



SUBSECRETARIA DE SALUD PÚBLICA
DIVISIÓN JURÍDICA



DEJA SIN EFECTO RESOLUCIÓN EXENTA N°399 DE 2022 Y APRUEBA DOCUMENTO “CUARTA DOSIS DE VACUNA CONTRA SARS-COV-2 POBLACIÓN GENERAL DESDE LOS 18 AÑOS, ACTUALIZACIÓN 06 DE JUNIO 2022”.

EXENTA N° 837

SANTIAGO, 20 JUN 2022

VISTO: Lo dispuesto en los numerales 11 y 12 del artículo 4° del DFL N° 1, de 2005, del Ministerio de Salud, que fija el texto refundido, coordinado y sistematizado del DL N° 2.763, de 1979, y de las leyes N° 18.933 y N° 18.469; en el D.F.L N°725 de 1967, Código Sanitario; en el decreto supremo N°136, de 2004, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento Orgánico del mismo Ministerio; en el decreto N°4, de 5 de febrero de 2020, del Ministerio de Salud, que decreta Alerta Sanitaria por el periodo que se señala y otorga facultades extraordinarias que indica por Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) por brote de nuevo coronavirus (2019- NCOV); en la resolución exenta N°399 de 2022, de la Subsecretaría de Salud Pública; en la resolución N° 7, de 2019, de la Contraloría General de la República; y

CONSIDERANDO

1° Que, al Ministerio de Salud y a los organismos que dependen de él les compete ejercer la función que corresponde al Estado de garantizar el libre e igualitario acceso a las acciones de promoción, protección y recuperación de la salud y de rehabilitación de la persona enferma, así como coordinar, controlar y, cuando corresponda, ejecutar tales acciones.

2° Que, asimismo, a esta Secretaría de Estado le corresponde formular, fijar y controlar las políticas de salud, en consecuencia, entre sus funciones está la de efectuar la vigilancia en salud pública y evaluar la situación de salud de la población. En el ejercicio de esta función, deberá mantener un adecuado sistema de vigilancia epidemiológica y control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, investigar los brotes de enfermedades y coordinar la aplicación de medidas de control.

3° Que, a su vez, la Subsecretaría de Salud Pública tiene a su cargo las materias relativas a la promoción de salud,

vigilancia, prevención y control de enfermedades que afectan a poblaciones o grupos de personas.

4° Que, a raíz del brote mundial del virus denominado Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) que produce la enfermedad del Coronavirus 2019 o Covid-19, con fecha 5 de febrero de 2020, este Ministerio dictó el decreto N° 4 que declara Alerta Sanitaria por el período que se señala y otorga facultades extraordinarias que indica por Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional (ESPII) por brote del nuevo coronavirus (2019-NCOV).

5° Que, uno de los mayores problemas de la pandemia de SARS-CoV-2 es que, al ser un virus nuevo, la población mundial no posee inmunidad previa para prevenir la enfermedad causada por este microorganismo. Se suma a ello, la ausencia de un tratamiento antiviral efectivo capaz de contrarrestar la respuesta inflamatoria inducida por el virus y el daño severo agudo que produce en el pulmón.

6° Que, a la fecha, existen 7 vacunas en Chile que cuentan con aprobación de autorización de emergencia por parte del Instituto de Salud Pública de Chile.

7° Que, la vacuna es fundamental para controlar el avance y propagación del virus, pues su respuesta inmunitaria permite prevenir el contagio o, en su defecto, atenuar los síntomas graves en caso de contagio, lo que produce un beneficio individual en la salud de la persona que es inoculada, y de la sociedad toda que se ve beneficiada por el llamado “efecto rebaño” de la vacuna.

8° Que, en Chile la campaña de vacunación contra SARS-CoV-2 comenzó el 24 de diciembre de 2020.

9° Que, se ha observado que, con el tiempo, disminuye la protección clínica del esquema primario de vacunación contra SARS-CoV-2 por debajo de una tasa considerada protectora. Por lo anterior, existe la necesidad de administrar una dosis de refuerzo para mejorar la efectividad de la vacuna y es posible que se necesiten dosis adicionales como parte de un esquema de vacunación primario extendido para poblaciones objetivo en las que la tasa de respuesta inmune después de la serie primaria estándar se considere insuficiente, como ha sucedido en las personas inmunosuprimidas.

