

Lima, diciembre de 2022

SERIE NOTA TECNICA N° 048-2022

Efectividad y seguridad de una tercera dosis de refuerzo (5^o dosis) de las vacunas contra COVID-19 en adultos mayores

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA N° 048-2022-UNAGESP-CNSP/INS: Efectividad y seguridad de una tercera dosis de refuerzo (5° dosis) de las vacunas contra COVID-19 en adultos mayores

POBLACIÓN: Adultos con ≥ 60 años de edad.

TECNOLOGÍA: Tercer refuerzo (5° dosis) con una vacuna contra COVID-19

FECHA: 12 de diciembre de 2022

I. ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública.
- El objetivo del presente informe es sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la efectividad y seguridad de una tercera dosis de refuerzo (5° dosis) de las vacunas contra COVID-19 (vacunas ARNm) en adultos mayores.

II. ANÁLISIS

A. MÉTODOS

1. Pregunta PICO

¿En adultos con ≥ 60 años de edad, cuál es la efectividad y seguridad de la administración de una tercera dosis de refuerzo (quinta dosis) de una vacuna ARNm contra COVID-19?

Tabla 1. Pregunta PICO

Población	Adultos con ≥ 60 años de edad, que han recibido previamente 4 dosis de una vacuna monovalente contra COVID-19 (esquema primario de 2 dosis más 2 dosis de refuerzo)
Intervención	- 3° dosis de refuerzo (quinta dosis) con una vacuna ARNm monovalente contra COVID-19 desarrollada por Pfizer-BioNTech o Moderna: BNT162b2 ó mRNA-1273 - 3° dosis de refuerzo (quinta dosis) con una vacuna bivalente adaptada para Ómicron, desarrollada por Pfizer-BioNTech o Moderna
Comparador	- No administrar 3° dosis de refuerzo: Vacunación completa con 4 dosis de una vacuna monovalente contra COVID-19
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad - Incidencia de COVID-19 (infección sintomática) - Incidencia de COVID-19 severo o crítico - Mortalidad En ausencia de resultados para estos desenlaces, se incluirá: - Inmunogenicidad: títulos de anticuerpos neutralizantes 2) Seguridad: - Proporción de participantes con eventos adversos serios - Proporción de participantes con eventos adversos de reactogenicidad (eventos adversos locales y sistémicos)
Diseño de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados, Estudios de cohorte, Estudios caso-control

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohorte o estudios caso-control que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces de interés.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios *in vitro* o en modelos animales), estudios de modelamiento matemático y artículos de opinión.
- El estudio incluyó población con condiciones de inmunocompromiso (reciben tratamiento inmunosupresor o dosis altas de corticoides, trasplante hematopoyético o de órganos sólidos, neoplasia hematológica, inmunodeficiencia primaria, VIH avanzado u otras condiciones de inmunosupresión).

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Se realizó una búsqueda en la Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/en/>) con fecha 9 de diciembre de 2022. La estrategia de búsqueda se reporta en el Anexo 1. Otras fuentes consultadas fueron:

Para identificar ensayos clínicos

- Página web de la Iniciativa COVID-19 - living NMA(1)
- Información disponible en la página web de la agencia Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Para identificar estudios observacionales que reportan resultados para efectividad y seguridad:

- Resumen de los resultados de estudios de efectividad de vacunas contra COVID-19 preparada por International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, la Organización Mundial de la Salud y Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI), disponible en la web de VIEW-hub, publicada el 1 de diciembre de 2022(2).
- Revisión rápida: What is the long-term effectiveness of available COVID-19 vaccines for adults, including for variants of concern and over time frames beyond 112 days in those with a primary series and beyond 84 days in those with a primary series and an additional dose? Desarrollada por COVID-END in Canada, versión 10.13, publicada el 7 de diciembre de 2022(3).
- COVID-19 Reports del CDC-EEUU, publicados en Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).

Adicionalmente, se revisaron las páginas web de la Organización Mundial de la Salud y de los Centros para la Prevención y Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, a fines de identificar las recomendaciones emitidas por el Grupo de Expertos de la OMS en Asesoramiento Estratégico en materia de inmunización (SAGE, por sus siglas en inglés) y del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), respectivamente.

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada por un solo revisor.

