

## INFORME TÉCNICO N° 04-2023

# **EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD DE LA CUARTA DOSIS DE VACUNA CONTRA LA COVID-19 EN COMPARACION A LA TERCERA DOSIS PARA PREVENIR INFECCIÓN Y FALLECIMIENTO POR COVID-19 EN MAYORES DE 60 AÑOS EN EL PERÚ**

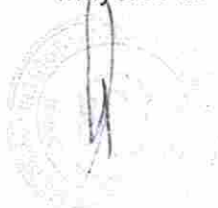
### **RESUMEN**

La pandemia COVID-19 sigue teniendo un impacto sanitario considerable en nuestro país, sobre todo en personas mayores a 60 años que siguen siendo la población más vulnerable a tener desenlaces desfavorables por esta patología. Continuando con la permanente evaluación de las intervenciones sanitarias en el país, se realiza el presente análisis con la finalidad de evaluar la efectividad de la cuarta dosis de vacuna contra la COVID-19 en términos de infección y muerte en mayores de 60 años.

Se utilizó un diseño de cohorte retrospectiva, en base a las bases de datos de infecciones, muertes y vacunación disponibles en el Ministerio de Salud. Se calculó la efectividad relativa de la cuarta dosis de la vacuna contra la COVID-19 en comparación a sólo tener 3 vacunas tomando en cuenta como desenlaces principales la infección por COVID-19 y la muerte por dicha causa, en población mayor de 60 años en el Perú.

Para el análisis, se obtuvieron 372,311 sujetos de estudio con sus respectivos controles (en una proporción de 1:1). En el tema de infecciones, se registraron 2140 infecciones en el grupo que había recibido la tercera dosis de la vacuna en comparación a 1720 infecciones en el grupo que había recibido 4 dosis, lo cual significa una efectividad relativa de 19.6% para infección (IC 95% 19.0-22.1%). En el tema de muertes, se tuvo 1500 muertes en el grupo que había recibido tres dosis de vacuna en comparación a 460 en los que habían recibido 4 dosis, lo cual se traduce en un 69% de efectividad relativa (IC 95% 19-77%).

La efectividad de la cuarta dosis en comparación a la tercera dosis de la vacuna contra la COVID-19 fue de 19.6% para infección y de 69% para muerte por COVID-19 en mayores de 60 años durante la cuarta ola de contagios en el Perú.



## **I. INTRODUCCIÓN**

La pandemia de COVID-19 sigue ocasionando un impacto sanitario y social significativo en nuestro país, a pesar de haber estado expuestos a una tasa de infección muy alta y de contar con una cobertura de vacunación bastante significativa. Justamente, una de las herramientas más importantes para poder luchar contra la pandemia han sido las vacunas contra la COVID-19, en todas sus formas: ARN mensajero, virus inactivados, vectores virales, etc.

Sin embargo, su utilidad en esta etapa de la pandemia debe seguir siendo evaluada. En particular, la cuarta dosis de la vacuna, o lo que algunos denominan el segundo refuerzo de la misma, ha sido recientemente recomendada por varios países en base a resultados de ensayos clínicos, los cuales siempre deben de corroborarse a nivel poblacional con estudios de efectividad.

En el Perú, el Instituto Nacional de Salud, a través de su Centro Nacional de Salud Pública, ha venido realizando estudios para evaluar la efectividad a los distintos regímenes de vacunación contra la COVID-19. Para realizar estas evaluaciones, utiliza las bases de datos existentes en el MINSA; como los registros de vacunación, los registros de fallecimiento y los registros de las pruebas diagnósticas realizadas, con los cuales se puede realizar comparaciones a nivel poblacional, ajustadas de acuerdo a las variables de interés seleccionadas.

