

Lima, marzo de 2022

SERIE NOTA TECNICA N° 017-2022

Eficacia/efectividad y seguridad de dosis de refuerzo (cuarta dosis) de vacunas contra COVID-19

(actualización al 29 de marzo del 2022)

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 017-2022: Eficacia/efectividad y seguridad de dosis de refuerzo (cuarta dosis) de vacunas contra COVID-19

POBLACIÓN: Población general

TECNOLOGÍA: Dosis de refuerzo (cuarta dosis) de vacuna contra COVID-19

FECHA: 29 de marzo de 2022

ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud del Viceministerio de Salud Pública.
- En un principio los estudios orientaban a la aplicación de una cuarta dosis en pacientes inmunocomprometidos, sin embargo, la evidencia científica actual orienta a muchos países del mundo a ampliar la aplicando una segunda dosis de refuerzo o cuarta dosis, a población general mayor de 60 años. (1–3).
- En Israel, la cuarta dosis de la vacuna contra COVID-19 (BNT162b2) fue autorizada desde el 2 de enero de 2022 para población mayor de 60 años y población en riesgo que ha recibido la tercera dosis con una anterioridad de al menos 3 meses (4).
- El objetivo del presente informe es sintetizar la evidencia científica publicada respecto de la eficacia/efectividad y seguridad de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de las vacunas para la prevención de la infección por SARS-CoV-2. Esta es una actualización de la Nota Técnica N°16-2022-UNAGESP (elaborado el 9 de marzo de 2022).

ANÁLISIS

1. Pregunta PICO

¿En población general, cuál es la eficacia/efectividad y seguridad de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de las vacunas contra la COVID-19?

Población	Población general
Intervención	2º dosis de refuerzo (4º dosis) de vacuna contra la COVID-19
Comparador	Placebo o no vacunación o esquema de 3 dosis de vacunas contra SARS-CoV-2
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad <ul style="list-style-type: none">- Infección por SARS-CoV-2- Incidencia de COVID-19 (infección sintomática)- Hospitalizaciones asociadas a COVID-19- Incidencia de COVID-19 severo o crítico- Mortalidad 2) Seguridad: <ul style="list-style-type: none">- Proporción de participantes con eventos adversos serios- Proporción de participantes con eventos adversos de especial interés: miocarditis
Diseño de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados Estudios de cohorte Estudios caso-control Series de casos

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados 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) y artículos de opinión.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Los ensayos clínicos fueron identificados a partir de las siguientes fuentes (búsqueda realizada el 29 de marzo de 2022):

- Recurso web del Centro de Vacunas de London School of Hygiene & Tropical Medicine (https://vac-lshnm.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
- Plataformas digitales de publicaciones científicas preliminares (sin garantía de revisión de pares): medRxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

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 Organización Mundial de la Salud, disponible en VIEW-hub (<https://view-hub.org/covid-19/>).

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de información en las páginas institucionales de las siguientes agencias internacionales: Organización Mundial de la Salud (OMS), Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés); así como de organismos como la Food and Drug Administration (FDA), Center for Disease Control (CDC). Asimismo, se realizó la búsqueda en las páginas institucionales de los ministerios de salud de países asiáticos, europeos y americanos.

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada por dos revisores (Daniel Rojas y Diana Gonzáles) y no se efectuó una evaluación de riesgo de sesgo de los estudios identificados.

4. RESULTADOS

4.1 Estudios clínicos que evaluaron eficacia/efectividad y seguridad de cuarta dosis de vacunas contra COVID-19

En la búsqueda electrónica no se encontraron ECA o revisiones sistemáticas que evaluaran la eficacia y seguridad de la cuarta dosis de las vacunas para la prevención de la infección por SARS-CoV-2. En cambio, se encontraron 1 estudio tipo casos y controles test-negativo (5), 1 estudio de cohortes retrospectivos (6), 1 estudio de intervención no aleatorizado (7), 3 estudios observacionales (*preprint* no revisado por pares) (8–10) y de series de casos (3,11–13).

