

Lima, setiembre de 2021

SERIE NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 10-2021

# Efectividad y seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra COVID-19

## Nota Técnica



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA**

**NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 10: Efectividad y seguridad de una dosis de refuerzo de la vacuna contra COVID-19**

**POBLACIÓN:** Adultos que completaron el esquema de vacunación (2 dosis)

**TECNOLOGÍA:** Vacunas contra COVID-19 (dosis de refuerzo): BNT162b2, AZD1222, BBIBP-CorV y CoronaVac

**FECHA:** setiembre 2021

**ANTECEDENTES**

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud de la Jefatura del Instituto Nacional de Salud.
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia, efectividad y seguridad de la administración de una dosis de refuerzo en adultos que han completado el esquema de vacunación con las vacunas actualmente disponibles en el país.

**ANÁLISIS**

**MÉTODOS**

**1. Pregunta PICO abordada**

En adultos que han completado un esquema de vacunación contra COVID-19 ¿la administración de una dosis de refuerzo con BNT162b2 ó AZD1222 ó BBIBP-CorV ó CoronaVac, es eficaz y segura?

Población	Adultos que completaron el esquema de vacunación (2 dosis) con alguna de las siguientes vacunas: - BNT162b2, desarrollada por Pfizer-BioNTech - ChAdOx1 nCoV-19 ó AZD1222 desarrollada por Astrazeneca - BBIBP-CorV, desarrollada por Sinopharm - CoronaVac, desarrollada por Sinovac
Intervención	Administración de una dosis de refuerzo con alguna de las siguientes vacunas: - BNT162b2 - ChAdOx1 nCoV-19 ó AZD1222 - BBIBP-CorV - CoronaVac
Comparador	No administración de dosis de refuerzo, placebo
Desenlaces	1) Eficacia o efectividad - Incidencia de COVID-19 (infección sintomática) - Hospitalizaciones asociadas a COVID-19 - Incidencia de COVID-19 severo o crítico - Mortalidad En ausencia de resultados para los desenlaces previos, se reportará: - Cambio en los títulos de AC neutralizantes luego del refuerzo - Cambio en la respuesta inmune celular luego del refuerzo. 2) Seguridad: - Proporción de participantes con Eventos adversos - Proporción de participantes con Eventos adversos serios
Diseño de estudio	- Ensayos clínicos - Estudios observacionales que reporten resultados de efectividad y seguridad: Cohorte, caso control tipo test negativo

**2. Criterios de elegibilidad**

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Estudios que corresponden a la pregunta PICO y que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces considerados.
- Se incluyeron estudios publicados y manuscritos sin revisión por pares (pre-print), en idioma: inglés y español y portugués.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales) y artículos de opinión.

### 3. Métodos de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática desde el 01 enero de 2021 hasta el 26 de setiembre de 2021 en MEDLINE/ PubMed, medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin revisión por pares) y la Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros) según cada base de datos para las vacunas consideradas y “dosis de refuerzo”. Adicionalmente, se revisaron los estudios incluidos en la revisión sistemática de estudios de efectividad de vacunas contra COVID-19(1) preparada por International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health y la Organización Mundial de la Salud, disponible en VIEW-hub, actualización del 23 de setiembre de 2021. Las estrategias de búsqueda están disponibles en el Anexo 01.

### 4. Selección de evidencia, extracción de datos y análisis

La selección de estudios consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura del texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. La selección y extracción de los datos fue realizada por un solo revisor. Se realizó una síntesis narrativa de los datos extraídos. Este informe no incluye una evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

## RESULTADOS

### Estudios identificados

Se seleccionaron 8 estudios que reportaron resultados para al menos uno de los desenlaces previstos: 3 estudios para el refuerzo con BNT162b2, 2 estudios para el refuerzo con AZD1222, 1 estudio para BBIBP-CorV y 2 estudios para evaluación del refuerzo con CoronaVac. Cinco de estos estudios están disponibles como pre-print (manuscritos aún no revisados por pares), 2 han sido publicados y los datos no publicados del último estudio fueron obtenidos a partir de un informe de la agencia reguladora de medicamentos de Estados Unidos. Los desenlaces con resultados disponibles según cada vacuna, se muestran en la Tabla 01.

**Tabla 01. Resumen de hallazgos identificados para una dosis de refuerzo.**

Dosis de refuerzo con:	Resultados de eficacia / efectividad				Resultados de respuesta inmune		Resultados de seguridad	
	Infección por SARS-CoV-2	COVID-19	COVID-19 severo	Mortalidad	Humoral	Celular	Eventos adversos	Eventos adversos serios
1.BNT162b2 (Pfizer)	✓	ND	✓	ND	✓	✓	✓	✓
2.AZD1222 (AstraZeneca)	ND	ND	ND	ND	✓	✓	✓	ND
3.BBIBP-CorV (Sinopharm)	ND	ND	ND	ND	✓	✓	✓	ND
4.CoronaVac (Sinovac)	ND	ND	ND	ND	✓	ND	✓	✓

✓ : Se identificó al menos un estudio que reporta resultados.

