

Intervalo transcurrido antes de la administración de una dosis de refuerzo luego del esquema primario con vacuna Janssen (Ad26.COVS) contra la COVID-19



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TECNICA COVID-19 N° 29: Intervalo transcurrido antes de la administración de una dosis de refuerzo luego del esquema primario con vacuna Janssen (Ad26.CO2.S) contra la COVID-19

PATOLOGÍA: COVID-19
FECHA: noviembre 2021

ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa en atención a solicitud de la Jefatura del INS y tiene como objetivo describir la evidencia científica publicada con respecto al intervalo de tiempo que debería transcurrir antes de la administración de la dosis de refuerzo a los vacunados con la vacuna Janssen (Ad26.CO2) contra el COVID-19.

ANALISIS

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave ó SARS-CoV-2, ha causado una importante morbilidad y mortalidad en todo el mundo, así como grandes trastornos sociales, educativos y económicos. Hay una necesidad mundial urgente de contar con vacunas efectivas y seguras, y lograr que estén disponibles a gran escala y de forma equitativa en todos los países, para reducir la morbilidad, mortalidad y proteger los sistemas de salud (1).

Una dosis de refuerzo, es una vacuna COVID-19 adicional que se puede administrar meses después de la serie inicial de vacunas para aumentar la protección contra infecciones, la cual puede haber disminuido con el tiempo. Un refuerzo mejoraría la inmunidad confiriendo un mejor nivel de protección durante un tiempo adicional.

Asimismo, la vacuna Ad26.CO2.S - Janssen contra la COVID-19, está disponible como una única dosis de vacuna primaria en personas de 18 años de edad o mayores y como una única dosis de refuerzo en personas de 18 años de edad o más. La vacuna Janssen COVID-19 también está autorizada para su uso como dosis de refuerzo heteróloga (o "mix and match") después de completar la vacunación primaria con una vacuna COVID-19 diferente disponible (2).

Con el objetivo de contener, controlar o mitigar esta pandemia y mejorar la protección contra el virus, además de prevenir infecciones graves causadas por este virus y sus variantes es importante evaluar distintas posibilidades de administración de vacunas contra la COVID-19 para la población.

II. OBJETIVO

Describir la evidencia científica publicada con respecto al intervalo de tiempo que debería transcurrir antes de la administración de la dosis de refuerzo de la vacuna Janssen (Ad26.CO2) en vacunados contra el COVID-19.

III. METODOLOGÍA:

a. Formulación de la pregunta PICO

- En personas vacunadas contra el COVID-19 ¿Cuánto tiempo debería transcurrir antes de la administración de una dosis de refuerzo para los vacunados con vacuna Janssen (Ad26.CO2.S)?

P	Personas vacunadas con vacuna Janssen contra el COVID-19
I	Administración de una dosis de refuerzo
C	No administración de dosis de refuerzo, placebo.
O	Seguridad: eventos adversos. Eficacia o efectividad

b. Búsqueda y selección de la literatura científica

- Se efectuó una búsqueda electrónica en las páginas oficiales de las principales agencias gubernamentales y de la información oficial de la compañía de Janssen sobre el tiempo que se debería diferir en la administración de una dosis de refuerzo a los vacunados con vacuna Janssen (Ad26.COVID-2.S), con fecha límite 03 de diciembre de 2021. La búsqueda fue limitada a documentos desarrollados en idioma español o inglés, sin restricción por fecha de publicación.
- La selección de las publicaciones se realizó a partir de la lectura de título y resumen, así como la selección a partir de la lectura de texto completo fue efectuada por un solo revisor.

c. Resultados

- En cuanto a las recomendaciones de agencias gubernamentales sobre el tiempo que debería transcurrir antes de la administración de una dosis de refuerzo para los vacunados con vacuna Janssen (Ad26.COVID-2.S) contra el SARS-CoV-2 agente que causa la COVID-19, encontramos lo siguiente:

Agencias Reguladoras:

