

REPORTE BREVE N° 09-2021

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



REPORTE BREVE N° 09-2021

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

Última actualización: Octubre, 2021



REPORTE BREVE N° 09-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DOSIS ADICIONAL CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN CON RESPUESTA INMUNITARIA INICIAL INSUFICIENTE 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 en Salud e Investigación - EsSalud. Reporte Breve N° 09-2021: Evaluación de la eficacia y seguridad de la dosis adicional con la vacuna BNT162b2 (Comirnaty), en población con respuesta inmunitaria inicial insuficiente que recibió el esquema de vacunación completa para COVID-19 en Perú. Lima, Perú: IETSI - EsSalud; 2021.

REPORTE BREVE N° 09-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DOSIS ADICIONAL CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN CON RESPUESTA INMUNITARIA INICIAL INSUFICIENTE QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ**1. INTRODUCCION**

A nivel mundial, se han administrado más de 5,500 millones de dosis de vacuna contra COVID-19 hasta la primera quincena de septiembre (World Health Organization 2021c). En el Perú, la campaña de vacunación inició el 09 de febrero de este año y, hasta el 13 de septiembre, hay más de 21 millones de dosis aplicadas y casi 9 millones de personas con vacunación completa¹ (Presidencia del Consejo de Ministros 2021).

Recientemente, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), a través del Reporte Breve N° 07-2021 (IETSI - EsSalud 2021), realizó una búsqueda de evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de una dosis de refuerzo con la vacuna BNT162b2, en personas que recibieron el esquema de vacunación completa para COVID-19 en Perú². En dicho reporte se concluyó que, al 13 de septiembre de 2021, no se disponía de evidencia suficiente que permita justificar el uso de la vacunación de refuerzo. Previo a la publicación de este reporte, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) había autorizado el uso de una tercera dosis de vacunas de tipo ARN mensajero (ARNm)³ en individuos que hayan sido sometidos a un trasplante de órgano sólido o a quienes se les haya diagnosticado una afección que implique algún grado de inmunodepresión (US Food and Drug Administration 2021).

Es importante mencionar que la aprobación anteriormente mencionada (publicada en agosto de 2021) hacía referencia a una “dosis adicional” de la vacuna contra COVID-19, cuyo significado difiere del de la “dosis de refuerzo”. La diferencia subyace principalmente en si se alcanzó una respuesta inmunitaria inicial suficiente. Así, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) definen a la dosis adicional como aquella que se administra en personas con grado de inmunosupresión moderado a grave, debido a que es probable que su respuesta inmunitaria, después del esquema completo de vacunación, haya sido insuficiente. Por su parte, la dosis de refuerzo se define como aquella que se administra cuando es probable que, pese a que inicialmente sí se consiguió una respuesta inmunitaria suficiente con el esquema completo, esta haya disminuido con el tiempo (Centers for Disease Control and Prevention 2021).

Dado que ya se cuenta con un documento que evaluó la dosis de refuerzo, el presente reporte pretende realizar la evaluación de la eficacia y seguridad de la dosis adicional con la vacuna BNT162b2, en población con respuesta inmunitaria inicial insuficiente que haya recibido el esquema de inmunización completa con la vacuna BBIBP-CorV, BNT162b2 o ChAdOx1 nCoV-19.

¹ En el Perú, se considera como “vacunación completa” el haber recibido dos dosis de alguna vacuna contra COVID-19 actualmente disponible en el país (Sinopharm, Pfizer o AstraZeneca).

² Incluye la vacunación con dos dosis de BBIBP-CorV (Sinopharm), BNT162b2 (Pfizer) o ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca).

³ Pfizer-BioNTech y Moderna

REPORTE BREVE N° 09-2021
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DOSIS ADICIONAL CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN CON RESPUESTA INMUNITARIA INICIAL INSUFICIENTE QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

Para guiar esta evaluación, se formuló la siguiente pregunta PICO:

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

Población	Personas con respuesta inmunitaria insuficiente posterior al esquema de vacunación completa contra COVID-19 en Perú*
Intervención	Dosis adicional** con la vacuna BNT162b2†
Comparador	Sin dosis adicional
Outcome (Desenlace)	<p>Eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 <p>Seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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, después de la vacunación primaria, sea insuficiente (Centers for Disease Control and Prevention 2021).

†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.

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

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

SSRN. En el material suplementario se incluyen las estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos.

Se realizó también una búsqueda manual en la lista de referencias bibliográficas de los estudios incluidos en la evaluación a texto completo, así como una búsqueda de literatura gris en el motor de búsqueda Google. Adicionalmente, se revisaron las páginas web de instituciones y organizaciones que realizan guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), tales como 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). Se revisó también 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).

Las páginas web de la OMS, la Organización Panamericana de Salud (OPS), 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) también fueron revisadas. Finalmente, se realizó una búsqueda de ensayos clínicos en curso o aún no publicados en las páginas de *ClinicalTrials.gov*, *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.

En el presente reporte solo se incluyeron documentos en español o inglés. Inicialmente, la búsqueda se enfocó 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 la evidencia científica, que incluyeron algún sistema de gradación para la fuerza de recomendación y los niveles de evidencia, y que presentaron recomendaciones para la población específica de la pregunta PICO del presente reporte breve. De no encontrarse, se consideró 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 y/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 nuestra pregunta PICO, cuyo proceso de desarrollo fue sistemático y estaba descrito, que realizaron una búsqueda y revisión de la evidencia científica, y que hayan finalizado con una

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

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 observacionales⁴ que hayan evaluado la pregunta PICO de interés. Solo en el caso que no hubiese este tipo de estudios, se consideró la posibilidad de incluir reportes o series de caso⁵. Adicionalmente, se realizó una búsqueda de ECA en curso y/o no publicados que respondieran a la pregunta PICO del presente reporte breve.

