



REPORTE BREVE N° 10-2021



EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO DESENLACE SUBROGADOS DE MORTALIDAD O SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19



Última actualización: Diciembre, 2021

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

EQUIPO REDACTOR



1. Eric Ricardo Peña Sánchez – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI – EsSalud.



4. Carlos Jesús Toro Huamanchumo – Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
5. Pamela Roxana Chacón Uscamaita – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.



6. Lisset García Fernández - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Reporte Breve N° 10-2021: Evaluación de los anticuerpos neutralizantes como subrogados de mortalidad y severidad, en población que recibió el esquema de vacunación completa para COVID-19. Lima, Perú: IETSI - EsSalud; 2021.

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

LISTA DE ABREVIATURAS

ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	European Medicine Agency
FDA	Food & Drug Administration
IC	Intervalo de confianza
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
R	Correlación de Pearson
RS	Revisión Sistemática
MA	Metanálisis
EUA	Emergency Use Authorization
RBD	Receptor Binding Domain
AGE2	Angiotensin Converting Enzyme 2



EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19**I. INTRODUCCIÓN**

En el Perú, al 20 de diciembre del 2021, más de 21 millones de personas de 12 años de edad, o más, han recibido algún esquema de vacunación completa para COVID-19¹ (Ministerio de Salud 2021). Adicionalmente, desde el 20 de diciembre del 2021, se actualizó la normativa para aplicar la dosis de refuerzo a personas de 12 años a más con comorbilidades y de alto riesgo, y a personas de 18 años a más que tengan tres meses o más desde que completó su esquema de vacunación (Ministerio de Salud 2021).



Según el “Protocolo de aplicación de dosis de refuerzo de la vacuna contra la COVID-19”, la recomendación de la aplicación de la dosis de refuerzo en el Perú se basó en los resultados positivos de respuesta inmune (humoral y celular) y de seguridad luego de recibir una dosis de refuerzo (Ministerio de Salud 2021). De forma similar, en el “Nuevo protocolo de aplicación de dosis de refuerzo para la vacunación contra la COVID-19 (Intervalo de aplicación de 3 meses)”, la aplicación de la dosis de refuerzo a partir de los 3 meses se basó en el incremento de la respuesta inmune humoral con dicha dosis y por consideraciones de salud pública; sin embargo, el documento no indica cuáles son dichas consideraciones (Ministerio de Salud 2021). En este sentido, la valoración de la eficacia de la dosis de refuerzo ha sido tomada, no a través de su efecto directo en desenlaces clínicos de relevancia desde la perspectiva del paciente (como son la muerte o la necesidad de oxigenoterapia); sino a través de su efecto sobre medidas fisiológicas, como son la producción de anticuerpos y de medidas de la inmunidad celular (i.e. desenlaces subrogados).



En general, los desenlaces subrogados son resultados de laboratorio, imágenes radiográficas, u otra medición que sirven como indicadores de un desenlace clínico directo (e.g. control de síntomas, disminución de la mortalidad) durante el desarrollo de nuevos medicamentos evaluados durante un ensayo clínico (Alexander, Emerson, y Kesselheim 2021). En consecuencia, el uso de este tipo de desenlaces intermedios tiene la intención de facilitar nuevas opciones de terapia a los pacientes de una manera rápida (Chen et al. 2019). En el caso de la dosis de refuerzo de la vacuna para la COVID-19, su eficacia se está midiendo a través de un desenlace subrogado (i.e. los niveles de anticuerpos).



Es importante mencionar que para usar un anticuerpo como un desenlace subrogado en la práctica clínica o en el proceso de toma de decisiones en salud pública, debe haber sido probado, no sólo su capacidad neutralizante; también debe haber acreditado su capacidad predictiva respecto a los desenlaces finales clínicamente relevantes². De hecho, el elegir el desenlace que será catalogado como subrogado necesita un proceso de validación con un criterio uniforme para luego medirlo en la realización de ensayos

¹ En el Perú, se considera como “vacuna completa” el haber recibido dos dosis de alguna vacuna contra COVID-19 actualmente disponible en el país (BBIBP-CorV (Sinopharm), BNT162b2 (Pfizer) o ChAdOx1 nCoV-19 (Astrazeneca))

² En el caso de la COVID-19 incluyen a la infección sintomática, hospitalización, ventilación mecánica o muerte, entre otros.

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

clínicos. En el caso de la COVID-19, esto implica evaluar si realmente es válido considerar a los anticuerpos neutralizantes como desenlaces subrogados; más aún cuando forman parte de los criterios utilizados para la toma de decisiones en aplicaciones de dosis adicionales.



El uso de desenlaces subrogados no es exclusivo de los estudios en COVID-19. De hecho, durante los últimos años, varias decisiones tomadas en el mercado de tecnologías sanitarias, como el incremento del precio de medicamentos (Kesselheim, Avorn, y Sarpatwari 2016) y la autorización por agencias regulatorias de nuevos medicamentos, se han hecho en base a estudios que miden el efecto de la tecnología sólo en desenlaces subrogados (Darrow, Avorn, y Kesselheim 2020). Sin embargo, es menester mencionar que el uso de desenlaces subrogados para decisiones de autorización de parte de las agencias regulatorias, o decisiones clínicas o de salud pública, no puede evitar la controversia. Los desenlaces subrogados tienen la limitación que suelen no tener evidencia empírica que permita saber si a mediano o largo plazo los tratamientos realmente influirán en desenlaces que sean clínicamente relevantes desde la perspectiva de los pacientes, como son la calidad de vida, o el riesgo de muerte prematura (Dawoud et al. 2021). De hecho, no son pocos los medicamentos que lograron autorización comercial con estudios clínicos que se basaron en desenlaces subrogados y que luego han fallado en estudios posteriores al comprobar que carecen o tienen poca evidencia de mostrar un beneficio en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente (Davis et al. 2017; C. Kim y Prasad 2015).



En el contexto de la COVID-19, se debe reconocer que una respuesta basada en niveles de anticuerpos post-vacunación no siempre se corresponde con una eficacia clínica, como ha sido por ejemplo el caso de la vacuna de CUREVAC (Raffio 2021), y otras para COVID-19, que han tenido que ser descartadas a pesar de que inicialmente se había tenido mucha expectativa dada su capacidad inmunogénica basada en anticuerpos neutralizantes en animales (Roth et al. 2021). En contraste, otras vacunas que también surgieron como promisorias dados esos hallazgos preliminares respecto a su capacidad inmunogénica basada en anticuerpos, como ha sido el caso de Pfizer (Tartof et al. 2021), Moderna (Baden et al. 2021), Astrazeneca (Falsey et al. 2021), Sinopharm (World Health Organization 2021) posteriormente comprobaron su beneficio clínico mediante estudios fase 3 que midieron su efecto respecto a desenlaces clínicamente relevantes. Similar curso debe tener la obtención de evidencia científica para apoyar el uso de dosis de refuerzo de las vacunas contra la COVID-19. Aunque se vienen publicando nuevos estudios observacionales sobre la efectividad de dosis de refuerzo con respecto al desenlace de muerte por COVID-19 (Arbel et al. 2021), resulta necesario contar con mejor evidencia, a partir de ensayos clínicos, que ofrezca mayor calidad de evidencia en el proceso de toma de decisiones.