B. RESULTADOS

1. Tercer refuerzo (5° dosis) con una vacuna mRNA monovalente versus vacunación completa con 4 dosis.

No se identificó ningún estudio donde se haya evaluado la efectividad, respuesta inmune o seguridad de la administración de una quinta dosis de vacuna contra COVID-19 versus un esquema de sólo 4 dosis, en adultos mayores.

2. Tercer refuerzo (5° dosis) con una vacuna mRNA bivalente versus vacunación completa con 4 dosis.

2.1 Evidencia respecto a la efectividad frente a infección sintomática

Se identificó un estudio de casos y controles(6), tipo test negativo, realizado por CDC de Estados Unidos donde se evaluó la efectividad del refuerzo con una vacuna bivalente (que contiene Omicron BA.4/BA.5) contra la infección sintomática por SARS-CoV-2 utilizando datos del programa nacional de detección de SARS-CoV-2 Increasing Community Access to Testing (ICATT) desarrollado para aumentar el acceso comunitario a las pruebas para SARS-CoV-2.

El periodo analizado en el estudio comprende desde el 14 de setiembre al 11 de noviembre de 2022, durante el predominio de los linajes BA.4/BA.5 de la variante Omicron y sus sublinajes, con un total de 360626 pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT, por sus siglas en inglés) en 9995 en adultos ≥ 18 años que informaron uno o más síntomas compatibles con COVID-19 en el momento de la prueba, excluyendo a: aquellos con alguna condición de inmunocompromiso, los que recibieron vacunas contra COVID-19 no basadas en ARNm, los que habían recibido solo una dosis única de vacuna de ARNm monovalente o > 4 dosis de vacuna ARNm monovalente, o que habían recibido su última dosis de vacuna monovalente < 2 meses antes de la prueba SARS-CoV-2 y se excluyeron también las pruebas de personas con un resultado positivo durante los 90 días anteriores.

Los casos correspondieron a personas que recibieron un resultado positivo de una prueba NAAT rápida o de laboratorio, mientras que los controles fueron aquellos que recibieron un resultado negativo. Este estudio incluyó a 41414 adultos ≥ 65 años con síntomas de COVID-19 durante el periodo analizado, de los cuales 16779 tuvieron un resultado de prueba NAAT positiva para SARS-CoV-2 (casos) y 24635 un resultado negativo (controles). Ver Tabla 1. Del total de adultos con edad ≥ 65 años analizados, un 27% (n= 11101) había recibido 4 dosis de una vacuna monovalente previo a la realización de la prueba NAAT. No se reporta cuántos adultos mayores recibieron 5 dosis de vacuna contra COVID-19 (4 dosis de vacuna monovalente más el refuerzo con la vacuna bivalente).

Tabla 1. Características del estudio identificado

Característica	Casos (Prueba positiva para SARS-CoV-2) N= 121687	Controles (Prueba negativa para SARS-CoV-2) N= 238939
Nº de dosis de vacuna recibida antes de la fecha de la prueba (autoreporte)	- No vacunados:24% - 2 dosis monovalente: 30% - 3 dosis monovalente: 34% - 4 dosis monovalente: 8% - ≥ 2 dosis monovalente: 72% - ≥ 2 dosis monovalente + refuerzo bivalente: 5%	- No vacunados:30% - 2 dosis monovalente: 30% - 3 dosis monovalente: 27% - 4 dosis monovalente: 5% - ≥ 2 dosis monovalente: 63% - ≥ 2 dosis monovalente + refuerzo bivalente: 7%
Grupo etario	- 18-49 años: 62% - 50-64 años: 25% - ≥ 65 años: 14% (n=16779)	- 18-49 años: 72% - 50-64 años: 18% - ≥ 65 años: 10% (n=24635)
Sexo masculino	44%	37%
Antecedente de prueba positiva para SARS-CoV-2 >90 días antes (autoreporte)	22%	43%
Una o más comorbilidad (autoreporte)	23%	21%
Marco de tiempo de realización de la prueba*	14 set-29 Oct 2022: 81% 30 Oct - 11 Nov 2022: 19%	14 set - 29 Oct 2022: 81% 30 Oct - 11 Nov 2022: 19%
Tiempo desde la última dosis (en aquellos que recibieron sólo dosis de vacuna monovalente)	- 2-3 meses: 3% - 4-5 meses: 6% - 6-7 meses: 5% - ≥ 8 meses: 60%	- 2-3 meses: 3% - 4-5 meses: 6% - 6-7 meses: 5% - ≥ 8 meses: 53%

*De acuerdo a COVID Data Tracker(10), del 14 de setiembre al 29 de octubre, predominó BA.5 (82% hasta 57%) y a partir del 5 de noviembre, los casos debido a otros sublinajes fueron aumentando, principalmente BQ.1 y BQ.1.1. Para el 5 de noviembre, el 50.5% de los casos se debió a: BQ.1(14.9%), BQ.1.1 (12.8%), BF.7 (7.1%), BA.4.6 (6.3%), otros (9.4%). Para el 12 de noviembre, BQ.1 representó el 18.9% de los casos y BQ.1.1 el 16.4%.

