

Eficacia y seguridad de la tercera dosis (esquema homólogo o heterólogo) de la vacuna AZD1222 o ChAdOx1 nCoV19 (AstraZeneca) contra la infección por SARS-CoV-2

(Actualización marzo 2022)

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 023-2022: Eficacia o efectividad y seguridad de la tercera dosis (esquema homólogo o heterólogo) de la vacuna AZD1222 o ChAdOx1, desarrollada por AstraZeneca, contra la infección por SARS-CoV-2

POBLACIÓN: Población general

TECNOLOGÍA: Tercera dosis (esquema homólogo o heterólogo) de la vacuna ChAdOx1 o AZD1222, desarrollada por Oxford/AstraZeneca.

FECHA: 22 de marzo de 2022

ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud la Jefatura del INS.
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la eficacia y seguridad de la tercera dosis (esquema homólogo o heterólogo) de la vacuna ChAdOx1 o AZD1222, desarrollada por Oxford/AstraZeneca, contra la infección por SARS-CoV-2.

ANÁLISIS

MÉTODOS

1. Pregunta PICO

¿En población general, cuál es la eficacia o efectividad y seguridad de la tercera dosis (esquema homólogo o heterólogo) de la vacuna AZD1222 o ChAdOx1, desarrollada por Oxford/AstraZeneca, contra la infección por SARS-CoV-2?

Población	- Población general
Exposición	Administración de 3 dosis (esquema homólogo o heterólogo) de: - Vacuna AZD1222 o ChAdOx1 (desarrollada por Oxford/AstraZeneca)
Comparación	- Placebo o no vacunación
Desenlaces	Eficacia: - Infección sintomática por COVID-19 - Hospitalización asociada a COVID-19 - COVID-19 severo o crítico - Mortalidad Seguridad: - Eventos adversos locales (en el lugar de la inyección) - Eventos adversos sistémicos - Eventos adversos serios

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Ensayos clínicos aleatorizados o revisiones sistemáticas que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces. En ausencia de resultados de eficacia para alguno de los desenlaces, se considerará los resultados de efectividad a partir de estudios de cohorte o test negativo.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales), artículos de opinión y manuscritos no revisados por pares.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Los ensayos clínicos fueron identificados desde las siguientes fuentes (búsqueda realizada en 22 de marzo de 2022):

- Recurso web del Centro de Vacunas de London School of Hygiene & Tropical Medicine (https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/).
- Página web de la Iniciativa COVID-19 - living NMA (<https://covid-nma.com/>).

- Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/en/>).
- Bases de datos electrónicas: MEDLINE/Pubmed, Embase y Cochrane Library.

Para identificar los estudios que reportan efectividad, se consideró la revisión sistemática de estudios de efectividad de vacunas contra la COVID-19 preparada por International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health y la OMS, disponible en VIEW-hub (<https://view-hub.org/covid-19/>).

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada por un solo revisor y no se efectuó una evaluación de riesgo de sesgo de los estudios identificados.

RESULTADOS

1. Eficacia/efectividad y seguridad de la tercera dosis de la vacuna ChAdOx1 o AZD1222

Se encontró 1 estudio de cohortes prospectivos que evaluó la efectividad de la tercera dosis con la vacuna AZD1222 en personas previamente inmunizadas con 2 dosis de la vacuna CoronaVac (Sinovac) en Chile (1) y un estudio sobre efectividad de la 3° dosis de vacunas AZD1222, BNT162b2 y mRNA-1273 contra la infección, hospitalización y muerte por SARS-CoV-2 en residentes de residencias de cuidados prolongados en Inglaterra (2). Asimismo, se identificaron 5 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron inmunogenicidad y reactogenicidad de la 3° dosis de AZD1222 (3–6); 2 estudios de cohortes prospectivos que evaluaron respuesta inmune luego de la aplicación de la 3° dosis (7,8), 1 estudio de casos y controles test negativo (9) y 1 estudio sin diseño identificado (10). Las características de los estudios se resumen en la Tabla 1 y Tabla 2.

Eficacia/Efectividad

El estudio de Jara et al. (1) fue de tipo cohortes prospectivos cuyo objetivo fue evaluar la efectividad de la 3° dosis de las vacunas CoronaVac, AZD1222 y BNT162b2 en población previamente inmunizada con 2 dosis de la vacuna CoronaVac (Sinovac) en Chile en el periodo febrero-noviembre 2021. La fuente de datos provino del Fondo Nacional de Salud (FONASA) de Chile y se evaluaron los datos de 11,174,257 habitantes. El desenlace fue la efectividad de la 3° dosis de las vacunas CoronaVac, AZD1222 y BNT162b2 en personas previamente inmunizadas con la vacuna CoronaVac, respecto de la población no vacunada. La efectividad contra el COVID-19 sintomático en el grupo de personas que recibieron 3° dosis de CoronaVac, respecto de los no vacunados, fue de 78.8% (IC95%: 76.8% – 80.6%), en el grupo BNT162b2 fue 96.5% (IC95%: 96.2% – 96.7%), y en el grupo AZD1222 fue 93.2% (IC95%: 92.9% – 93.6%). La efectividad contra hospitalización, respecto de los no vacunados, en el grupo CoronaVac fue 86.3% (IC95%: 83.7% – 88.5%), en el grupo BNT162b2 fue 96.1% (IC95%: 95.3% – 96.9%) y en el grupo AZD1222 fue 97.7% (IC95%: 97.3% – 98.0%). La efectividad de la 3° dosis contra el ingreso a UCI, respecto de no vacunados, en el grupo CoronaVac fue 92.2% (IC95%: 88.7% – 94.6%), en el grupo BNT162b2 fue 96.2% (IC95%: 94.6% – 97.3%) y en el grupo AZD1222 fue 98.9% (IC95%: 98.5% – 99.2%). La efectividad de la 3° dosis contra la muerte relacionada con COVID-19, respecto de los no vacunados, en el grupo CoronaVac fue 86.7% (IC95%: 80.5% – 91.0%), en el grupo BNT162b2 fue 96.8% (IC95%: 93.9% – 98.3%) y en el grupo AZD1222 fue 98.1% (IC95%: 97.3% – 98.6%).