ND: No disponible, ningún estudio identificado

## 1. Refuerzo con BNT162b2

### a. Eficacia / Efectividad

No se identificó ningún ensayo clínico que reporte resultados de eficacia de una dosis de refuerzo con BNT162b2, mientras que la efectividad para prevenir infección por SARS-CoV-2 y COVID-19 severo fue evaluada por 2 estudios observacionales, ambos realizados en Israel y que utilizaron una misma fuente de datos (base de datos del Ministerio de Salud de Israel), por lo que existe superposición en las poblaciones estudiadas.

Una cohorte dinámica (Bar-On et al.(2)), evaluó la efectividad de una dosis de refuerzo con BNT162b2 en adultos con edad  $\geq 60$  años, que habían completado 2 dosis de BNT162b2, al menos 5 meses previos para prevenir infección por SARS-CoV-2 y COVID-19 severo, a partir de 12 días después de la administración del refuerzo. Por otro lado, Patalon et al.(3), determinó también la efectividad del refuerzo frente a la infección por SARS-CoV-2 pero a partir de un diseño de estudio test negativo y en adultos  $\geq 40$  años. Otras características adicionales se muestran en la Tabla 03.

La administración de una dosis de refuerzo luego de 5 meses o más del esquema primario, fue efectiva para prevenir **infecciones por SARS-CoV-2**. La incidencia entre los que no recibieron refuerzo fue 11.3 veces mayor (IC 95%: 10.4 a 12.3) que en el grupo con refuerzo. La efectividad estimada osciló entre 79% a 91%. La duración del seguimiento fue de 21 días.

El refuerzo fue efectivo para prevenir **enfermedad severa**. La incidencia entre los que no recibieron refuerzo fue 19.5 veces mayor (IC 95%: 12.9 a 29.5) que en el grupo con refuerzo. La efectividad estimada fue del 94.9% (IC 95%: 92.3 a 96.6)(2). La duración del seguimiento fue de 16 días.

### b. Seguridad

Un informe de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA)(4) reportó resultados para los desenlaces de seguridad previstos, a partir de las notificaciones de un subgrupo de participantes de la fase 1 y 2/3 de un ensayo clínico aleatorizado donde se evaluó la eficacia y seguridad del esquema primario. Este subgrupo de voluntarios recibieron una dosis de refuerzo de 30  $\mu\text{g}$  de BNT162b2, 8.3 meses (rango de 7.9 a 8.5 meses) luego del esquema primario en los participantes de la fase 1 y de 6.8 meses (rango de 4.8 a 8.0 meses) después del esquema primario en los participantes de la fase 2/3. Los hallazgos fueron los siguientes:

- La frecuencia y duración de los **eventos adversos locales y sistémicos solicitados (reactogenicidad)**, notificados hasta 7 días después de la dosis de refuerzo, no fueron sustancialmente diferentes de las observadas después de la dosis 2 del esquema primario. Las reacciones adversas más frecuentes fueron: dolor en el sitio de inyección (83%), fatiga (64%), cefalea (48%). La mayoría fueron de intensidad leve a moderada. La dosis de refuerzo fue menos reactogénica en el subgrupo de adultos  $\geq 65$  años ( $n=12$ ) en comparación a aquellos de 18 a 55 años ( $n=289$ ).
- La frecuencia de participantes con **eventos adversos no solicitados** notificados hasta 1 mes luego del refuerzo, fue mayor a lo observado después del esquema primario. El evento adverso más frecuente fue linfadenopatía (5.2%) con afectación de ganglios linfáticos axilares y de la cadena cervical y que ocurrió dentro de los 3 días posteriores a la vacunación, la intensidad fue leve a moderada, con una duración entre 2 a 8 días.
- No se notificaron **eventos adversos de interés clínico** como miocarditis, pericarditis, parálisis de Bell o apendicitis, luego del refuerzo.
- Se notificó un **evento adverso serio** (infarto agudo de miocardio) a los 2 meses del refuerzo y que fue catalogado como no relacionado a la vacunación. No se reportaron **muertes** ni eventos adversos serios relacionados a la dosis de refuerzo.

## 2. Refuerzo con AZD1222

### a. Eficacia / Efectividad

No se identificaron estudios que reporten resultados de la eficacia o efectividad de una dosis de refuerzo con esta vacuna para prevenir los desenlaces clínicos previstos.

### b. Inmunogenicidad:

Se identificó un estudio de cohorte prospectivo (Yorsaeng et al.(5)) realizado en Tailandia que evaluó la respuesta inmune de 1 dosis de refuerzo con AZD1222 a los 70 días de haber recibido un esquema primario de 2 dosis únicas de AZD1222 o CoronaVac.

