerzo en la población en general, independientemente del tipo de vacuna. Sin embargo, es probable que en las próximas semanas continúe surgiendo evidencia que motive la actualización del presente informe, la cual seguramente incluirá las conclusiones a las que se lleguen en las reuniones a realizarse en los próximos días por parte del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados de la FDA y el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los CDC.

5. CONCLUSIONES

Al 13 de septiembre de 2021, no se dispone de evidencia suficiente que permita justificar el uso de una dosis de refuerzo con la vacuna BNT162B2 en población que haya recibido previamente dos dosis de la vacuna BBIBP-CorV, BNT162b2 o ChAdOx1 nCoV-19.

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

La eventual adopción de esta medida deberá estar justificada en evidencia sólida que permita tomar una decisión no solo respecto a la pertinencia de su uso, sino también al momento adecuado para su aplicación.

El equipo evaluador del IETSI se encuentra a la expectativa de nueva evidencia científica sobre el tema que permita brindar una opinión técnica de forma objetiva, en términos de eficacia y seguridad, sobre la necesidad de una dosis de refuerzo en la población.

6. REFERENCIAS

- Albach, Fredrik N., Gerd R. Burmester, y Robert Biesen. 2021. «Successful BNT162b2 Booster Vaccinations in a Patient with Rheumatoid Arthritis and Initially Negative Antibody Response». *Annals of the Rheumatic Diseases* 80 (10): 1361-62. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220834>.
- Bar-On, Yinon M., Yair Goldberg, Micha Mandel, Omri Bodenheimer, Laurence Freedman, Nir Kalkstein, Barak Mizrahi, et al. 2021. «BNT162b2 Vaccine Booster Dose Protection: A Nationwide Study from Israel». <https://doi.org/10.1101/2021.08.27.21262679>.
- Belgian Health Care Knowledge Centre. 2021. «Rapid review of the evidence on a COVID-19 booster dose after a primary vaccination schedule, 17 de agosto, 2021».
- Centers for Disease Control and Prevention. 2021a. «Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States». <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2021b. «Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed Coronavirus Disease (COVID-19)». <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
- Chavarot, Nathalie, Antoine Morel, Marianne Leruez-Ville, Estelle Vilain, Gillian Divard, Carole Burger, Alexandra Serris, et al. 2021. «Weak Antibody Response to Three Doses of mRNA Vaccine in Kidney Transplant Recipients Treated with Belatacept». *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, agosto. <https://doi.org/10.1111/ajt.16814>.
- Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización. 2021. «Recomendación del CAVEI sobre la introducción de una dosis de refuerzo al plan de vacunación COVID-19, 29 de julio 2021».
- Dagan, Noa, Noam Barda, Eldad Kepten, Oren Miron, Shay Perchik, Mark A. Katz, Miguel A. Hernán, Marc Lipsitch, Ben Reis, y Ran D. Balicer. 2021. «BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting». *The New England Journal of Medicine*, febrero, NEJMoA2101765. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2101765>.
- Del Bello, Arnaud, Florence Abravanel, Olivier Marion, Chloé Couat, Laure Esposito, Laurence Lavayssière, Jacques Izopet, y Nassim Kamar. 2021. «Efficiency of a Boost with a Third Dose of Anti-SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccines in Solid Organ Transplant Recipients». *American Journal of Transplantation*:

REPORTE BREVE N° 07-2021
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons, julio. <https://doi.org/10.1111/ajt.16775>.

European Centre for Disease Prevention and Control. 2021a. «Interim public health considerations for the provision of additional COVID-19 vaccine doses, 1 September 2021. ECDC: Stockholm.»

European Centre for Disease Prevention and Control. 2021b. «Partial COVID-19 vaccination, vaccination following SARS-CoV-2 infection and heterologous vaccination schedule: summary of evidence, 22 July 2021».

Faresjö, Tomas, y Åshild Faresjö. 2010. «To Match or Not to Match in Epidemiological Studies—Same Outcome but Less Power». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 7 (1): 325-32. <https://doi.org/10.3390/ijerph7010325>.

Fowlkes, Ashley. 2021. «Effectiveness of COVID-19 Vaccines in Preventing SARS-CoV-2 Infection Among Frontline Workers Before and During B.1.617.2 (Delta) Variant Predominance — Eight U.S. Locations, December 2020–August 2021». *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 70. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e4>.