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. Esta fase también incluyó la identificación de documentos en la literatura gris y permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. Las discrepancias encontradas se resolvieron por consenso. 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. Por último, la tercera fase consistió en la selección final de los documentos incluidos en el presente reporte.

3. RESULTADOS

Se incluyeron en el presente reporte un total de 11 documentos (Figura 1).

⁴ Para el presente documento, se consideraron estudios observacionales a aquellos que tuvieron un tamaño de muestra mayor a 20, independientemente de si tenían o no grupo comparador.

⁵ Para el presente documento, se consideró como reportes de caso a aquellos documentos que incluyeron a un solo paciente, y como series de caso, a aquellos con 2 a 20 individuos en la muestra.

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

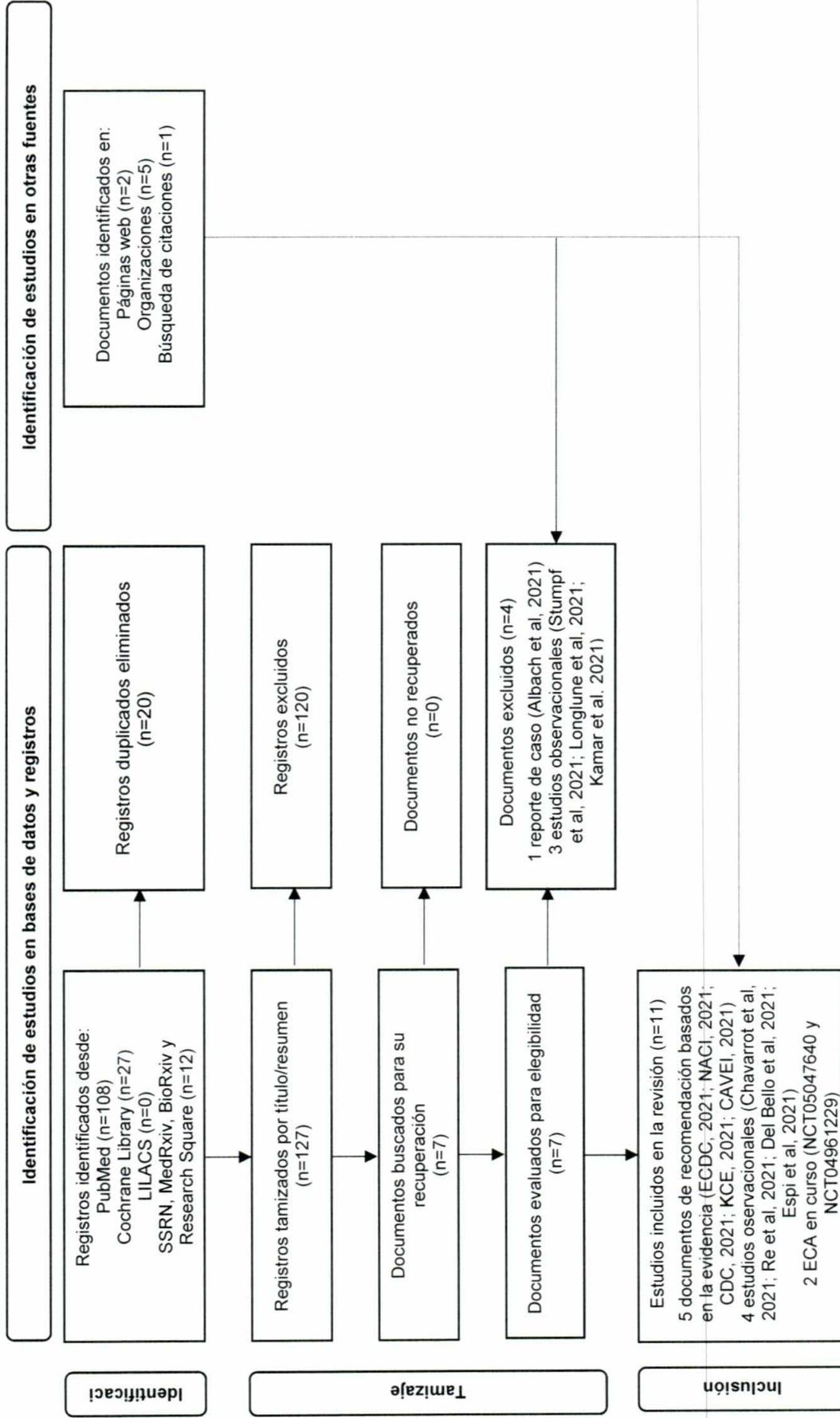


Figura 1. Flujoograma de selección de la bibliografía encontrada



REPORTE BREVE N° 09-2021

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

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.

Documentos de recomendación basados en la evidencia

Publicaciones 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).
- National Advisory Committee on Immunization. "National Advisory Committee on Immunization (NACI) rapid response: Additional dose of COVID-19 vaccine in immunocompromised individuals following 1- or 2- dose primary series" (National Advisory Committee on Immunization 2021).
- Centers for Disease Control and Prevention. "Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States" (Centers for Disease Control and Prevention 2021).
- 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 observacionales

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- 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).
- 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).



REPORTE BREVE N° 09-2021

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

- Espi M et al, 2021. "Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study" (Espi et al. 2021).

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia

El siguiente documento fue excluido debido a que correspondió a un reporte de caso:

- 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).

El siguiente documento fue excluido debido a que no evaluó ninguno de los desenlaces incluidos en la pregunta PICO de interés⁶

- 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).

El siguiente documento fue excluido debido a que no evaluó ninguno de los desenlaces de interés en la población la PICO⁷ y la muestra que recibió una dosis adicional fue de 12 pacientes⁸.

- 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).

El siguiente documento fue excluido porque contiene resultados preliminares de otro estudio que será descrito más adelante (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).