Flaxman et al.(6), realizaron un subestudio con los participantes de 2 ensayos clínicos en fase 1/2 y 2/3 (COV 001 y COV 002) con el objetivo de evaluar la inmunogenicidad de una tercera dosis de AZD1222 después de 44 a 45 semanas de la segunda dosis de AZD1222. Las características de estos estudios se muestran en la Tabla 03.

#### - **Test de neutralización de virus surrogado (sVNT):**

Yorsaeng et al.(5), en subgrupos de 36 participantes por cada grupo, realizaron SVNT considerando como una neutralización positiva si era  $\geq 30\%$ . Los participantes que recibieron la dosis de refuerzo de AZD1222 tuvieron una mayor capacidad de neutralización (porcentaje de inhibición) contra la cepa de Wuhan original (tipo salvaje) en comparación con los participantes que recibieron 2 dosis de CoronaVac o de AZD1222 únicamente (97.76 vs 66.60 vs 88.86%). La capacidad de neutralización alcanzada en aquellos que recibieron 1 dosis de AZD1222 como refuerzo al esquema de 2 dosis de CoronaVac frente a la variante Delta (B.1.617.2) fue de 97.22%, Alpha (B.1.1.7) fue de 97.24% y Beta (B.1.351) fue de 92.88%. En todos los casos fue mayor a la capacidad de neutralización alcanzada por los esquemas de inmunización primaria con 2 dosis únicas de AZD1222 o CoronaVac.

Flaxman et al.(6), seleccionaron aleatoriamente a un subgrupo de 45 participantes que recibieron una tercera dosis de ADZ1222 para realizar ensayos de neutralización de reducción de focos (FRNT) contra las variantes Alpha (B.1.1.7), Delta (B.1.617.2) y Beta (B.1.351) a los 28 días después de la segunda dosis y 28 días después de la tercera dosis. Los títulos de anticuerpos neutralizantes después de la tercera dosis fueron más altos que después de la segunda dosis contra las variantes Alpha (media geométrica de los títulos (GMT) = 279 IC 95%: 200 - 389 vs. 545 IC 95%: 426 - 698), contra la variante Beta (GMT = 43 IC 95%: 30 - 61 vs. 118 IC 95%: 78 - 179;  $p < 0.0001$ ) y contra la variante Delta (GMT = 78 IC 95%: 55 - 110 vs. 206 IC 95%: 149 - 284;  $p < 0.0001$ ).

#### - **Inmunidad celular:**

Flaxman et al.(6), evaluaron la respuesta mediada por linfocitos T productores de IFN- $\gamma$  frente a los grupos de péptidos S superpuestos de la cepa Victoria/01/2020 de SARS-CoV-2 antes y después de 14 y 28 días de la tercera dosis de AZD1222 en 15 participantes. Estos individuos habían recibido sus dos primeras dosis con un intervalo de 8 semanas, y posteriormente recibieron su tercera dosis después de 37 a 38 semanas. La respuesta celular se midió como unidades formadoras de manchas (UFM) por  $10^6$  células mononucleares en sangre periférica (PBMC). La respuesta media aumentó de 200 (RIC: 127-389) UFM por  $10^6$  PBMC inmediatamente antes de la tercera dosis a 264 (RIC: 131-452) UFM por  $10^6$  PBMC a los 14 días después de la tercera dosis ( $p$ : 0.57); y 399 (RIC: 314-662) UFM por  $10^6$  PBMC a los 28 días después de la tercera dosis ( $p$ : 0.012). Las respuestas máximas en el día 28 después de la tercera dosis no fueron significativamente diferentes a las respuestas después de la segunda dosis ( $p$ : 0.060).

### c. Seguridad:

Flaxman et al. (6), reportaron resultados para este desenlace:

- Eventos adversos: 65/80 (81%) informaron al menos un síntoma local después de una tercera dosis, 4/80 (5%) informaron más de dos síntomas sistémicos moderados a graves. Los más frecuentes fueron: fatiga y dolor de cabeza.
- Eventos adversos serios: no hay datos disponibles.

### 3. Refuerzo con BBIBP-CorV

#### a. Eficacia / Efectividad

No se identificaron estudios que reporten resultados de la eficacia o efectividad de una dosis de refuerzo con esta vacuna para prevenir los desenlaces clínicos previstos.

#### b. Inmunogenicidad

Se identificó un ensayo clínico de grupo único (Liu et al.(7)) realizado en China que evaluó la respuesta inmune y seguridad de 1 dosis de refuerzo (3<sup>o</sup> dosis) en 50 participantes que habían recibido 2 dosis de BBIBP-CorV como esquema primario, 6 meses previos al refuerzo. Las características de este estudio se muestran en la Tabla 03.