4.1.1. Efectos de la cuarta dosis de vacuna contra COVID-19

Estudio de casos y controles

Gazit et al. (5) realizaron una investigación en Israel que tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la 4^o dosis (vacuna BNT162b2, elaborada por Pfizer-BioNTech) contra la infección por SARS-CoV-2 y contra el COVID-19 severo, en comparación con la 3^o dosis en población mayor de 60 años. El diseño del estudio fue de casos y controles test-negativo y el periodo de evaluación fue de 10 semanas, la variante circulante del SARS-CoV-2 fue la Omicron (B.1.1.529). La muestra consistió en 97,499 personas (receptores de 3^o dosis: 69,623; receptores de 4^o dosis: 27,9876). Los desenlaces evaluados fueron infección por SARS-CoV-2 (RT-PCR positivo) y COVID-19 severo (hospitalización o muerte por COVID-19). Los resultados mostraron que la 4^o dosis brinda protección adicional contra el COVID-19. Sin embargo, la efectividad de la vacuna varía con el tiempo. En la 3^o semana postvacunación, la efectividad de la vacuna contra la infección por SARS-CoV-2 se incrementa a 64% (IC95%: 62.0% - 65.9%), en comparación de las personas que recibieron 3 dosis, y en la semana 10 se reduce a 29.2% (IC95%: 17.7% - 39.1%). En cambio, la efectividad contra COVID-19 severo se mantuvo elevado durante el periodo de evaluación, con niveles por encima del 70%. La efectividad marginal de la 4^o dosis de la vacuna contra el COVID-19 severo durante las semanas 6 a 9 postvacunación fue 86.1% (IC95%: 73.3% - 92.8%).

Estudio de cohortes retrospectivos

Arbel et al. (6) realizaron una investigación en Israel que tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la 4^o dosis (vacuna BNT162b2, elaborada por Pfizer-BioNTech) contra la mortalidad por COVID-19, en comparación de la 3^o dosis, en personas mayores de 60 años. El diseño de la investigación fue de tipo cohortes retrospectivos y el periodo de evaluación fue de 40 días. La variante circulante del SARS-CoV-2 fue la Omicron (B.1.1.529). La muestra consistió en 563,465 participantes mayores de 60 años, de los cuales, 328,597 (58%) recibieron la 4^o dosis. El riesgo de mortalidad por COVID-19 en los participantes que recibieron la 4^o dosis fue menor en comparación de quienes recibieron la 3^o dosis (HR: 0.22; IC95%: 0.17 - 0.28). Se realizó un subanálisis por grupo etario y se encontró que el riesgo de mortalidad por COVID-19 en las personas de 60 a 69 años que recibieron 4^o dosis fue 0.16 (IC95%: 0.06 - 0.41; p<0.001), en comparación de las personas de 60 a 69 años que recibieron 3^o dosis. Igualmente, en el grupo de 70 a 79 años, las personas que recibieron 4^o dosis tuvieron menor riesgo de morir por COVID-19, en comparación de las personas que recibieron 3^o dosis (HR: 0.28; IC95%: 0.17 - 0.46; p<0.001). En el grupo de personas de 80 a 100 años, el HR fue 0.20 (IC95%: 0.15 - 0.27; p<0.001).

Estudio de intervención

Regev-Yochay et al. (7) realizaron una investigación que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la cuarta dosis de la vacuna de ARN mensajero (BNT162b2 o mRNA-1273) contra la infección por SARS-CoV-2. El diseño de estudio es de tipo intervencional, prospectivo, no aleatorizado, sin enmascaramiento (*open-label*). Se compararon dos grupos: grupo intervención (grupo 1: cuarta dosis de 30µg BNT162b2 [n = 154]; grupo 2: cuarta dosis de 50 µg mRNA-1273 [n = 120]) y grupo control (participantes con solamente 3 dosis), pareado por edad con los participantes del grupo intervención (n = 426). Se enrolaron pacientes de 18 años a más, sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2 que recibieron la tercera dosis hace 4 meses por lo menos y que fueron participantes de un estudio previo de cohortes. Se seleccionaron participantes cuyos títulos de IgG están debajo del percentil 40%, de tal manera que se seleccione a un grupo con mayor susceptibilidad de infectarse. Se realizó seguimiento en los días 7, 14 y 28 postaplicación de la cuarta dosis. Se evaluó la seguridad (eventos adversos), inmunogenicidad (concentración de IgG anti SARS-CoV-2, neutralización de pseudovirus y microneutralización de diferentes variantes de preocupación [Alfa, Delta, Ómicron]) y eficacia de las vacunas de ARN mensajero para la prevención de SARS-CoV-2.

La incidencia acumulada desde el día 8 postaplicación de la vacuna BNT162b2 hasta el final del estudio (seguimiento máximo de 29 días) fue de 18.3% (IC95%: 11.9% a 24.2%), comparado con el grupo control

(25.3%; IC95%: 18.5% a 31.5%). La incidencia acumulada desde el día 8 postaplicación de la vacuna mRNA-1273 hasta el final del estudio (seguimiento máximo de 23 días) fue de 20.7% (IC95%: 11.3% a 27.8%), comparado con el grupo control (25.6%; IC95%: 18.0% a 32.5%). Luego de ajustar por grupo de edad y periodo de exposición, la eficacia de la cuarta dosis contra la infección por SARS-CoV-2 de la vacuna BNT162b2 fue 30% (IC95%: -9% a 55%) y de la vacuna mRNA-1273 fue 11% (IC95%: -43% a 44%). Para infección sintomática, la eficacia de la vacuna BNT162b2 fue 43% (IC95%: 7% a 65%) y de la vacuna mRNA-127 fue 31% (IC95%: -18% a 60%).