Ensayos clínicos fase III en curso o aún no publicadosDocumentos incluidos en la evaluación de la evidencia

- COVID-19 3rd Dose Vaccine in Transplant Patients (NCT05047640)
- Booster Dose of COVID-19 Vaccine for Kidney Transplant Recipients Without Adequate Humoral Response (WHO) (NCT04961229)

⁶ Mortalidad, hospitalizaciones, ingreso a UCI, necesidad de ventilación mecánica, casos confirmado asintomático o sintomático de cualquier severidad, y eventos adversos.

⁷ El estudio menciona algunos eventos adversos. Sin embargo, no precisa si estos se presentaron antes o después de la administración de la dosis adicional.

⁸ Dado que en la búsqueda de evidencia sí se encontraron estudios con una muestra superior a 20, no se incluyeron reportes ni series de caso en el cuerpo de la evidencia.

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

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 dosis adicionales de la vacuna contra COVID-19, elaborado por el ECDC. El reporte técnico fue publicado el 01 de septiembre de 2021.



La evidencia que se revisó para la evaluación de 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 del ECDC sobre vacunación parcial y completa (European Centre for Disease Prevention and Control 2021b).



El ECDC concluye que existe un buen nivel de efectividad de las diferentes vacunas autorizadas en la Unión Europea (que incluyen dos de las vacunas consideradas en la PICO del presente estudio: Pfizer y AstraZeneca) para enfermedad sintomática, enfermedad severa, hospitalización y muerte. Esta conclusión se mantiene incluso para las variantes de preocupación⁹ (VOC, por sus siglas en inglés). Por este motivo, el ECDC sostiene que, a la fecha, no hay necesidad urgente de administrar dosis de refuerzo a la población general con esquema de vacunación completo. Sin embargo, específicamente en el grupo de individuos inmunocomprometidos (ej. receptores de trasplantes de órganos sólidos) sí consideran la dosis adicional como una opción. En este sentido, el ECDC hace la precisión de que este escenario debe considerarse como una extensión del esquema de vacunación primaria para estos grupos específicos, y no como un “refuerzo”. Agregan también que la opción de dosis adicional podría considerarse, como precaución, en individuos de edad avanzada y frágiles¹⁰, particularmente quienes viven en casas de reposo o asilos.

⁹ Incluyen la B.1.1.7 (Alfa), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma) y B.1.617.2 (Delta) (World Health Organization 2021b).

¹⁰ La fragilidad es un síndrome multifactorial caracterizado por la disminución de la fuerza y resistencia, así como funciones fisiológicas reducidas, lo cual incrementa la vulnerabilidad del individuo y genera una mayor predisposición para dependencia funcional y muerte (Morley et al. 2013).

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

National Advisory Committee on Immunization. “National Advisory Committee on Immunization (NACI) rapid response: Additional dose of COVID-19 vaccine in immunocompromised individuals following 1- or 2- dose primary series” (National Advisory Committee on Immunization 2021).

Se trata de las recomendaciones del Comité Consultivo Nacional de Inmunización (NACI, por sus siglas en inglés) sobre una dosis adicional de la vacuna contra COVID-19 en individuos inmunocomprometidos tras una serie primaria de 1 o 2 dosis. Las recomendaciones están actualizadas al 10 de septiembre de 2021.

En el documento se menciona que se hizo una revisión de la evidencia directa e indirecta disponible hasta el 11 de agosto de 2021 sobre la eficacia/efectividad, seguridad e inmunogenicidad del esquema primario estándar de 1 o 2 dosis, y la seguridad e inmunogenicidad de una dosis adicional de la vacuna COVID-19 después de un esquema primario estándar en individuos inmunocomprometidos debido a una enfermedad o tratamiento. Dado que hasta esa fecha no se disponía de datos sobre la eficacia/efectividad de una dosis adicional, las recomendaciones se basaron en datos de inmunogenicidad y seguridad. El NACI señala también que revisó el informe del Grupo Consultivo de Ética en Salud Pública de la Agencia de Salud Pública de Canadá (PHECG, por sus siglas en inglés) sobre las consideraciones éticas relacionadas con el suministro de terceras dosis de las vacunas contra COVID-19. Para las recomendaciones brindadas en el documento, el comité se basó en su marco EEFA (siglas de “ética, equidad, factibilidad y aceptabilidad”) enfocado en la toma de decisiones basadas en evidencia (Ismail et al. 2020) y en un proceso ya estandarizado y sistemático para el desarrollo y gradación de recomendaciones de programas de vacunación (Ismail et al. 2010)

Después de revisar la evidencia, el NACI realiza las siguientes recomendaciones:

Recomendación 1: Para aquellos individuos con inmunodeficiencia moderada a severa que aún no hayan sido inmunizados, se recomienda que sean vacunados con una serie primaria de tres dosis de una vacuna de tipo ARNm (recomendación fuerte).

Recomendación 2: Para aquellos individuos con inmunocompromiso de moderado a severo que hayan recibido previamente una serie de vacunación primaria completa de COVID-19 (con esquema homólogo o heterólogo utilizando vacunas de ARNm o de vectores virales), se recomienda que se ofrezca una dosis adicional de una vacuna autorizada de COVID-19 de tipo ARNm (recomendación fuerte).

Es importante mencionar que el comité considera como individuos con inmunocompromiso moderado a severo a aquellos en tratamiento activo de tumores sólidos o neoplasias hematológicas, receptores de trasplante de órganos sólidos y en terapia inmunosupresora, receptores de terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR) o trasplante de células madre hematopoyéticas (en los 2

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

años siguientes al trasplante o a la toma de terapia inmunosupresora), con inmunodeficiencia primaria de moderada a grave (ej. síndrome de DiGeorge o síndrome de Wiskott-Aldrich), infección por VIH en fase 3 o avanzada no tratada y aquellos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida, en tratamiento activo con las siguientes categorías de terapias inmunosupresoras terapias contra las células B: anticuerpos monoclonales dirigidos a CD19, CD20 y CD22, corticosteroides sistémicos en dosis altas, agentes alquilantes, antimetabolitos o inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) y otros agentes biológicos que son significativamente inmunosupresores.