Liu et al. reportó resultados de la respuesta inmune humoral y celular, previo al refuerzo y comparó estos resultados con los observados a los 7 y 14 días posteriores a éste. Los hallazgos fueron los siguientes:

- Previo al refuerzo: el 72% de los voluntarios fueron seronegativos para anticuerpos neutralizantes (AcN) determinados mediante quimioluminiscencia (CLIA). Sin embargo, mantuvieron células B de memoria específica para el antígeno S y el dominio de unión al receptor (RBD) del SARS-CoV-2 y se registró células T CD4 y CD8 antígeno específicas, aunque los niveles fueron bajos para las células CD4.
- Inmunogenicidad humoral: En comparación a los valores observados previo al refuerzo, la concentración de AcN aumentó 7.2 veces y 10.6 veces a los 7 y 14 días luego del refuerzo respectivamente. Asimismo, el porcentaje de células B de memoria específica para el antígeno S y RBD incrementaron 1.7 a 2 veces luego del refuerzo.
- Inmunogenicidad celular: La respuesta mediada por linfocitos T productores de IFN- $\gamma$  incrementó 2.3 veces luego del refuerzo (medida como unidades formadoras de manchas (UFM) por 10<sup>6</sup> células mononucleares en sangre periférica (PBMC)). Asimismo, se registró un aumento en el porcentaje de células TCD4+ antígeno S (5,9 veces) a los 7 días del refuerzo.

#### c. Seguridad

Li et al.(7) reporta resultados para este desenlace:

- Eventos adversos: 6/50 (12%) de los participantes reportaron eventos adversos. Los más frecuentes fueron: fatiga y fiebre.
- Eventos adversos serios: no hay datos disponibles.

### 4. Refuerzo con CoronaVac

#### a. Eficacia / Efectividad

No se identificaron estudios con resultados de eficacia o efectividad de una tercera dosis de refuerzo con esta vacuna CoronaVac para prevenir desenlaces clínicos previstos.

#### b. Inmunogenicidad

Se identificaron 02 estudios de ensayo clínico aleatorizado controlado, el estudio de Pan et al.(8), un estudio de fase 2 controlado con placebo a doble ciego y el estudio de Li et al.(9), un estudio controlado a doble ciego fase 1/2, realizado en la China que evaluó la inmunogenicidad y seguridad de 1 dosis de refuerzo. Las características de estos estudios se muestran en la tabla 03.

En el estudio de Pan et al., se incluyeron 540 participantes de 18 a 59 años que habían recibido 2 dosis de CoronaVac como esquema primario, 6 meses previos al refuerzo. Reportó resultados de la respuesta inmune humoral y celular, previa y luego del refuerzo.

Ninguno de los participantes tenía anticuerpos neutralizantes detectables previos al refuerzo. Los anticuerpos neutralizantes detectables inducidos por las 2 primeras dosis disminuyeron a los 6 a 8 meses. Aunque una tercera dosis en el día 28 después de las 2 primeras dosis aumentaron de forma leve a moderado los niveles de anticuerpos neutralizantes. Asimismo se administró una tercera dosis a los 6 meses o más después de la segunda dosis, se evaluó lo anticuerpos neutralizantes y aumento en 137,9 (IC 95%: 99,9-190,4). La seropositividad fue superior al 90% en el día 28 después de la segunda y tercera dosis.

En el estudio de Li et al., se incluyeron 303 participantes adultos sanos mayores o iguales de 60 años. El diseño del ensayo de fase 1/2 se realizó con una dosis escalonada de 3ug y 6ug y en la fase 2 una dosis adicional 1.5 ug; recibiendo con una diferencia de 28 días.

Participaron en la fase 1 (72 participantes), dosis de 3 ug, 6ug o placebo y en la fase 2 (350 participantes), dosis 1.5 ug, 3 ug, 6 ug o placebo.

Al inicio con excepción de 1/100 en el grupo de 6 ug en la fase 2, ningún participante tuvo anticuerpos neutralizantes detectable. En el grupo placebo 1/24 tenía anticuerpos neutralizantes detectables y en la fase 1 del estudio 1/47 presentó anticuerpos neutralizantes detectables. Los títulos de anticuerpos neutralizantes descendieron por debajo del umbral de seropositividad a los 6 meses después de las 2 dosis previas.

Una tercera dosis administrada 8 meses después de la 2 dosis aumentó los GMTs significativamente en el día 7 después de la tercer dosis, continuaron aumentando en el día 14 y en el día 28, pero la diferencia entre el día 14/28 y el día 7 después de la tercera dosis no fueron estadísticamente significativa.

c. Seguridad

Pan et al.(8), en cuanto a sus efectos adversos después de la tercera dosis la incidencia fue de un 7.91% y del 3.08%. Se notificaron un total de 14 acontecimientos adversos serios. Los más frecuentes fueron dolor en la zona de la inyección, fatiga, dolor de cabeza y fiebre.