El estudio de Shrotri et al (2) tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la 3° dosis de las vacunas AZD1222, BNT162b2 y mRNA-1273 contra la infección, hospitalización y muerte por SARS-CoV-2 en habitantes de residencias de cuidados prolongados en el Reino Unido. La población consistió en 15,518 adultos mayores y 19,515 personal de residencia. El periodo de evaluación fue del 8 de diciembre del 2020 al 11 de diciembre del 2021 (el análisis se acotó en el periodo previo a la llegada de la variante Omicron, las variantes circulantes fueron alfa y delta). La población consistió en adultos mayores residentes de residencias de cuidados prolongados en Inglaterra. El número de personas analizadas fue 15,518 (edad media: 87 años; sexo femenino: 68.3%). La fuente de datos provino de la base de datos del UK COVID-19 Datastore. De acuerdo con los datos de efectividad de la OMS y la publicación de Shrotri et al, la efectividad de la 3° dosis de la vacuna AZD1222 en la prevención de infección, respecto de los no vacunados, es de

71.4% (IC95%: 49% - 84%); la efectividad contra la hospitalización es de 93.3% (IC95%: 82.8% - 97.4%), y la efectividad contra la muerte es de 95.3% (IC95%: 79.4% - 98.9%) (2,11).

El estudio de Sritipsukho et al. (9) tuvo como objetivo evaluar la efectividad de varios esquemas de vacunas para la prevención del COVID-19 durante el periodo de transmisión de la variante delta. El diseño de estudio fue de tipo casos y controles test negativo y se llevó a cabo durante el periodo julio-octubre 2021. La población consistió en adultos de 18 años o más que se encontraban en riesgo de contraer COVID-19 ($n = 3353$; casos = 1118; controles = 2235). La mayor efectividad de la vacuna fue encontrada en el grupo que recibió 2 dosis de CoronaVac más 1 dosis de BNT162b2 (efectividad: 98%; IC95%: 87% - 100%), el segundo esquema de mayor efectividad fue en las personas que recibieron 2 dosis de CoronaVac más 1 dosis de AZD1222 (efectividad: 86%; IC95%: 74% - 93%).

El estudio de Munro et al. (5) fue un ensayo clínico aleatorizado en fase 2 que comparo la inmunogenicidad y seguridad de la tercera dosis de 7 tipos de vacunas (AZD1222, BNT162b2, Ad26.COV2.2, mRNA1273, NovaVax, Valneva y CureVac) en personas vacunadas con esquemas completos (2 dosis) de AZD1222 o BNT162b2. Se distribuyeron los participantes en 3 grupos donde recibieron se compararon diferentes tipos de vacunas (ver Tabla 1). Los desenlaces principales fueron la inmunogenicidad y la seguridad. La inmunogenicidad fue evaluada a través de las concentraciones de anticuerpo (IgG) anti-spike de SARS-CoV-2 a los 28 días después de la 3^o dosis. En todos los grupos hubo incremento de la concentración de anticuerpos anti-spike de SARS-CoV-2. Respecto de la inmunogenicidad de la tercera dosis de AZD1222 luego de 2 dosis de AZD1222 (esquema homólogo), la concentración geométrica media (GMC, por sus siglas en inglés) fue de 2457 (2058-2933) y la razón geométrica media (GMR, por sus siglas en inglés) fue de 3.25 (2.52-4.20). Respecto de la inmunogenicidad de la tercera dosis de AZD1222 luego de 2 dosis de BNT162b2 (esquema heterólogo), la GMC fue de 13424 (11702-15399) y la GMR fue 5.33 (4.23-6.73).

El estudio de Costa Clemens et al. (3) tuvo como objetivo comparar la seguridad e inmunogenicidad de la tercera dosis de refuerzo heterólogo de tres diferentes vacunas (ChAdOx1, BNT162b2 y Ad26.COV2-S), con un refuerzo homólogo (CoronaVac) en adultos en Brasil que previamente recibieron 2 dosis de CoronaVac 182 días después del reclutamiento. La intervención fue la aplicación de una tercera dosis de una de las siguientes vacunas (esquema heterólogo): AZD1222, Ad26.COV2-S, BNT162b2. El control fue la aplicación de una tercera dosis de CoronaVac (esquema homólogo). Los desenlaces evaluados fueron los niveles de anticuerpos (IgG) anti-spike del SARS-CoV-2, la concentración de anticuerpos neutralizantes y los perfiles de reactogenicidad a los 28 días de la aplicación de la tercera dosis. Los resultados mostraron que todos los grupos incrementaron los niveles de anticuerpos. En el grupo que recibió la vacuna AZD1222, el incremento geométrico: 90 [IC95%: 77-104]. Los niveles de anticuerpos fueron mayores en el grupo que recibió esquema heterólogo en comparación del esquema homólogo, a predominio del grupo que recibió la vacuna BNT162b2 (razón de medias geométricas: 13.4 [IC95%: 11.6-15.3]) y la vacuna AZD1222 (razón de medias geométricas: 7.0 [IC95%: 6.1-8.1]). La razón geométrica media de anticuerpos neutralizantes después de la 3^o dosis de AZD1222 fue 10.6 (IC95%: 7.2 – 15.6), respecto del esquema homólogo. La razón geométrica media de anticuerpos neutralizantes en el grupo Ad26.COV-S, respecto del grupo homólogo fue 8.7 (IC95%: 5.9 – 12.9) y en el grupo BNT162b2 fue 21.5 (IC95%: 14.5 – 31.9).

Bonelli et al.(12) evaluó la inmunogenicidad de la 3^o dosis de AZD1222 (ChAdOx1) en personas inmunocomprometidas (medicados con rituximab) que recibieron el esquema completo de vacunas de ARN mensajero (BNT162b2 o mRNA-1273). Se compararon 2 grupos que previamente recibieron el esquema completo de vacunas de ARNm, la tercera dosis en el primer grupo fue con AZD1222 ($n=30$) (esquema heterólogo), mientras que la tercera dosis del segundo grupo fue con una vacuna de ARN mensajero ($n=30$) (esquema homólogo). La serconversión fue numéricamente menor en el grupo AZD1222 (6/27; 22%), en comparación con el grupo ARN mensajero (9/28; 32%). No hubo diferencia estadística respecto de proporción de seroconversión en ambos grupos ($p=0.6$).