**Centers for Disease Control and Prevention. “Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States” (Centers for Disease Control and Prevention 2021).**

Se trata de las consideraciones clínicas provisionales del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés) para el uso de vacunas contra COVID-19 actualmente aprobadas o autorizadas en los Estados Unidos¹¹. El documento está actualizado al 31 de agosto de 2021.

En el documento se menciona que las recomendaciones fueron realizadas después de la revisión de la evidencia disponible sobre la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech, utilizando el enfoque GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*) y el Marco de Evidencia a la Recomendación (EtR, por sus siglas en inglés). Tras un periodo de comentarios públicos, las recomendaciones fueron aprobadas por unanimidad por los miembros votantes del ACIP.

El comité sostiene que las vacunas contra la COVID-19 actualmente aprobadas o autorizadas por la FDA son eficaces para prevenir casos de enfermedad grave, hospitalización y muerte por COVID-19. Esta premisa se sostiene para las variantes conocidas a la fecha, incluida la Delta (B.1.617.2). Sin embargo, recomiendan el uso de una dosis adicional de la vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech (para personas de ≥ 12 años) después de una serie inicial de 2 dosis de la vacuna primaria para COVID-19 de tipo ARNm para personas con grado de inmunodepresión moderado a grave. El comité menciona que, si bien la evidencia aún es limitada y está bajo investigación, la recomendación se sustenta en el potencial para aumentar la respuesta inmune junto con un perfil de seguridad aceptable en esta población específica. Además, resaltan que la dosis adicional de la vacuna ARNm debe ser del mismo producto vacunal que la serie inicial de 2 dosis de COVID-19 de ARNm (Pfizer-BioNTech o Moderna)¹². Solo en los casos en los cuales no exista disponibilidad, se puede administrar el otro producto vacunal de tipo ARNm.

¹¹ Pfizer-BioNTech, Moderna y Johnson & Johnson / Janssen

¹² Hace referencia a que si la persona recibió sus dos dosis con la vacuna de Pfizer, la dosis adicional debe ser también de Pfizer. Si por el contrario, las dosis recibidas fueron con la vacuna de Moderna, la dosis adicional deberá ser también de Moderna.

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

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 principalmente en la base de datos de PubMed y en el repositorio de preimpresiones *medRxiv*, aunque también se incluyeron algunos artículos identificados por parte del panel de expertos. En el documento se presenta las diferentes estrategias 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 inmune¹³ y seguridad después de tres dosis de la vacuna contra Covid-19. Uno de ellos se realizó en adultos sanos y evaluó una dosis de refuerzo (Pan et al. 2021). Además, no se correspondió con la pregunta PICO del 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. Otro incluyó como intervención (dosis adicional) a la vacuna mRNA-1273 de Moderna (Benotmane et al. 2021). Los cinco restantes incluyeron a participantes que habían recibido su esquema de vacunación primaria con la vacuna BNT162b2 y tenían algún grado de inmunosupresión (Re et al. 2021; Werbel et al. 2021; Del Bello et al. 2021; Kamar et al. 2021; Espi et al. 2021).

El Grupo de Trabajo, de acuerdo con la evidencia revisada, consideró como aceptable la administración selectiva de una dosis adicional de tipo ARNm 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/o tratados con inmunosupresores. Para las personas de edad avanzada consideran que, si bien la respuesta inmune puede ser más débil, a la fecha no hay estudios publicados sobre la administración de una dosis adicional o de refuerzo. Sin embargo, en el caso de las personas de edad avanzada residentes de centros de vida asistida o casas de reposo (i.e. asilos) y se hayan

¹³ Los autores usaron resultados de inmunidad debido a que no encontraron evidencia de efectividad al momento de la búsqueda.

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

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).

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 la introducción de una dosis de refuerzo al plan de vacunación contra 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 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. Tampoco se hace una diferenciación entre una dosis de refuerzo y una dosis adicional.



Los documentos que formaron parte de la evidencia revisada por el CAVEI 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 Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID, por sus siglas en inglés).



Los miembros del CAVEI recomendaron introducir una dosis de refuerzo con una vacuna de tipo ARNm 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 país¹⁴. Las personas 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, las

¹⁴ 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° 09-2021

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

personas de edad avanzada en residencias de larga estadía y aquellos con comorbilidades, fueron incluidos dentro de su grupo de priorización¹⁵.

ii) Estudios observacionales**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).**

El objetivo del estudio fue reportar la respuesta humoral en receptores de trasplantes de riñón (KTRs, por sus siglas en inglés) tratados con belatacept sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2 que recibieron tres inyecciones de la vacuna BNT162b2. Los autores reportaron la inmunogenicidad de la vacuna en los KTRs tratados con belatacept con infección previa por COVID-19 y caracterizaron las infecciones sintomáticas por COVID-19 después de la vacuna. A continuación, se describen los resultados para los desenlaces incluidos en la pregunta PICO del presente reporte breve¹⁶.

Un total de 62 pacientes recibió tres dosis de la vacuna BNT162b2, entre el 12 de enero y el 21 de mayo de 2021. De estos, el 58% (n=36) fue de sexo masculino y la mediana de edad fue 63.5 (p25-p75: 51-72) años. Doce pacientes desarrollaron COVID-19 sintomático después de alguna dosis de la vacuna. De ellos, solo uno fue posterior a la colocación de la tercera dosis (seis días después). En el estudio no se reporta información sobre eventos adversos en general. Sin embargo, los autores refieren que ningún paciente reportó eventos sistémicos severos.

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).

El objetivo del estudio fue analizar la respuesta humoral y celular posterior a la administración de una dosis adicional en pacientes con neoplasias linfoides que no mostraron una respuesta humoral inicial adecuada después de recibir el esquema primario (i.e. dos dosis) con la vacuna BNT162b2.