Li et al.(9), en el día 28 después de la tercera dosis, la incidencia de las reacciones adversas fueron de 5.17%, la reacción más comúnmente fue dolor en el lugar de la inyección. Desde el inicio de la tercera dosis hasta el día 28, se notificaron un total de 5 eventos adversos graves, estos acontecimientos no fueron mortales.

**Tabla 02. Resumen de los resultados de efectividad para una dosis de refuerzo con la vacuna contra COVID-19**

	Diseño	País	Población	Periodo / Variante circulante	Esquema primario	Refuerzo	Comparador	Desenlaces reportados	Resultados de Efectividad			Duración del seguimiento (post refuerzo)
									Refuerzo	No refuerzo	Efecto	
Dosis de refuerzo con BNT162b2												
Bar-On et al.(2) Publicado	Cohorte dinámica	Israel	N=1,137,804 Población general ≥60 años Comorbilidades: ND Sin infección previa por SARS-CoV-2	30/07/21 al 31/08/21 Delta	2 dosis de BNT162b2 (≥ 5 meses previos)	1 dosis de BNT162b2	Completaron vacunación (2 dosis), no refuerzo	Infección por SARS-CoV-2 (≥12 días después del refuerzo)	934 infecciones / 10,603,410 personas-días	4,439 infecciones / 5,193,825 personas-días	RTIa: 11.3 (IC 95%: 10.4 a 12.3) Efectividad*: 91.15% (90.39 a 91.87)	21 días
								COVID-19 severo (≥12 días después del refuerzo)	29 casos / 6,265,361 personas-días	294 casos / 4,574,439 personas-días	RTIa: 19.5 (12.9 a 29.5) Efectividad*: 94.87% (92.25 a 96.61)	16 días
Patalon et al.(3) Pre-print	Test negativo	Israel	N= 149, 379 Población general ≥40 años Sin infección previa por SARS-CoV-2	01/08/21 al 21/08/21 Delta	2 dosis de BNT162b2	1 dosis de BNT162b2	Completaron vacunación (2 dosis), no refuerzo	Infección por SARS-CoV-2 (14-20 días luego del refuerzo)	1,188 positivos / 32,697 pruebas en total	8,285 positivos / 149,379 pruebas en total	ORa: 0.21 (0.16 a 0.28) Efectividad**: 79% (72 a 84)	21 días
Dosis de refuerzo con AZD1222, BBIBP-CorV ó CoronaVac												
Ningún estudio identificado												

IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

RTIa: Razón de tasas de incidencia “no refuerzo”/ refuerzo, ajustada por edad, sexo, grupo demográfico y fecha de la 2da dosis.

ORa: Odds ratio ajustado por edad, sexo, tiempo desde la 2da dosis y presencia de comorbilidades (diabetes, inmunosupresión, IMC ≥ 30, enfermedad cerebrovascular) y número de pruebas positivas obtenidas ese día en toda la población.

\*Efectividad calculada como 100% x(1-(1/RTIa))

\*\*Efectividad calculada como 100% x(1-(Odds Ratio))

**Tabla 03. Características de los estudios con resultados de inmunogenicidad y seguridad luego de una dosis de refuerzo con la vacuna contra COVID-19**