- El **CDC**, el 5 de noviembre de 2021, en sus recomendaciones provisionales del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización para dosis primarias y de refuerzo adicionales de vacunas COVID-19, que actualmente, tres vacunas COVID-19 están aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) y recomendadas para la vacunación primaria por el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) en los Estados Unidos: las vacunas COVID-19 Pfizer-BioNTech / Comirnaty y Moderna basadas en ARNm de 2 dosis y la vacuna COVID-19 Janssen (Johnson & Johnson) de dosis única basada en vectores de adenovirus (3,4,5), Se señala que los receptores de la vacuna Janssen COVID-19 de ≥ 18 años deben recibir una dosis de refuerzo de la vacuna COVID-19 ≥ 2 meses después de la vacunación primaria. Se puede usar cualquier vacuna COVID-19 aprobada o autorizada para la dosis de refuerzo, independientemente de la vacuna recibida para la vacunación primaria (4,5).
- La **Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad de España**, el 26 de octubre de 2021 aprobó la incorporación, a partir del 15 de noviembre, de una dosis de refuerzo con vacunas basadas en ARNm a las personas vacunadas con la vacuna producida por Janssen. La dosis de refuerzo se administrará al menos tres meses después tras la administración de la vacuna Janssen. Además, el 23 de noviembre de 2021 la Comisión de Salud Pública aprobó la administración a las personas entre 60 y 69 años y al personal sanitario y sociosanitario de una dosis de refuerzo de la vacuna frente a la COVID-19 (6,7).
- El **Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia**, el 19 de noviembre del año en curso, emitió una Resolución N°1866-2021 en relación con la vacunación inadvertida a gestantes, aplicación de dosis de refuerzo, vacunación a población pediátrica de 3 años en adelante, reducción de plazo para vacunación de personas con antecedentes de COVID-19 y en su numeral 8.7 sobre la **Aplicación de refuerzos en población priorizada**, manifiesta que: las poblaciones en mención podrán acceder a una dosis de refuerzo con un biológico homólogo (cuando el esquema inicial usado fue virus inactivado, vector viral o ARNm), o con un biológico heterólogo con plataforma ARNm o de vector viral (AstraZeneca) (cuando el esquema inicial fue vector de plataforma ARNm, vector viral o virus inactivado).
- En cuanto al tiempo de administración de la dosis de refuerzo de la vacuna Janssen, se da 6 meses después de la única dosis de Janssen, de acuerdo a su Plan Nacional de Vacunación (8) (Tabla N° 1).

Tabla N° 1 Aplicación de refuerzo de la vacuna Janssen en Colombia.

<i>Primera dosis</i>	<i>Segunda dosis</i>	<i>Tercera dosis</i>	<i>Plataforma</i>
<i>ARNm (Pfizer – Moderna)</i>	<i>ARNm (Pfizer – Moderna)</i>	<i>ARNm (Pfizer – Moderna)</i>	<i>Homóloga</i>
		<i>Vector viral (AstraZeneca)</i>	<i>Heteróloga</i>
<i>Vector Viral (AstraZeneca)</i>	<i>Vector Viral (AstraZeneca)</i>	<i>ARNm (Pfizer – Moderna)</i>	<i>Heteróloga</i>
		<i>Vector Viral (AstraZeneca)</i>	<i>Homóloga</i>
<i>Vector Viral (Janssen)</i>		<i>Vector Viral (Janssen)</i>	<i>Homóloga</i>
		<i>ARNm (Pfizer – Moderna)</i> <i>Vector Viral (AstraZeneca)</i>	<i>Heteróloga</i>
<i>Virus Inactivado (Sinovac)</i>	<i>Virus Inactivado (Sinovac)</i>	<i>ARNm (Pfizer – Moderna)</i> <i>Vector Viral (AstraZeneca)</i>	<i>Heteróloga</i>
		<i>Virus Inactivado (Sinovac)</i>	<i>Homóloga</i>