El estudio de Kanakudom et al. (8) fue de tipo cohortes prospectivo y tuvo como objetivo evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la 3^o dosis de las vacunas BBIBP-CorV, AZD1222 y BNT162b2, en personas previamente vacunadas con 2 dosis de CoronaVac en Tailandia. La población consistió en 177

personas vacunadas con 2 dosis de CoronaVac que fueron distribuidas en un grupo que recibió la vacuna BBIP-CorV (n = 60), AZD1222 (n = 57) y BNT162b2 (n = 60). El periodo de evaluación fue 14 y 28 días luego de la 3° dosis. Los desenlaces evaluados fueron los perfiles de reatogenicidad, las concentraciones de IgG anti-spike del SARS-CoV-2, IgG anti-N, IgG anti-S1 y anticuerpos neutralizantes. Los resultados de inmunogenicidad al día 28 muestran que la razón geométrica media en de anticuerpos IgG anti-RBD en el grupo AZD1222 fue de 1736 (IC95%: 1434 – 2101); la mediana de la concentración de IgG anti-N en el grupo AZD1222 fue 0.170 (RIC: 0.070 – 0.400); la mediana de la concentración de anticuerpos IgG anti-S1 en el grupo AZD1222 fue 7.450 (RIC: 4.09 – 9.00); mientras que la concentración de anticuerpos neutralizantes contra el SARS-CoV-2 (tipo salvaje) en los vacunados con AZD1222 fue 97.60% (RIC: 97.20 – 97.80) y contra el SARS-CoV-2 (variante Delta) fue 97.35% (RIC: 96.45 – 97.73).

Flaxman et al. (4) tuvo como objetivo evaluar la persistencia de la inmunogenicidad después de una dosis de AZD1222, la inmunidad luego de un intervalo extendido entre una primera y segunda dosis, y la respuesta frente a la 3° dosis. El estudio es un subestudio de un ECA realizado en Reino Unido en marzo de 2021. La población consistió en 80 adultos saludables que recibieron un esquema de 2 dosis de AZD1222 más una 3° dosis de AZD1222. Los desenlaces fueron la reatogenicidad local y sistémica, los títulos de anticuerpos IgG anti-S del SARS-CoV-2 (tipo salvaje) y títulos de anticuerpos neutralizantes contra las variantes alfa, beta y delta, así como la respuesta de células T. El tiempo de evaluación fue 28 días luego de la 3° dosis. Los resultados mostraron que los títulos de anticuerpos contra la proteína S fueron significativamente más altos 28 días después de una 3° dosis en comparación de los títulos obtenidos luego de la 2° dosis (mediana: 3746 UE [RIC: 2047–6420] vs 1792 UE [RIC: 899–4634]). Los títulos de AC neutralizantes frente a 3 variantes (alfa, beta y delta) fueron más altos vs los observados luego de la 2° dosis.

El estudio de Assawarakosri et al. (7) fue de tipo cohortes prospectivo y tuvo como objetivo evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la 3° dosis con esquema heterólogo con las vacunas BBIBP-CorV, AZD1222, BNT162b2 y mRNA-1273, en personas previamente inmunizadas con 2 dosis de vacuna CoronaVac. La población estuvo conformada por 224 personas que completaron 2 dosis de vacuna CoronaVac. El tiempo de evaluación fue de 7 días para la evaluación de seguridad y de 14 y 28 días para la evaluación de la inmunogenicidad. Los desenlaces fueron la concentración de anticuerpos IgG anti-RBD e IgG anti-N. Los resultados mostraron que las concentraciones de IgG anti-RBD fueron significativamente más altos luego de la aplicación de la 3° dosis en todos los grupos, tanto al día 14, como al día 28. La concentración de IgG anti-RBD en el grupo AZD1222 al día 14 fue 12260 U/mL y al día 28 fue 21053 U/mL. La tasa de seropositividad de las personas que recibieron dos dosis de CoronaVac fue: SARS-CoV-2: 6/40 (15 %), Alfa: 5/40 (12,5 %), Beta: 1/40 (2,5 %), Delta: 8/40 (20 %) y Omicron: 0/40 (0%). Variante omicron (tasa de seropositividad) se detectó en 2/30 (6,7 %) de BBIBP, 19/30 (63,3 %) de AZD1222, 21/30 (70,0 %) de BNT162b2 y 27/30 (90,0 %) de individuos vacunados con mRNA-127. El refuerzo heterólogo con BBIBP, AZD1222, BNT162b2 o mRNA-1273 provocó una respuesta inmunitaria significativa a los 14 días en comparación con el nivel inicial.

El estudio de Suntrwong et al. (10) evaluó la respuesta inmune en las personas con COVID-19 que recibieron 2 dosis de CoronaVac, en personas que tuvieron 2 dosis de CoronaVac y que no enfermaron de COVID-19 y en personas con 2 dosis de CoronaVac y que recibieron la 3° dosis de AZD1222 en Tailandia. El grupo de pacientes con 2 dosis de CoronaVac y que recibieron 3° dosis de AZD1222 fueron 210. Los desenlaces fueron títulos de anticuerpos IgG anti-RBD, títulos de anticuerpos IgG e IgA contra SARS-CoV-2 y anticuerpos neutralizantes contra las variantes alfa, beta, delta y omicron. La IgE de RBD fue más alta en los participantes con infección que en los que recibieron AZD1222 como tercera vacunación (7947 U/mL; IC del 95 % 7277–8679). La IgG anti-RBD fue significativamente más alta en pacientes con infección intercurrente (3668 U de Ac de unión por mililitro (BAU)/mL; IC del 95 % 2802–4802 BAU/mL) en comparación con individuos vacunados (128 BAU/mL, IC del 95 % 114 –144 BAU/mL) y aquellos que recibieron AZD1222 como tercera dosis (1492 BAU/mL, 95% IC 1367–1629 BAU/mL).

