

# **Dosis refuerzo a los 3 meses de un esquema primario de vacunación contra COVID-19**

## **Nota Técnica**



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

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

## NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 35: Dosis refuerzo a los 3 meses de un esquema primario de vacunación contra COVID-19.

**POBLACIÓN:** Adultos que completaron el esquema primario de vacunación (2 dosis) contra COVID-19

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

**FECHA DE INFORME:** 20 de diciembre de 2021

### ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud de la Jefatura del Instituto Nacional de Salud, recibida el 20 de diciembre de 2021
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de una dosis de refuerzo a los 3 meses luego de completar un esquema de vacunación primario contra COVID-19

### 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 a los 3 meses, con BNT162b2 ó AZD1222 es eficaz y segura?

|                   |   |
|-------------------|---|
| Población         | Adultos que completaron el esquema de vacunación (2 dosis) con alguna de las siguientes vacunas: <ul style="list-style-type: none"><li>- BNT162b2, desarrollada por Pfizer-BioNTech</li><li>- ChAdOx1 nCoV-19 ó AZD1222 desarrollada por Astrazeneca</li></ul>  |
| Intervención      | Administración de una dosis de refuerzo con alguna de las siguientes vacunas: <ul style="list-style-type: none"><li>- BNT162b2</li><li>- ChAdOx1 nCoV-19 ó AZD1222</li></ul>  |
| Comparador        | No administración de dosis de refuerzo, placebo   |
| Desenlaces        | 1) Eficacia o efectividad <ul style="list-style-type: none"><li>- Incidencia de COVID-19 (infección sintomática)</li><li>- Hospitalizaciones asociadas a COVID-19</li><li>- Incidencia de COVID-19 severo o crítico</li><li>- Mortalidad</li></ul> 2) Seguridad: <ul style="list-style-type: none"><li>- Proporción de participantes con Eventos adversos</li><li>- Proporción de participantes con Eventos adversos serios</li></ul> |
| Diseño de estudio | <ul style="list-style-type: none"><li>- Ensayos clínicos</li></ul>  |

##### 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 en las páginas web oficiales de agencias gubernamentales de Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, y de agencias reguladoras de Medicamentos como la FDA de Estados Unidos, la EMA, y la MHRA de Reino Unido.

## RESULTADOS

### 1. Temporalidad para la administración de la dosis de refuerzo (tercera dosis) de acuerdo a las indicaciones autorizadas por agencias reguladoras de medicamentos de países de alta vigilancia sanitaria

La información resumida a continuación es extraída de las fichas técnicas de las vacunas autorizadas por éstas agencias.

| Agencia reguladora de medicamentos | Vacuna                      | Fecha del documento | Tiempo para la dosis de refuerzo   |
|------------------------------------|-----------------------------|---------------------|--|
| FDA de EEUU                        | BNT162b2(1)                 | 16/12/2021          | 6 meses después de la segunda dosis de la vacuna primaria.   |
| EMA                                | BNT162b2(2)                 | 13/12/2021          | 6 meses después de la segunda dosis de la vacuna primaria.   |
|                                    | ChAdOx1-S (AstraZenecea)(3) | 24/11/2021          | Sólo figura la indicación de autorización para el esquema primario de 2 dosis                                    |
| MHRA de Reino Unido                | BNT162b2(4)                 | 14/12/2021          | 8 semanas después de la segunda dosis de la vacuna primaria (ARNm) o vacuna COVID-19 vectorizada por adenovirus. |
|                                    | ChAdOx1-S (AstraZenecea)(5) | 21/10/2021          | Sólo figura la indicación de autorización para el esquema primario de 2 dosis                                    |

### 2. Temporalidad para la administración de la dosis de refuerzo según agencias gubernamentales

| Institución / País    | Fecha      | Temporalidad  |
|-----------------------|------------|---|
| CDC de EEUU(6)        | 09/12/2021 | 2 meses (si recibió Janssen); 6 meses (si recibió BNT162b2). En ambos casos la dosis de refuerzo puede ser de cualquiera de las vacunaciones autorizadas en EEUU. |
| NHS de Reino Unido(7) | 11/12/2021 | 3 meses (pueden recibir BNT162b2 o Moderna)   |
| OMS(8)                | 04/10/2021 | No especifica información sobre temporalidad  |
| Sudáfrica(9)          | 15/12/2021 | 6 meses (puede recibir Janssen, solo para personal de salud que participa en el ensayo clínico Sisonke)   |
| Canadá(10)            | 14/12/2021 | 6 meses (puede recibir BNT162b2 o Moderna)  |
| Australia(11)         | 14/12/2021 | 5 meses (puede recibir BNT162b2 o Moderna)  |

### 3. Estudios identificados

El 13 de diciembre de 2021, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC, por sus siglas en inglés), frente al incremento de infecciones y tasas de hospitalización debido a COVID-19 en los países miembros de la Unión Europea, emitieron recomendaciones respecto a: 1) la administración de un esquema de vacunación primaria heteróloga y 2) la administración de una tercera dosis de una vacuna COVID-19 diferente como refuerzo, después de un ciclo de vacunación primaria (refuerzo heterólogo)(12).