Recomendaciones de la farmacéutica Johnson & Johnson (Vacuna Janssen):

a. Dosis de la vacuna:

- En un informe publicado en la página web del laboratorio Janssen, se expresa que se puede administrar una dosis de refuerzo heteróloga a los individuos que recibieron un esquema primario con la vacuna del laboratorio Janssen, en un periodo mayor de 2 meses (9).

b. Seguridad de la Vacuna

- En cuanto a la seguridad a los individuos vacunados con una vacuna de ARNm COVID-19 como dosis de refuerzo a los vacunados con Vacuna Janssen, no presenta ningún riesgo de seguridad adicional en comparación con el refuerzo homólogo (10).
- Además, se encontró en la revisión de la literatura 2 ensayos clínicos y un estudio de cohorte donde se evaluó la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna de refuerzo homóloga y/o heteróloga.

Estudios primarios

Estudio Atmar et al.

- En el ensayo clínico abierto de fase I/II (NCT04889209) del estudio de Atmar et al., realizado en Estados Unidos que evaluó la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacunación con una dosis de refuerzo heteróloga, las personas que se incluyeron eran mayores de 18 años, sin antecedentes de síndrome respiratorio agudo severo de SARS-CoV-2.
- Se dividieron 9 grupos de acuerdo a la vacuna que recibieron inicialmente. Las características demográficas fueron similares, los grupos 2, 3, 8 y 9 la vacuna primaria fue ARNm-1273 y BNT162b2 y los grupos 4,5 y 6 la dosis inicial y de refuerzo fue Ad26.COVS, solo se presenta los resultados de los que recibieron vacunación primaria con la vacuna del laboratorio Janssen y que recibieron un refuerzo heterólogo por ser el objetivo del presente informe.
- **Seguridad**
- Las reacciones adversas locales o sistémicas se recolectaron durante 7 a 28 días y no se identificó ningún problema de seguridad grave, de forma similar a lo presentado con las reacciones adversas notificadas después de la vacunación primaria o la dosis de refuerzo homóloga de la Vacuna COVID-19 de Janssen (10,11).

Inmunogenicidad

- Todos los grupos demostraron un aumento de los anticuerpos de unión tras el refuerzo. Se observó un aumento de 2 veces o más en los Ac de unión en el 96-100% de los receptores de ARNm-1273, y 98-100% de los receptores de BNT162b2 tras la dosis de refuerzo de ARNm.
- La media geométrica de los aumentos de los títulos de anticuerpos de unión osciló entre 4,6 y 56 en el día 15, y fue de los que recibieron un refuerzo de BNT16b2 y mRNA-1273 después de la vacunación primaria con Ad26.COVS.2 (33 y 56 veces, respectivamente).
- Las personas que recibieron una vacuna de refuerzo basada en ARNm tuvieron una respuesta de anticuerpos de neutralización cuatro veces mayor en su respuesta de anticuerpos neutralizantes, en comparación de los que recibieron un refuerzo homólogo.
- Los títulos de neutralización posteriores al día 15 del estudio fueron los siguientes:
 - Dosis de Refuerzo con ARNm-1273: 676,1-901,8 UI50/mL
 - Dosis de Refuerzo con BNT162b2: 341,3-677,9 UI50/mL

Eficacia

- Este estudio aún se encuentra en fase de ejecución, no se obtienen los resultados de eficacia de la dosis de refuerzo de una vacuna homóloga o heteróloga a los individuos que recibieron una vacuna con esquema primario de la vacuna del laboratorio Janssen.

Estudio Sablerolles et al.