Autor / Tipo	Diseño / fase	País	Población	Periodo / Variante circulante	Esquema primario	Refuerzo	Comparador	Desenlaces reportados	Duración del seguimiento (luego del refuerzo)
Informe de la FDA EEUU(4)	EC, fase 1/2/3	ND	N=329, población general Fase 1: 11 adultos de 18-55 años y 12 adultos de 65-85 años Fase 2/3: 306 adultos de 18-55 años Comorbilidades: 17% Infección previa por SARS-CoV-2: 3%	Febrero a Marzo 2021 / ND	2 dosis de BNT162b2 (7 a 9 meses previos)	1 dosis de BNT162b2	Notificaciones de eventos adversos luego del esquema primario	Eventos adversos	2.6 meses
Yorsaeng et al.(5) Pre-print	Cohorte prospectiva	Tailandia	N=549 trabajadores de salud de 18 a 59 años (n:210 con 1 dosis de refuerzo AZD 1222) - Edad promedio: 40 ± 9.8 años - Sexo masculino: 38.43% - Comorbilidades: ND	Junio - Julio 2021 / Delta	2 dosis de CoronaVac (1 a 3 meses previos)	1 dosis de AZD1222	Respuesta inmune a los 21-49 días de haber recibido un esquema primario de vacunación con CoronaVac, a los 21-35 días de esquema primario de vacunación con AZD1222	Inmunogenicidad humoral	Mediana: 28 días Rango: 14-35 días
Flaxman et al. (6) Publicado	Subestudio de ECA, fase 1/2 y 2/3	Reino unido	N= 90 participantes de 18 a 55 años - Edad promedio: - Sexo masculino: - Comorbilidades: ND	11 - 21 de marzo de 2021 / ND	2 dosis de AZD1222 (28 - 38 semanas previas)	1 dosis de AZD1222	Respuesta inmune posterior a la segunda dosis de AZD122	Inmunogenicidad humoral Inmunogenicidad celular Eventos adversos	28 días
Liu et al.(7) Pre-print	EC no aleatorio (grupo único)	China	N=50, Trabajadores de salud de 18 a 59 años - Edad promedio: 27 ± 6 años - Sexo masculino: 41% - Comorbilidades: ND	12/07/21 al 31/08/2021 / ND	2 dosis de BBIBP-CorV (6 meses previos)	1 dosis de BBIBP-CorV	Respuesta inmune a los 6 meses del esquema primario y previo al refuerzo	Inmunogenicidad humoral Eventos adversos	14 días
Pan et al.(8) Pre-print	ECA controlado fase 2	China	N=540, de 18 a 59 años - Edad promedio: 42 ± 9 años - Sexo masculino: 23 % - Comorbilidades: ND	Junio 2020 / ND	2 dosis de CoronaVac (28 días y 6 meses previos).	1 dosis de CoronaVac Esquema	Respuesta inmune a los 6 a 8 meses del esquema primario y previo al refuerzo	Inmunogenicidad humoral - Eventos adversos	28 días
Li et al.(9) Pre-print	ECA fase 1/2 controlado	China	N=303, ≥ 60 años - Edad promedio: 66.5 ± 7 años - Sexo masculino: 37 % - Comorbilidades: ND	22/05/2020 al 22/04/2021 / ND	2 dosis de CoronaVac (6 meses previos)	1 dosis de CoronaVac	Respuesta inmune a los 6 a 8 meses del esquema primario.	Efectos adversos	28 días

EC: ensayo clínico, ECA: ensayo clínico aleatorizado, N:total de población analizada, ND: No disponible. RIC: Rango intercuartílico

## CONCLUSIONES

- El objetivo del informe fue sintetizar la evidencia científica publicada sobre la eficacia, efectividad y seguridad de una dosis de refuerzo con las vacunas contra COVID-19: BNT162b2 (de Pfizer-BioNTech), AZD1222 (de AstraZeneca), BBIBP-CorV (de Sinopharm) y CoronaVac (de Sinovac), en adultos que completaron un esquema primario de 2 dosis con alguna de éstas vacunas.
- La efectividad de una dosis de refuerzo con BNT162b2 fue estimada en 2 estudios de Israel en adultos que recibieron el esquema primario al menos 5 meses previos al refuerzo. La evidencia sobre la seguridad procede de un ensayo clínico con 329 participantes en su mayoría de 18 a 55 años, que recibieron el refuerzo entre 7 a 9 meses posteriores al esquema primario con BNT162b2.
  - La incidencia de **infecciones por SARS-CoV-2** en el grupo sin el refuerzo fue 11.3 veces mayor (IC 95%: 10.4 a 12.3) que aquellos que recibieron la dosis de refuerzo. La efectividad estimada osciló entre 79% ( $\geq 40$  años) a 91% ( $\geq 60$  años). La duración del seguimiento fue de 21 días. No hay datos a largo plazo.
  - La incidencia de **COVID-19 severo** entre los adultos  $\geq 60$  años que no recibieron refuerzo fue 19.5 veces mayor (IC 95%: 12.9 a 29.5) que en el grupo con refuerzo. La efectividad estimada fue del 94.9% (IC 95%: 92.3 a 96.6).
  - La evidencia de la efectividad podría estar afectada por factores de confusión (Ej: diferencias entre los grupos respecto a riesgo de exposición, búsqueda de atención médica y frecuencia de detección de la infección). La duración del seguimiento fue de 16 días. No hay datos a largo plazo.
  - La frecuencia de eventos adversos de **reactogenicidad** luego del refuerzo fue similar a lo observado después de la dosis 2 del esquema primario. El evento adverso no solicitado más frecuente fue linfadenopatía (5.2%). No se reportaron **eventos adversos serios** relacionados a la vacuna, muertes ni casos de miocarditis, pericarditis, parálisis de Bell o apendicitis, luego del refuerzo. La duración del seguimiento fue de 2.6 meses y el tamaño muestral para estos desenlaces fue limitado.
- Se desconoce la eficacia o efectividad de una dosis de refuerzo con **AZD1222**. Se identificaron 2 estudios que evaluaron cambios en la respuesta inmune luego de una dosis de refuerzo de AZD1222 reportando que:
  - Después de una dosis de refuerzo de AZD1222 en pacientes que recibieron 2 dosis previas de CoronaVac, se incrementó la capacidad de neutralización frente a la cepa de Wuhan (tipo salvaje), Delta, Alpha y Beta. En todos los casos fue mayor a la capacidad de neutralización alcanzada por los esquemas de inmunización primaria con 2 dosis únicas de AZD1222 o CoronaVac.
  - A los 28 días después de una tercera dosis con AZD1222, los títulos de anticuerpos neutralizantes fueron más altos que después de la segunda dosis con esta vacuna, contra las variantes Alpha, Beta y Delta. También se incrementaron los linfocitos T productores de IFN- $\gamma$ . Estos análisis han sido obtenidos de una muestra pequeña con corto periodo de seguimiento.
  - El 81% (65/80) informaron al menos un síntoma local después de una tercera dosis, el 5% (4/80) informaron más de dos síntomas sistémicos moderados a graves. Los más frecuentes fueron: fatiga y dolor de cabeza. No se evaluó la incidencia de eventos adversos serios.
- Respecto a **BBIBP-CorV**, se desconoce la eficacia o efectividad de una dosis de refuerzo con esta vacuna. Un ensayo clínico en 50 trabajadores de salud de China evaluó los cambios en la respuesta inmune luego de una tercera dosis de BBIBP-CorV, identificando que:
  - Seis meses después del esquema de 2 dosis con BBIBP-CorV, no se detectaron anticuerpos neutralizantes en la mayoría de participantes, aunque sí se registraron células B de memoria antigénica específica y linfocitos TCD4+ y TCD8+ antígeno específicos.
  - La tercera dosis incrementó los títulos de anticuerpos neutralizantes, el porcentaje de células B de memoria específica, los linfocitos T productores de IFN- $\gamma$  y los linfocitos TCD4+ antígeno específicos, en comparación a los valores previos al refuerzo.
  - Se desconoce las implicancias clínicas de éstos hallazgos y su durabilidad a largo plazo. El estudio tuvo un tamaño muestral pequeño y el seguimiento fue hasta los 14 días posteriores al refuerzo.