Estudio observacional

En Israel, Bar-On, et al. (8) realizaron un estudio observacional que tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la cuarta dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) contra la infección confirmada por SARS-CoV-2 y enfermedad severa en población mayor o igual de 60 años. Se comparó las tasas de casos confirmados de COVID-19 y casos severos entre un grupo intervención (participantes con 12 días o más de haber recibido la cuarta dosis) y dos grupos control (grupo 1: individuos elegibles para una cuarta dosis, pero que no lo recibieron; grupo 2: participantes con 3 a 7 días de haber recibido la cuarta dosis). La variante predominante durante el periodo de estudio fue la Ómicron (B.1.1.529). La tasa de casos confirmados de COVID-19 en las personas que tienen 12 a más días de aplicación de la cuarta dosis fue menor que la tasa en las personas con 3 dosis en un factor de 2.0 (Rate Ratio [RR]: 2.0; IC95%: 2.0 – 2.1); por otro lado, la tasa de casos confirmados de COVID-19 en las personas que tienen 12 a más días de aplicación de la cuarta dosis fue menor que la tasa en las personas con 3 a 7 días de haber recibido la cuarta dosis en un factor de 1.9 (RR: 1.9; IC95%: 1.8 – 2.0). La tasa de infección severa de COVID-19 en las personas que tienen 12 a más días de haber recibido la cuarta dosis fue menor que la tasa en las personas con 3 dosis en un factor de 4.3 (RR: 4.3; IC95%: 2.4 – 7.6); mientras que la tasa de infección severa de COVID-19 en las personas que tienen 12 a más días de haber recibido la cuarta dosis fue menor que la tasa en el grupo de personas que tienen de 3 a 7 días de haber recibido la cuarta dosis (RR: 4.0; IC95%: 2.2 – 7.5).

Wang et al. (9) evaluaron la seguridad y eficacia de la cuarta dosis (esquema homólogo) de la vacuna BBIBP-CorV (Sinopharm) en una cohorte de 38 médicos (media edad: 27.6; sexo masculino: 47.4%) de un grupo de 50 médicos que habían recibido la tercera dosis (grupo inicial que recibió estima completo de 2 dosis: 63 médicos) que participaron en estudios previos sobre seguridad y eficacia de esta vacuna. El diseño de investigación fue de tipo cohorte prospectiva. Las muestras de sangre fueron tomadas antes de la cuarta dosis y 14 y 28 días después. Se evaluó respuesta inmune a través de anticuerpos anti-spike de SARS-CoV-2, anticuerpos neutralizantes (NAb) y anticuerpos anti-dominio de unión al receptor (RBD, por sus siglas en inglés). La variante Omicron fue la más frecuente durante el periodo de estudio. Los resultados mostraron que la media geométrica de los títulos de neutralización (GMNT por sus siglas en inglés) contra el virus tipo salvaje disminuyó en 85% en 26 semanas luego de la 3° dosis, en comparación de la GMNT luego de 2 semanas después de la 3° dosis. Además, la respuesta inmune contra la variante Omicron fue menor, en comparación con la respuesta contra el virus tipo salvaje. La GMNT disminuyó en 53% luego de 6 meses. La 4° dosis incrementó la respuesta inmune contra el virus tipo salvaje en 19 veces, pero se encontró un incremento de respuesta inmune frente a la variante Omicron en 2.9 veces (en el reporte no se especifica el valor del estimador de efecto ni intervalos de confianza). Se ha encontrado una supresión de la inducción de NAb y NAb anti-RBD en participantes con respuestas inmunes fuertes luego de la 3° dosis. El pico de inducción de NAb anti-RBD inducida por la 4° dosis fue inferior al pico inducido por la 3° dosis. Los eventos adversos locales más frecuentes fueron prurito (2/38; 5.3%) e inflamación (1/38; 2.6%). Los eventos adversos sistémicos más frecuentes fueron mareos (2/38; 5.3%), rash (1/38; 2.6%) y fatiga (1/38; 2.6%).

Assawasaksakul et al. (10) realizaron un estudio para evaluar la inmunogenicidad de la 4° dosis de la vacuna BNT162b2 en personas con artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES) en Tailandia. En el estudio 28 participantes recibieron la 4° dosis y hubo incremento de hasta 7 veces las concentraciones de IgG anti-RBD; sin embargo, no hubo cambio significativo en la actividad neutralizante contra la variante Omicron.