Estas recomendaciones se emitieron con el objetivo de ofrecer flexibilidad en términos de opciones de vacunación y garantizar que se vacune y proteja al máximo número de ciudadanos de la Unión Europea lo antes posible.

Respecto a la tercera dosis (refuerzo heterólogo) y temporalidad de su administración, algunas de sus recomendaciones señalan:

- Entre las combinaciones de refuerzo heterólogas, el refuerzo con una vacuna ARNm después de un esquema primario de vacuna basada en vector es más inmunogénico que a la inversa. El perfil de seguridad del refuerzo heterólogo y homólogo sigue siendo comparable según los datos disponibles; por lo tanto, una estrategia de vacunación de refuerzo heteróloga puede considerarse como una estrategia alternativa.
- Los datos actualmente disponibles respaldan la administración segura y eficaz de una dosis de refuerzo tan pronto como a los **3 meses** de la finalización de la vacunación primaria, en caso de que sea deseable un intervalo tan corto desde una perspectiva de salud pública, a pesar de las recomendaciones actuales de administrar el refuerzo preferiblemente después de 6 meses.
- Los datos de seguridad proporcionan información limitada con respecto a la reactogenicidad a corto plazo para cualquier combinación de refuerzo. Se requieren estudios observacionales grandes para valorar eventos adversos raros por ejemplo miocarditis.
- Por el momento, no hay datos en individuos inmunosuprimidos que respalden una recomendación de refuerzo heterólogo.

De los estudios que sustentaron la recomendación de la EMA y ECDC, para la administración de la dosis de refuerzo a los 3 meses, se incluyen los siguientes:

- **Atmar et al.(13)** reportó los resultados de un EC de fase 1 / 2 etiqueta abierta, realizado en Estados Unidos, con 458 participantes adultos de 18-55 años y  $\geq 56$  años quienes recibieron una dosis de refuerzo con una de 3 vacunas: vacuna de Moderna (100 ug) ó vacuna de Janssen (5x10<sup>10</sup> partículas virales) ó la vacuna de Pfizer (30 ug), luego de al menos 12 semanas de haber completado el esquema primario con éstas vacunas. En consecuencia, evaluaron 9 combinaciones (50 individuos por grupo y 25 por estrato de edad). Tiempo de seguimiento: hasta 28 días luego del refuerzo.

La dosis de refuerzo fue administrada en un intervalo de 12 y 20 semanas en la mayoría de los grupos.

#### Seguridad

Los **eventos adversos más frecuentemente reportados** (dentro de los 7 días siguientes al refuerzo) fueron los eventos adversos en el sitio de la inyección (en su mayoría leves) y eventos adversos sistémicos como malestar general y cefalea.

Hasta los 28 días luego del refuerzo, la proporción de participantes que reportaron algún **evento adverso no solicitado** (eventos adicionales a los de reactogenicidad) estuvo en un rango del 12 a 16% entre los grupos. La mayoría de estos eventos adversos fueron de intensidad grado 2.

Se reportaron 2 eventos adversos serios no relacionados a la vacuna y un evento adverso de especial interés (vómito severo luego del refuerzo con las vacuna de Janssen).

Los autores concluyeron que la reactogenicidad y los eventos adversos no difirieron entre los refuerzos homólogos y heterólogos y no se identificaron problemas de seguridad, para el periodo de seguimiento reportado.

#### Eficacia:

No evaluado

### Respuesta inmune

Todos los grupos, con la excepción del grupo de vacunación primaria homóloga con la vacuna de Janssen, lograron niveles de media geométrica de anticuerpos neutralizantes contra virus de tipo salvaje, que en un estudio anterior se correlacionó con la eficacia de la vacuna del 90.7% para prevenir la enfermedad sintomática.

Frente a las variantes de preocupación, todos los refuerzos indujeron anticuerpos de unión contra la variante Delta en todos los participantes independientemente de la edad, aunque fueron un 15-36% más bajos que los alcanzados frente a virus de tipo salvaje, luego del refuerzo y 34-45% más bajos frente al virus de tipo salvaje luego de un esquema primario.