Así, aun cuando estos desenlaces subrogados basados en la capacidad inmunogénica de las vacunas, han probado correlacionarse con la efectividad clínica (García-Beltrán et al. 2021) en personas no vacunadas, no necesariamente se puede deducir que lo mismo ocurrirá cuando la persona ya recibió su esquema completo de vacunación. Es

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19



de tener en cuenta, además, que se ha postulado que la inmunidad en COVID-19 puede estar muy relacionada a la inmunidad celular, la cual no puede ser detectada sólo a través de medición de anticuerpos (Malipiero et al. 2021). Esto tiene gran relevancia cuando se trata de valorar si es necesario seguir adicionando dosis de vacunas a personas que han recibido un esquema completo de vacuna contra la COVID-19. En un escenario de toma de decisiones (a nivel clínico y a nivel de salud pública), el valorar la eficacia de la dosis de refuerzo basándose sólo en la disminución de anticuerpos a través del tiempo, sin tener aún evidencia del efecto que podría tener esta dosis de refuerzo en desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente³, tiene implicancias no solo a nivel individual, sino también a nivel de la carga de los sistemas de servicios de salud y del impacto económico que ello significa, especialmente en contextos de países de medianos ingresos como el Perú. Al necesitar que la evidencia guíe la toma de decisiones sobre el manejo de aplicaciones de dosis adicionales, el presente reporte pretende realizar la evaluación de los anticuerpos neutralizantes como subrogados de mortalidad y severidad, en población que recibió el esquema de vacunación completa para COVID-19.

II. METODOLOGÍA



A. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

El objetivo del presente reporte fue evaluar la validez de los anticuerpos neutralizantes como desenlace subrogado de mortalidad o severidad, en población que recibió el esquema de vacunación completa para COVID-19*. La pregunta de investigación fue la siguiente:

Pregunta de investigación: ¿Son los anticuerpos neutralizantes una variable subrogada válida de desenlaces clínicamente relevantes (mortalidad, hospitalizaciones, ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y necesidad de ventilación mecánica) en pacientes que recibieron el esquema de vacunación completa para COVID-19*?

* Según la Lista de Uso en Emergencias de la OMS (Organización Mundial de la Salud 2021), el esquema de inmunización completa comprende dos dosis para las vacunas BNT162b2 (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), AZD1222 (AstraZeneca), COVISHIELD (Serum Institute of India) BBIBP-CorV (Sinopharm) y Coronavac (Sinovac). En el caso de la vacuna Ad26.COV2.S (J&J/Janssen), el esquema completo comprende una sola dosis.



B. ESTRATEGIA Y TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia publicada hasta el 20 de diciembre del 2021 en las bases de datos de PubMed, Cochrane Library y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). En el material suplementario se incluyen las estrategias de búsqueda y los resultados obtenidos.

³ Hospitalización, UCI, muerte u otros desenlaces clínicos de la COVID-19, incluyendo secuelas.

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

Se realizó también una búsqueda manual en la lista de referencias bibliográficas de los estudios incluidos en la evaluación a texto completo, así como una búsqueda de literatura gris en el motor de búsqueda Google.



En el presente reporte solo se incluyeron estudios originales (ensayos clínicos aleatorizados (ECA) u observacionales) en español o inglés que hayan evaluado la pregunta de investigación. La selección de los estudios fue llevada a cabo en tres fases (Figura 1). La primera fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y resúmenes a través del aplicativo web Rayyan. Esta fase también incluyó el tamizaje de los registros identificados en la literatura gris y permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. Las discrepancias encontradas se resolvieron por consenso. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados, con la intención de incluir a aquellos que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Por último, la tercera fase consistió en la selección final de los documentos incluidos en el presente reporte.

**C. METODOLOGÍA DE VALIDACIÓN DE DESENLACES SUBROGADOS PARA DESENLACES CLÍNICAMENTE RELEVANTES EN ECA**

Para evaluar la capacidad predictiva de un candidato a desenlace subrogado se planteó usar el método de validación de Buyse (Buyse et al. 2000) y los puntos de corte del Instituto de Calidad en Ciencias de la Salud de Alemania (IQWiG, por sus siglas en alemán) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, (IQWiG) 2011).

A continuación, se precisan los pasos para realizar la valoración de la validación de los desenlaces subrogados:

Criterios de Buyse:

- Demostrar una fuerte correlación a nivel individual: la correlación entre el nivel cuantitativo de anticuerpos neutralizantes con cada uno de los desenlaces clínicamente relevantes (mortalidad, hospitalizaciones, ingreso a unidad de cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica) requiere de datos individuales de pacientes obtenidos de al menos un ensayo clínico.
- Demostrar una fuerte correlación a nivel de ensayo clínico: la correlación entre los efectos de la vacuna en base a los anticuerpos neutralizantes con cada uno de los desenlaces clínicamente relevantes (mortalidad, hospitalizaciones, ingreso a unidad de cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica), preferiblemente obtenida a partir de un MA de varios ECA que muestren suficiente certeza en los resultados.



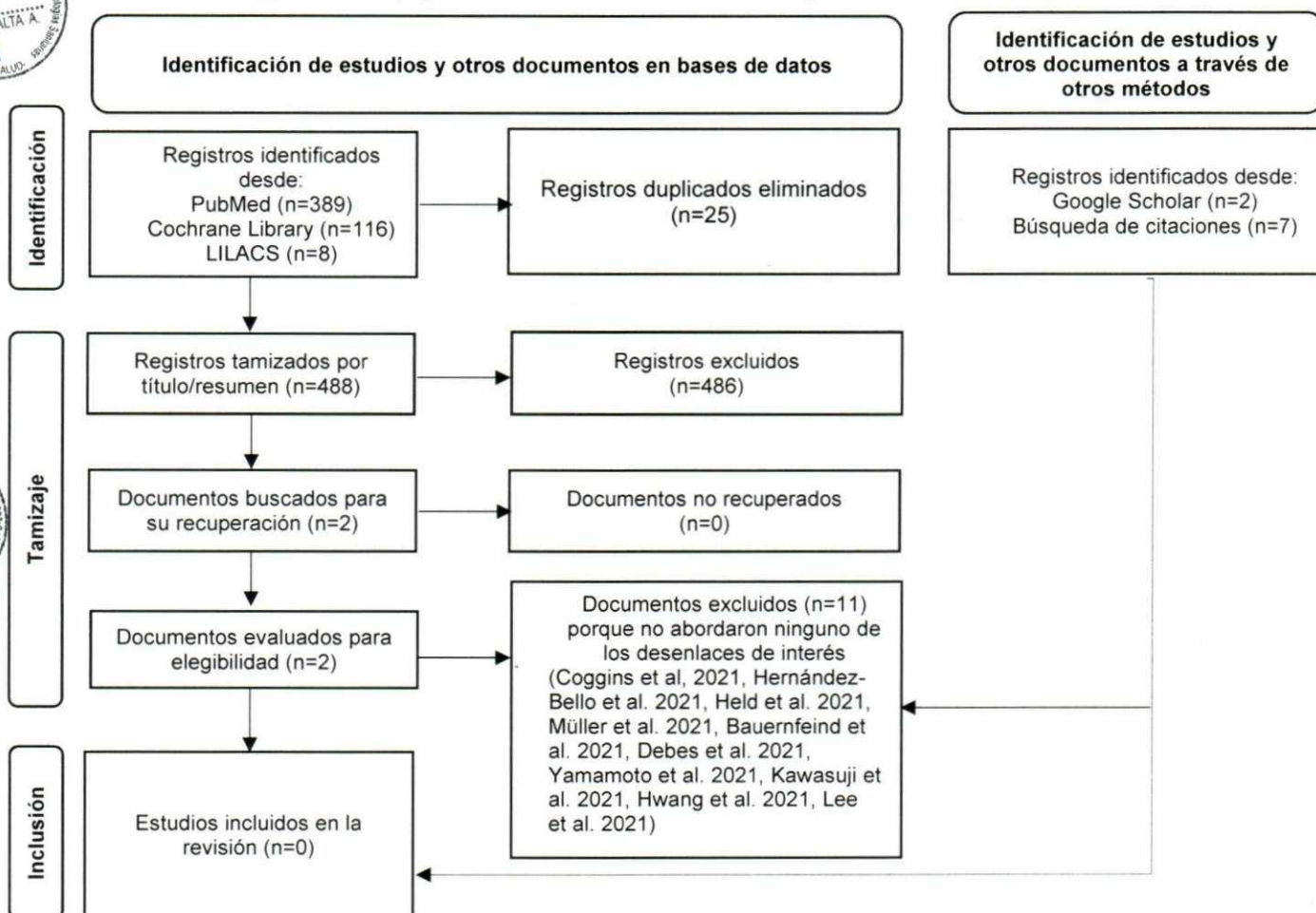
EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