La efectividad relativa se calculó comparando las posibilidades (Odds) de recibir una dosis de refuerzo bivalente (después de 2, 3, o 4 dosis de vacuna monovalente) versus no recibir una dosis de refuerzo bivalente (pero recibió 2, 3 o 4 dosis de vacuna monovalente) y se exploró según intervalo desde la recepción de la dosis de vacuna monovalente más reciente entre quienes no habían recibido el refuerzo bivalente (2–3 meses, 4–5 meses, 6–7 meses y ≥ 8 meses). Los cocientes de posibilidades (Odds ratio: OR) se obtuvieron mediante regresión logística multivariable, que incluyó un ajuste según edad, género, raza, etnicidad, índice de vulnerabilidad social del lugar de la prueba, presencia o no de comorbilidades, estado de residencia de la persona, cadena de farmacia donde se hizo la prueba, incidencia local (casos por 100 000 según código postal del sitio durante los 7 días anteriores a la fecha de la prueba) y la fecha de la prueba. La efectividad de la vacuna se calculó como $(1 - OR) \times 100$.

En **población con edad ≥ 65 años**, la efectividad relativa para prevenir infección sintomática (COVID-19) fue la siguiente:

- Refuerzo con vacuna bivalente (luego de 4 dosis de vacuna monovalente) versus 4 dosis de vacuna monovalente (intervalo de **2-3 meses** desde la última dosis): 32% (IC 95%: 23–40)
- Refuerzo con vacuna bivalente (luego de 4 dosis de vacuna monovalente) versus 4 dosis de vacuna monovalente (intervalo de **4-5 meses** desde la última dosis): 36% (IC 95%: 29–42)
- Refuerzo con vacuna bivalente (luego de 4 dosis de vacuna monovalente) versus 4 dosis de vacuna monovalente (intervalo de **6-7 meses** desde la última dosis): 40% (IC 95%: 33–46)
- Refuerzo con vacuna bivalente (luego de 4 dosis de vacuna monovalente) versus 4 dosis de vacuna monovalente (intervalo ≥ 8 meses desde la última dosis): no había suficientes datos para el análisis.

Limitaciones de la evidencia identificada:

- El estudio no reportó el número de casos y controles que contribuyeron a cada análisis y varios estimados de la efectividad relativa no fueron reportados (potencial riesgo de sesgo de reporte selectivo de resultados)
- Potencial riesgo de sesgo de confusión, ya sea residual, debido a que algunas variables de control como antecedente de infección previa y presencia de comorbilidades fueron obtenidas del autoreporte; o por factores no controlados, como la aplicación de otras medidas preventivas, o diferente riesgo de exposición al SARS-CoV-2 entre los grupos o diferencias en los comportamientos que conducen a realizarse la prueba entre personas vacunadas con el refuerzo y las que no lo recibieron.
- La variable exposición (Número de dosis) fue obtenida del autoreporte con potencial de riesgo de sesgo por una mala clasificación de las exposiciones.
- No hay información respecto a la efectividad de otros desenlaces de interés: Hospitalización, enfermedad severa o mortalidad.

2.2 Evidencia respecto a la efectividad frente a hospitalizaciones, severidad de la enfermedad o mortalidad

No se identificó estudios que reporten la efectividad de una quinta dosis de vacuna contra COVID-19 para prevenir hospitalizaciones, enfermedad severa o mortalidad en personas ≥ 60 años.

2.3 Evidencia sobre la seguridad

No se identificó ningún estudio que reporte resultados de la comparación de interés para los desenlaces de seguridad en personas ≥ 60 años.