Inicialmente, un total de 45 pacientes fue incluido prospectivamente en el estudio. Sin embargo, dos pacientes dieron positivo después de la tercera dosis y, por tanto, fueron excluidos del análisis final. La mediana de edad de los 43 pacientes incluidos finalmente fue de 77 [p25-p75: 37-92] años y el 63% fue de sexo masculino.

¹⁵ Otros grupos incluidos fueron los trabajadores de salud, personas en privación de libertad y aquellos que cumplan labores importantes relacionadas al funcionamiento del país.

¹⁶ El estudio reportó también tasas de seroconversión y títulos de anticuerpos contra la proteína *spike*. Sin embargo, estos no son parte de los desenlaces incluidos en la pregunta PICO del reporte breve.

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

El estudio no incluyó ninguno de los desenlaces de eficacia/efectividad incluidos en la pregunta PICO del presente reporte breve. Respecto a la seguridad, los autores mencionan que no se observaron acontecimientos adversos nuevos en la población de estudio, después de la dosis adicional de la vacuna BNT162b2. Sin embargo, no precisan a qué se refieren con “nuevos”, lo cual no descarta la posibilidad de que podrían haberse presentado eventos adversos después de la tercera dosis, pero que fueron similares a los reportados después de la vacunación primaria con dos dosis.

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).

El objetivo del estudio fue reportar la respuesta humoral en 396 pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, a quienes se les administró tres dosis de la vacuna BNT162b2. El estudio de Kamar et al (2021) ya había publicado resultados preliminares en 101 pacientes (Kamar et al. 2021).

La edad media de los 396 pacientes fue de 59 ± 15 años y el 65% (n=258) fue de sexo masculino. El estudio no incluyó ninguno de los desenlaces de eficacia/efectividad incluidos en la pregunta PICO del presente reporte breve. Respecto a la seguridad, no se presenta información de eventos adversos en general; sin embargo, los autores reportan que no hubo eventos adversos graves ni episodios de rechazo agudo tras la administración de la dosis adicional.

Espi M et al, 2021. “Justification, safety, and efficacy of a third dose of mRNA vaccine in maintenance hemodialysis patients: a prospective observational study” (Espi et al. 2021)

El objetivo del estudio fue comparar la gravedad de la enfermedad por COVID-19 en pacientes en hemodiálisis de mantenimiento según su estado de vacunación, y evaluar si una dosis adicional de la vacuna BNT162b2 era segura y eficaz para aumentar la respuesta inmune.

La dosis adicional se administró a un total de 75 pacientes. De estos, la media de edad fue de 65.8 ± 14.4 años y el 64% (n=48) fue de sexo masculino. El estudio no incluyó ninguno de los desenlaces de eficacia/efectividad incluidos en la pregunta PICO del presente reporte breve. Respecto a la seguridad, se obtuvo información de 63 de los 75 pacientes incluidos. Los autores señalan que ningún paciente desarrolló eventos adversos críticos que requirieran hospitalización. El 40% (25/63) desarrolló efectos secundarios locales, siendo el más frecuente el dolor en el lugar de la inyección (40%). El 46% (29/63) de pacientes declaró efectos secundarios sistémicos como fatiga (32%), escalofríos (16%) y dolor (16%). En casi todos los casos (74/83, 89%), la intensidad de los síntomas fue leve o moderada. Los autores también compararon los efectos secundarios locales y sistémicos entre la segunda dosis y la tercera dosis. Encontraron

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

que para varios efectos secundarios¹⁷ la frecuencia fue mayor después de la tercera dosis, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, esto podría deberse a la falta de potencia debido al tamaño de muestra reducido del estudio.

iii) Ensayos clínicos aleatorizados en curso o aún no publicados**COVID-19 3rd Dose Vaccine in Transplant Patients (NCT05047640)**

Es un estudio de fase 3, aleatorizado, simple ciego y controlado que enrolará a 200 participantes de 18 años a más, para comparar la vacuna BNT162b2 versus la JNJ-78436735 como dosis adicional, después de una vacunación primaria con BNT162b2 en receptores de trasplantes de órganos sólidos.

El desenlace primario es la tasa de positividad a la proteína *anti-spike* del virus del SARS-CoV-2. Los desenlaces secundarios incluyen la incidencia de infección por COVID-19, severidad de la sintomatología y los eventos adversos relacionados con la vacuna. Fecha aproximada de término del estudio: mayo de 2022.

Booster Dose of COVID-19 Vaccine for Kidney Transplant Recipients Without Adequate Humoral Response (WHO) (NCT04961229)

Es un estudio aleatorizado, controlado, de superioridad y etiqueta abierto, con una cohorte de observación. Se espera enrolar a 504 individuos de 18 años a más, receptores de trasplantes renales, que hayan recibido dos dosis de la vacuna BNT162b2 al menos tres semanas antes del ingreso al estudio, y que sean seronegativos¹⁸ al menos dos semanas después de la segunda dosis de la vacuna.

El ECA estará conformado por dos brazos, uno recibirá una dosis adicional de la vacuna BNT162b2 con una reducción de la dosis de ácido micofenólico, y el otro solo recibirá la dosis adicional de la vacuna. Los pacientes que se excluyan del ensayo ingresarán a la cohorte de observación. El desenlace primario, tanto del ECA como del estudio observacional, será la respuesta humoral contra el SARS-CoV-2, definida como un título de proteína *anti-spike* superior a 50 AU/mL a las 2 semanas después de la vacunación. Los desenlaces secundarios incluyen la incidencia de eventos adversos, casos de SARS-CoV-2 confirmados con PCR y el número de hospitalizaciones. Fecha aproximada de término del estudio: julio de 2022.

¹⁷ Dolor en el sitio de la inyección, escalofríos, fiebre, fatiga, dolor de cuerpo y dolor articular.