El presente reporte tiene como objetivo evaluar la efectividad relativa de la cuarta dosis de la vacuna contra la COVID-19, en comparación a la tercera, utilizando diversos esquemas primarios, en el riesgo de infección documentada por SARS-CoV-2 y el riesgo de mortalidad relacionada a COVID-19 en personas mayores a 60 años en el Perú, durante la cuarta ola de contagios por SARS-CoV-2.

## **II. MÉTODOS**

### **2.1. DISEÑO**

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva realizado en base a un análisis secundario de información recolectada entre el 26 de junio y el 26 de noviembre de 2022, proveniente de los registros nacionales del Ministerio de Salud, incluyendo los siguientes:

- Registro Nacional de Vacunación contra la COVID-19
- Registro Nacional de Pruebas moleculares (NetLab2)

-Registro Nacional de Pruebas antigénicas (SISCOVID).

-Registro Nacional de Defunciones (SINADEF)

Este estudio fue diseñado para emular un ensayo clínico cuyo objetivo hipotético evaluaría la efectividad de una cuarta dosis comparada con solo tres dosis de vacunación contra la COVID-19. Se analizó el período correspondiente a la cuarta ola de contagios por la COVID-19 en el país: entre el 26 de junio y el 10 de setiembre de 2022 (SE 26 al 36 de 2022). Debido a que el grupo más vulnerable pertenece a la tercera edad, el presente informe se limita este grupo etario.

## 2.2. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Incluimos a personas que, en a inicio de seguimiento, tuvieran 60 años o más de edad, que fueran elegibles de recibir la cuarta dosis en cualquier momento durante el periodo de estudio y que no hubieran tenido infección previa por SARS-CoV-2 confirmada por PCR o prueba antigénica en los últimos 14 días.

## 2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las características generales de la población de estudio están descritas en la Tabla 1. Las variables categóricas fueron reportadas mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables numéricas fueron reportadas mediante media (desviación estándar), mediana (percentil 25 y 76) y rango.

Respecto a la estimación de la efectividad vacunal, cada día desde el inicio del periodo de estudio, los individuos que recibieron la cuarta dosis ese día (usuarios incidentes) fueron emparejados con un individuo control que no recibió cuarta dosis ese día pero que sí era elegible para recibirla. Se utilizó un emparejamiento de tratados y controles de 1:1. Se emparejó por variables potencialmente confusoras o pronósticas del desenlace: sexo, edad, tiempo calendario de ingreso, distrito de procedencia, vacuna recibida en dosis 1, dosis 2 y dosis 3, infección previa, y tiempo desde la tercera dosis. Se realizó un emparejamiento exacto 1:1 sin remplazo.

Se estimaron los riesgos de desarrollar infección por COVID-19 o muerte por COVID-19 mediante el método de Kaplan y Meier (KM). El riesgo relativo y diferencia de riesgos a 60 días fue estimado mediante la división y diferencia de los riesgos estimados por el método KM a los 60 días. Los intervalos de confianza al 95% fueron obtenidos mediante el método de Bootstrap no paramétrico percentil. Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico R versión 4.2.

### III. RESULTADOS

#### **Características de la población de estudio**

Se identificaron 372,311 sujetos que con 5 dosis de vacunas y que cumplían con los criterios de inclusión, a los cuales se les comparó con Las características de la población de estudio luego del emparejamiento se muestran en la **Tabla 1**. Cerca de la mitad (53.7%) de los participantes incluidos en el análisis fueron mujeres. La edad promedio fue de 69 años y varió entre 60 y 100 años. El esquema de vacunación más frecuentemente utilizado fue el de triple dosis de Pfizer. En general, se aprecia que, luego del emparejamiento, se alcanzó un buen balance entre ambos grupos, ya que todos los sujetos con 3 dosis de vacunas tuvieron exactamente los mismos valores en las características estudiadas que el grupo que tuvo 4 dosis de vacunas (Tabla 1).