Goldberg, Yair, Micha Mandel, Yinon M. Bar-On, Omri Bodenheimer, Laurence Freedman, Eric J. Haas, Ron Milo, Sharon Alroy-Preis, Nachman Ash, y Amit Huppert. 2021. «Waning Immunity of the BNT162b2 Vaccine: A Nationwide Study from Israel». <https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262423>.

IETSI - EsSalud. 2021. «Evaluación de la eficacia y seguridad de la vacunación de refuerzo con la vacuna BNT162b2 (comirnaty), en pacientes que recibieron el esquema de vacunación completa con la vacuna BBIBP-CorV (sinopharm)».

International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, y World Health Organization. 2021. «Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review, Updated August 12, 2021».

Kamar, Nassim, Florence Abravanel, Olivier Marion, Chloé Couat, Jacques Izopet, y Arnaud Del Bello. 2021. «Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients». *The New England Journal of Medicine* 385 (7): 661-62. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2108861>.

Krause, Philip R., Thomas R. Fleming, Richard Peto, Ira M. Longini, J. Peter Figueroa, Jonathan A. C. Sterne, Alejandro Cravioto, et al. 2021. «Considerations in Boosting COVID-19 Vaccine Immune Responses». *The Lancet* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02046-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02046-8).

Litjos, Jean-François, Swann Bredin, Jean-Baptiste Lascarrou, Thibaud Soumagne, Mariana Cojocar, Maxime Leclerc, Arnaud Lepetit, et al. 2021. «Increased susceptibility to intensive care unit-acquired pneumonia in severe COVID-19 patients: a multicentre retrospective cohort study». *Annals of Intensive Care* 11 (1): 20. <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00812-w>.

Longlune, Nathalie, Marie Béatrice Nogier, Marcel Miedougé, Charlotte Gabilan, Charles Cartou, Bruno Seigneure, Arnaud Del Bello, et al. 2021. «High Immunogenicity of a Messenger RNA Based Vaccine against SARS-CoV-2 in Chronic Dialysis Patients». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, mayo, gfab193. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab193>.

McMaster University Health Forum COVID-END Evidence Network. 2021. «COVID-19 Living Evidence Synthesis #6 (Version 15: 11 August 2021)».



EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

- Plotkin, Stanley A. 2008. «Vaccines: Correlates of Vaccine-Induced Immunity». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 47 (3): 401-9. <https://doi.org/10.1086/589862>.
- Pouwels, Koen B., Emma Pritchard, Philippa C. Matthews, Nicole Stoesser, David W. Eyre, Karina-Doris Vihta, Thomas House, et al. 2021. «Impact of Delta on Viral Burden and Vaccine Effectiveness against New SARS-CoV-2 Infections in the UK». <https://doi.org/10.1101/2021.08.18.21262237>.
- Presidencia del Consejo de Ministros. 2021a. «Coronavirus: vacunas contra la COVID-19 en el Perú». <https://www.gob.pe/11571-coronavirus-vacunas-contra-la-covid-19-en-el-peru>.
- Presidencia del Consejo de Ministros. 2021b. «Plataforma Nacional de Datos Abiertos». <https://www.datosabiertos.gob.pe/>.
- Re, Daniel, Barbara Seitz-Polski, Michel Carles, Vesna Brglez, Daisy Graça, Sylvia Benzaken, Stéphane Liguori, et al. 2021. «Humoral and cellular responses after a third dose of BNT162b2 vaccine in patients with lymphoid malignancies». <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-727941/v1>.
- Schmidt, S. a. J., y T. L. Lash. 2015. «Immortal Person-Time Bias in the Association between Herpes Zoster and Survival Following Autologous Stem Cell Transplantation». *Bone Marrow Transplantation* 50 (6): 878-79. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.66>.
- Stumpf, Julian, Wulf Tonnus, Alexander Paliege, Ronny Rettig, Anne Steglich, Florian Gembardt, Friederike Kessel, et al. 2021. «Cellular And Humoral Immune Responses after Three Doses of BNT162b2 MRNA SARS-Cov-2 Vaccine in Kidney Transplant». *Transplantation*, julio. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003903>.
- Suissa, Samy. 2008. «Immortal Time Bias in Pharmacoepidemiology». *American Journal of Epidemiology* 167 (4): 492-99. <https://doi.org/10.1093/aje/kwm324>.
- Thomas, Stephen J., Edson D. Moreira, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman, Stephen Lockhart, John L. Perez, et al. 2021. «Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months». *New England Journal of Medicine* 0 (0): null. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345>.
- US Food and Drug Administration. 2021. «FDA News Release: Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals». <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-additional-vaccine-dose-certain-immunocompromised>.
- World Health Organization. 2021a. «COVID-19 clinical management: living guidance, 25 January 2021». <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>.
- World Health Organization. 2021b. «Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses, 10 August 2021».
- World Health Organization. 2021c. «Israel: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard». <https://covid19.who.int/region/euro/country/il>.
- World Health Organization. 2021d. «Tracking SARS-CoV-2 Variants». 2021. <https://www.who.int/emergencies/emergency-health-kits/trauma-emergency-surgery-kit-who-tesk-2019/tracking-SARS-CoV-2-variants>.
- World Health Organization. 2021e. «WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [acceso: 13 de septiembre, 2021]». <https://covid19.who.int/>.
- Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. 2020. «Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-