Puntos de corte de la metodología de IQWiG:

- ❖ Considerar a los anticuerpos neutralizantes como desenlace subrogado válido cuando se demuestre una fuerte correlación entre ambos niveles (nivel individual y nivel ensayo clínico):
 - Coeficiente de correlación⁴ (límite inferior del IC 95 %) ≥ 0.85 , o
 - Coeficiente de determinación⁵ (límite inferior del IC 95 %) ≥ 0.72
- ❖ • Considerar como falta de validez cuando:
 - Coeficiente de correlación (límite superior del IC 95 %) ≤ 0.7 , o
 - Coeficiente de determinación (límite superior del IC 95 %) ≤ 0.49

III. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de la bibliografía encontrada



⁴ Incluye el coeficiente paramétrico de Pearson(R) y los coeficientes no paramétricos de Spearman (Rho) y Kendall (Tau).

⁵ Calculado para el coeficiente paramétrico de Pearson (R) o R².

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19**SINOPSIS DE LA EVIDENCIA**Publicaciones evaluadas a texto completo y no incluidas en la evaluación de la evidencia

Los siguientes documentos fueron excluidos debido a que no evaluaron ninguno de los desenlaces incluidos en la pregunta de interés:

- Coggins SAA et al., 2021. "Adverse effects and antibody titers in response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in a prospective study of healthcare workers" (Coggins et al. 2021).
- Hernández-Bello et al., 2021. "Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2, Anti-Ad5 Antibodies, and Reactogenicity in Response to Ad5-nCoV (CanSino Biologics) Vaccine in Individuals with and without Prior SARS-CoV-2" (Hernández-Bello et al. 2021).
- Held et al., 2021. "Reactogenicity Correlates Only Weakly with Humoral Immunogenicity after COVID-19 Vaccination with BNT162b2 mRNA (Comirnaty®)" (Held et al. 2021).
- Müller et al., 2021. "Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination" (Müller et al. 2021).
- Bauernfeind et al., 2021. "Association between Reactogenicity and Immunogenicity after Vaccination with BNT162b2" (Bauernfeind et al. 2021).
- Debes et al., 2021. "Association of Vaccine Type and Prior SARS-CoV-2 Infection With Symptoms and Antibody Measurements Following Vaccination Among Health Care Workers" (Debes et al. 2021).
- Takeuchi et al., 2021. "Does reactogenicity after a second injection of the BNT162b2 vaccine predict spike IgG antibody levels in healthy Japanese subjects?" (Takeuchi et al. 2021).
- Yamamoto et al., 2021. "Association between reactogenicity and SARS-CoV-2 antibodies after the second dose of the BNT162b2 COVID-19 vaccine" (Yamamoto et al. 2021).
- Kawasuji et al., 2021. "Functional and quantitative evaluation 1 of BNT162b2 SARS-CoV-2 2 vaccine-induced immunity" (Kawasuji et al. 2021).
- Hwang et al. 2021. "Can reactogenicity predict immunogenicity after COVID-19 vaccination?" (Hwang et al. 2021).
- Lee et al., 2021. "Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein RBD Antibody Levels After Receiving a Second Dose of ChAdOx1 nCov-19 (AZD1222) Vaccine in Healthcare Workers: Lack of Association With Age, Sex, Obesity, and Adverse Reactions" (Lee et al. 2021).

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19**IV. DISCUSIÓN**

El presente reporte breve buscó evaluar la mejor evidencia disponible a la fecha (20 de diciembre 2021) sobre la evaluación de la validez de los anticuerpos neutralizantes como desenlace subrogado que predice con solvencia la ocurrencia de desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente, como son por ejemplo la mortalidad o severidad, en población que recibió el esquema de vacunación completa para COVID-19. A la fecha, no se han identificado estudios que cumplan con los criterios de elegibilidad para ser evaluados en el presente informe.



Los estudios originales revisados a texto completo, y excluidos, que sólo mencionaron la relación o asociación de títulos de anticuerpos con los eventos adversos basados en la presencia y/o duración de la sintomatología post-vacunación de esquema completo de vacuna contra la COVID-19, están fuera del objetivo del presente reporte breve. Sin embargo, es de interés notar que la mayoría de estos estudios no encontraron una asociación entre títulos de anticuerpos y la incidencia de reacciones adversas locales y sistémicas posteriores al esquema de vacunación completa, aunque esta evidencia debe valorarse a la luz de las limitaciones de estos estudios (Yamamoto et al. 2021; Hwang et al. 2021; Müller et al. 2021; Debes et al. 2021; Bauernfeind et al. 2021)(Kawasuji et al. 2021)(Coggins et al. 2021; Müller et al. 2021; Debes et al. 2021).



Por otra parte, en la búsqueda de evidencia se encontró un MA que afirma que los títulos de anticuerpos neutralizantes están fuertemente correlacionados con la protección frente a la infección sintomática de SARS-CoV-2 (coeficiente de correlación=0.81, $p=0.0005$). Sin embargo, este estudio no se incluyó porque realizó un análisis que utilizaba la información de estudios extraídos de publicaciones originales o solicitadas a los autores, donde un grupo de ocho estudios tenían información sobre los títulos de anticuerpos neutralizantes en individuos convalecientes o vacunados y otro grupo de siete estudios tenían información sobre la eficacia y efectividad de las vacunas contra SARS-CoV-2 frente a las variantes de interés. La forma de unir ambos grupos para el posterior análisis se basó en el nombre de la vacuna, laboratorio utilizado y variante de SARS-CoV-2. Este diseño no permite extrapolar las afirmaciones debido a que las evaluaciones fueron realizadas en diferentes poblaciones. Además, no sólo consideró a los vacunados sino también a los infectados por COVID-19 y los criterios de definición de severidad no fueron uniformes en los estudios evaluados (Cromer et al. 2021).