Series de casos

El estudio de Kamar et al. (13) se realizó en el periodo julio-agosto 2021 con una muestra de 37 receptores de trasplante de órgano sólido (media de edad: 60 años; sexo masculino: 54.0%) que incluyeron pacientes con respuesta inmune deficiente después de la tercera dosis (5/37; 13.5%) y pacientes sin respuesta inmune (31/37; 83.8%) luego de la tercera dosis. Se evaluó la respuesta inmune luego de 4 semanas de la aplicación de la vacuna BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) contra el SARS-CoV-2. La respuesta inmune se evaluó a través de la medición de la concentración de anticuerpos contra la proteína spike del SARS-CoV-2. Antes de la aplicación de la cuarta dosis, se detectó anticuerpos contra SARS-CoV-2 en 5 de 37 pacientes (13.5%); luego de un mes de la aplicación de la cuarta dosis, la proporción aumentó a 48.6% ($p=0.002$).

El estudio de Benotmane et al. (11) se realizó con una muestra de 67 receptores de trasplante de riñón (mediana de edad: 56.6 años; sexo masculino: 61.2%) que presentaron una respuesta inmune deficiente luego de 3 dosis de la vacuna mRNA-1273 (Moderna) y recibieron una cuarta dosis. Se evaluó la respuesta inmune a través de la medición de anticuerpos anti-IgG en unidades de anticuerpo de unión (binding antibody units [BAU]) por mililitro y se calcularon las medianas y rangos intercuartil (RIC). Luego de 4 semanas de la aplicación de la cuarta dosis, la media de los títulos de anticuerpos anti-RBD incrementaron significativamente (2.6 [RIC: 13-66.3] BAU/mL vs. 112.5 [RIC: 13.5-260] BAU/mL; $p<0.0001$). Antes de la cuarta dosis, 16% ($n = 11$) de los pacientes tenían inmunidad contra la variante Delta (B.1.617.2); luego de la cuarta dosis, la proporción aumento a 66% ($n=44$).

El estudio de Caillard et al. (3) tuvo como objetivo evaluar si la aplicación de una cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 podría incrementar los títulos de anticuerpos IgG anti-proteína spike en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido que presentaron una respuesta inmune deficiente luego de 3 dosis. Las vacunas contra SARS-CoV-2 que fueron aplicadas como cuarta dosis fueron la vacuna BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna) a 34 y 58 pacientes, respectivamente (muestra total: 92 participantes). La respuesta inmune se evaluó con la medición de títulos de anticuerpos IgG anti-proteína spike en un periodo de 2 a 6 semanas luego de la cuarta dosis. Luego de una mediana de 29 días después de la aplicación de la cuarta dosis, los niveles de anticuerpos IgG anti-proteína spike incrementaron de 16 BAU/mL (RIC: 5.9-62.3) a 145 BAU/mL (RIC: 27.6-243) y el 50% de los pacientes pasaron el umbral de 143 BAU/mL (correlacionado con presencia de anticuerpos neutralizantes).

El estudio de Alejo et al. (12) tuvo como objetivo evaluar la respuesta las respuestas de los anticuerpos a una cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 en receptores de trasplante de órgano sólido. El tamaño muestral fue de 18 receptores de trasplante de órgano sólido (mediana de edad: 58 años; sexo masculino: 9/18 [50.0%]), que recibieron la cuarta dosis de las vacunas BNT162b2 (7/18; 38.9%), mRNA-1273 (9/18; 50.0%) y Janssen (2/18; 11.1%). La evaluación de la respuesta inmune fue luego de 2 a 6 semanas postaplicación de la cuarta dosis y se midió a través de un test semicuantitativo de anticuerpos anti-proteína spike. Luego de la aplicación de la cuarta dosis, de un total de 8 participantes que mostraron títulos negativos o positivos débiles, 5 (63%) mostraron incremento a títulos positivos altos.

4.1.2. Evaluación de la seguridad

En el estudio de intervención de Regev-Yochay (7) no se reportaron eventos adversos serios, tampoco se reportaron ingresos hospitalarios. Se reportaron dos casos de conjuntivitis, no relacionados con la vacunación. Los eventos adversos locales fueron frecuentes. En el caso de la vacuna BNT162b2, los eventos adversos locales se reportaron en 121 participantes (78.6%) y en 99 (82.5%) participantes que recibieron la vacuna mRNA-1273. Los eventos adversos sistémicos fueron reportados en 42.9% de los participantes que recibieron la vacuna BNT162b2 y 55.8% de los participantes que recibieron la vacuna mRNA-1273. Los eventos adversos sistémicos más frecuentes fueron fatiga (BNT162b2: 27.3%; mRNA-1273: 40.8%), seguidos de mialgias y cefalea.