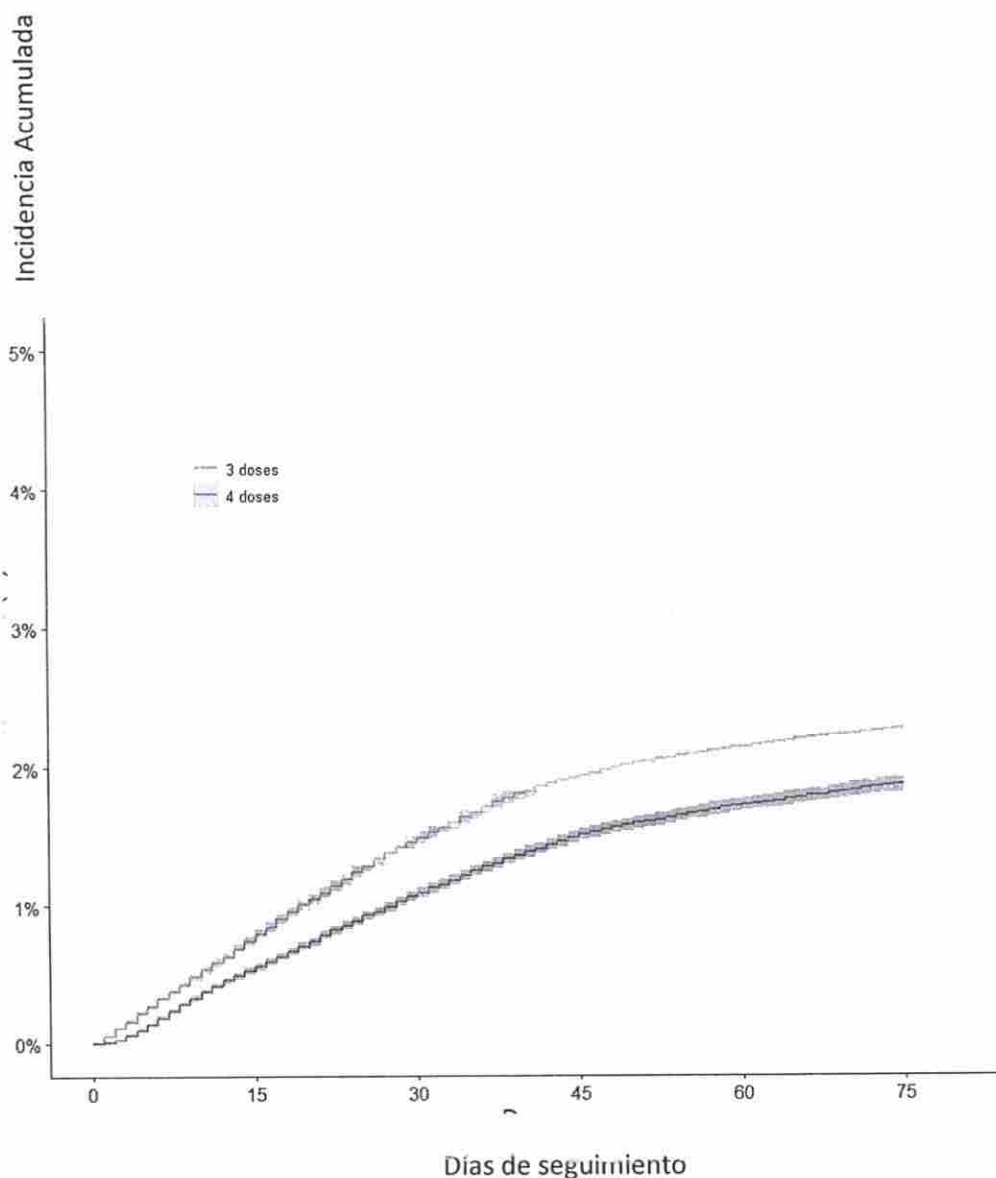
**Tabla 1.** Características de la población de estudio de las personas vacunadas, tanto en sujetos con 3 como en sujetos con 4 dosis (N = 372,311 en cada grupo), cuarta ola