Las implicancias de no haber encontrado estudios primarios que hayan valorado la capacidad predictiva de los anticuerpos neutralizantes respecto a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva de la persona que ha recibido dosis completa de vacunación contra la COVID-19, tienen que ver con el sustento técnico acerca del potencial beneficio que puede obtenerse de recibir la dosis de refuerzo. La FDA realizó la enmienda de la EUA para la aplicación de una dosis única de refuerzo para la vacuna contra la COVID-19 de Pfizer-BioNTech en grupos que recibieron esquema completo luego seis meses o más atrás, estos grupos poblacionales en que se encuentra indicada la dosis de refuerzo lo constituyen: personas de 65 años o más,

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

personas de 18 a 64 años de edad con alto riesgo de contraer COVID-19 grave y personas de 18 a 64 años de edad cuya exposición institucional u ocupacional frecuente al SARS-CoV-2 los pone en alto riesgo de padecer complicaciones graves por COVID-19, incluyendo COVID-19 de gravedad (US Food & Drug Administration 2021).

Es importante considerar que la aprobación de la FDA de la dosis de refuerzo fue realizada bajo la evidencia del estudio COMINARTY. Este estudio como parte del ensayo clínico fase 3 tuvo como uno de sus objetivos evaluar la eficacia y seguridad de aplicar una dosis de refuerzo. Su evaluación fue realizada en 306 participantes de 18 a 55 años de edad, sólo en 200 individuos se evaluó la tasa de respuesta serológica para los títulos de anticuerpos neutralizantes del 50 % luego de un mes después de recibir la dosis de refuerzo, obteniéndose un 99,5 % (IC 95%: 97,2 % - 100,0 %). Las reacciones adversas más frecuentes en los participantes de entre 18 y 55 años de edad fueron dolor en el lugar de inyección (>80 %), cansancio (>60 %), cefalea (>40 %), mialgia (>30 %), escalofríos y artralgia (>20 %) (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)). Además, se observaron con más frecuencia ganglios linfáticos inflamados axilares después de la dosis de refuerzo (US Food & Drug Administration 2021).

En el mismo sentido, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la EMA (CHMP) concluyó que la aplicación de la dosis de refuerzo para las vacunas Pfizer-BioNTech y Moderna deben ser consideradas en personas de 18 años a más, lo que estuvo también basado en niveles de anticuerpos y al similar perfil de eventos adversos entre la aplicación de la dosis de refuerzo y la aplicación de la segunda dosis del esquema completo (Berbece 2021)(Hrabovszki 2021). De hecho, en lo que a inmunidad se refiere, la evidencia inicial utilizada para esta recomendación de la EMA, proviene de estudios que encontraron que las aplicaciones de dosis de refuerzo aumentan los niveles de anticuerpos, pero en pacientes con factores de riesgo (Kamar et al. 2021; Hall et al. 2021). Este hallazgo ha sido luego corroborado por otras investigaciones que observaron este aumento de anticuerpos en la población general luego de seis meses de recibir el esquema de vacunación completo contra COVID-19 (Gupta y Topol 2021). Sin embargo, se necesita aún evidencia sólida que compruebe el beneficio en lo referente a riesgo de enfermedad grave, necesidad de hospitalización o de UCI o muerte (Naciones Unidas 2020). Por lo tanto, si bien se conoce que la respuesta inmunitaria a la vacunación es considerada como un desenlace subrogado inmunológico y como un objetivo primordial de la investigación sobre vacunas (Gilbert, Qin, y Self 2008), se debe tener en cuenta, que la inmunidad no solo es humoral, la cual se mide a través de anticuerpos, sino también celular. La inmunidad celular no puede medirse a través de anticuerpos sino mediante otras técnicas más complejas y costosas, por lo que no siempre están disponibles a nivel local. Entonces, siempre hay que asegurarse que la inmunidad medida a través de los anticuerpos se corresponda con desenlaces clínicos relevantes. Esto se hace sólo a través de estudios apropiados de validación de la capacidad predictiva respecto a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente (Malipiero et al. 2021).

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

Actualmente, varios países en el mundo han iniciado este mismo camino de implantar las dosis de refuerzo, haciendo un balance entre el beneficio epidemiológico que esta decisión pueda significar y el impacto de la misma respecto al consumo de recursos para cerrar la brecha que aún existe en muchos de estos países en la cobertura personas con esquema completo y el impacto económico que ello significa, especialmente para países en que los recursos de los sistemas de salud son aún escasos. En el Perú, el 20 de diciembre se estableció en el país la aplicación de una dosis de refuerzo que se puede hacer a partir de los tres meses de haber recibido el esquema completo, bajo el argumento de que ya se viene realizando en Inglaterra (Redacción Médica 2021.). Esto se da en un contexto en que aproximadamente, al 22 de diciembre, el 26,8 % de personas de 12 años o más aún no recibieron ninguna dosis de vacuna y 3 millones de personas sólo tienen una dosis (Ministerio de Salud 2021).



Se requieren de estudios que evalúen el efecto de las dosis de refuerzo que pueda significar un beneficio adicional en comparación a los que proporciona recibir sólo las dos dosis de vacuna en términos de muerte, severidad de enfermedad y hospitalización en un contexto de personas que están aún en riesgo. De hecho, para varios países, la prioridad es asegurar la vacunación con dosis completa para toda la población, incluidos los niños de 5 a 11 años. La evidencia de los beneficios de recibir las dosis completas es sólida (por ejemplo, dos dosis para los esquemas con vacunas de Pfizer, Astrazeneca y Sinopharm, que son las vacunas actualmente disponibles en el Perú). De hecho, un esquema completo protege a las personas de tener desenlaces severos o de muerte. Además, un esquema completo reduce significativamente la probabilidad de contagio, lo que es de alta relevancia para el control de la pandemia y para evitar la generación de nuevas variantes. Mientras se asegura la vacunación con dosis completa de todos, es muy probable que surja en los próximos meses ya la evidencia clínica necesaria con respecto a la eficacia y seguridad de la dosis de refuerzo, y se pueda tener con claridad la magnitud de beneficio adicional que tiene con respecto a tener las dosis completas para cada tipo de vacuna.



V. CONCLUSIONES

- A la fecha 20 de diciembre de 2021, no se dispone de evidencia publicada con respecto a la capacidad predictiva de los anticuerpos neutralizantes respecto a desenlaces clínicamente relevantes desde la perspectiva del paciente en COVID-19 (especialmente en lo referente a hospitalización, necesidad de ventilación mecánica, muerte u otros desenlaces de severidad). Esta ausencia de evidencia hace que no sea posible considerar a los anticuerpos neutralizantes como desenlaces subrogados de vulnerabilidad a enfermedad por COVID-19 después de recibir la vacunación con dosis completas de las vacunas actualmente disponibles.
- Así, siendo que al momento es desconocida la validez de los anticuerpos neutralizantes como desenlaces subrogados en COVID-19, deben interpretarse con precaución los hallazgos de la disminución en los niveles de este tipo de

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19


anticuerpos luego de transcurridos lapsos de tiempo posterior a la recepción de dosis completas con las vacunas actualmente autorizadas para la COVID-19. La toma de decisiones a nivel de salud pública debe considerar esta limitación de la información, especialmente a la hora de priorizar entre diferentes acciones para controlar la pandemia y sus consecuencias, como por ejemplo, entre alternativas como asegurar la cobertura de las dosis completas en toda la población (actualmente, cualquier persona de 5 años o mayor), iniciar dosis de refuerzo luego de un lapso específico de tiempo posterior a completar las dosis autorizadas para cada tipo de vacuna, y en qué poblaciones aplicar (como por ejemplo, orientar los recursos financieros, de infraestructura y de personal para cobertura con dosis de refuerzo a la población vulnerable versus iniciar cobertura de este refuerzo para la población general).