¹⁸ Valores de IgG contra la proteína *spike* del SARS-CoV-2 por debajo de 50 AU/mL

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

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 adicional con la vacuna BNT162b2, en población con respuesta inmunitaria inicial insuficiente 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 cinco documentos de recomendación (Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización 2021; Belgian Health Care Knowledge Centre 2021; Centers for Disease Control and Prevention 2021; European Centre for Disease Prevention and Control 2021a; National Advisory Committee on Immunization 2021), cuatro estudios observacionales (Chavarot et al. 2021; Re et al. 2021; Del Bello et al. 2021; Espi et al. 2021) y dos ensayos clínicos en curso¹⁹.



Todos los documentos de recomendación incluidos en el presente reporte consideraron como aceptable la administración de una dosis adicional en población con algún grado de inmunosupresión. Esta recomendación se sustenta principalmente en la evidencia obtenida de estudios observacionales, series de caso y reportes de caso (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; Espi et al. 2021). Adicionalmente, algunos grupos de trabajo, como los del ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control 2021a), KCE (Belgian Health Care Knowledge Centre 2021) y CAVEI (Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización 2021), extienden su recomendación a personas de edad avanzada con criterios de fragilidad y/o residentes de centros de vida asistida o casas de reposo. Sin embargo, si bien se hace referencia a una mayor vulnerabilidad en esta población y a un posible escenario de respuesta inmunitaria inicial insuficiente, la evidencia usada para respaldar esta recomendación aún es limitada. Se centra principalmente en algunos reportes que evidenciaron una mayor frecuencia de infección posterior a la vacunación ("breakthrough infections") en personas de edad avanzada (Butt et al. 2021; Teran et al. 2021; Israel et al. 2021), y en estudios que sugieren una menor efectividad de la vacuna en residentes de centros de vida asistida (Moustsen-Helms et al. 2021). Sin embargo, es importante mencionar que estudios realizados en adultos de 65 años a más, sugieren que la efectividad igual se mantiene en valores aceptables para la prevención de casos sintomáticos y, principalmente, para severidad (incluyendo hospitalización y mortalidad) (Lopez Bernal et al. 2021; Tenforde 2021).



De los estudios observacionales incluidos en el presente reporte, el único que presentó un desenlace incluido en la pregunta PICO del presente reporte, fue el de Chavarrot N et al (2021). Encontró que el 19% (12/62) de los pacientes receptores de trasplantes de

¹⁹ Registros en *ClinicalTrials.gov*: NCT05047640 y NCT04961229

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

riñón desarrolló COVID-19 sintomático después de alguna dosis de la vacuna, y de estos 12, solo un caso fue después de la administración de la dosis adicional (Chavarot et al. 2021). El resto de estudios incluyó desenlaces relacionados a la respuesta humoral o celular. En el contexto de COVID-19, es importante mencionar que a la fecha, existen discrepancias respecto a la utilidad de los diferentes tipos de anticuerpos -incluyendo los neutralizantes- como predictores de severidad o mortalidad (Lucas et al. 2021; Hashem et al. 2020; Huang et al. 2020; Hansen et al. 2021; Chen et al. 2020; Ren et al. 2021; Longlune et al. 2021). Incluso algunos estudios sugieren que la mortalidad por COVID-19 no se correlacionaría con los niveles transversales de anticuerpos propiamente dichos, sino con la cinética retardada de su producción (Lucas et al. 2021; Hashem et al. 2020). Todos estos estudios se han realizado en pacientes confirmados de COVID-19 y no en post-vacunados. Esto también debe tenerse en consideración al momento de interpretar los datos, pues algunos estudios han encontrado que los anticuerpos obtenidos por el antecedente de infección y por la vacunación, pueden diferir en niveles, actividad y protección (Jiang et al. 2020; Cho et al. 2021; Kojima, Shrestha, y Klausner 2021).

Finalmente, es importante distinguir el contexto de la dosis adicional con el de la dosis de refuerzo. La justificación de esta última subyace en que pese a que después del esquema de vacunación completo se haya conseguido una respuesta inmunitaria suficiente, es probable que esta haya disminuido con el tiempo (Centers for Disease Control and Prevention 2021). Sin embargo, es importante tener en cuenta que, si bien existen algunos reportes que sugieren una reducción de la efectividad a lo largo del tiempo después de la vacunación primaria, se ha evidenciado que esta igual mantiene niveles adecuados para evitar la infección por SARS-CoV-2 y, principalmente, las formas severas de la enfermedad (Thomas et al. 2021). Esto podría deberse a que la protección contra la enfermedad severa no solo está mediada por los anticuerpos, sino también por la inmunidad de memoria y la inmunidad mediada por células, que suelen tener una mayor duración (Turner et al. 2021; Goel et al. 2021). Esto se ha reflejado incluso en la presencia de variantes de mayor transmisibilidad como la B.1.617.2 (Pouwels et al. 2021; Fowlkes 2021; Goel et al. 2021). Por su parte, la justificación de una dosis adicional subyace en que no se haya alcanzado una respuesta inmunitaria inicial suficiente en algunas poblaciones (ej. Individuos inmunodeprimidos) (Centers for Disease Control and Prevention 2021), por lo que se encontrarían en mayor riesgo de contraer la infección por SARS-CoV-2 o evolucionar más rápido a formas severas de la enfermedad. Sin embargo, la evidencia actual aún es limitada y no se centran en desenlaces de relevancia clínica, sino en diferentes marcadores de respuesta humoral que, hasta la fecha, aún no han demostrado ser desenlaces subrogados de eficacia o efectividad en el contexto de la vacunación contra COVID-19.