Principales limitaciones: diseño de etiqueta abierta, ensayo clínico no aleatorizado, escaso tamaño muestral, insuficiente para identificar eventos de seguridad menos frecuentes, el estudio no fue diseñado para comparar entre refuerzos (por ejemplo, diferentes intervalos para la administración de refuerzos), tiempo de seguimiento corto. No se evaluó la inmunidad celular ni la duración de la respuesta.

- **Munro et al.(14)** (estudio COV-BOOS) reportaron los resultados de un ensayo clínico aleatorizado de fase 2, doble ciego, realizado en Reino Unido, donde 2883 participantes  $\geq$  30 años fueron aleatorizados a 3 grupos, para recibir 1 de 7 refuerzo de vacuna contra COVID-19 o una vacuna de control (26 combinaciones disponibles). Las vacunas para refuerzo fueron: vacuna de Novavax, vacuna de AstraZeneca, vacuna de Pfizer, vacuna VLA2001, vacuna de Janssen, vacuna de Moderna y vacuna de Curevac. La mitad de los participantes habían completado un esquema primario con la vacuna de AstraZeneca, al menos 70 días previos y la otra mitad un esquema primario con la vacuna de Pfizer, al menos 84 días previos.

El tipo de reacciones adversas locales y sistémicas fueron similares entre los grupos, siendo la fatiga, la cefalea y el dolor en el sitio de inyección, los eventos más comúnmente informados.

Los eventos adversos serios fueron poco frecuentes, similares en los grupos de control y los de vacuna contra COVID-19. En total, hubieron 24 eventos adversos serios: cinco en el grupo de control, dos con la vacuna de Janssen, cinco con VLA2001, uno con la mitad de dosis de VLA200, uno con la vacuna de Pfizer, dos con la mitad de la dosis de la vacuna de Pfizer, dos con la vacuna de AstraZeneca, uno con la vacuna de Curevac, dos con la de Novavax, dos con la mitad de la dosis de Novavax y uno con la vacuna de Moderna.

Todas las vacunas del estudio potenciaron las respuestas de anticuerpos neutralizantes después del esquema primario inicial de ChAd / ChAd y luego de BNT / BNT, (a excepción de VLA2001), sin problemas de seguridad.

## RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

- Las fichas técnicas emitidas por la FDA de los EE.UU, la EMA y la MHRA autorizaron la dosis de refuerzo de la vacuna Pfizer / BioNTech para personas mayores de 18 años al menos seis meses después de la vacunación primaria de la vacuna contra el COVID-19. Corresponden a indicaciones para su uso bajo un esquema de refuerzo homólogo. No se han incluido autorizaciones para una tercera dosis (refuerzo homólogo) con la vacuna de AstraZeneca.
- La CDC de Estados Unidos autorizó la dosis de refuerzo con cualquiera de las vacunas autorizadas en EEUU para los mayores de 18 años, a los 6 meses de completar el esquema primario, a excepción de la vacuna de Janssen (2 meses luego de la vacunación inicial)
- Los gobiernos que autorizan las dosis de refuerzo para un periodo de seis meses fueron: Canadá y Sudáfrica (el refuerzo puede ser de las vacunas BNT162b2 (Pfizer) o Spikevax (Moderna). El gobierno de Australia autorizó una dosis de refuerzo (con BNT162b2 o Moderna) a partir de 5 meses.
- La Agencia de Seguridad Sanitaria del Reino Unido, en su normativa actualizada al 14 de diciembre de 2021, autoriza una tercera dosis de vacuna de ARNm de COVID-19 (BNT162b2) al menos 12

semanas después de la segunda dosis de una vacuna de ARNm o COVID-19 vectorizada por adenovirus.

- La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC), emitieron recomendaciones respecto a la vacunación con un esquema primario heterólogo y refuerzo heterólogo. Respecto a la dosis de refuerzo, señalan un tiempo tan pronto como a los 3 meses de la finalización de la vacunación primaria. Asimismo, entre las combinaciones de refuerzo heterólogas, recomiendan el refuerzo con una vacuna ARNm después de un esquema primario de vacuna basada en vector, ya que es más inmunogénico que a la inversa.
- Estas recomendaciones se emitieron luego de valorar la evidencia proporcionada por 2 ensayos clínicos realizados en Estados Unidos (1 ensayo abierto no aleatorizado de fase temprana de investigación) y en Reino Unido (ensayo aleatorizado, doble ciego, fase 2), con un seguimiento de hasta 28 y 84 días luego del refuerzo.
- Los estudios considerados por la EMA y ECDC hallaron que los eventos adversos más frecuentes luego del refuerzo, fueron aquellos vinculados a reactividad local y sistémica: fatiga, malestar general, cefalea, dolor en el sitio de inyección. Uno de los estudios (n=2878) reportó que los eventos adversos serios (EAS) fueron poco frecuentes y de incidencia similar que los que recibieron una vacuna de control (vacuna meningocócica): 5 EAS en el grupo control versus 1 a 5 entre los que recibieron el refuerzo. Las vacunas evaluadas como refuerzo fueron la vacuna de Pfizer, AstraZeneca, Moderna, Janssen, Curevac, Novavax y VLA2001.
- Los estudios considerados por la EMA, reportan que el refuerzo potencia la respuesta inmune humoral, frente al virus de tipo salvaje y variantes de preocupación incluyendo a la variante Delta.
- La eficacia de la dosis de refuerzo a los 3 meses no ha sido evaluada, el tiempo de seguimiento de los estudios señalados por la EMA y ECDC es corto, y el tamaño muestral es limitado para poder identificar eventos adversos menos frecuentes.