Tabla 1. Características de los estudios publicados con resultados de efectividad

Autor	Diseño	País	Población	Tiempo de evaluación	Desenlace	Eficacia/ Efectividad/Inmunogenicidad	Seguridad
Jara et al 2022 (1)	Cohorte prospectivo Contexto: circulación de variante Delta	Chile	11,174,257 habitantes que recibieron 2 dosis de CoronaVac (Sinovac) Sexo masculino: 46.0%	14 días después de aplicación de 3° dosis	Efectividad de 3° dosis de: -CoronaVac -AZD1222 -BNT162b2 Comparado con no vacunados	Efectividad infección sintomática (COVID-19): - CoronaVac: 78.8% (IC95%: 76.8% – 80.6%) - BNT162b2: 96.5% (IC95%: 96.2% – 96.7%) -AZD1222: 93.2% (IC95%: 92.9% – 93.6%) Efectividad contra hospitalización: - CoronaVac: 86.3% (IC95%: 83.7% – 88.5%) - BNT162b2: 96.1% (IC95%: 95.3% – 96.9%) -AZD1222: 97.7% (IC95%: 97.3% – 98.0%) Efectividad contra ingreso a UCI: - CoronaVac: 92.2% (IC95%: 88.7% – 94.6%) - BNT162b2: 96.2% (IC95%: 94.6% – 97.3%) -AZD1222: 98.9% (IC95%: 98.5% – 99.2%) Efectividad muerte relacionada con COVID-19: - CoronaVac: 86.7% (IC95%: 80.5% – 91.0%) - BNT162b2: 96.8% (IC95%: 93.9% – 98.3%) -AZD1222: 98.1% (IC95%: 97.3% – 98.6%)	No evaluado
Shrotri et al. 2022 (2)	Cohortes prospectivos Contexto: Circulación de variantes alfa y delta	UK	15,518 adultos mayores Sexo masculino: 31.9% Edad mediana: 80.92 19,515 personal de residencia Sexo masculino: 15.5% Edad mediana: 32.56	Hasta 11 semanas después de vacunación	Efectividad de 3° dosis de vacuna (BNT162b2, mRNA-1273 o AZD1222) contra infección, hospitalización o muerte por COVID-19 Comparado con no vacunados	Efectividad de 3° dosis AZD1222 contra Infección documentada en residentes: 71.4% (IC95%: 49% - 84%) Hospitalización por COVID-19: 93.3% (IC95%: 82.8% - 97.4%) Muerte por COVID-19: 95.3% (IC95%: 79.4% - 98.9%)	No evaluado
Sritipsukho et al. 2022 (9)	Casos y controles test negativo Contexto: circulación de variante delta	Tailandia	1118 casos y 2235 controles	Entre 6 y 8 semanas	Efectividad de 3° dosis (vacuna AZD1222 o BNT162b2) en personas con 2 dosis de CoronaVac contra infección documentada por SARS-CoV-2 Comparado con no	Efectividad de 3° dosis de AZD1222 contra: Infección documentada: 86% (IC95%: 74% - 93%)	No evaluado

					vacunados	
--	--	--	--	--	-----------	--

Tabla 2. Características de los estudios publicados con resultados de inmunogenicidad y reactividad

Autor	Diseño	País	Población	Tiempo de evaluación	Desenlace	Eficacia/ Efectividad/Inmunogenicidad	Seguridad
Costa Clemens 2022 (3)	ECA Fase 4 Simple ciego No inferioridad	Brasil Variante delta y omicron	Hombres y mujeres que recibieron 2 dosis de CoronaVac (Sinovac) n = 1240 (analizados 1205) Sexo masculino: 39.5% Edad mediana: 60 años -Ad26.COV-S: 306 -BNT162b2: 340 -AZD1222: 304 -CoronaVac: 290	28 días luego de la 3° dosis	Seguridad e inmunogenicidad <u>Inmunogenicidad</u> -No inferioridad de anticuerpos IgG anti-spike de SARS-CoV-2 de esquema heterólogo (Ad26.COV-S, BNT162b2, AZD1222) vs esquema homólogo (CoronaVac) -Concentración de anticuerpos neutralizantes <u>Seguridad</u> -Perfiles de reactividad local y sistémica -Eventos adversos -Eventos adversos serios	Incremento geométrico de anticuerpos IgG anti-spike luego de 3° dosis: -Ad26.COV-S: 77 veces (IC95%: 67 – 88) -BNT162b2: 152 veces (IC95%: 134 – 173) -AZD1222: 90 veces (IC95%: 77 – 104) -CoronaVac: 12 veces (IC95%: 11 – 14) Razón de medias geométricas (GMR) de anticuerpos IgG anti-spike después de 3° dosis de esquema heterólogo respecto de homólogo: -Ad26.COV-S: GMR: 6.7 (IC95%: 5.8 – 7.7) -BNT162b2: GMR: 13.4 (IC95%: 11.6– 15.3) -AZD1222: GMR: 7.0 (IC95%: 6.1 – 8.1) Razón geométrica media (GMR) de anticuerpos neutralizantes después de 3° dosis de esquema heterólogo respecto de homólogo: -Ad26.COV-S: GMR: 8.7 (IC95%: 5.9 – 12.9) -BNT162b2: GMR: 21.5 (IC95%: 14.5– 31.9) -AZD1222: GMR: 10.6 (IC95%: 7.2 – 15.6) El refuerzo heterólogo aumentó los títulos de AC neutralizantes contra la variante delta y omicron. Frente a omicrón (medias geométricas al D28, IC 95%) -Ad26.COV-S: 138 (72–264) -BNT162b2: 223 (108–458) -AZD1222: 102 (57–182) CoronaVac: 17 (11–26)	Dolor en lugar de inyección: -Ad26.COV-S: 60% -BNT162b2: 76% -AZD1222: 63% -CoronaVac: 39% Dolor de cabeza: -Ad26.COV-S: 45% -BNT162b2: 30% -AZD1222: 49% -CoronaVac: 20% Mialgias -Ad26.COV-S: 40% -BNT162b2: 23% -AZD1222: 43% -CoronaVac: 10% Se reportaron 5 eventos adversos serios: -3 eventos posiblemente relacionados con BNT162b2: 2 caso de embolismo pulmonar, 1 caso de hemorragia subconjuntival. -2 eventos serios no relacionados con la vacuna: 1 caso de erisipela bullosa (AZD1222) y 1 caso de enfermedad coronaria (Ad26.COV-S)