- Aunque varios países, especialmente aquellos que llegaron a altas coberturas de vacunación de su población durante la primera mitad del 2021, han iniciado una cobertura amplia de las dosis de refuerzo, sus recomendaciones varían según sus propios contextos epidemiológicos, económicos, sociales y de disponibilidad de recursos en sus sistemas de salud (incluida la disponibilidad inmediata de vacunas para COVID-19). Algunos, como Reino Unido, recomiendan la dosis de refuerzo a partir de los 3 meses de colocada las dosis completas de vacuna, otros países como EE.UU. la recomiendan a partir de los 6 meses, y otros solo a población vulnerable luego de los 6 meses. Algo común a todas estas decisiones, es que al momento han sido sustentadas con estudios que midieron niveles de anticuerpos como subrogados de vulnerabilidad clínica a COVID-19 luego de infección natural o de completar dosis de vacuna, o con estudios preliminares de eficacia de la dosis de refuerzo pero medida también en base a los niveles de estos anticuerpos, y no midiendo esta eficacia respecto a desenlaces finales de relevancia clínica desde la perspectiva del paciente (como es, infección sintomática, hospitalización, muerte, entre otras).



- El equipo evaluador del IETSI se encuentra a la expectativa de nueva evidencia científica sobre el tema que permita brindar opinión técnica acerca del uso de los anticuerpos neutralizantes como desenlaces subrogados de desenlaces clínicos relevantes en COVID-19, de tal manera que puedan ser usados como información sólida para la toma de decisiones, tanto a nivel clínico frente a pacientes individuales, o a nivel de salud pública.



EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

VI. REFERENCIAS

- Alexander, G. Caleb, Scott Emerson, y Aaron S. Kesselheim. 2021. «Evaluation of Aducanumab for Alzheimer Disease: Scientific Evidence and Regulatory Review Involving Efficacy, Safety, and Futility». *JAMA* 325 (17): 1717-18. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3854>.
- Arbel, Ronen, Ariel Hammerman, Ruslan Sergienko, Michael Friger, Alon Peretz, Doron Netzer, y Shlomit Yaron. 2021. «BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19». *New England Journal of Medicine* 0 (0): null. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2115624>.
- Baden, Lindsey R., Hana M. El Sahly, Brandon Essink, Karen Kotloff, Sharon Frey, Rick Novak, David Diemert, et al. 2021. «Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine». *New England Journal of Medicine* 384 (5): 403-16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
- Bauernfeind, Stilla, Bernd Salzberger, Florian Hitzenbichler, Karolina Scigala, Sebastian Einhauser, Ralf Wagner, André Gessner, Josef Koestler, y David Peterhoff. 2021. «Association between Reactogenicity and Immunogenicity after Vaccination with BNT162b2». *Vaccines* 9 (10): 1089. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101089>.
- Berbec Claudiu. 2021. «Spikevax: EMA Recommendation on Booster». Text. European Medicines Agency. 25 de octubre de 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommendation-booster>.
- Buyse, M., G. Molenberghs, T. Burzykowski, D. Renard, y H. Geys. 2000. «The validation of surrogate endpoints in meta-analyses of randomized experiments». *Biostatistics* 1 (1): 49-67. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/1.1.49>.
- Centers for Disease Control and Prevention CDC. 2021. «COVID-19 Booster Shot». Centers for Disease Control and Prevention. 9 de diciembre de 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>.
- Chan, Kwok-Hung, Ka-Yi Leung, Ricky-Ruiqi Zhang, Danlei Liu, Yujing Fan, Honglin Chen, Kwok-Yung Yuen, y Ivan Fan-Ngai Hung. 2021. «Performance of a Surrogate SARS-CoV-2-Neutralizing Antibody Assay in Natural Infection and Vaccination Samples». *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 11 (10): 1757. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11101757>.
- Chen, Emerson Y., Sunil K. Joshi, Audrey Tran, y Vinay Prasad. 2019. «Estimation of Study Time Reduction Using Surrogate End Points Rather Than Overall Survival in Oncology Clinical Trials». *JAMA Internal Medicine* 179 (5): 642-47. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.8351>.
- Coggins, Siâ Ana A., Eric D. Laing, Cara H. Olsen, Emilie Goguet, Matthew Moser, Belinda M. Jackson-Thompson, Emily C. Samuels, et al. 2021. «Adverse Effects and Antibody Titers in Response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Prospective Study of Healthcare Workers». *MedRxiv: The Preprint Server for Health Sciences*, julio, 2021.06.25.21259544. <https://doi.org/10.1101/2021.06.25.21259544>.
- Cromer, Deborah, Megan Steain, Arnold Reynaldi, Timothy E. Schlub, Adam K. Wheatley, Jennifer A. Juno, Stephen J. Kent, James A. Triccas, David S. Khoury, y Miles P. Davenport. 2021. «Neutralising Antibody Titres as Predictors of Protection against SARS-CoV-2 Variants and the Impact of Boosting: A Meta-Analysis». *The Lancet Microbe* 0 (0). [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00267-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00267-6).
- Darrow, Jonathan J., Jerry Avorn, y Aaron S. Kesselheim. 2020. «FDA Approval and Regulation of Pharmaceuticals, 1983-2018». *JAMA* 323 (2): 164-76. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.20288>.
- Davis, Courtney, Huseyin Naci, Evrim Gurpinar, Elita Poplavska, Ashlyn Pinto, y Ajay Aggarwal. 2017. «Availability of Evidence of Benefits on Overall Survival and Quality of Life of Cancer Drugs Approved by European Medicines Agency: Retrospective Cohort Study of Drug Approvals 2009-13». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 359 (octubre): j4530. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4530>.

