



INFORME TECNICO N° 28

Efectividad de la tercera dosis de vacuna contra la COVID-19 para prevenir muerte por COVID-19 en comparación a la segunda dosis: Estudio anidado de casos y controles durante la ola Ómicron. Perú 2021-2022

ANTECEDENTES

Perú inició el Programa Nacional de Vacunación contra la COVID-19 desde febrero del 2021(1), y desde entonces una de las prioridades de investigación es realizar la evaluación periódica de la efectividad de sus esquemas de inmunizaciones en condiciones operativas para prevenir infección, enfermedad severa y muerte, a fin de estimar el impacto de las mismas y orientar la toma de decisiones (2). Pese a que la cobertura de vacunas sigue aumentando, el porcentaje de personas vacunadas entre aquellos que presentan la infección e incluso casos severos se incrementa, por lo que tras 10 meses de iniciado el programa de vacunación y frente al aumento de casos por Variantes de Preocupación, el Ministerio de Salud optó por la aplicación de la tercera dosis de vacuna (3).

La efectividad de la vacuna puede verse afectada debido a que el virus SARS-CoV-2 ha sufrido múltiples mutaciones, generando variantes con una ventaja evolutiva en comparación al virus primigenio. Estas mutaciones han afectado la interacción entre el antígeno de la proteína S del virus y el receptor ACE2 del humano (4). Ciertas variantes han ocasionado un cambio epidemiológico a causa de su gran capacidad de transmisión, mayor probabilidad de hacer enfermedad severa, y a la capacidad que tiene para evadir la respuesta inmunológica creada por la inmunización natural o a través de vacunas. Estas variantes han sido catalogadas por la Organización Mundial de la Salud como variantes de Preocupación (VOC por sus siglas en inglés), habiendo sido designadas actualmente 5: Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), Gamma (P.1), Delta (B.1.617.2) y Ómicron (B.1.1.529)(5).

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos realiza el monitoreo de la Efectividad de la vacuna, es así que el 21 de enero de 2022 publicó en el Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad, la Efectividad de la dosis de refuerzo frente a la variante Ómicron Este informe reporta una efectividad del 90% para prevenir hospitalización y muerte por Ómicron en mayores de 50 años. Este análisis también observó que el porcentaje de casos y muertes por COVID-19 era menor entre las personas que habían recibido la tercera dosis de la vacuna que entre los que solo contaban con solo dos dosis o ninguna (6).

Asimismo, Adeel A. Butt realizó un estudio para evaluar la Efectividad de 3 dosis versus 2 dosis de una vacuna mRNA, en el que evaluó los desenlaces de infección,



**MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

hospitalización, y severidad de la enfermedad, en los meses de Abril 2021 y noviembre 2021 (previo a la identificación de la variante Ómicron). La efectividad para prevenir la infección sintomática fue de 85% y de 82% para la hospitalización en personas que recibieron la dosis de refuerzo frente a quienes recibieron solo 2 dosis de la vacuna mARN. (7).

En el Perú, se han detectado 4 VOC (Alpha, Gamma, Delta y Ómicron), siendo la variante Ómicron la predominante en Lima y Callao desde la Semana Epidemiológica (SE) 50 del 2021, y la variante predominante en todo el país desde la primera semana de enero del 2022, reportando un total de 2158 casos de infección por esta variante hasta el 26 de febrero del 2022(9). Esta variante cuenta con un gran número de mutaciones en el Dominio de Unión al Receptor (RBD), lo que se ha relacionado con una mayor transmisibilidad y escape a los anticuerpos neutralizantes (NABs)(10) Muchos países, incluyendo al Perú, optaron por indicar la aplicación de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19 para brindar una mejor protección, en particular contra enfermedad severa y muerte por COVID-19.

Por lo que aún resulta de gran importancia para la salud pública evaluar la efectividad de estas intervenciones. El objetivo de este estudio es determinar la efectividad de la tercera dosis de la vacuna contra la COVID-19 para prevenir muerte a causa de la COVID-19.

METODOS

Se realizó un estudio de caso control anidado utilizando bases de datos nacionales para determinar la efectividad de la tercera dosis respecto a solo tener dos dosis para prevenir muerte por COVID-19 durante la ola Ómicron (20 diciembre 2021 – 20 febrero 2022).