- Es un estudio de ensayo aleatorio controlado multicéntrico (SWITCH), participaron 434 trabajadores sanitarios de hospitales de los Países Bajos que habían recibido una vacuna primaria con Ad26.COVS.2 y una dosis de refuerzo de Ad26.COVS.2 (n=106), mRNA-1273 (n=112), o BNT162b2 (n=111) 3 meses después de la vacunación primaria. El estudio evaluó el nivel de anticuerpos de unión específicos contra el SARS-CoV-2, anticuerpos neutralizantes contra virus infeccioso, las respuestas de las células T específicas del SRAS-CoV-2 y la reactogenicidad.
- Los datos demográficos fueron: edad entre 18 y 65 años sin comorbilidades graves y sin antecedentes conocidos de SARS-CoV-2. La mediana de edad era de 40 años (30-50)

Inmunogenicidad

- Se observó un aumento significativo de los anticuerpos específicos de unión y de los anticuerpos neutralizantes en todos los grupos en comparación con los niveles basales, además de las Cells T específicas aumentaron, para las dosis de refuerzo basadas en ARNm, (3 meses después de la vacunación primaria, $P < 0,001$).

Seguridad

- Se observó la presencia de reacciones locales, incluyendo dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección, y reacciones sistémicas, incluyendo escalofríos, fiebre y dolor muscular, fueron leves a moderadas y no requirieron hospitalización, desapareciendo a las 48 horas de la administración de las dosis de refuerzo homólogas y heterólogas (12).

Eficacia

- No se mostraron resultados de eficacia

Estudio Huat et al.

- Estudio de cohortes que evalúa la inmunidad humoral y celular específica en participantes vacunados con cualquiera de las siguientes vacunas:
 - Dosis única de Ad26.COVS.2 (grupo J, n = 13)
 - Dosis de refuerzo homóloga de Ad26.COVS.2 (grupo J + J, n = 28)

- **Dosis de refuerzo heteróloga de Ad26.COV2.S y BNT162b2 (grupo J + P, n = 14)**
- Dosis única de BNT162b2 (grupo P, n = 16)
- Dosis de refuerzo homóloga de BNT162b2 (grupo P + P, n = 44)

Inmunogenicidad

- Se observó un aumento en la respuesta humoral en todos los participantes independientemente de la primera vacunación.
- Hubo un aumento de cantidades mayores de anticuerpos IgG e IgA antibodies ($P \leq 0.01$), anticuerpos neutralizantes, células T específicas ($P \leq 0.05$) y células B de memoria en el grupo heterólogos en comparación con el grupo homólogo.
- Al día 120, La frecuencia de Ac IgG y células T específicas se mantuvo alta en todos los participantes después de la dosis de refuerzo en el grupo heterólogo.
- La vacunación de refuerzo con vacuna heteróloga con una dosis de vacuna BNT162b2 dio como resultado títulos elevados de IgG anti-Spike y anticuerpos neutralizantes y linfocitos T específicos (13).