Autor	Diseño	País	Población	Tiempo de evaluación	Desenlace	Eficacia/ Efectividad/Inmunogenicidad	Seguridad
Kanokudom et al. 2022 (8)	Cohortes prospectivo	Tailandia Contexto: Variantes alfa, beta y delta	Población con 2 dosis de CoronaVac (Sinovac) (n = 177) BBIBP-CorV (n = 60) AZD1222 (n = 57) BNT162b2 (n = 60) BBIBP-CorV Sexo masculino: 50.0% Edad media: 42.7 AZD1222 (n = 57) Sexo masculino: 50.9% Edad media: 41.6 BNT162b2 (n = 60) Sexo masculino: 40.0% Edad media: 44.2	14 y 28 días luego de la 3° dosis	Seguridad e inmunogenicidad <u>Inmunogenicidad:</u> - IgG anti-RBD de SARS-CoV-2 - IgG anti-N de SARS-CoV-2 - IgA anti-S1 de SARS-CoV-2 - Anticuerpos neutralizantes <u>Seguridad</u> -Perfiles de reactividad local y sistémica -Eventos adversos	<u>Imunogenicidad (al día 28)</u> IgG anti-RBD (GMT) BBIBP-CorV: 164.1 (IC95%: 133.8 – 201.1) AZD1222: 1736 (IC95%: 1434 – 2101) BNT162b2: 2584 (IC95%: 2250 – 2966) IgG anti-N (Mediana) BBIBP-CorV: 2.780 (RIC: 1.513 – 4.643) AZD1222: 0.170(RIC: 0.070 – 0.400) BNT162b2: 2584 (RIC: 2250 – 2966) IgG anti-S1 (Mediana) BBIBP-CorV: 1.300 (RIC: 0.565 – 2.955) AZD1222: 7.450(RIC: 4.09 – 9.00) BNT162b2: 9.00 (RIC: 7.12 – 9.00) Anticuerpos neutralizantes (% inhibición) Tipo salvaje BBIBP-CorV: 79.75% (RIC: 62.33 – 89.93) AZD1222: 97.60% (RIC: 97.20 – 97.80) BNT162b2: 97.80% (RIC: 97.68 – 97.90) Variante Delta BBIBP-CorV: 72.00% (RIC: 53.75 – 86.93) AZD1222: 97.35% (RIC: 96.45 – 97.73) BNT162b2: 97.60% (RIC: 97.18 – 97.80)	El dolor fue el evento adverso local más frecuente: Dolor leve: BBIBP-CorV: 36.7% AZD1222: 52.6% BNT162b2: 60.0% La mialgia fue el evento adverso sistémico más frecuente: Mialgia leve: BBIBP-CorV: 21.7% AZD1222: 43.9% BNT162b2: 38.3%
Munro et al. (5)	ECA Fase II	Reino Unido Contexto: Variantes alfa, beta y delta	3498 participantes reclutados 2883 aleatorizados en 4 grupos: A1 (2 dosis iniciales de AZD1222) 3° dosis de: -Control (n=109) -AZD1222 (n=111) -NovaVax (full dosis) (n=115) -NovaVax (mitad dosis) (n=108)	Immuno- genicidad: Días: 28, 84 y 365 Efectos adversos Días: 7, 28 y 84	Seguridad e inmunogenicidad <u>Inmunogenicidad:</u> -Concentraciones de anticuerpo (IgG) anti-spike al día 28 posvacunación con 3° dosis. <u>Seguridad:</u> -Reacciones adversas reportadas -Reacciones adversas no reportadas	Respecto de 3° dosis de AZD1222 Grupo A1 (2 dosis iniciales de AZD1222): -3° dosis de AZD1222: GMC: 2457 (2058-2933) GMR: 3.25 (2.52-4.20) A2 (2 dosis iniciales de BNT162b2) -3° dosis de AZD1222: GMC: 13424 (11702-15399) GMR: 5.33 (4.23-6.73)	Respecto de 3° dosis de AZD1222 <u>Grupo A1 (2 dosis iniciales de AZD1222):</u> Número de personas con al menos un evento adverso: 23/111 (20.7%) <u>Grupo A2 (2 dosis iniciales de BNT162b2):</u> Número de personas con al menos un evento adverso: 38/109 (34.9%)

Autor	Diseño	País	Población	Tiempo de evaluación	Desenlace	Eficacia/ Efectividad/Inmunogenicidad	Seguridad
			<p>A2 (2 dosis iniciales de BNT162b2) 3° dosis de: -Control (n=118) -AZD1222 (n=109) -NovaVax (full dosis) (n=114) -NovaVax (mitad dosis) (n=112)</p> <p>B1 (2 dosis iniciales de AZD1222): 3° dosis de: -Control (n=118) -BNT162b2 (n=109) -Valneva (full dosis) (n=114) - Valneva (mitad dosis) (n=112) -Ad26.COV2.S (n=108)</p> <p>B2 (2 dosis iniciales de BNT162b2) 3° dosis de: -Control (n=109) -BNT162b2 (n=110) -Valneva (full dosis) (n=110) - Valneva (mitad dosis) (n=110) -Ad26.COV2.S (n=106)</p> <p>C1 (2 dosis iniciales de AZD1222) 3° dosis de: -Control (n=114) -BNT162b2 (mitad dosis) (n=117) -mRNA1273 (n=112) -CureVac (n=119)</p> <p>C2(2 dosis iniciales de</p>		-Eventos adversos de especial interés -Eventos adversos serios luego de vacunación		<p>El grupo A2 reportó con más frecuencia reacciones locales y sistémicas respecto de otros grupos.</p> <p>El malestar general a los 7 días fue de 5.6% en las personas que recibieron 3° dosis de AZD1222 en el grupo de 2 dosis previas de BNT162b2.</p> <p>Todas las otras reacciones adversas severas fueron menores de 5% en todos los grupos.</p>