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

- Dawoud, Dalia, Huseyin Naci, Oriana Ciani, y Sylwia Bujkiewicz. 2021. «Raising the Bar for Using Surrogate Endpoints in Drug Regulation and Health Technology Assessment». *BMJ* 374 (septiembre): n2191. <https://doi.org/10.1136/bmj.n2191>.
- Debes, Amanda K., Shaoming Xiao, Elizabeth Colantuoni, Emily R. Egbert, Patrizio Caturegli, Avinash Gadala, y Aaron M. Milstone. 2021. «Association of Vaccine Type and Prior SARS-CoV-2 Infection With Symptoms and Antibody Measurements Following Vaccination Among Health Care Workers». *JAMA Internal Medicine*, agosto. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.4580>.
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). 2021. «Ficha técnica de Comirnaty / Vacuna de ARNm frente a COVID-19 (con nucleósidos modificados)». Fabricante: Pfizer Manufacturing Belgium NV-Bélgica. https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/COVID19/VACUNAS/COMIRNATY_UPJHON/FICHA_TECNICA.PDF.
- Falsey, Ann R., Robert W. Frenck, Edward E. Walsh, Nicholas Kitchin, Judith Absalon, Alejandra Gurtman, Stephen Lockhart, et al. 2021. «SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3». *The New England Journal of Medicine*, septiembre, NEJMc2113468. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2113468>.
- Freund, Natalia T. 2021. «Antibodies: what makes us stronger». *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 17 (10): 3551-53. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1929034>.
- García-Beltrán, Wilfredo F., Evan C. Lam, Michael G. Astudillo, Diane Yang, Tyler E. Miller, Jared Feldman, Blake M. Hauser, et al. 2021. «COVID-19-neutralizing antibodies predict disease severity and survival». *Cell* 184 (2): 476-488.e11. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.015>.
- Gilbert, Peter B., David C. Montefiori, Adrian B. McDermott, Youyi Fong, David Benkeser, Weiping Deng, Honghong Zhou, et al. 2021. «Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Clinical Trial». *Science*, noviembre. <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.abm3425>.
- Gilbert, Peter B., Li Qin, y Steven G. Self. 2008. «Evaluating a surrogate endpoint at three levels, with application to vaccine development». *Statistics in medicine* 27 (23): 4758-78. <https://doi.org/10.1002/sim.3122>.
- Gillot, Constant, Julien Favresse, Vincent Maloteau, Jean-Michel Dogné, y Jonathan Douxfils. 2021. «Dynamics of Neutralizing Antibody Responses Following Natural SARS-CoV-2 Infection and Correlation with Commercial Serologic Tests. A Reappraisal and Indirect Comparison with Vaccinated Subjects». *Viruses* 13 (11): 2329. <https://doi.org/10.3390/v13112329>.
- Gotuzzo, Eduardo, Sergio Yactayo, y Erika Córdova. 2013. «Efficacy and Duration of Immunity after Yellow Fever Vaccination: Systematic Review on the Need for a Booster Every 10 Years». *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 89 (3): 434-44. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0264>.
- Gupta, Ravindra K., y Eric J. Topol. 2021. «COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections». *Science*, diciembre. <https://doi.org/10.1126/science.abl8487>.
- Gyawali, Bishal, Spencer Phillips Hey, y Aaron S. Kesselheim. 2019. «Assessment of the Clinical Benefit of Cancer Drugs Receiving Accelerated Approval». *JAMA Internal Medicine* 179 (7): 906-13. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0462>.
- Hall, Victoria G., Victor H. Ferreira, Terrance Ku, Matthew Ierullo, Beata Majchrzak-Kita, Cecilia Chaparro, Nazia Selzner, et al. 2021. «Randomized Trial of a Third Dose of mRNA-1273 Vaccine in Transplant Recipients». *The New England Journal of Medicine* 385 (13): 1244-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2111462>.
- Held, Jürgen, Jan Esse, Koray Tascilar, Philipp Steininger, Kilian Schober, Pascal Irrgang, Rayya Alsalamah, Matthias Tenbusch, Christof Seggewies, y Christian Bogdan. 2021. «Reactogenicity Correlates Only Weakly with Humoral Immunogenicity after COVID-19 Vaccination with BNT162b2 mRNA (Comirnaty®)». *Vaccines* 9 (10): 1063. <https://doi.org/10.3390/vaccines9101063>.

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

- Hernández-Bello, Jorge, José Javier Morales-Núñez, Andrea Carolina Machado-Sulbarán, Saúl Alberto Díaz-Pérez, Paola Carolina Torres-Hernández, Paulina Balcázar-Félix, Jesús Alberto Gutiérrez-Brito, José Alvaro Lomeli-Nieto, y José Francisco Muñoz-Valle. 2021. «Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2, Anti-Ad5 Antibodies, and Reactogenicity in Response to Ad5-NCov (CanSino Biologics) Vaccine in Individuals with and without Prior SARS-CoV-2». *Vaccines* 9 (9): 1047. <https://doi.org/10.3390/vaccines9091047>.
- Hrabovszki, Georgina. 2021. «Comirnaty and Spikevax: EMA Recommendations on Extra Doses Boosters». Text. European Medicines Agency. 4 de octubre de 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>.
- Hwang, Young Hoon, Kyoung-Ho Song, Yunsang Choi, Suryeong Go, Su-Jin Choi, Jongtak Jung, Chang Kyung Kang, et al. 2021. «Can reactogenicity predict immunogenicity after COVID-19 vaccination? » *The Korean Journal of Internal Medicine* 36 (6): 1486-91. <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.210>.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, (IQWiG). 2011. «Aussagekraft von 348 surrogatendpunkten in der onkologie. Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im 349 Gesundheitswesen (IQWiG). Validity of surrogate parameters in oncology (Rapid report) » *Rapid Report* 80. Cologne. https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf.
- Irsara, Christian, Alexander E. Egger, Wolfgang Prokop, Manfred Nairz, Lorin Loacker, Sabina Sahanic, Alex Pizzini, et al. 2021. «Clinical Validation of the Siemens Quantitative SARS-CoV-2 Spike IgG Assay (SCOVG) Reveals Improved Sensitivity and a Good Correlation with Virus Neutralization Titers». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 59 (8): 1453-62. <https://doi.org/10.1515/ccim-2021-0214>.
- Ismail, Ahmed, Farah M. Shurrah, Hadeel T. Al-Jighefee, Duaa W. Al-Sadeq, Hamda Qotba, Ibrahim Abdu Al-Shaar, Hadi M. Yassine, Laith J. Abu-Raddad, y Gheyath K. Nasrallah. 2021. «Can Commercial Automated Immunoassays Be Utilized to Predict Neutralizing Antibodies after SARS-CoV-2 Infection? A Comparative Study between Three Different Assays». *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)* 26 (7): 198-206. <https://doi.org/10.52586/4934>.
- Kamar, Nassim, Florence Abravanel, Olivier Marion, Chloé Couat, Jacques Izopet, y Arnaud Del Bello. 2021. «Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients». *New England Journal of Medicine* 385 (7): 661-62. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2108861>.
- Kawasuji, Hitoshi, Yoshitomo Morinaga, Hideki Tani, Yumiko Saga, Makito Kaneda, Yushi Murai, Akitoshi Ueno, et al. 2021. «Functional and Quantitative Evaluation of BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immunity». <https://doi.org/10.1101/2021.05.26.21257884>.
- Kesselheim, Aaron S., Jerry Avorn, y Ameet Sarpatwari. 2016. «The High Cost of Prescription Drugs in the United States: Origins and Prospects for Reform». *JAMA* 316 (8): 858-71. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.11237>.
- Kim, Chul, y Vinay Prasad. 2015. «Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals». *JAMA Internal Medicine* 175 (12): 1992-94. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.5868>.
- Kim, Yoonjoo, Ji Hyun Lee, Geon Young Ko, Ji Hyeong Ryu, Joo Hee Jang, Hyunjo Bae, Seung-Hyo Yoo, et al. 2021. «Quantitative SARS-CoV-2 Spike Antibody Response in COVID-19 Patients Using Three Fully Automated Immunoassays and a Surrogate Virus Neutralization Test». *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 11 (8): 1496. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11081496>.
- Kitagawa, Yutaro, Kazuo Imai, Masaru Matsuoka, Ai Fukada, Katsumi Kubota, Momoko Sato, Tomohito Takada, et al. 2022. «Evaluation of the Correlation between the Access SARS-CoV-2 IgM and IgG II Antibody Tests with the SARS-CoV-2 Surrogate Virus

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

Neutralization Test». *Journal of Medical Virology* 94 (1): 335-41. <https://doi.org/10.1002/jmv.27338>.

Lee, Sang Won, Ji-Yong Moon, Sun-Kyung Lee, Hyun Lee, SeolHwa Moon, Sung Jun Chung, Yoomi Yeo, et al. 2021. «Anti-SARS-CoV-2 Spike Protein RBD Antibody Levels After Receiving a Second Dose of ChAdOx1 NCov-19 (AZD1222) Vaccine in Healthcare Workers: Lack of Association With Age, Sex, Obesity, and Adverse Reactions». *Frontiers in Immunology* 12: 779212. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.779212>.