Fuentes de información

El estudio utilizó tres bases de datos de vigilancia nacionales: 1. El registro de vacunación contra la COVID-19 del Ministerio de Salud, 2. El Sistema Integrado de COVID-19 (SISCOVID) y 3. El Sistema Nacional de Defunciones (SINADEF). Estas bases de datos se vincularon de manera determinista por medio de un número de identificación único específico proporcionado por el Ministerio de Salud.

El registro de datos de vacunación contra COVID-19 del Ministerio de Salud es una base de datos electrónica creada en el 2021 y registra los datos de personas con al menos una vacuna contra COVID-19 incluyendo su edad, sexo, lugar de domicilio, personal de salud, número de dosis, fecha de vacunación y tipo de vacuna. El Sistema Integrado de COVID-19 (SISCOVID) cuenta con datos de las personas que han recibido alguna atención de salud por COVID-19 incluyendo toma de pruebas de laboratorio, hospitalización o monitoreo de salud. Se utilizaron los datos de factores de riesgo (comorbilidades) reportadas y el antecedente de infección previa. Finalmente, el Sistema Nacional de Defunciones (SINADEF) proporcionó información sobre las personas fallecidas incluyendo variables como fecha de fallecimiento y causas de muerte.



Dra. L. SOLARI



**MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

Población de estudio

Se extrajo una cohorte compuesta por todas las personas mayores de 18 años incluidas en el registro nacional de vacunación contra la COVID-19 vivas para el inicio del estudio (20 diciembre del 2021) y que contaran con datos sociodemográficos, ubicación y factores de riesgo disponibles. Se excluyeron del análisis a todos los que recibieron la tercera dosis antes del 20 de diciembre y aquellos no elegibles para ser vacunados con tercera dosis durante el periodo de estudio por no cumplir el tiempo mínimo de 3 meses desde la segunda dosis, solicitado por el estado peruano. Asimismo, se excluyó a los participantes registrados como personal de salud por ser una población con características diferentes a la población general.

Diseño de caso control anidado

Para el análisis anidado de casos y controles, se definió como tiempo cero al día 20 de diciembre para aquellas personas que para el inicio del estudio ya eran elegibles para recibir tercera dosis o para aquellas que no lo eran, el tiempo cero se definió como el día en el que las personas se volvían elegibles para recibir la tercera dosis (al menos tres meses desde la segunda dosis). En el caso de aquellos individuos que recibieron la tercera dosis durante el periodo de estudio, éstos ingresaban al estudio y aportaban el periodo de tiempo sin tercera dosis y luego reingresaban al estudio al recibir la tercera dosis. La observación se censuró al finalizar el estudio si no se desarrollaba el evento o de lo contrario en la fecha de fallecimiento. En el material suplementario la figura S1, muestra un diagrama que esquematiza este proceso.

Definición de casos y controles

Una observación se definió como caso cuando se encontró registro de fallecimiento por COVID-19 de dicho individuo en el Sistema Nacional de Defunciones (SINADEF). Se consideró muerte por COVID-19 aquellos registros en cuyas causas de muerte A, B, C o D, se mencionaba los códigos CIE-10: U071, U072, B342, B972, o se hiciera mención a los términos "coronavirus", "cov-2", "cov2", "covid", "sarse" u otros similares. En cuanto a los controles, cada vez que ocurría un evento de muerte (caso), aquellos que aún estaban en riesgo eran elegibles para ser seleccionados como controles. Se consideró un máximo de 5 controles por cada caso. Para identificarlos se utilizó un algoritmo de emparejamiento exacto para seleccionar una muestra de controles con características iguales de las siguientes variables: sexo, edad categorizada, región de domicilio, provincia de domicilio, tipo de primera dosis de vacuna, tipo de segunda dosis de vacuna, tiempo desde segunda dosis de vacunación, y tener infección previa, definida como una prueba positiva al menos 90 días antes del evento. Los individuos seleccionados como controles podrían convertirse en casos si tenían el desenlace. En cuanto a la exposición, la vacunación con tercera dosis fue la exposición de interés. Se consideró como individuo vacunado con tercera dosis a aquel registrada en el padrón nacional de vacunación del Ministerio de Salud como tal, independientemente del tipo de vacuna recibida.

Análisis

Se utilizó la regresión logística condicional para calcular los "odds" (probabilidad) de muerte por COVID-19 en individuos vacunados con tres dosis en comparación a aquellos vacunados solo con dos dosis, teniendo en cuenta la estructura de emparejamiento. La efectividad de la vacuna se calculó como $(1-OR) \times 100$. Los intervalos de confianza del 95 % se calcularon de manera similar.



**MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

El análisis se realizó inicialmente con todos los individuos, pareados por las variables mencionadas sin distinguir su esquema primario (Caso control anidado 1), luego se realizó pareamientos considerando diferenciadamente a los individuos con esquema primario BNT162b2 mRNA PFIZER (Caso control anidado 2), a los individuos con esquema primario BBIBP-CorV (Caso control anidado 3) y a los individuos con esquema primario ChAdOx1-S ASTRAZENECA (Caso control anidado 4). Finalmente, se realizó los mismos análisis solo para aquellos individuos mayores de 60 años. Todos los análisis se realizaron con Rstudio.



Dra. L. SOLARI



**MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

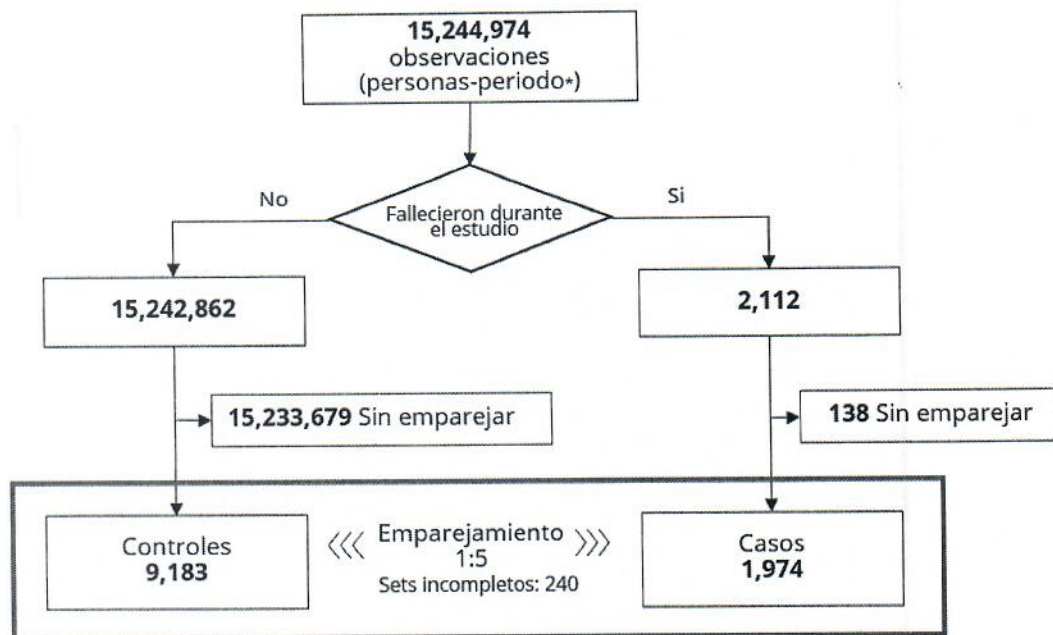
"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

RESULTADOS

Población de estudio

La población de estudio incluyó a 6,414,147 individuos vivos mayores de 18 años registrados en la base de datos de vacunación y que tenían información disponible para el inicio del estudio (20 octubre del 2021). En la Fig. 1 se muestra el flujograma de selección de la población de estudio. En total se administraron 2,214,909 terceras dosis de vacuna contra la COVID-19 durante el periodo de estudio.

Figura 1. Flujograma de selección de casos y controles para evaluar la efectividad de la tercera dosis contra COVID-19 para prevenir muerte.



*Personas mayores de 18 años con datos disponibles en el registro de vacunación con al menos dos dosis, vivas para el inicio del estudio y elegibles para recibir la tercera dosis durante el periodo de estudio. Una persona podría aportar con dos periodos al estudio (periodo sin tercera dosis y periodo con tercera dosis).

Efectividad de la tercera dosis de la vacuna contra COVID-19

La Tabla 1 muestra la estimación de la Efectividad de la tercera dosis de la vacuna contra la COVID-19 en relación a la segunda dosis para prevenir muerte por COVID-19. El modelo de caso control anidado 1 aborda la población general del estudio, de manera independiente al esquema de vacunación primario. Se observa una efectividad de 87.2%, lo cual indica una reducción de esa magnitud en la probabilidad de muerte al recibir la tercera dosis.