REPORTE BREVE N° 07-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study». *The Lancet* 395 (10229): 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

Zhuang, Chun-Lan, Zhi-Jie Lin, Zhao-Feng Bi, Ling-Xian Qiu, Fang-Fang Hu, Xiao-Hui Liu, Bi-Zhen Lin, et al. 2021. «Inflammation-related adverse reactions following vaccination potentially indicate a stronger immune response». *Emerging Microbes & Infections* 10 (1): 365-75. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1891002>.



REPORTE BREVE N° 07-2021
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ
ANEXO N° 1: MATERIAL SUPLEMENTARIO
Tabla 1: Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed.

Base de datos	Fecha de búsqueda: 27 de agosto de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(Additional Dose*[tiab] OR Three Dose*[tiab] OR Third Dose*[tiab] OR Boost*[tiab]) AND (Pfizer*[tiab] OR BioNtech[tiab] OR BNT162b*[tiab] OR mRNA Covid[tiab] OR RNA Covid[tiab]) AND (Vaccine[Mesh] OR Vaccination[Mesh] OR Vaccin*[tiab])	108

Tabla 2: Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library.

Base de datos	Fecha de búsqueda: 27 de agosto de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(Additional NEAR/3 Dose*):ti,ab,kw	2178
	#2	(Three NEAR/3 Dose*):ti,ab,kw	10166
	#3	(Third NEAR/3 Dose*):ti,ab,kw	1326
	#4	Boost*:ti,ab,kw	9572
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	22222
	#6	Pfizer*:ti,ab,kw	1561
	#7	BioNtech:ti,ab,kw	33
	#8	BNT162b*:ti,ab,kw	33
	#9	(mRNA NEAR/3 Covid):ti,ab,kw	17
	#10	RNA-Covid:ti,ab,kw	8
	#11	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	1598
	#12	MeSH descriptor: [Vaccines] explode all trees	13366
	#13	MeSH descriptor: [Vaccination] explode all trees	2643
	#14	Vaccin*:ti,ab,kw	27013
	#15	#12 OR #13 OR #14	27047
	#16	#5 AND #11 AND #15	27

REPORTE BREVE N° 07-2021
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN DE REFUERZO CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ
Tabla 3: Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS.

Base de datos	Fecha de búsqueda: 27 de agosto de 2021		Resultado
Estrategia	#1	((Additional OR Three OR Third OR Boost\$ OR Tercer\$ OR Tres OR Refuerzo\$ OR Reforco\$) AND (Dosis OR Dose OR Doses)) AND (Pfizer\$ OR BioNtech OR BNT162b\$ OR mRNA-Covid OR RNA-Covid) AND (MH Vaccine OR MH Vaccination OR Vaccin\$ OR Vacuna\$ OR Vacina\$) [Words]	0


Tabla 4: Estrategia de búsqueda bibliográfica en SSRN

Base de datos	Fecha de búsqueda: 27 de agosto de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(Additional Doses OR Three Doses OR Third Doses OR Boost) AND (Pfizer OR BioNtech OR BNT162b OR mRNA-Covid OR RNA-Covid) AND (Vaccine OR Vaccination)	0


Tabla 5: Estrategia de búsqueda bibliográfica en MedRxiv y BioRxiv

Base de datos	Fecha de búsqueda: 27 de agosto de 2021		Resultado
Estrategia	#1	((Additional OR Three OR Third OR Boost) AND (Dosis OR Dose OR Doses)) AND (Pfizer OR BioNtech OR BNT162b)	11

Tabla 6: Estrategia de búsqueda bibliográfica en Research Square

Base de datos	Fecha de búsqueda: 27 de agosto de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(Additional Doses OR Three Doses OR Third Doses OR Boost) AND (Pfizer OR BioNtech OR BNT162b OR mRNA-Covid OR RNA-Covid)	1