Autor	Diseño	País	Población	Tiempo de evaluación	Desenlace	Eficacia/ Efectividad/Inmunogenicidad	Seguridad
			BNT162b2) 3° dosis de: -Control (n=112) -BNT162b2 (mitad dosis) (n=110) -mRNA1273 (n=111) -CureVac (n=106)				
Bonelli et al. (12)	ECA	Austria	60 pacientes en tratamiento con rituximab que no hicieron seroconversión luego de esquema completo con BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) o mRNA-1273 (Moderna). 2 grupos recibieron 3° dosis: - AZD1222 nCoV-19 (n=30) - mRNA (BNT162b2 o mRNA-1273) (n=30)	8 semanas	Seguridad e inmunogenicidad -Diferencia de tasas de seroconversión entre los grupos AZD1222 o vacunas mRNA (BNT162b2 o mRNA-1273) -Perfiles de reactogenicidad	La seroconversión fue menor en el grupo de tercera dosis de vacuna vector (6/27; 22%) respecto del grupo de vacuna mRNA (9/28; 32%). No hubo diferencia significativa (p=0.6)	Reacciones (AZD1222): -78% fatiga -56% mialgias -48% artralgias -30% dolor en zona de inyección
Flaxman (4)	EC, subestudio	Reino Unido Marzo 2021 Variantes alfa, beta y gamma	N=80 Adultos saludables Edad: Mediana de 37 años [RIC: 31- 42] Esquema recibido: AZ/AZ + AZ (28-38 sem después de la 2° dosis)	28 días después de la 3° dosis (inmunogenicidad) Hasta 7 días después de la 3° dosis (reactogenicidad)	Seguridad e inmunogenicidad Títulos de Ac IgG contra proteína S del virus original (n=75) Títulos de Ac neutralizantes frente a variantes alfa, beta y delta Respuesta de células T (n=15) Reactogenicidad local y sistémica (n=80)	Eficacia/efectividad: No disponibles Inmunogenicidad humoral: Los títulos de Ac (IgG total) contra la proteína S (virus original) fueron significativamente más altos 28 días después de una 3° dosis en comparación a los obtenidos luego de una 2° dosis (mediana: 3746 UE [RIC: 2047–6420] vs 1792 UE [RIC: 899–4634]) Los títulos de AC neutralizantes frente a 3 variantes (alfa, beta y delta) fueron más altos vs los observados luego de la 2° dosis. Inmunogenicidad celular: La magnitud de la respuesta máxima al día 28 después de la 3° dosis no fue significativamente diferente de la respuesta observada después de la 2° dosis	Reacciones adversas locales: 81% Reacciones adversas sistémicas: 78% Más frecuentes (>10%): Sensibilidad, fatiga, dolor, cefalea, dolor muscular, malestar general, escalofríos, sensación febril, dolor articular. La 3° dosis fue menos reactogénica que la 1° dosis (menor frecuencia de reacciones moderadas a severas: 5% vs 34%).



Autor	Diseño	País	Población	Tiempo de evaluación	Desenlace	Eficacia/ Efectividad/Inmunogenicidad	Seguridad
Assawakosri (7)	cohorte prospectivo variantes beta, delta y omicron	Tailandia Septiembre y diciembre de 2021.	N: 224 personas que completaron las dos dosis de CoronaVac. Sin antecedentes de COVID-19.	<u>Inmunogenicidad</u> 14 y 28 días luego de la 3° dosis <u>Reactogenicidad</u> Hasta 7 días después de la 3° dosis	Seguridad e inmunogenicidad IgG anti-RBD IgG anti-RBD IgG anti-N.	Inmunogenicidad humoral (dosis de refuerzo a los 6 meses): Al inicio: seropositividad para RBD Ig total y anti-RBD IgG. La mediana del nivel (IQR) de anti-N IgG fue de 013 (0.07-0.31). Las vacunas COVID-19 administradas como dosis de refuerzo provocaron niveles de Ig RBD totales significativamente más altos a los 14 días posteriores a la vacunación, con GMT de 1740, 12260, 31793 y 51979 U/mL (p< 0,001). A los 28 días después de la vacunación: el total de RBD Ig se redujo ligeramente a 1295, 12111, 21053 y 33519 U/mL (p< 0,001) en los grupos BBIBP, AZD1222, BNT162b2 y mRNA-1273. Post administración del tercer refuerzo, los individuos con refuerzo con mRNA-1273 tenían los niveles más altos de Ig total y anti-RBD IgG. La mediana del nivel de IgG anti-N aumentó significativamente a 2,78 (1,84-5,30) en los que recibieron BBIBP (p< 0,001). La tasa de seropositividad de las personas que recibieron dos dosis de CoronaVac fue: SARS-CoV-2: 6/40 (15 %), Alfa: 5/40 (12,5 %), Beta: 1/40 (2,5 %), Delta: 8/40 (20 %) y Omicron: 0/40 (0%). Variante omicron (tasa de seropositividad) se detectó en 2/30 (6,7 %) de BBIBP, 19/30 (63,3 %) de AZD1222, 21/30 (70,0 %) de BNT162b2 y 27/30 (90,0 %) de individuos vacunados con mRNA-127. El refuerzo heterólogo con BBIBP, AZD1222, BNT162b2 o mRNA-1273 provocó una respuesta inmunitaria significativa a los 14 días en comparación con el nivel inicial.	Eventos adversos (EA): dolor en el lugar de la inyección, induración, enrojecimiento, fiebre, dolor de cabeza, dolor muscular y otros. Seguimiento: Dentro de los 7 días posteriores a la vacunación.