Característica	Sujetos con por grupo (3 y 4 dosis) N = 372311 (50%) <sup>1</sup>
<b>Sexo</b>	
Femenino	199,812 (53.7%)
Masculino	172,499 (46.3%)
<b>Edad (años)</b>	
Promedio ± Desviación Estándar	69.1 ± 7.3
Mediana (Rango IQ)	68 (63, 74)
Rango	60, 100
<b>Grupo etario</b>	
60-65	123,642 (33.21%)
65-69	97,631 (26.22%)
70-74	67,196 (18.05%)
75-79	45,098 (12.11%)
80-84	23,917 (6.42%)
85-89	10,996 (2.95%)
90-94	3,289 (0.88%)
95-99	528 (0.14%)
100+	14 (0.00%)
<b>Primera dosis de vacuna recibida</b>	
Astrazeneca	19,008 (5.1%)
Pfizer	349,018 (93.7%)
Sinopharm	4,285 (1.2%)
<b>Segunda dosis de vacuna recibida</b>	
Astrazeneca	19,008 (5.1%)
Pfizer	349,018 (93.7%)

<b>Característica</b>	<b>Sujetos con por grupo (3 y 4 dosis) N = 372311 (50%)<sup>1</sup></b>
Sinopharm	4,285 (1.2%)
<b>Tercera dosis de vacuna recibida</b>	
Astrazeneca	1,676 (0.5%)
Pfizer	370,635 (99.5%)
<b>Esquema de vacunación recibido</b>	
Astrazeneca + Astrazeneca + Astrazeneca	2 (0.00%)
Astrazeneca + Astrazeneca + Pfizer	19,006 (5.10%)
Pfizer + Pfizer + Astrazeneca	729 (0.20%)
Pfizer + Pfizer + Pfizer	348,289 (93.55%)
Sinopharm + Sinopharm + Astrazeneca	945 (0.25%)
Sinopharm + Sinopharm + Pfizer	3,340 (0.90%)
<b>Distrito de procedencia</b>	150,141 (150,117, 210,107)
<b>Días desde última vacunación</b>	
Promedio ± SD	212.4 ± 27.3
Median (IQR)	213 (195, 229)
Rango	120, 315
<b>Meses desde última vacunación</b>	
120-149 días (5-6 meses)	1,176 (0.32%)
150-179 días (5-6 meses)	43,572 (11.70%)
180-209 días (6-7 meses)	117,937 (31.68%)
210-239 días (7-8 meses)	151,881 (40.79%)
240-269 días (8-9 meses)	50,255 (13.50%)
270-299 días (6-7 meses)	7,384 (1.98%)
300-315 días (6-7 meses)	106 (0.03%)
<b>Días calendario desde tiempo 0</b>	
Promedio ± Desviación estándar	25.9 ± 19.3
Mediana (Rango intercuartil)	21 (11, 39)
Rango	1, 75

### 1) Riesgo de infección (Efectividad estimada de cuarta dosis versus tercera para prevenir infección durante la cuarta ola)

La Figura 1 muestra la evolución del riesgo de infección de COVID-19 a lo largo del tiempo en términos de incidencia acumulada. Se aprecia que, a lo largo de todo el periodo, el riesgo de infección documentada por SARS-CoV-2 estimado por el método de Kaplan Meier fue menor en el grupo que recibió la cuarta dosis en comparación con quienes recibieron solo la tercera dosis. Asimismo, los intervalos de confianza estrechos revelan una confianza alta en la estimación.



**Figura 1.** Curvas de incidencia acumulada (CIA) de infección por SARS-CoV-2 en sujetos vacunados con cuatro dosis (azul) y sujetos vacunados con tres dosis (amarillo) durante la cuarta ola. Las CIA reflejan el riesgo estimado de infectarse a lo largo de los días de seguimiento de cada individuo en la cohorte.