Eficacia

- No se mostraron resultados de eficacia

CONCLUSIONES

- El objetivo de este informe fue sintetizar la evidencia científica publicada sobre el tiempo que debe transcurrir para la administración de la dosis de refuerzo cuando el esquema primario recibido es con la vacuna Janssen.
- Las agencias gubernamentales consultadas en este reporte, recomiendan un periodo de espera de más de 2 meses para recibir un refuerzo a la vacunación primaria a las personas que recibieron un esquema primario con la vacuna del laboratorio Janssen.
- El Ministerio de Sanidad de España, recomienda una dosis de refuerzo con vacunas basadas en ARNm a las personas vacunadas inicialmente con la vacuna producida por el laboratorio Janssen. La dosis de refuerzo se administrará al menos tres meses después tras la administración de la vacuna Janssen.
- El Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia, recomienda una dosis de refuerzo con un biológico homólogo (cuando el esquema inicial usado fue virus inactivado, vector viral o ARNm), o con un biológico heterólogo con plataforma ARNm o de vector viral (AstraZeneca), en un periodo de 6 meses después de la vacuna primaria de vacuna Janssen.
- Asimismo, el CDC recomienda que la dosis de refuerzo en las personas vacunadas con un esquema primario constituido por Janssen, debe recibir cualquier vacuna autorizada en los Estados Unidos puede utilizarse una vacuna basada en ARNm, ya sea de los laboratorios Pfizer-BioNTech o Moderna y en un periodo mayor o igual a 2 meses.
- En relación a la seguridad de una dosis de refuerzo heteróloga a la vacuna Janssen COVID-19, no se identificó ningún problema de seguridad grave, siendo similar con las reacciones adversas notificadas después de la vacunación primaria o la dosis de refuerzo homóloga de la Vacuna COVID-19 de Janssen.
- Aun no se cuenta con resultados de eficacia de una dosis de refuerzo con vacunación heteróloga a las personas vacunadas con un esquema primario de la vacuna del laboratorio Janssen, sin embargo, se observó un aumento de títulos de anticuerpos en las personas que recibieron el refuerzo heterólogo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. WHO. Recomendaciones provisionales sobre el uso de la vacuna Ad26.COV2.S de Janssen contra la COVID-19. Actualización: 15 de junio de 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/343250/WHO-2019-nCoV-vaccine-SAGE-recommendation-Ad26.COV2.S-2021.2-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
2. FDA. Vacuna Janssen COVID-19. Fecha 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine>
3. CDC. COVID-19 ACIP vaccine recommendations Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/covid-19.html>
<https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>
4. CDC. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendations for Additional Primary and Booster Doses of COVID-19 Vaccines — United States, 2021. 5 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7044e2.htm> y <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>
5. Fact Sheet For Healthcare Providers Administering Vaccine (Vaccination Providers) Emergency Use Authorization (EUA) Of The Janssen COVID-19 Vaccine To Prevent Coronavirus Disease 2019 (Covid-19) Disponible en: <https://www.janssenlabels.com/emergency-use-authorization/Janssen+COVID-19+Vaccine-HCP-fact-sheet.pdf>
6. Ministerio de la Sanidad. Gobierno de España. Estrategia de vacunación COVID-19. Información oficial sobre la vacunación contra el nuevo coronavirus. Fecha: actualizado 23 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.vacunacovid.gob.es/>
7. Ministerio de la Sanidad. Gobierno de España. Propuesta de Administración de dosis de refuerzo frente a COVID-19. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Dosis_de_reuerdo_frente_a_COVID_trasCSP_23nov2021.pdf
8. Ministerio de Salud y Protección Social. Gobierno de Colombia. Resolución N° 1866-2021. En relación con la vacunación inadvertida a gestantes, aplicación de dosis de refuerzo, vacunación a población pediátrica de 3 años en adelante, reducción de plazo para vacunación de personas con antecedentes de Covid-19. Fecha 19 de noviembre 2021. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resoluci%C3%B3n%20No.%201866%20de%202021.pdf
9. Emergency Use Authorization (EUA) Of The Janssen COVID-19 Vaccine To Prevent Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) In Individuals 18 Years Of Age And Older. Disponible en: <https://www.janssenlabels.com/emergency-use-authorization/Janssen+COVID-19+Vaccine-Recipient-fact-sheet.pdf>
10. Janssen COVID-19 Vaccine - Dosing - Booster After Primary Vaccination With Janssen COVID-19 Vaccine. Disponible en: <https://www.janssenmd.com/printpdf/janssen-covid19-vaccine/clinical-use/overview/janssen-covid19-vaccine-dosing-booster-after-primary-vaccination-with-janssen-covid19-vaccine?pdf-version=>
11. Robert L. Atmar et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8528081/pdf/nihpp-021.10.10.21264827v2.pdf>
12. Sablerolles RSG, Rietdijk WJR, Goorhuis A, et al. Immunogenicity and reactogenicity of booster vaccinations after Ad26.COV2.S priming. medRxiv. Preprint posted online October 22, 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.10.18.21264979>
13. Huat NKK, Lim JME, Gill US, et al. Differential immunogenicity of homologous versus heterologous boost in Ad26.COV2.S vaccine recipients. medRxiv. Preprint posted online October 14, 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.10.14.21264981>

Autor

Diana Gonzales Zurita¹

¹ 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.