## **CONCLUSIONES**

- La Organización Mundial de la Salud no especifica el intervalo de tiempo necesario para la aplicación de la dosis de refuerzo luego del esquema primario.
- El Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América (CDC) y la agencia reguladora de EEUU (FDA) entre otras instituciones regulatorias, recomiendan la aplicación de la dosis de refuerzo a partir del sexto mes de haber recibido el esquema primario con la vacuna de Pfizer y luego de 2 meses de haber recibido el esquema primario con la vacuna de Janssen.
- Sin embargo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), el Centro de Control de Enfermedades Europeo (ECDC) y el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido (NHS y MHRA) consideran la aplicación de la dosis de refuerzo a partir de los 3 meses de haber recibido el esquema primario, en base al incremento en la respuesta inmune humoral con dicha dosis y por consideraciones de salud pública.

## REFERENCIAS

1. Commissioner O of the. Comirnaty and Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. FDA [Internet]. el 17 de diciembre de 2021 [citado el 20 de diciembre de 2021]; Disponible en: <https://www.fda.gov/media/153713/download>
2. European Medicines Agency. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2020 [citado el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
3. The European Medicines Agency (EMA). Vaxzevria (previously COVID-19 Vaccine AstraZeneca) [Internet]. European Medicines Agency. 2021 [citado el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
4. Information for Healthcare Professionals on COVID-19 Vaccine Pfizer/BioNTech (Regulation 174) [Internet]. GOV.UK. [citado el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/information-for-healthcare-professionals-on-pfizerbiontech-covid-19-vaccine>
5. Summary of Product Characteristics for Vaxzevria [Internet]. GOV.UK. [citado el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-astrazeneca/information-for-healthcare-professionals-on-covid-19-vaccine-astrazeneca>
6. CDC. COVID-19 Booster Shot [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [citado el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>
7. UK Health. COVID-19 vaccination: a guide to booster vaccination for individuals aged 18 years and over and those aged 16 years and over who are at risk [Internet]. GOV.UK. [citado el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-booster-dose-resources/covid-19-vaccination-a-guide-to-booster-vaccination-for-individuals-aged-18-years-and-over>
8. WHO. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination [Internet]. [citado el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/04-10-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination>
9. National Institute for Communicable Diseases (South Africa). COVID-19 Vaccine Booster Shot: Frequently Asked Questions. NICD [Internet]. el 15 de diciembre de 2021 [citado el 20 de diciembre de 2021]; Disponible en: <https://www.nicd.ac.za/covid-19-vaccine-booster-shot-frequently-asked-questions/>
10. Canada PHA of. COVID-19: NACI updated guidance on booster vaccine doses in Canada [Internet]. 2021 [citado el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-booster-covid-19-vaccine-doses.html>
11. Australian Government Department of Health. COVID-19 booster vaccine advice [Internet]. Australian Government Department of Health. Australian Government Department of Health; 2021 [citado el 20 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.health.gov.au/initiatives-and-programs/covid-19-vaccines/getting-your-vaccination/booster-doses>
12. The European Medicines Agency (EMA) and the European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Heterologous primary and booster COVID-19 vaccination. Evidence based regulatory considerations [Internet]. 2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/heterologous-primary-booster-covid-19-vaccination-evidence-based-regulatory-considerations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/heterologous-primary-booster-covid-19-vaccination-evidence-based-regulatory-considerations_en.pdf)
13. Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, Sahly HME, et al. Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report [Internet]. 2021 oct [citado el 20 de diciembre de 2021] p. 2021.10.10.21264827. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.10.21264827v2>
14. Munro APS, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. The Lancet [Internet]. el 18 de diciembre de 2021 [citado el 20 de diciembre de 2021];398(10318):2258–76. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02717-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02717-3/fulltext)

## **Autores**

Fabiola Huaroto Ramírez<sup>1</sup>  
Daniel Rojas Bolívar<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.*