La **Tabla 2** resume la efectividad de la cuarta dosis en comparación a la tercera para el desenlace de infección por SARS-CoV-2 a los 60 días de seguimiento. En este lapso, el riesgo estimado de infección por SARS-CoV-2 fue de 1720 por 100 mil habitantes en quienes recibieron cuatro dosis y de 2140 por 100 mil habitantes en quienes recibieron tres dosis, lo que implicó una reducción de riesgo absoluto atribuido a la cuarta dosis de 420 casos prevenidos de infección por cada 100 mil habitantes (IC95% 415 a 460 por 100 mil habitantes). En términos relativos, la efectividad de la cuarta dosis respecto a la tercera (estimada como 1 menos el riesgo relativo a 60 días) fue de 19.6% (IC95% 19% a 22.1%).

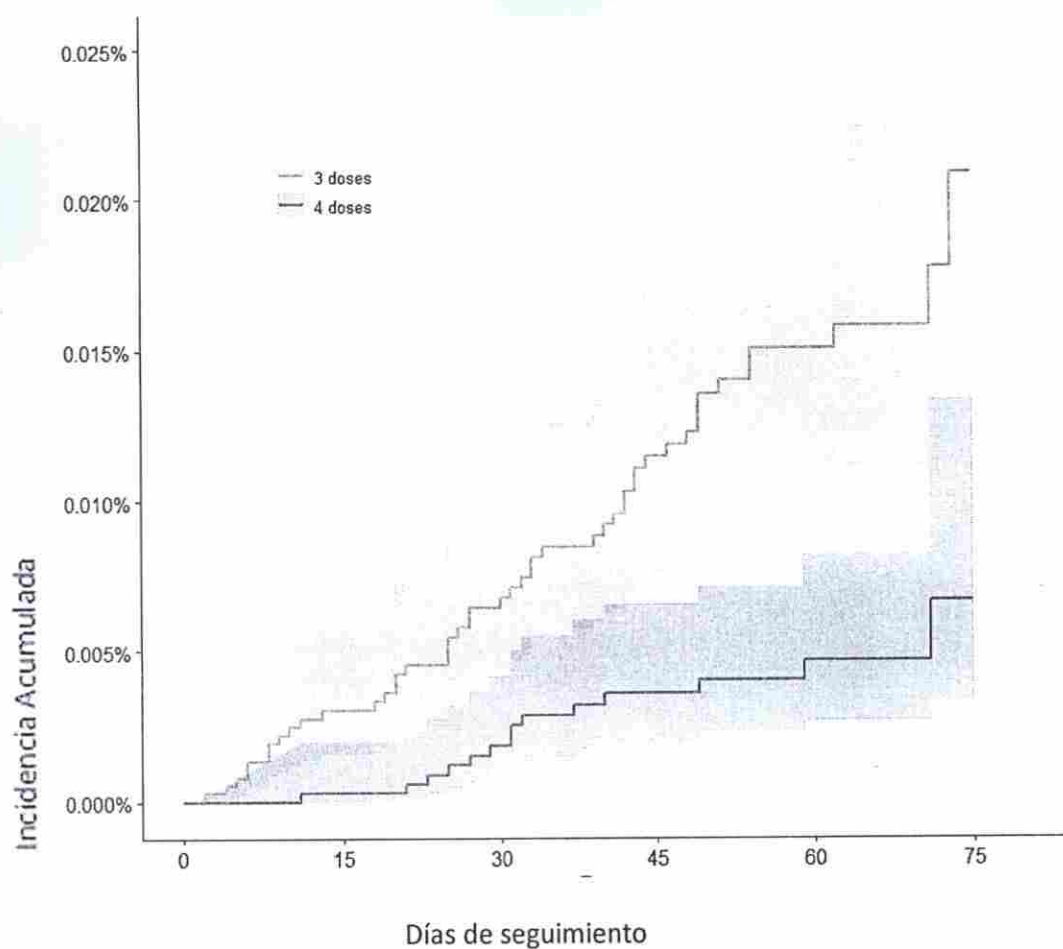
**Tabla 2.** Efectividad relativa sobre infección por SARS-CoV-2 a 60 días