Los estudios de series de caso reportaron que no se presentaron eventos adversos en los participantes.

4.2. Reportes de agencias internacionales

OMS

En la última actualización del 21 de enero de 2022, el SAGE de la OMS en las prioridades del uso de vacunas contra la COVID-19, en cuanto a las dosis de refuerzo, manifiesta que algunos países están aplicando una segunda dosis de refuerzo para sus poblaciones de mayor riesgo entre tres y cuatro meses después de la dosis de refuerzo inicial. Refiere que se necesitan más datos sobre la disminución de la inmunidad protectora y la eficacia de la vacuna contra la enfermedad grave y la hospitalización después de una dosis inicial de refuerzo antes de recomendar nuevas dosis de refuerzo (14).

4.3. Informes y recomendaciones de ministerios de salud

Asia

Bahréin

El 23 de diciembre de 2021, el Grupo de trabajo médico nacional para combatir la pandemia de COVID-19 ha aprobado la nueva decisión sobre la segunda dosis de refuerzo (cuarta dosis) a las personas que recibieron 3 dosis de Sinopharm. Está disponible para mayores de 18 años, y tres meses después de recibir la primera dosis de refuerzo de Sinopharm. Las inyecciones de Pfizer-BioNTech o Sinopharm están disponibles como segunda dosis de refuerzo (15). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

Israel

El 22 de diciembre de 2021, el Ministerio de Salud de Israel, a través de los miembros del Comité Asesor de Control de Epidemias y el Consejo Asesor sobre la Vacunación contra el COVID-19, recomendó vacunar a cualquier persona de 60 años o más, a los inmunodeprimidos y a los trabajadores de la salud con una cuarta dosis, después de 4 meses de la tercera dosis en personal de salud, mayores de 60 años y personas inmunocomprometidas (16). El Ministerio de Salud publicó un reporte preliminar sobre la efectividad de la cuarta dosis, basado en un análisis estadístico de la población mayor de 60 años que recibió la cuarta dosis y se comparó con la población que recibió solamente la tercera dosis. Según el reporte, la protección de la cuarta dosis frente a la infección por SARS-CoV-2 es de dos veces, en comparación de la tercera dosis (resultados publicados en hebreo) (17).

Europa

España

La Comisión de Salud pública ha acordado que las personas de muy alto riesgo, como algunos enfermos de cáncer, trasplantados, en diálisis o hemodiálisis, mayores de 40 años con síndrome de Down o que toman fármacos inmunosupresores, entre otros, reciban una nueva dosis adicional de la vacuna contra el coronavirus, la cuarta, a los cinco meses de haberse puesto la tercera (18). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

Reino Unido

El Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (JCVI), el 7 de enero de 2022 en un comunicado sobre la vacunación de refuerzo de la COVID-19 en adultos y la variante Ómicron, la JCVI ha examinado los beneficios potenciales para la salud de una dosis de refuerzo adicional inmediata para las personas más

vulnerables, la prioridad para el programa de refuerzo de COVID-19 sigue siendo aumentar la cobertura de la primera dosis de refuerzo en la población adulta, particularmente en adultos mayores y aquellos en grupos de riesgo clínico (19). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

Bélgica

El 24 de enero de 2022, el Grupo de Trabajo de Vacunación y el Consejo Superior de Salud, los Ministros de Salud, decidieron ofrecer la vacuna de refuerzo a las personas inmunocomprometidas. La Conferencia Interministerial de Salud Pública agregó la vacunación de refuerzo con una vacuna de ARNm (Pfizer o Moderna). Se recomendó administrar este refuerzo como mínimo tres meses después de la última inyección del calendario básico de vacunación (20). A las siguientes personas: Inmunodeficiencias innatas:

- Insuficiencia renal crónica que requiere diálisis
- Enfermedades inflamatorias tratadas con inmunosupresores
- Cánceres que están o han estado en tratamiento activo en los últimos 3 años
- Pacientes de pre-trasplante, trasplante de células madre y trasplante de órganos
- Pacientes con VIH cuyo recuento de células CD4 es inferior a 200 por mm³ de sangre.

No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

América

Estados Unidos

CDC

(Actualizado al 24 de marzo de 2022)

El CDC recomienda aplicar dosis de refuerzo para mayores de 12 años que están inmunocomprometidas en nivel moderado o severo (21). El esquema de vacunación se expone en la Tabla 1.