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

5. CONCLUSIONES



Al 13 de septiembre de 2021, la evidencia disponible es aún limitada para poder sugerir un potencial beneficio de la dosis adicional con la vacuna BNT162B2 en población con respuesta inmunitaria insuficiente posterior al esquema de vacunación primaria para COVID-19. A la fecha, aún no existe una definición respecto a lo que sería una respuesta inmunitaria adecuada o inadecuada, pero los documentos revisados se enfocan en personas con algún grado de inmunocompromiso, o población de edad avanzada con criterios de fragilidad y/o residentes de centros de vida asistida o casas de reposo. Así mismo, la evidencia incluida en el presente reporte se limita a estudios sin brazo comparador o reportes de caso. Son necesarios los resultados de los ensayos clínicos actualmente en curso o al menos disponer de estudios de la vida real (“*real world studies*”) que evalúen la efectividad de una dosis adicional. Así mismo, es importante que los estudios incluyan desenlaces de relevancia clínica y no solo marcadores de respuesta humoral cuya utilidad como desenlaces subrogados aún no ha sido definida en el contexto de la vacunación contra COVID-19.



Finalmente, el argumento de la dosis adicional debe diferenciarse del de la dosis de refuerzo, y su implementación en el contexto peruano debería ir acompañado de estrategias de farmacovigilancia y evaluación de desenlaces de severidad y mortalidad por COVID-19.

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>.
- 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».
- Benotmane, Ilies, Gabriela Gautier, Peggy Perrin, Jérôme Olagne, Noëlle Cognard, Samira Fafi-Kremer, y Sophie Caillard. 2021. «Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses». *JAMA* 326 (11): 1063-65. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.12339>.
- Butt, Adeel A., Tasnim Khan, Peng Yan, Obaid S. Shaikh, Saad B. Omer, y Florian Mayr. 2021. «Rate and Risk Factors for Breakthrough SARS-CoV-2 Infection after Vaccination». *Journal of Infection* 83 (2): 237-79. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.021>.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2021. «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>.
- Chavarot, Nathalie, Antoine Morel, Marianne Leruez-Ville, Estelle Vilain, Gillian Divard, Carole Burger, Alexandra Serris, et al. 2021. «Weak Antibody Response to Three

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

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>.

Chen, Wei, Jie Zhang, Xijian Qin, Weixiao Wang, Miaomiao Xu, Lin-Fa Wang, Chuanjun Xu, et al. 2020. «SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Levels Are Correlated with Severity of COVID-19 Pneumonia». *Biomedicine & Pharmacotherapy* 130 (octubre): 110629. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110629>.

Cho, Alice, Frauke Muecksch, Dennis Schaefer-Babajew, Zijun Wang, Shlomo Finkin, Christian Gaebler, Victor Ramos, et al. 2021. «Anti-SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain Antibody Evolution after mRNA Vaccination». *Nature*, octubre, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04060-7>.

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».

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

Espi, Maxime, Xavier Charmetant, Thomas Barba, Caroline Pelletier, Laetitia Koppe, Elodie Chalencon, Emilie Kalbacher, et al. 2021. «Justification, Safety, and Efficacy of a Third Dose of mRNA Vaccine in Maintenance Hemodialysis Patients: A Prospective Observational Study». <https://doi.org/10.1101/2021.07.02.21259913>.

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.»

———. 2021b. «Partial COVID-19 vaccination, vaccination following SARS-CoV-2 infection and heterologous vaccination schedule: summary of evidence, 22 July 2021».

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>.

Goel, Rishi R., Mark M. Painter, Sokratis A. Apostolidis, Divij Mathew, Wenzhao Meng, Aaron M. Rosenfeld, Kendall A. Lundgreen, et al. 2021. «mRNA Vaccination Induces Durable Immune Memory to SARS-CoV-2 with Continued Evolution to Variants of Concern». <https://doi.org/10.1101/2021.08.23.457229>.

Hansen, Cecilie Bo, Ida Jarlhelt, Laura Pérez-Alós, Lone Hummelshøj Landsy, Mette Loftager, Anne Rosbjerg, Charlotte Helgstrand, et al. 2021. «SARS-CoV-2 Antibody Responses Are Correlated to Disease Severity in COVID-19 Convalescent Individuals». *The Journal of Immunology* 206 (1): 109-17. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2000898>.

Hashem, Anwar M., Abdullah Algaissi, Sarah A. Almahboub, Mohamed A. Alfaleh, Turki S. Abujamel, Sawsan S. Alamri, Khalid A. Alluhaybi, et al. 2020. «Early Humoral Response Correlates with Disease Severity and Outcomes in COVID-19 Patients». *Viruses* 12 (12): 1390. <https://doi.org/10.3390/v12121390>.

REPORTE BREVE N° 09-2021
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DOSIS ADICIONAL CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN CON RESPUESTA INMUNITARIA INICIAL INSUFICIENTE QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19 EN PERÚ

Huang, Angkana T., Bernardo Garcia-Carreras, Matt D. T. Hitchings, Bingyi Yang, Leah C. Katzelnick, Susan M. Rattigan, Brooke A. Borgert, et al. 2020. «A Systematic Review of Antibody Mediated Immunity to Coronaviruses: Kinetics, Correlates of Protection, and Association with Severity». *Nature Communications* 11 (1): 4704. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18450-4>.

IETSI - EsSalud. 2021. «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.»

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».

Ismail, Shainoor J., Kendra Hardy, Matthew C. Tunis, Kelsey Young, Nadine Sicard, y Caroline Quach. 2020. «A Framework for the Systematic Consideration of Ethics, Equity, Feasibility, and Acceptability in Vaccine Program Recommendations». *Vaccine* 38 (36): 5861-76. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.051>.

Ismail, Shainoor J., Joanne M. Langley, Tara M. Harris, Bryna F. Warshawsky, Shalini Desai, y Mahnaz FarhangMehar. 2010. «Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI): Evidence-Based Decision-Making on Vaccines and Immunization». *Vaccine* 28 Suppl 1 (abril): A58-63. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.02.035>.

Israel, Ariel, Eugene Merzon, Alejandro A. Schäffer, Yotam Shenhar, Ilan Green, Avivit Golan-Cohen, Eytan Ruppim, Eli Magen, y Shlomo Vinker. 2021. «Elapsed Time since BNT162b2 Vaccine and Risk of SARS-CoV-2 Infection in a Large Cohort». *MedRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*, agosto, 2021.08.03.21261496. <https://doi.org/10.1101/2021.08.03.21261496>.