Dra. L. SOLARI



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

Tabla 3: Efectividad de la tercera dosis de la vacuna contra el COVID-19 durante la ola Ómicron en individuos mayores de 18 años. Perú 2021-2022

	Muertes/ Muestra (%)	Efectividad de la tercera dosis e IC 95%	Valor p
Caso control anidado 1			
Dos dosis	1762/8161 (21,6)	Ref.	p<0,001
Tres dosis	212/2996 (7,1)	87,2 (95% IC: 84,2-89,7)	
Caso control anidado 2			
Dos dosis (PFZ-PFZ-0)	1398/6314 (22,1)	Ref.	p<0,001
Tres dosis (PFZ-PFZ-PFZ)	181/2729 (6,6)	87,3 (95% IC: 84,1-89,8)	
Caso control anidado 3			
Dos dosis (BIBP-BIBP-0)	180/881 (20,4)	Ref.	p<0,001
Tres dosis (BIBP-BIBP-PFZ)	18/160 (11,3)	82,0 (95% IC: 58,2-92,2)	
Caso control anidado 4			
Dos dosis (AZ-AZ-0)	184/920 (20)	Ref.	p<0,001
Tres dosis (AZ-AZ-PFZ)	13/149 (8,7)	79,5 (95% IC: 54,2-90,8)	

Adicionalmente se observa la efectividad vacunal según el esquema primario. En población con esquema primario de BNT162b2 (PFIZER) se encontró que una tercera dosis de PFIZER podría reducir en 87% la probabilidad de muerte en comparación con quienes no tenían la tercera dosis. En aquellos con esquema primario de BBIBP-CorV (SINOPHARM) se encontró que una tercera dosis de PFIZER podría reducir un 82% y en los que recibieron ChAdOx1-S (ASTRAZENECA) se encontró un 79.5% de reducción de la probabilidad de muerte en comparación con quienes no tenían la tercera dosis. Todos los análisis fueron estadísticamente significativos.

En la tabla 2 se observa la efectividad de la tercera dosis de la vacuna contra la COVID-19 durante la ola Ómicron en adultos mayores (edad de más de 60 años). En el modelo de caso control anidado 1 que se refiere a la comparación general sin importar su esquema primario de vacunación se encuentra que en mayores de 60 años la tercera dosis muestra una efectividad relativa de 87.1% (95% CI: 83,89-89,71), lo cual indica una reducción de casi 90% en las muertes en el grupo con 3 dosis, o una reducción de casi el 90% en la cantidad de muertes que se esperaría si no hubieran recibido la tercera dosis.



MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

Tabla 2: Efectividad de la tercera dosis de la vacuna contra el COVID-19 durante la ola Ómicron en adultos mayores a 60 años, Perú 2021-2022

	Muertes/ Muestra (%)	Efectividad vacunal relativa (VEF) y 95% CI	Valor p
Caso control anidado 1			
Dos dosis	1497/6786 (22,1)	Ref.	
Tres dosis	177/2597 (6,8)	87,1 (95% IC: 83,9-89,7)	p<0,001
Caso control anidado 2			
Dos dosis (PFZ-PFZ-0)	1242/5651 (22)	Ref.	
Tres dosis (PFZ-PFZ-PFZ)	157/2326 (6,7)	86,1 (95% IC: 82,5-89,0)	p<0,001
Caso control anidado 3			
Dos dosis (BIBP-BIBP-0)	78/326 (23,9)	Ref.	
Tres dosis (BIBP-BIBP-PFZ)	7/49 (14,3)	86,1 (95% IC: 38,7-96,9)	p=0,009
Caso control anidado 4			
Dos dosis (AZ-AZ-0)	177/617 (28,7)	Ref.	
Tres dosis (AZ-AZ-PFZ)	13/103 (12,6)	82,1 (95% CI: 57,3-92,5)	p<0,001

En mayores de 60 con esquema primario de BNT162b2 (PFIZER), se encontró que una tercera dosis de PFIZER reduce la probabilidad de muerte en 86,1%. En población adulta mayor con esquema primario de BBIBP-CorV (SINOPHARM) se encontró que una tercera dosis de PFIZER también reducía la probabilidad de muerte en 86.1%. y en aquellos con esquema primario de ChAdOx1-S (ASTRAZENECA) se una reducción de 82.1% en comparación con quienes no tenían la tercera dosis.