- El 12% de los participantes reportó algún evento adverso, siendo los más frecuentes fatiga y fiebre. No se evaluó la incidencia de eventos adversos serios.
- Sobre **CoronoVac**, se desconoce la eficacia o efectividad de una dosis de refuerzo con esta vacuna. En 2 ensayos clínicos realizados en China en participantes que recibieron 2 dosis de esta vacuna, se evaluó los cambios en la respuesta inmune luego del refuerzo con CoronaVac.
  - Seis a ocho meses después del esquema de 2 dosis con CoronaVac, la media geométrica de los títulos de anticuerpos neutralizantes incrementó de 3 a 5 veces, 28 días después de la 2ª dosis, lo que indica una respuesta celular anamnésica tipo B.
  - La incidencia de reacciones adversas fue alrededor de 5%. No se identificaron eventos adversos serios relacionados a la dosis de refuerzo.

## REFERENCIAS

1. International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, World Health Organization. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review. Weekly Summary Tables Updated September 23, 2021 [Internet]. 2021 sep. Disponible en: [https://view-hub.org/sites/default/files/2021-09/COVID19%20Vaccine%20Effectiveness%20Transmission%20Impact%20Studies%20-%20Summary%20Tables\\_20210923\\_0.pdf](https://view-hub.org/sites/default/files/2021-09/COVID19%20Vaccine%20Effectiveness%20Transmission%20Impact%20Studies%20-%20Summary%20Tables_20210923_0.pdf)
2. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med.* el 15 de septiembre de 2021;
3. Patalon T, Gazit S, Pitzer VE, Prunas O, Warren JL, Weinberger DM. Short Term Reduction in the Odds of Testing Positive for SARS-CoV-2; a Comparison Between Two Doses and Three doses of the BNT162b2 Vaccine [Internet]. 2021 ago [citado el 26 de septiembre de 2021] p. 2021.08.29.21262792. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.29.21262792v1>
4. U.S. Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum [Internet]. 2021 sep. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144416/download>
5. Yorsaeng R, Suntronwong N, Phowatthanasathian H, Assawakosri S, Kanokudom S, Thongmee T, et al. Immunogenicity of a third dose viral-vectored COVID-19 vaccine after receiving two-dose inactivated vaccines in healthy adults [Internet]. 2021 sep [citado el 26 de septiembre de 2021] p. 2021.09.16.21263692. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.16.21263692v1>
6. Flaxman A, Marchevsky NG, Jenkin D, Aboagye J, Aley PK, Angus B, et al. Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *Lancet Lond Engl.* el 11 de septiembre de 2021;398(10304):981–90.
7. Liu Y, Zeng Q, Deng C, Li M, Li L, Liu D, et al. Robust induction of B cell and T cell responses by a third dose of inactivated SARS-CoV-2 vaccine [Internet]. 2021 sep [citado el 26 de septiembre de 2021] p. 2021.09.12.21263373. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.12.21263373v1>
8. Pan H, Wu Q, Zeng G, Yang J, Jiang D, Deng X, et al. 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 [Internet]. 2021 jul [citado el 26 de septiembre de 2021] p. 2021.07.23.21261026. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.23.21261026v1>
9. Li M, Yang J, Wang L, Wu Q, Wu Z, Zheng W, et al. A booster dose is immunogenic and will be needed for older adults who have completed two doses vaccination with CoronaVac: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial [Internet]. 2021 ago [citado el 26 de septiembre de 2021] p. 2021.08.03.21261544. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.03.21261544v1>