Autor	Diseño	País	Población	Tiempo de evaluación	Desenlace	Eficacia/ Efectividad/Inmunogenicidad	Seguridad
Suntronwong 2022 (10)	ND	Tailandia Entre el 21 de abril y el 20 de septiembre del 2021.	Pacientes con COVID-19, vacunados con 2 dosis de CoronaVac. N: 78 Edad media: 34.2 años Controles Personas vacunadas con 2 dosis de CoronaVac, pero no habían contraído COVID-19. N: 170 Edad media: 42.3 años Pacientes que recibieron tercera dosis de AZD1222 previa vacunación primaria con CoronaVac. N: 210 Edad media: 40 años	34 días post infección	Ig anti-RBD del SARS-CoV-2 IgG e IgA específicas contra SARS - CoV-2. Anticuerpos neutralizantes contra variantes alfa, beta, delta y omicron	Eficacia/efectividad: No disponibles La Ig E de RBD total aumentó significativamente en pacientes con infección intercurrente (18 154 unidades por mililitro [U/mL]; IC del 95 %: 13 506–24 402 U/mL) en comparación con individuos completamente vacunados sin infección (98 U/mL; IC del 95 % 83–116 U/mL). La IgE de RBD fue más alta en los participantes con infección que en los que recibieron AZD1222 como tercera vacunación (7947 U/mL; IC del 95 % 7277–8679). La IgG anti-RBD fue significativamente más alta en pacientes con infección intercurrente (3668 U de Ac de unión por mililitro (BAU)/mL; IC del 95 % 2802–4802 BAU/mL) en comparación con individuos vacunados (128 BAU/mL, IC del 95 % 114 –144 BAU/mL) y aquellos que recibieron AZD1222 como tercera dosis (1492 BAU/mL, 95% IC 1367–1629 BAU/mL)	ND

Seguridad

Reacciones adversas locales y sistémicas

En el estudio de Munro et al. (5), el número de personas con 2 dosis de AZD1222 con al menos un evento adverso luego de una 3ª dosis de AZD1222 fue 23/111 (20.7%), mientras que el número de personas con 2 dosis de BNT162b2 con al menos un evento adverso luego de una 3ª dosis de AZD1222 fue 38/109 (34.9%). El grupo de personas que recibieron 3ª dosis de AZD1222 luego de 2 dosis de BNT162b2 reportó con más frecuencia reacciones locales y sistémicas respecto de otros grupos. El malestar general a los 7 días fue de 5.6% en las personas que recibieron 3ª dosis de AZD1222 en el grupo de 2 dosis previas de BNT162b2. Todas las reacciones adversas severas fueron menores de 5% en todos los grupos.

En el estudio de Costa Clemens et al.(3), la reacción más frecuente en el grupo de vacunados con AZD1222 fue el dolor en el lugar de inyección (63%). Las cefaleas (49%), las mialgias (43%), los escalofríos (33%) y la fiebre (15%) también fueron frecuentes. Se reportó un caso de efecto adverso no relacionado con vacuna en el grupo AZD1222 y fue un caso de erisipela bullosa. No se reportaron reacciones adversas serias en el grupo de tercera dosis de AZD1222.

En el estudio de Kanakudom et al. (8), el evento adverso local más frecuente fue el dolor leve. El porcentaje de dolor leve en el grupo AZD1222 fue 52.6%, el dolor moderado fue 26.3% y el severo fue 5.3%. El evento sistémico más frecuente fueron las mialgias (mialgia leve en grupo AZD1222: 43.9%, moderado: 2.8% y severo: 5.3%).

En el estudio de Bonelli et al. (12), las reacciones locales fueron más frecuentes en el grupo que recibió esquema homólogo en comparación de las personas que recibieron esquema heterólogo. El dolor en el lugar de la inyección fue más frecuente en el grupo homólogo (16/28; 27%) que en el grupo que recibió esquema heterólogo (8/27; 30%). Las reacciones sistémicas fueron numéricamente más frecuentes en el grupo que recibió esquema heterólogo que en el grupo de esquema homólogo para los casos de artralgias (13/27 [48%] vs. 8/28 [29%]), mialgias (15/27 [56%] vs. 9/28 [32%]) y fatiga (21/27 [78%] vs. 13/28 [46%]). No se identificaron casos de trombocitopenia o anticuerpos contra el factor plaquetario en una y cuatro semanas después de la vacunación.

El estudio de Flaxman et al. (4) mostró que las reacciones adversas locales se presentaron en el 81% de los participantes, mientras que las reacciones adversas sistémicas se presentaron en el 78%. Los eventos adversos más frecuentes fueron sensibilidad, fatiga, dolor, cefalea, dolor muscular, malestar general. Sensación febril, escalofríos. La 3ª dosis fue menos reactogénica que la primera dosis.

El estudio de Assawakosri et al. (7) mostró que los eventos adversos más frecuentes fueron dolor en lugar de inyección, enrojecimiento, fiebre, dolor de cabeza, mialgias y otros.

Recomendaciones de agencias internacionales

SAGE (OMS)

Se sugiere una dosis adicional de la vacuna AZD1222 a las personas con inmunodeficiencia grave o moderada porque están más expuestas a mayor riesgo de sufrir una forma grave de COVID-19 (13).

EMA

Revisará información nueva de este medicamento (vacuna AZD1222) al menos una vez al año y se actualizará la ficha técnica cuando sea necesario. No hay datos disponibles sobre la intercambiabilidad de AZD1222 con otras vacunas frente a COVID-19 para completar la pauta de vacunación (14).

La pauta de vacunación a personas mayores de 18 años de edad es de dosis separadas de 4 y 12 semanas tras la primera dosis.