Las Figuras 2 y 3 resumen los hallazgos de efectividad de la tercera dosis para prevenir muerte por COVID-19 en Perú durante la ola Ómicron. (20 diciembre del 2021 – 20 febrero 2022)



Dra. L. SOLARI

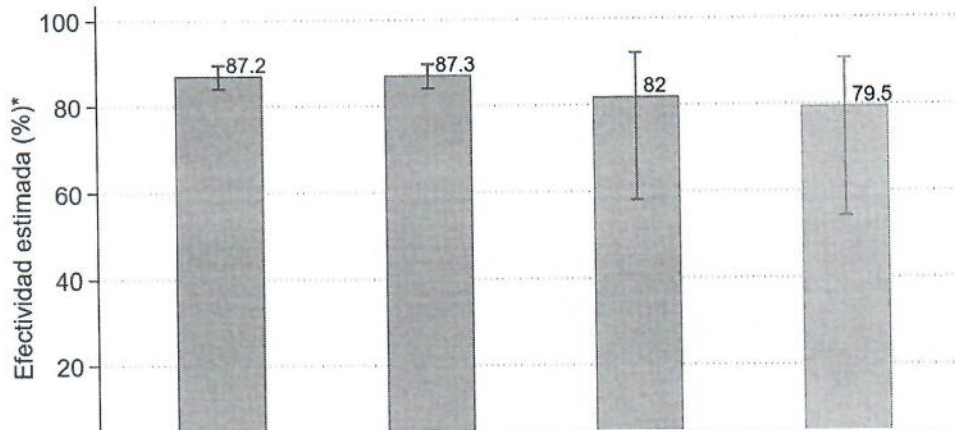


**MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

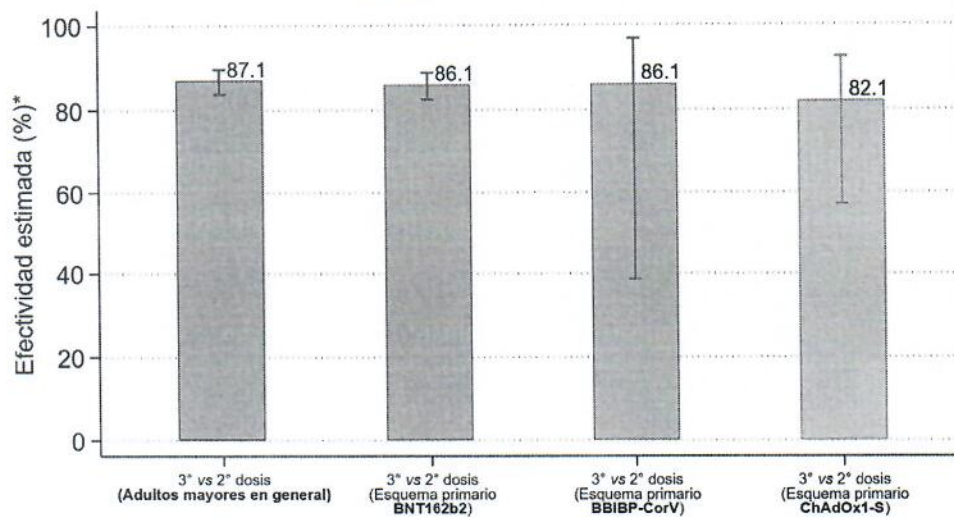
"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

**Efectividad de la tercera dosis para prevenir muerte por COVID-19 en el Perú
(Adultos en general)**



**Efectividad de la tercera dosis para prevenir muerte por COVID-19 en el Perú
(Adultos Mayores, ≥60 años)**



Notas:

* $(1-OR) \times 100$: Modelos de caso control anidado pareados por sexo, edad, comorbilidades, infección previa, región, provincia, tiempo desde la segunda dosis y ser personal de salud.

**Modelo no estimable (n<50).

BNT162b2: Pfizer, BBIBP-CorV: Sinopharm, ChAdOx1-S: Astrazeneca



Dra. L. SOLARI



**MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

CONCLUSIONES

-Se realizó un estudio de caso control anidado utilizando las bases de datos del MINSA relacionadas a vacunación, pruebas diagnósticas de COVID-19 y fallecimientos por esta enfermedad. La finalidad del estudio fue estimar la efectividad de la tercera dosis de la vacuna para reducir la probabilidad de muerte por COVID-19 en comparación a la segunda dosis. El estudio concluyó que la efectividad estimada de manera global fue de 87.2%.