ANEXOS

Anexo 01. Estrategias de búsqueda

Medline / PubMed

Fecha de búsqueda: 26 de setiembre de 2021

Nro	Componente	Estrategia de búsqueda	Resultados
#1	Vacuna BNT162	("BNT162 vaccine"[Supplementary Concept]) OR (BNT162b2[Title/Abstract] OR tozinameran[Title/Abstract] OR Comirnaty[Title/Abstract] OR "Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])	970
#2	Vacuna AZD1222	(AZD1222[Title/Abstract] OR ChAdOx1[Title/Abstract] OR Covishield[Title/Abstract]) OR ("ChAdOx1 COVID-19 vaccine"[Supplementary Concept])	483
#3	Vacuna BBIBP-CorV	BBIBP-CorV[Title/Abstract] OR sinopharm[Title/Abstract] OR "inactivated SARS-CoV-2 vaccine"[Title/Abstract] OR "inactivated COVID-19 vaccine"[Title/Abstract]	94
#4	Vacuna CoronaVac	coronavac[Title/Abstract] OR PiCoVacc[Title/Abstract] OR Sinovac[Title/Abstract]	101
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	((("BNT162 vaccine"[Supplementary Concept]) OR (BNT162b2[Title/Abstract] OR tozinameran[Title/Abstract] OR Comirnaty[Title/Abstract] OR "Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])) OR ((AZD1222[Title/Abstract] OR ChAdOx1[Title/Abstract] OR Covishield[Title/Abstract]) OR ("ChAdOx1 COVID-19 vaccine"[Supplementary Concept]))) OR (BBIBP-CorV[Title/Abstract] OR sinopharm[Title/Abstract] OR "inactivated SARS-CoV-2 vaccine"[Title/Abstract] OR "inactivated COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])) OR (coronavac[Title/Abstract] OR PiCoVacc[Title/Abstract] OR Sinovac[Title/Abstract])	1482
#6	Refuerzo	(immunization, secondary[MeSH Terms]) OR (boost*[Title/Abstract] OR "third dose"[Title/Abstract])	75,595
#7	#5 AND #6	(((((("BNT162 vaccine"[Supplementary Concept]) OR (BNT162b2[Title/Abstract] OR tozinameran[Title/Abstract] OR Comirnaty[Title/Abstract] OR "Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])) OR ((AZD1222[Title/Abstract] OR ChAdOx1[Title/Abstract] OR Covishield[Title/Abstract]) OR ("ChAdOx1 COVID-19 vaccine"[Supplementary Concept]))) OR (BBIBP-CorV[Title/Abstract] OR sinopharm[Title/Abstract] OR "inactivated SARS-CoV-2 vaccine"[Title/Abstract] OR "inactivated COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])) OR (coronavac[Title/Abstract] OR PiCoVacc[Title/Abstract] OR Sinovac[Title/Abstract])) AND ((immunization, secondary[MeSH Terms]) OR (boost*[Title/Abstract] OR "third dose"[Title/Abstract]))	156
#8	Filtro:	from 2021 - 2021	<b>129</b>

Plataforma L·OVE para COVID-19 de la Fundación Epistemonikos

Fecha de búsqueda: 26 de setiembre de 2021

Estrategia de búsqueda	Resultado
vaccin* or immuni* AND (boost* OR "third dose")	711
Filtros: Classification: Primary study / Reporting data Type of publication: Journal, Thesis, Unpublished, Report, Pre-print Publication year: 2021 to Present	<b>126</b>

### MedRxiv

Fecha de búsqueda: 26 de setiembre de 2021

Estrategia de búsqueda	Resultado
for title "(vaccin* or immuni*) AND (boost* OR "third dose")" (match phrase words) Date Posted: "01 Jan, 2021 and 26 Sep, 2021"	148

**VIEW-hub** (International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health.

Fecha de búsqueda: 26 de setiembre de 2021

Consulta	Seleccionado
Documento: Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review. Weekly Summary Tables. Updated September 23, 2021	01

### Autoras

Fabiola Huaroto Ramírez<sup>1</sup>

Rosa Isabel Silva Ocas<sup>1</sup>

Diana Gonzales Zurita<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

### Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

*NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*