	Riesgo (x 100 mil habitantes)	RAR (IC 95%) (x 100 mil habitantes)	VEF (IC95%) (%)
<b>Infección por SARS-CoV-2</b>			
Tres dosis	2140	0 (ref)	1 (ref)
Cuarta dosis	1720	420 (415 a 460)	19.0 (19.0 a 22.1)

RAR: reducción absoluta de riesgo; VEF: efectividad vacunal (1-RR)

## 2) Riesgo de muerte (Efectividad estimada de cuarta dosis versus tercera para prevenir mortalidad relacionada a COVID-19 durante cuarta ola)

La **Figura 2** muestra la evolución del riesgo de muerte por COVID-19 a lo largo del tiempo. Al igual que con el caso del desenlace de infección por SARS-CoV-2, se aprecia que el riesgo de muerte fue significativamente menor en quienes recibieron la cuarta dosis en comparación con la tercera a lo largo de todo el período de estudio. Sin embargo, la incertidumbre asociada a esta estimación es mucho más alta por el limitado número de eventos (muertes) que hubo en este periodo.



**Figura 2.** Curvas de incidencia acumulada (CIA) de muerte por COVID-19 en sujetos vacunados con cuatro dosis (azul) y sujetos vacunados con tres dosis (amarillo) durante la cuarta ola. Las CIA reflejan el riesgo estimado de fallecer por COVID-19 a lo largo de los días de seguimiento de cada individuo en la cohorte.

La **Tabla 3** resume la efectividad de la cuarta dosis versus la tercera sobre el desenlace de muerte relacionada a COVID-19 a los 60 días de seguimiento. A los 60 días desde el inicio de seguimiento, el riesgo estimado de mortalidad por COVID-19 fue de 460 por 100 mil habitantes en quienes recibieron cuatro dosis y 1500 por 100 mil habitantes en quienes recibieron tres dosis, lo que implicó una reducción de riesgo absoluto atribuido a la cuarta dosis de 1040 muertes prevenidas por 100 mil habitantes (IC95% 1010 a 7000 por 100 mil habitantes). La efectividad de la cuarta dosis respecto a la tercera (estimada como  $1 - \text{riesgo relativo a 60 días}$ ) fue de 69% (IC95% 19% a 77%).

**Tabla 3. Efectividad relativa sobre mortalidad por COVID-19**

	Riesgo (x 100 mil habitantes)	RAR (IC95%) (x 100 mil habitantes)	VEF (IC95%) (%)
<b>Mortalidad por COVID-19</b>			
Tres dosis	1500.0	0 (ref)	1 (ref)
Cuarta dosis	460.0	1040.0 (1010 a 7000)	69.0 (19.0 a 77.0)

RAR: reducción absoluta de riesgo; VEF: efectividad vacunal (1-RR)

#### IV. CONCLUSIONES

- 1) En la población de adultos mayores de 60 años del Perú, recibir una cuarta dosis mostró ser poco efectiva (efectividad relativa de 19%) para reducir el riesgo de infección por SARS-CoV-2 durante la cuarta ola de contagios en el Perú en mayores de 60 años.
- 2) Sin embargo, con respecto a la mortalidad, la cuarta dosis redujo el riesgo de mortalidad por COVID-19 durante la cuarta ola en personas mayores de 60 de manera importante, alcanzando una efectividad de 69%.
- 3) Esta cifra de efectividad para mortalidad es importante, puesto que el periodo de seguimiento fue relativamente corto (2 meses y medio en promedio) y significativos, puesto que muchas personas ya habían recibido la última dosis de vacuna con más de 6 meses de anticipación.