-Esta efectividad tuvo leves variaciones de acuerdo al esquema primario recibido: en aquellos que habían recibido el esquema primario con Pfizer, la efectividad fue de 87% mientras que en los que recibieron el esquema primario con Sinopharm fue de 82% y en los que recibieron Astra-Zeneca fue de 79.5%. Todas estas cifras muestran una alta efectividad de la tercera dosis de vacuna.

-En el grupo que tiene mayor mortalidad, que es el de mayores de 60 años, la efectividad de la tercera dosis de vacuna para reducir la probabilidad de muerte por COVID-19 fue de 87.1%, sin variaciones significativas de acuerdo con el esquema primario (86.1% para Pfizer, 86.1% para Sinopharm y 82% para Astra-Zeneca).

-Las personas que recibieron 3 dosis de vacuna contra la COVID-19 reducen su mortalidad en 87% en comparación a las personas que tienen dos dosis de la vacuna

-Estos resultados resaltan la importancia de la tercera vacuna contra la COVID-19 para prevenir muerte por esta enfermedad, siendo esta efectividad consistente en mayores de 60 años, el grupo más vulnerable a morir por esta infección. Se deben hacer todos los esfuerzos necesarios para escalar la tercera dosis en los que no la han recibido aún.





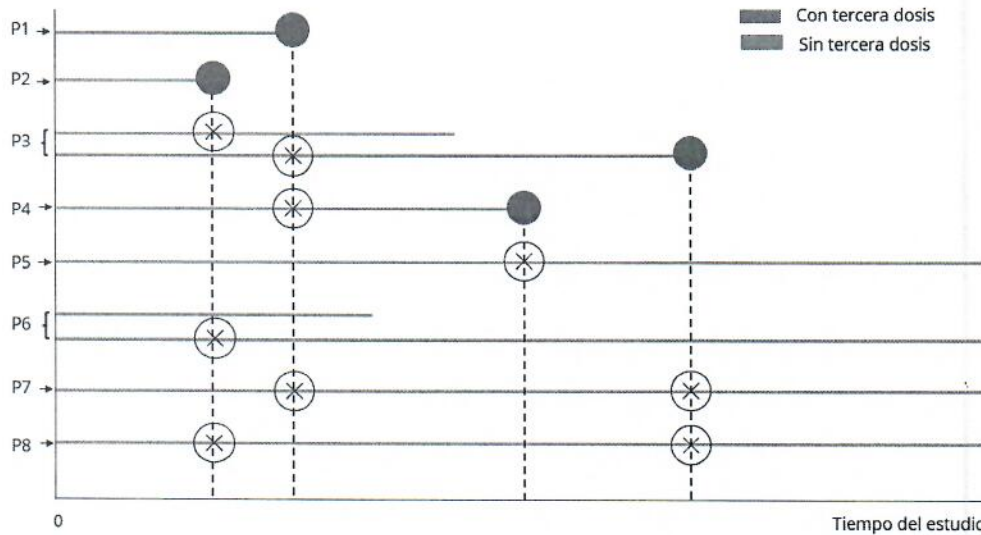
**MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

"Decenio de la Igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de independencia"

Material Suplementario

Figura S1. Representación esquemática del diseño del estudio de casos y controles empleado.



Se ilustra el diseño anidado de casos y controles. Se considera un máximo de 5 controles (circulo blanco con X) por cada caso (circulo negro). Los controles son elegidos de forma aleatoria según los conjuntos de riesgos (líneas discontinuas verticales). El seguimiento inicia en el tiempo cero que es el momento donde las personas se vuelven elegibles para recibir la tercera dosis.

P1 muestra la ocurrencia de muerte en un individuo con tercera dosis desde el inicio del estudio.

P2 muestra la ocurrencia de muerte en un individuo elegible para recibir tercera dosis pero que nunca la recibió durante el estudio

P3 muestra la ocurrencia de muerte en un individuo que recibió la tercera dosis durante el periodo de estudio. Dicho individuo aporta el período de tiempo sin tercera dosis, luego reingresa al estudio al recibir la tercera dosis y luego fallece.

P3 y P4 muestran también que un caso puede ser seleccionado previamente como control para un caso anterior.