III. CONCLUSIONES

- El objetivo fue sintetizar la evidencia disponible respecto a la efectividad y seguridad de una tercera dosis de refuerzo (5° dosis) de las vacunas contra COVID-19 (vacunas ARNm) comparado a un esquema de 4 dosis, en adultos ≥ 60 años de edad.
- Respecto a la administración de una tercera dosis de refuerzo (quinta dosis) de una vacuna monovalente contra COVID-19 versus un esquema de sólo 4 dosis, en adultos mayores, no se identificó ningún estudio donde se haya evaluado su efectividad, inmunogenicidad en esta población.
- En adultos ≥ 65 años de edad, la efectividad de una dosis de refuerzo con la vacuna bivalente adaptada para Ómicron BA.4/5 (Pfizer o Moderna) luego de haber recibido 4 dosis de una vacuna monovalente, se estimó en 40% (Intervalo de confianza del 95%: 33% a 46%), cuando se comparó con aquellos que habían recibido 4 dosis de vacuna monovalente, habiendo transcurrido 6-7 meses desde la última dosis. La evidencia procede de un único estudio, diseño test negativo realizado en Estados Unidos, durante un periodo donde predominó Ómicron BA.5 (14 de setiembre al 11 de noviembre de 2022). Existen un potencial riesgo de sesgo de confusión, reporte selectivo de resultados y mala clasificación de las exposiciones evaluadas.

IV. REFERENCIAS

1. Ferrand G, Cohen-Boulakia S, Martinez R, Kapp P, Coquery E, Baudry J, et al. RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19. COVID-19 Vaccine Effectiveness (Randomized evidence) [Internet]. Zenodo; 2022 [citado el 25 de febrero de 2022]. Disponible en: https://covid-nma.com/vaccines/index.php?Treat_type=RNA%20based%20vaccine#table_essais
2. International Vaccine Access Center (IVAC), Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, World Health Organization, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. VIEW-hub Report: Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review. Weekly Summary Tables. Updated December 1, 2022 [Internet]. 2022 [citado el 9 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://view-hub.org/sites/default/files/2022-12/COVID19%20Vaccine%20Effectiveness%20Transmission%20Studies%20-%20Summary%20Tables_20221201.pdf
3. Bacon SL, Wu N, Joyal-Desmarais K, Vieira AM, Sanuade C, Jagwani M, et al. COVID-19 living evidence synthesis #10 (version 10.13): What is the long-term effectiveness of available COVID-19 vaccines for adults, including for variants of concern and over time frames beyond 112 days in those with a primary series and beyond 84 days in those with a primary series and an additional dose? [Internet]. The Montreal Behavioural Medicine Centre, META group; 2022 dic [citado el 9 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.mcmasterforum.org/networks/covid-end/resources-specific-to-canada/for-decision-makers/scan-evidence-products>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report: COVID-19 Vaccine Effectiveness and Safety. [Internet]. 2022 [citado el 9 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/covid19_vaccine_safety.html
5. Centers for Disease Control and Prevention. The Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR): COVID-19 Reports [Internet]. 2022 [citado el 9 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/mmwr/early_release.html
6. Link-Gelles R. Effectiveness of Bivalent mRNA Vaccines in Preventing Symptomatic SARS-CoV-2 Infection — Increasing Community Access to Testing Program, United States, September–November 2022. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2022 [citado el 9 de diciembre de 2022];71. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7148e1.htm>

V. IDENTIFICACIÓN DE LOS AUTORES Y DECLARACIÓN DE INTERESES

Autora

Fabiola Huaroto Ramírez¹

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

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.

La autora declara no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

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.

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Estrategia 1

Base electrónica: Plataforma L·OVE de la Fundación Epistemonikos

Fecha: 9 de diciembre de 2022

Búsqueda	Resultado
("Fifth Dose" OR "5 doses" OR "five doses" OR 5-Dose OR five-dose OR "fifth booster dose") OR ("3rd booster" OR "third booster")	261
Filtros: Primary study / Reporting data: Yes Publication year: 2022 to Present	187

Estrategia 2

Base electrónica: Plataforma L·OVE de la Fundación Epistemonikos

Fecha: Del 17 de noviembre de 2022 al 9 de diciembre de 2022

Búsqueda	Resultado
((Pfizer OR BioNTech OR BNT162b2 OR tozinameran OR Moderna OR mRNA-1273 OR Spikevax) AND (Bivalent OR "Omicron BA.4/BA.5" OR "Omicron BA.4-5")) OR (mRNA1273.222 OR famtozinameran)	7