Jiang, Shibo, Xiujuan Zhang, Yang Yang, Peter J. Hotez, y Lanying Du. 2020. «Neutralizing Antibodies for the Treatment of COVID-19». *Nature Biomedical Engineering* 4 (12): 1134-39. <https://doi.org/10.1038/s41551-020-00660-2>.

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>.

Kojima, N., N. K. Shrestha, y J. D. Klausner. 2021. «A Systematic Review of the Protective Effect of Prior SARS-CoV-2 Infection on Repeat Infection». *Evaluation & the Health Professions*, septiembre, 01632787211047932. <https://doi.org/10.1177/01632787211047932>.

Longlune, Nathalie, Marie Béatrice Nogier, Marcel Miedougé, Charlotte Gabilan, Charles Cartou, Bruno Seigneuric, 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>.

Lopez Bernal, Jamie, Nick Andrews, Charlotte Gower, Eileen Gallagher, Ruth Simmons, Simon Thelwall, Julia Stowe, et al. 2021. «Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant». *New England Journal of Medicine* 385 (7): 585-94. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108891>.

Lucas, Carolina, Jon Klein, Maria E. Sundaram, Feimei Liu, Patrick Wong, Julio Silva, Tianyang Mao, et al. 2021. «Delayed Production of Neutralizing Antibodies



REPORTE BREVE N° 09-2021

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

Correlates with Fatal COVID-19». *Nature Medicine* 27 (7): 1178-86. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01355-0>.

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

Morley, John E., Bruno Vellas, G. Abellan van Kan, Stefan D. Anker, Juergen M. Bauer, Roberto Bernabei, Matteo Cesari, et al. 2013. «Frailty Consensus: A Call to Action». *Journal of the American Medical Directors Association* 14 (6): 392-97. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.03.022>.

Moustsen-Helms, Ida Rask, Hanne-Dorthe Emborg, Jens Nielsen, Katrine Finderup Nielsen, Tyra Grove Krause, Kåre Mølbak, Karina Lauenborg Møller, Ann-Sofie Nicole Berthelsen, y Palle Valentiner-Branth. 2021. «Vaccine Effectiveness after 1st and 2nd Dose of the BNT162b2 MRNA Covid-19 Vaccine in Long-Term Care Facility Residents and Healthcare Workers – a Danish Cohort Study». <https://doi.org/10.1101/2021.03.08.21252200>.

National Advisory Committee on Immunization. 2021. «National Advisory Committee on Immunization (NACI) rapid response: Additional dose of COVID-19 vaccine in immunocompromised individuals following 1- or 2- dose primary series (Published September 10, 2021)». <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/statement-september-10-2021-additional-dose-covid-19-vaccine-immunocompromised-following-1-2-dose-series.html>.

Pan, Hongxing, Qianhui Wu, Gang Zeng, Juan Yang, Deyu Jiang, Xiaowei Deng, Kai Chu, et al. 2021. «Immunogenicity and Safety of a Third Dose, and Immune Persistence of CoronaVac Vaccine in Healthy Adults Aged 18-59 Years: Interim Results from a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial». <https://doi.org/10.1101/2021.07.23.21261026>.

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. 2021. «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>.

Ren, Lili, Guohui Fan, Wenjuan Wu, Li Guo, Yeming Wang, Xia Li, Conghui Wang, et al. 2021. «Antibody Responses and Clinical Outcomes in Adults Hospitalized With Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Post hoc Analysis of LOTUS China Trial». *Clinical Infectious Diseases* 72 (10): e545-51. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1247>.

Stumpf, Julian, Wulf Tonnus, Alexander Paliege, Ronny Rettig, Anne Steglich, Florian Gemhardt, 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>.

Tenforde, Mark W. 2021. «Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 Among Hospitalized Adults Aged ≥65 Years — United States, January–March 2021». *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report* 70. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7018e1>.

REPORTE BREVE N° 09-2021

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

- Teran, Richard A., Kelly A. Walblay, Elizabeth L. Shane, Shannon Xydis, Stephanie Gretschi, Alexandra Gagner, Usha Samala, Hyeree Choi, Christy Zelinski, y Stephanie R. Black. 2021. «Postvaccination SARS-CoV-2 Infections among Skilled Nursing Facility Residents and Staff Members - Chicago, Illinois, December 2020-March 2021». *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 21 (6): 2290-97. <https://doi.org/10.1111/ajt.16634>.
- 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>.
- Turner, Jackson S., Jane A. O'Halloran, Elizaveta Kalaidina, Wooseob Kim, Aaron J. Schmitz, Julian Q. Zhou, Tingting Lei, et al. 2021. «SARS-CoV-2 MRNA Vaccines Induce Persistent Human Germinal Centre Responses». *Nature* 596 (7870): 109-13. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03738-2>.
- 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>.
- Werbel, William A., Brian J. Boyarsky, Michael T. Ou, Allan B. Massie, Aaron A. R. Tobian, Jacqueline M. Garonzik-Wang, y Dorry L. Segev. 2021. «Safety and Immunogenicity of a Third Dose of SARS-CoV-2 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients: A Case Series». *Annals of Internal Medicine* 174 (9): 1330-32. <https://doi.org/10.7326/L21-0282>.
- 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. «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. 2021c. «WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [acceso: 13 de septiembre, 2021]». <https://covid19.who.int/>.



REPORTE BREVE N° 09-2021

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DOSIS ADICIONAL CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN CON RESPUESTA INMUNITARIA INICIAL INSUFICIENTE 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° 09-2021
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA DOSIS ADICIONAL CON LA VACUNA BNT162B2 (COMIRNATY), EN POBLACIÓN CON RESPUESTA INMUNITARIA INICIAL INSUFICIENTE 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