CONCLUSIONES

- La nota técnica tuvo como objetivo sintetizar la información disponible sobre la eficacia y seguridad de la de la tercera dosis de la vacuna AZD1222 (ChAdOx1) en esquemas homólogos o heterólogos contra la infección por SARS-CoV-2.
- Se identificó 1 estudio de efectividad (cohortes prospectivos) y 6 estudios que evaluaron inmunogenicidad y reactogenicidad (4 ECA y 2 estudios de cohortes prospectivos).
- La efectividad de la 3° dosis de la vacuna AZD1222 en personas previamente inmunizadas con 2 dosis de la vacuna CoronaVac fue de 98.1% en evitar las muertes relacionadas con COVID-19, en comparación con los no vacunados. La efectividad fue superior al 90% en la prevención de COVID-19 sintomático, hospitalización por COVID-19 e ingreso a UCI por COVID-1, en un entorno de circulación de la variante delta.
- Los estudios de inmunogenicidad mostraron incremento de las concentraciones de anticuerpos IgG anti-RBD, IgG anti-N, IgG anti-S, así como incremento de anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 (tipo salvaje) y sus variantes (alfa, beta, delta y omicron) luego de la administración de una dosis de refuerzo de la vacuna AZD1222 (3° dosis)
- Los perfiles de seguridad y reactogenicidad mostraron que los eventos adversos más frecuentes son el dolor en el lugar de la inyección, las cefaleas, las mialgias y la fatiga. Se identificó un evento adverso serio no relacionado con la vacuna AZD1222: 1 caso de erisipela bullosa.
- La OMS, a través del SAGE, sugiere una dosis adicional de vacuna a las personas con inmunodeficiencia grave o moderada, porque estas personas tienen menos probabilidad de responder adecuadamente a la vacunación tras recibir la pauta primaria ordinaria y están más expuestas a sufrir una forma más grave de COVID-19.
- El CDC y la FDA, entre otras instituciones regulatorias, no han actualizado a la fecha información sobre la dosis de refuerzo de la vacuna AZD1222.

REFERENCIAS

1. Jara A, Undurraga EA, Zubizarreta JR, Gonzalez C, Pizarro A, Acevedo J, et al. Effectiveness of Homologous and Heterologous Booster Shots for an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine: A Large-Scale Observational Study. *SSRN Electron J* [Internet]. 2022; Available from: 10.2139/ssrn.4005130
2. Shrotri M, Krutikov M, Nacer-Laidi H, Azmi B, Palmer T, Giddings R, et al. Duration of vaccine effectiveness against SARS-CoV2 infection, hospitalisation, and death in residents and staff of Long-Term Care Facilities (VIVALDI): a prospective cohort study, England, Dec 2020-Dec 2021. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.03.09.22272098. Available from: 10.1101/2022.03.09.22272098
3. Costa Clemens SA, Weckx L, Clemens R, Almeida Mendes AV, Ramos Souza A, Silveira MBV, et al. Heterologous versus homologous COVID-19 booster vaccination in previous recipients of two doses of CoronaVac COVID-19 vaccine in Brazil (RHH-001): a phase 4, non-inferiority, single blind, randomised study. *Lancet* [Internet]. 2022 Feb;399(10324):521–9. Available from: 10.1016/S0140-6736(22)00094-0
4. Flaxman A, Marchevsky NG, Jenkin D, Aboagye J, Aley PK, Angus B, et al. Reactogenicity and immunogenicity after a late second dose or a third dose of ChAdOx1 nCoV-19 in the UK: a substudy of two randomised controlled trials (COV001 and COV002). *Lancet* [Internet]. 2021 Sep;398(10304):981–90. Available from: 10.1016/S0140-6736(21)01699-8
5. 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. *Lancet* [Internet]. 2021 Dec;398(10318):2258–76. Available from: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3
6. Bonelli M, Mrak D, Tobudic S, Sieghart D, Koblichke M, Mandl P, et al. Additional heterologous versus homologous booster vaccination in immunosuppressed patients without SARS-CoV-2 antibody seroconversion after primary mRNA vaccination: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2022 Jan 13;annrheumdis-2021-221558. Available from: 10.1136/annrheumdis-2021-221558
7. Assawakosri S, Kanokudom S, Suntronwong N, Auphimai C, Nilyanimit P, Vichaiwattana P, et al. Neutralizing Activities against the Omicron Variant after a Heterologous Booster in Healthy Adults Receiving Two Doses of CoronaVac Vaccination. *medRxiv* [Internet]. 2022;2022.01.28.22269986. Available from: 10.1101/2022.01.28.22269986
8. Kanokudom S, Assawakosri S, Suntronwong N, Auphimai C, Nilyanimit P, Vichaiwattana P, et al. Safety and Immunogenicity of the Third Booster Dose with Inactivated, Viral Vector, and mRNA COVID-19 Vaccines in Fully Immunized Healthy Adults with Inactivated Vaccine. *Vaccines* [Internet]. 2022 Jan 6;10(1):86. Available from: 10.3390/vaccines10010086
9. Sritipsukho P, Khawcharoenporn T, Siribumrungwong B, Damronglerd P, Suwantarant N, Satdhabudha A, et al. Comparing real-life effectiveness of various COVID-19 vaccine regimens during the delta variant-dominant pandemic: a test-negative case-control study. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2022 Dec 31;11(1):585–92. Available from: 10.1080/22221751.2022.2037398
10. Suntronwong N, Yorsaeng R, Puenpa J, Auphimai C, Thongmee T, Vichaiwattana P, et al. COVID-19 breakthrough infection after inactivated vaccine induced robust antibody responses and cross-neutralization of SARS-CoV-2 variants, but less immunity against omicron. *medRxiv* [Internet]. 2022;2022.01.17.22269415. Available from: 10.1101/2022.01.17.22269415
11. International Vaccine Access Center, Health JHBS of P, WHO. Results of COVID-19 Vaccine Effectiveness Studies: An Ongoing Systematic Review. 2022.
12. Bonelli M, Mrak D, Tobudic S, Sieghart D, Koblichke M, Mandl P, et al. Additional heterologous versus homologous booster vaccination in immunosuppressed patients without SARS-CoV-2 antibody seroconversion after primary mRNA vaccination: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2022 Jan 13;annrheumdis-2021-221558. Available from: 10.1136/annrheumdis-2021-221558
13. WHO. Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™) [Internet]. WHO. 2022.
14. EMA. Ficha técnica o resumen de las características del producto [Internet]. EMA. 2022.

Autor

Daniel Enrique Rojas Bolívar¹
Diana Gonzáles 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.