Tabla 1. Esquema de vacunación contra COVID-19 para personas con inmunocompromiso moderado o severo

Vacunación primaria	Grupo etario	Numero de dosis de vacuna primaria	Numero de dosis de refuerzo
Pfizer-BioNTech	5-11 años	3	NA
Pfizer-BioNTech	≥ 12 años	3	1
Moderna	≥ 18 años	3	1
Janssen	≥ 18 años	1 Janssen, seguida de 1 mRNA*	1

*Vacunas mRNA: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) o mRNA-1273 (Moderna)

El CDC define a las personas con inmunocompromiso moderado y severo a quienes presentan las siguientes condiciones: a) tratamiento activo para tumores sólidos o neoplasias hematológicas; b) receptores de trasplantes de órganos sólidos que toman terapia inmunosupresora; c) receptores de receptores de antígenos quiméricos (CAR) de células T o trasplante de células hematopoyéticas; d) inmunodeficiencias primarias moderadas o severas; e) Infección por VIH avanzado o no tratado, y f) tratamiento activo con corticosteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos, fármacos inmunosupresores relacionados con trasplante, etc.

FDA

(Actualizado al 29 de marzo de 2022)

La Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU con fecha 29 de marzo de 2022, autorizó una segunda

dosis de refuerzo de las vacunas Pfizer-BioNTech o Moderna COVID-19 para personas mayores de 50 años y ciertas personas inmunodeprimidas. La evidencia emergente sugiere que una segunda dosis de refuerzo de una vacuna de ARNm contra el COVID-19 mejora la protección contra el COVID-19 grave y no está asociada con nuevos problemas de seguridad (22).

Se aplica solo a las vacunas Pfizer-BioNTech y Moderna COVID-19 y la autorización de una sola dosis de refuerzo para otros grupos de edad con estas vacunas permanece sin cambios. La FDA continuará evaluando los datos y la información a medida que estén disponibles al considerar el uso potencial de una segunda dosis de refuerzo en otros grupos de edad (22).

Vacunación primaria	Grupo etario	N° de dosis de vacuna primaria	N° de dosis de refuerzo	Tiempo de recibir la 2° dosis de refuerzo después de la 1° dosis de refuerzo†
Pfizer-BioNTech	≥ 50 años	3	1	4 meses
Moderna	≥ 50 años	3	1	4 meses
Pfizer-BioNTech (inmunodeprimidos*)	≥ 12 años	3	1	4 meses
Moderna (inmunodeprimidos*)	≥ 18 años	3	1	4 meses

*trasplante de órganos sólidos o que viven con condiciones que se considera que tienen un nivel equivalente de compromiso inmunológico.
† de cualquier vacuna contra el COVID-19 autorizada o aprobada

Canadá

El 3 de diciembre de 2021, el Comité Consultivo Nacional sobre Inmunización (NACI) recomendó una dosis de refuerzo (cuarta dosis de la vacuna COVID-19), después de la serie primaria a personas con inmunodeficiencia moderada o grave, seis meses después de su última dosis (23). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

Chile

El 2 de febrero de 2022, la Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Inmunizaciones, recomendó la cuarta dosis contra el SARS-CoV-2, para la población general desde los 18 años, personas inmunocomprometidas, personal de salud y residentes y funcionarios de Establecimientos de larga estadía de adultos mayores (ELEAM), después de 4 meses de la tercera dosis (24). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

Colombia

Con Resolución N° 419 de 2022 de fecha 18 de marzo del año en curso, el Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia, modifica las "Consideraciones relacionadas con la aplicación de refuerzos".

Las poblaciones de 12 años en adelante con la siguiente condición clínica: trasplante de corazón, riñón, páncreas, pulmón, intestino, hígado, médula ósea en los 2 años anteriores o que reciben tratamiento de inmunosupresión, leucemia en quimioterapia, mieloma en quimioterapia, linfoma en quimioterapia, síndrome mielodisplásico en quimioterapia, pacientes con enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico o esclerosis múltiple, inmunodeficiencias primarias. Pacientes con neoplasia hematológica en quimioterapia activa y pacientes con inmunosupresión severa, como anti-CD 20; podrán recibir una segunda dosis de biológico de ARNm de refuerzo después de su esquema primario y de su primer refuerzo a partir de los 30 días de aplicación de su última dosis bajo recomendación del médico tratante (25).