Malipiero, Giacomo, Pierlanfranco D'Agaro, Ludovica Segat, Anna Moratto, y Danilo Villalta. 2021. «Long-Term Decay of Anti-RBD IgG Titers after BNT162b2 Vaccination Is Not Mirrored by Loss of Neutralizing Bioactivity against SARS-CoV-2». *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, noviembre, S0009-8981(21)00413-7. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2021.11.023>.

Mazzini, Livia, Donata Martinuzzi, Inesa Hyseni, Linda Benincasa, Eleonora Molesti, Elisa Casa, Giulia Lapini, et al. 2021. «Comparative Analyses of SARS-CoV-2 Binding (IgG, IgM, IgA) and Neutralizing Antibodies from Human Serum Samples». *Journal of Immunological Methods* 489 (febrero): 112937. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2020.112937>.

Ministerio de Salud. 2021a. «Documento Técnico: Plan nacional actualizado de vacunación contra la COVID-19».

Ministerio de Salud 2021b. «Protocolo de aplicación de dosis de refuerzo para la vacunación contra la COVID-19». 26 de noviembre de 2021. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/2469624-protocolo-de-aplicacion-de-dosis-de-refuerzo-de-la-vacuna-contra-la-covid-19>.

Ministerio de Salud 2021c. «Nuevo protocolo de aplicación de dosis de refuerzo para la vacunación contra la COVID-19 (Intervalo de aplicación de 3 meses)». 20 de diciembre de 2021. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/2569086-nuevo-protocolo-de-aplicacion-de-dosis-de-refuerzo-para-la-vacunacion-contra-la-covid-19-intervalo-de-aplicacion-de-3-meses>.

Ministerio de Salud. 2021d. «Campaña Nacional de Vacunación contra la COVID-19». Accedido 12 de noviembre de 2021. <https://www.gob.pe/institucion/pcm/campa%C3%B1as/3451-campana-nacional-de-vacunacion-contra-la-covid-19>.

Morales-Núñez, José Javier, José Francisco Muñoz-Valle, Paola Carolina Torres-Hernández, y Jorge Hernández-Bello. 2021. «Overview of Neutralizing Antibodies and Their Potential in COVID-19». *Vaccines* 9 (12): 1376. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121376>.

Müller, Lisa, Marcel Andrée, Wiebke Moskorz, Ingo Drexler, Lara Walotka, Ramona Grothmann, Johannes Ptak, et al. 2021. «Age-Dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 Vaccination». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, abril, ciab381. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab381>.

Munro, Alasdair P. S., Leila Janani, Victoria Cornelius, Parvinder K. Aley, Gavin Babbage, David Baxter, Marcin Bula, et al. 2021. «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* 398 (10318): 2258-76. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3).

Naci, Huseyin, Katelyn R. Smalley, y Aaron S. Kesselheim. 2017. «Characteristics of Preapproval and Postapproval Studies for Drugs Granted Accelerated Approval by the US Food and Drug Administration». *JAMA* 318 (7): 626-36. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.9415>.

Naciones Unidas. 2020. «Tener anticuerpos no significa ser inmune al coronavirus». Noticias ONU. 17 de abril de 2020. <https://news.un.org/es/story/2020/04/1473022>.

Nam, Minjeong, Jong Do Seo, Hee-Won Moon, Hanah Kim, Mina Hur, y Yeo-Min Yun. 2021. «Evaluation of Humoral Immune Response after SARS-CoV-2 Vaccination Using Two

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

Binding Antibody Assays and a Neutralizing Antibody Assay». *Microbiology Spectrum*, noviembre, e0120221. <https://doi.org/10.1128/Spectrum.01202-21>.

Pang, Natalie Yan-Lin, Alexander Shao-Rong Pang, Vincent T. Chow, y De-Yun Wang. 2021. «Understanding neutralising antibodies against SARS-CoV-2 and their implications in clinical practice». *Military Medical Research* 8 (1): 47. <https://doi.org/10.1186/s40779-021-00342-3>.

Raffio, Valentina. 2021. «La farmacéutica alemana Curevac renuncia a su vacuna contra el covid». *elperiodico*. 12 de octubre de 2021. <https://www.elperiodico.com/es/sociedad/20211012/curevac-vacuna-covid-12229315>.

Redacción Médica. s. f. «Europa pide ahora adelantar tres meses la vacuna covid de refuerzo». Redacción Médica. Accedido 20 de diciembre de 2021. <https://www.redaccionmedica.com/secciones/industria/europa-pide-ahora-adelantar-tres-meses-la-vacuna-covid-de-refuerzo-2388>.

Rockstroh, Alexandra, Johannes Wolf, Jasmin Fertey, Sven Kalbitz, Stefanie Schroth, Christoph Lübbert, Sebastian Ulbert, y Stephan Borte. 2021. «Correlation of Humoral Immune Responses to Different SARS-CoV-2 Antigens with Virus Neutralizing Antibodies and Symptomatic Severity in a German COVID-19 Cohort». *Emerging Microbes & Infections* 10 (1): 774-81. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1913973>.

Roth, Nicole, Jacob Schön, Donata Hoffmann, Moritz Thran, Andreas Thess, Stefan O. Mueller, Benjamin Petsch, y Susanne Rauch. 2021. «CV2CoV, an Enhanced MRNA-Based SARS-CoV-2 Vaccine Candidate, Supports Higher Protein Expression and Improved Immunogenicity in Rats». <https://doi.org/10.1101/2021.05.13.443734>.

Schuster Bruce, Catherine, Petra Brhlikova, Joseph Heath, y Patricia McGettigan. 2019. «The Use of Validated and Nonvalidated Surrogate Endpoints in Two European Medicines Agency Expedited Approval Pathways: A Cross-Sectional Study of Products Authorised 2011-2018». *PLoS Medicine* 16 (9): e1002873. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002873>.

Takeuchi, Masaaki, Yukie Higa, Akina Esaki, Yosuke Nabeshima, y Akemi Nakazono. 2021. «Does Reactogenicity after a Second Injection of the BNT162b2 Vaccine Predict Spike IgG Antibody Levels in Healthy Japanese Subjects? » *PloS One* 16 (9): e0257668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257668>.

Tartof, Sara Y., Jeff M. Slezak, Heidi Fischer, Vennis Hong, Bradley K. Ackerson, Omesh N. Ranasinghe, Timothy B. Frankland, et al. 2021. «Effectiveness of MRNA BNT162b2 COVID-19 Vaccine up to 6 Months in a Large Integrated Health System in the USA: A Retrospective Cohort Study». *The Lancet* 398 (10309): 1407-16. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02183-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02183-8).

Taylor, Sean C., Beth Hurst, Carmen L. Charlton, Ashley Bailey, Jamil N. Kanji, Mary K. McCarthy, Thomas E. Morrison, et al. 2021. «A New SARS-CoV-2 Dual-Purpose Serology Test: Highly Accurate Infection Tracing and Neutralizing Antibody Response Detection». *Journal of Clinical Microbiology* 59 (4): e02438-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02438-20>.

Tiwari, Aseem K., Gita Negi, Ram Mohan Jaiswal, Geet Aggarwal, Neeti Yadav, Virendra Kumar, y Krishnan Kulathu. 2021. «Correlation of Sample-to-Cut-off Ratio of Anti-SARS-CoV-2 IgG Antibody Chemiluminescent Assay with Neutralization Activity: A Prospective Multi-Centric Study in India». *ISBT Science Series*, junio. <https://doi.org/10.1111/voxs.12644>.