5. RESUMEN DE EVIDENCIA

- El objetivo del informe fue evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de la cuarta dosis de las vacunas para la prevención del SARS-CoV-2.
- En cuanto a enfermedad severa y muerte, en Israel, en población mayor de 60 años, el riesgo de mortalidad por COVID-19 en quienes recibieron la 4^o dosis fue menor, en comparación de quienes recibieron solamente la 3^o dosis (HR: 0.22; IC95%: 0.17 – 0.28). Asimismo, la efectividad de la 4^o dosis contra COVID-19 severo (hospitalización o muerte por COVID-19) de la vacuna BNT162b2 en mayores de 60 años fue 86.1% (IC95%: 73.3% - 92.8%), en comparación de quienes recibieron solamente 3^o dosis.
- En cuanto a infección, en un estudio de intervención realizado en Israel, se encontró que la eficacia contra la infección por SARS-CoV-2 de las vacunas ARN mensajero (BNT162b2 y mRNA-1273) fue de 30% (IC95%: -9% a 55%), en el caso de la vacuna BNT162b2 y de 11% (IC95%: -43% a 44%), en el caso de la vacuna mRNA-1273. Otro estudio mostró que la tasa de enfermedad sintomática de COVID-19 en personas de 60 años a más en Israel que recibieron cuarta dosis de vacuna BNT162b2, en comparación de las personas que recibieron solamente tercera dosis, fue menor en un factor de 2.0 (en ese mismo estudio la tasa de infección severa fue menor en un factor de 4.3).
- En el caso de la vacuna BBIBP-CorV (Sinopharm), un estudio observacional mostró que hay incremento de respuesta inmune contra el virus tipo salvaje en 19 veces, pero en la variante Omicron incrementó en 2.9 veces. Se ha encontrado una supresión de la inducción de anticuerpos neutralizantes anti-RBD en participantes con respuestas inmunes fuertes luego de la 3^o dosis.
- Las series de casos identificados (4 en total) mostraron incremento en las concentraciones de anticuerpos anti-proteína spike del SARS-CoV-2 en un periodo que varía según los diseños de investigación (2 a 6 semanas). El rango del tamaño muestral de los estudios fue de 18 a 92 participantes. En todas las series de casos los participantes fueron receptores de trasplante de órganos.
- Los reportes de seguridad muestran que no hubo eventos adversos serios en los participantes que recibieron vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 dentro del estudio de intervención. Los eventos adversos locales se presentaron en 121 (78.6%) y 99 (82.5%) participantes que recibieron las vacunas BNT162b2 y mRNA-1273, respectivamente. Los eventos sistémicos más frecuentes fueron fatiga, mialgias y cefalea.
- De acuerdo con la OMS, hay algunos países que están aplicando una segunda dosis de refuerzo (cuarta dosis) para población de mayor riesgo; sin embargo, refiere que se necesita más datos antes de recomendar la nueva dosis de refuerzo.
- La FDA autorizó una segunda dosis de refuerzo de las vacunas Pfizer-BioNTech o Moderna (cuarta dosis) para personas mayores de 50 años o inmunodeprimidas.
- Hasta la fecha de la elaboración del informe, la cuarta dosis ha sido autorizada en los siguientes países: Estados Unidos, Bahréin, Israel, España, Reino Unido, Bélgica, Canadá, Colombia y Chile. Los países de Estados Unidos, España, Bélgica y Canadá autorizaron la dosis de refuerzo para personas inmunocomprometidas. Israel autorizó la dosis de refuerzo para mayores de 60 años, personas inmunodeprimidas y personal de salud. Chile y Bahréin autorizaron la dosis de refuerzo para la población general.

6. CONCLUSIONES

- La efectividad de la segunda dosis de refuerzo (4° dosis) de la vacuna BNT162b2 en personas mayores de 60 años ha mostrado ser superior al 78% en la prevención de la mortalidad por COVID-19 (variante Omicron), en comparación con la 3° dosis.
- La efectividad de la 4° dosis de vacuna BNT162b2 en personas mayores de 60 años, en comparación con las que recibieron solamente la 3° dosis fue superior al 86% para la prevención de enfermedad severa por COVID-19 (variante Omicron)
- No se encontraron eventos adversos serios y los eventos adversos sistémicos más frecuentes fueron: fatiga, mialgias y cefalea.
- La FDA aprobó el 29 de marzo del 2022 una segunda dosis de refuerzo (4° dosis) en personas mayores de 50 años e inmunodeprimidos.

REFERENCIAS

1. La Société Francophone de Transplantation. Etat de la question sur les vaccinations anti COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://renaloo.com/wp-content/uploads/2021/07/20210717-mailing-SFT-4edose.pdf>
2. La Société Francophone de Transplantation. Recommandations pour la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre le Covid-19 (Vaccination et prophylaxie primaire) – 19 Novembre 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.transplantation-francophone.org/Accueil>
3. Caillard S, Thauinat O, Benotmane I, Masset C, Blancho G. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med* [Internet]. 2022 Jan 11; Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L21-0598>
4. Burki TK. Fourth dose of COVID-19 vaccines in Israel. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2022 Feb;10(2):e19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260022000108>
5. Gazit S, Saciuk Y, Perez G, Peretz A, Pitzer VE, Patalon T. Relative Effectiveness of Four Doses Compared to Three Dose of the BNT162b2 Vaccine in Israel. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.03.24.22272835. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/03/24/2022.03.24.22272835.abstract>
6. Arbel R, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Beckenstein T, Yaron S, et al. Second Booster Vaccine and Covid-19 Mortality in Adults 60 to 100 Years Old. *ResearchSquare* [Internet]. 2022; Available from: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1478439/v1>
7. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Fourth Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.02.15.22270948. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/02/15/2022.02.15.22270948.abstract>
8. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.02.01.22270232. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/02/01/2022.02.01.22270232.abstract>
9. Wang J, Deng C, Liu M, Liu Y, Li L, Huang Z, et al. Four doses of the inactivated SARS-CoV-2 vaccine redistribute humoral immune responses away from the Receptor Binding Domain. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.02.19.22271215. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/02/21/2022.02.19.22271215.abstract>

10. Assawasaksakul T, Sathitratanaheewin S, Vichaiwattana P, Wanlapakorn N, Poovorawan Y, Avihingsanon Y, et al. Immunogenicity of the third and fourth BNT162b2 mRNA COVID-19 boosters and factors associated with immune response in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. medRxiv [Internet]. 2022 Jan 1;2022.03.15.22272350. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/03/15/2022.03.15.22272350.abstract>
11. Benotmane I, Bruel T, Planas D, Fafi-Kremer S, Schwartz O, Caillard S. A fourth dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine improves serum neutralization against the delta variant in kidney transplant recipients. medRxiv [Internet]. 2021 Jan 1;2021.11.25.21266704. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/11/28/2021.11.25.21266704.abstract>
12. Alejo JL, Mitchell J, Chiang TPY, Abedon AT, Boyarsky BJ, Avery RK, et al. Antibody response to a fourth dose of a SARS-CoV-2 vaccine in solid organ transplant recipients: A case series. Transplantation [Internet]. 2021 Dec 24;105(12):E280–1. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000003934>
13. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Romieu-Mourez R, Couat C, Del Bello A, et al. Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. JAMA Netw Open [Internet]. 2021 Nov 24;4(11):e2136030. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786552>
14. OMS. Hoja de ruta del SAGE de la OMS para el establecimiento de prioridades en el uso de vacunas contra la COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351946/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2022.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
15. Ministry of Health (Kingdom of Bahrain). Second booster shot approved for individuals who received three doses of the Sinopharm vaccine: 23 December 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.moh.gov.bh/COVID19/Details/5126>
16. Ministry of Health (Israel). Recommendation: Vaccinate Anyone Aged 60 and Older, the Immunosuppressed and Healthcare Workers with a Fourth Dose [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.gov.il/en/Departments/news/21122021-05>
17. Ministry of Health (Israel). ומעלה 60 לבני רביעית מנה במתן יעילות: ראשוני נתונים ניתוח [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 17]. Available from: <https://www.gov.il/he/Departments/news/23012022-01>
18. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social (España). Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion11_EstrategiaVacunacion.pdf
19. Department of Health and Social Care (UK). JCVI statement on the adult COVID-19 booster vaccination programme and the Omicron variant: 7 January 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-on-the-adult-covid-19-booster-vaccination-programme-and-the-omicron-variant/jcvi-statement-on-the-adult-covid-19-booster-vaccination-programme-and-the-omicron-variant-7-january-2022>
20. Service Publique Fédéral Santé Publique Securite de la Chaine Alimentaire et Environnement. Sur la base de l'avis de la Task Force Vaccination et du Conseil Supérieur de la santé, les ministres de la santé ont décidé de proposer le vaccin de rappel aux personnes dont l'immunité est affaiblie (personnes immunodéprimées) [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.health.belgium.be/fr/news/cim-sante-publique-25>
21. CDC. COVID-19 Vaccines for Moderately or Severely Immunocompromised People [Internet]. CDC. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html>
22. FDA. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Second Booster Dose of Two COVID-19 Vaccines for Older and Immunocompromised Individuals [Internet]. FDA. 2022. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-second-booster-dose-two-covid-19-vaccines-older-and>
23. National Advisory Committee on Immunization (Canada). An Advisory Committee Statement (ACS): Guidance on booster COVID-19 vaccine doses in Canada – Update December 3, 2021 [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization->

- naci/guidance-booster-covid-19-vaccine-doses/guidance-booster-covid-19-vaccine-doses.pdf
24. Ministerio de Salud (Chile). Cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2: Población general desde los 18 años [Internet]. Santiago, Chile, Chile; 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/02/Cuarta-dosis-de-vacuna-contrasARS-CoV-2-Población-general-desde-los-18-años.pdf>
 25. Ministerio de Salud (Colombia). Resolución N° 419 [Internet]. 2022. Available from: [https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución No. 419 de 2022.pdf](https://www.minsalud.gov.co/Normatividad_Nuevo/Resolución%20No.%20419%20de%202022.pdf)

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.