US Food & Drug Administration. 2021a. «Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19». U.S. Food and Drug Administration. FDA. 13 de agosto de 2021. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/emergency-use-authorization-vaccines-prevent-covid-19>.

US Food & Drug Administration. 2021b. «Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure». FDA, septiembre. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>.



EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

- US Food & Drug Administration. 2021c. «La FDA autoriza una dosis de refuerzo de la vacuna contra el COVID-19 de Pfizer-BioNTech para determinadas poblaciones». FDA. FDA. 22 de septiembre de 2021. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-autoriza-una-dosis-de-refuerzo-de-la-vacuna-contra-el-covid-19-de-pfizer-biontech-para>.
- US Food & Drug Administration. 2021d. «Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee September 17, 2021 Meeting Announcement - 09/17/2021 - 09/17/2021». FDA. 30 de septiembre de 2021. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-september-17-2021-meeting-announcement>.
- Van Regenmortel, Marc H. V. 2018. «Development of a Preventive HIV Vaccine Requires Solving Inverse Problems Which Is Unattainable by Rational Vaccine Design». *Frontiers in Immunology* 8: 2009. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.02009>.
- World Health Organization. 2021. «The Sinopharm COVID-19 Vaccine: What You Need to Know». 2021. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-sinopharm-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.
- Yamamoto, Shohei, Ami Fukunaga, Akihito Tanaka, Junko S. Takeuchi, Yosuke Inoue, Moto Kimura, Kenji Maeda, et al. 2021. «Association between Reactogenicity and SARS-CoV-2 Antibodies after the Second Dose of the BNT162b2 COVID-19 Vaccine». <https://doi.org/10.1101/2021.07.19.21260744>.
- Yuan, Meng, Hejun Liu, Nicholas C. Wu, y Ian A. Wilson. 2021. «Recognition of the SARS-CoV-2 receptor binding domain by neutralizing antibodies». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 538 (enero): 192-203. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.10.012>.
- Zhao, Yu-Liang, Bi-Hua Han, Xin-Jiang Zhang, Lu-Lu Pan, Hai-Song Zhou, Zhao Gao, Zhi-Yong Hao, et al. 2019. «Immune persistence 17 to 20 years after primary vaccination with recombination hepatitis B vaccine (CHO) and the effect of booster dose vaccination». *BMC Infectious Diseases* 19 (1): 482. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4134-9>.

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

VII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1: Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed.

Base de datos	Fecha de búsqueda: 20 de diciembre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(Pneumovirus Infections[Mesh] OR Respiratory Tract Infections[Mesh] OR Syncytial[tiab] OR Parainfluenza[tiab] OR Influenza[tiab] OR Flu[tiab] OR Pneumoni*[tiab] OR Betacoronavirus[Mesh] OR SARS-CoV*[tiab] OR SARSCoV*[tiab] OR Coronavir*[tiab] OR RSV[tiab] OR HPIV[tiab] OR HMPV[tiab] OR HRV[tiab] OR HBoV[tiab] OR HCoV[tiab] OR HRSV[tiab] OR MERS-CoV[tiab]) AND (Vaccines[Mesh] OR Vaccination[Mesh] OR Vaccin*[tiab]) AND (Regression[tiab] OR Correlation*[tiab] OR Prediction*[tiab] OR Association*[tiab] OR Relationship[tiab]) AND (Antibodies[Mesh] OR Antibod*[tiab]) AND (Biomarkers[Mesh] OR Biomarker*[tiab] OR Biologic Marker*[tiab] OR Endpoint*[tiab] OR End Point*[tiab] OR Surroga*[tiab] OR Mortality[tiab] OR Severity[tiab])	389

Tabla 2: Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library.

Base de datos	Fecha de búsqueda: 1 de octubre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Pneumovirus Infections] explode all trees	268
	#2	MeSH descriptor: [Respiratory Tract Infections] explode all trees	16303
	#3	Syncytial:ti,ab,kw	1051
	#4	Parainfluenza:ti,ab,kw	157
	#5	Influenza:ti,ab,kw	7938
	#6	Flu:ti,ab,kw	3130
	#7	Pneumoni*:ti,ab,kw	20172
	#8	MeSH descriptor: [Betacoronavirus] explode all trees	490
	#9	SARS-CoV*:ti,ab,kw	364
	#10	SARSCoV*:ti,ab,kw	2964
	#11	Coronavir*:ti,ab,kw	4439
	#12	RSV:ti,ab,kw	923
	#13	HPIV:ti,ab,kw	12
	#14	HMPV:ti,ab,kw	23
	#15	HRV:ti,ab,kw	2554
	#16	HBoV:ti,ab,kw	4
	#17	HCoV:ti,ab,kw	14
	#18	HRSV:ti,ab,kw	4
	#19	MERS-CoV:ti,ab,kw	2
	#20	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	44859
	#21	MeSH descriptor: [Vaccines] explode all trees	13466
	#22	MeSH descriptor: [Vaccination] explode all trees	2680
	#23	Vaccin*:ti,ab,kw	27328
	#24	#21 OR #22 OR #23	27362
	#25	Regression:ti,ab,kw	66409

EVALUACIÓN DE LOS ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES COMO SUBROGADOS DE MORTALIDAD Y SEVERIDAD, EN POBLACIÓN QUE RECIBIÓ EL ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETA PARA COVID-19

#26	Correlation*:ti,ab,kw	51012
#27	Prediction*:ti,ab,kw	14959
#28	Association*:ti,ab,kw	84031
#29	Relationship:ti,ab,kw	80219
#30	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	245090
#31	MeSH descriptor: [Antibodies] explode all trees	26558
#32	Antibod*:ti,ab,kw	45974
#33	#31 OR #32	54379
#34	MeSH descriptor: [Biomarkers] explode all trees	21457
#35	Biomarker*:ti,ab,kw	43037
#36	(Biologic NEAR/1 Marker*):ti,ab,kw	85
#37	Endpoint*:ti,ab,kw	98246
#38	(End NEAR/1 Point*):ti,ab,kw	58538
#39	Surroga*:ti,ab,kw	5760
#40	Mortality:ti,ab,kw	98921
#41	Severity:ti,ab,kw	107563
#42	#34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	340887
#43	#20 AND #24 AND #30 AND #33 AND #42	116

Tabla 3: Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS.

Base de datos	Fecha de búsqueda: 27 de agosto de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(MH Pneumovirus Infections OR MH Respiratory Tract Infections OR Syncytial OR Sincial OR Parainfluenza OR Influenza OR Flu OR Gripe OR Neumonia OR Pneumoni\$ OR MH Betacoronavirus OR SARS-CoV\$ OR SARSCoV\$ OR Coronavir\$ OR RSV OR HPIV OR HMPV OR HRV OR HBoV OR HCoV OR HRSV OR MERS-CoV) AND (MH Vaccines OR MH Vaccination OR Vaccin\$ OR Vacuna\$) AND (Regression OR Regresao OR Regresion OR Correlation\$ OR Correlacao OR Correlacion OR Prediction\$ OR Preciccion OR Predição OR Association\$ OR Associação OR Asociacion OR Relationship OR Relación OR Relacao) AND (MH Antibodies OR Antibod\$ OR Anticuerpo\$ OR Anticorpo\$) AND (MH Biomarkers OR Biomarker\$ OR Biomarcador\$ OR Endpoint\$ OR ((End OR Final) AND (Point\$ OR Punto OR Ponto)) OR Surroga\$ OR Mortali\$ OR Severi\$) [Words]	8