10° Que, de acuerdo con la información relativa al incremento en la protección contra la variante Ómicron luego de administración de una dosis de refuerzo y la necesidad de mantener el

funcionamiento adecuado del sistema sanitario se implementará la estrategia para la población general mayor de 18 años.

11° Que, sin perjuicio de lo anterior, debe siempre tenerse presente que la Constitución Política de nuestro país, asegura a todas las personas en el inciso primero del artículo 19 N°1 “El derecho a la vida y a la integridad física y psíquica de la persona”. Luego en el inciso primero del numeral 9 del mismo artículo, se establece que la Constitución asegura a todas las personas “El derecho a la protección de la salud”, agregando en el inciso segundo y tercer que “El estado protege el libre e igualitario acceso a las acciones de promoción, protección y recuperación de la salud y de rehabilitación del individuo” y “Le corresponderá, asimismo, la coordinación y control de las acciones relacionadas con la salud”.

12° Que, asimismo, el artículo 1° de nuestra Constitución, que dispone en su inciso tercero el principio de servicialidad: “El Estado está al servicio de la persona humana y su finalidad es promover el bien común, para lo cual debe contribuir a crear las condiciones sociales que permitan a todos y cada uno de los integrantes de la comunidad nacional su mayor realización espiritual y material posible, con pleno respeto a los derechos y garantías que esta Constitución establece.” Añade al respecto el inciso primero del artículo 3° del texto refundido de la ley 18.575: “La administración del Estado está al servicio de la persona humana; su finalidad es promover el bien común atendiendo las necesidades públicas en forma continua y permanente y fomentando el desarrollo del país a través del ejercicio de las atribuciones que le confiere la Constitución y la ley, y de la aprobación, ejecución y control de políticas, planes, programas y acciones de alcance nacional, regional y comunal.”

13° Que, debido al imperativo que encuentra este Ministerio, y los organismos que de él dependen, de garantizar el libre e igualitario acceso a las acciones de salud, como lo señalan los artículos transcritos de la Constitución y del Decreto con Fuerza de Ley N°1, de 2005, del Ministerio de Salud, es que deben arbitrarse todas las medidas para la más pronta y eficiente administración posible de la vacuna contra el COVID-19 en toda la población autorizada.

14° Que, en virtud de los antecedentes anteriormente descritos, mediante la resolución exenta N°399, de fecha 10 de marzo de 2022 se aprobó el documento “Cuarta dosis de vacuna contra SARS-COV-2 población general desde los 18 años”, el cual consagra que tras completar un intervalo de 6 meses desde la 3° dosis, a partir del 7 de febrero de 2022 se inició la administración de la 4° dosis.

15° Que, se ha actualizado la estrategia de vacunación 4° dosis en la población general desde los 18 años, modificándose el intervalo entre la tercera y cuarta dosis, estableciéndose un intervalo mínimo de 20 semanas.

16° Que, en virtud de lo anterior se debe dejar sin efecto la resolución exenta N°399 de 2022 de la Subsecretaría de Salud Pública y aprobar el documento actualizado.

17° Que, en atención a lo anterior y las facultades que concede la ley, dicto la siguiente:

RESOLUCIÓN:

1° APRUÉBASE el documento denominado “Cuarta dosis de vacuna contra SARS-COV-2 población general desde los 18 años”, actualizado al 6 de junio de 2022, documento que consta de catorce (14) páginas, todas ellas visadas por la Jefatura de la División de Prevención y Control de Enfermedades, cuyo texto se adjunta y forma parte de la presente resolución.

2° DÉJASE SIN EFECTO la resolución exenta N°399 de 10 de marzo de 2022, de la Subsecretaría de Salud Pública.

3° PUBLÍQUESE, por el Departamento de Inmunizaciones de la Subsecretaría de Salud Pública, el texto íntegro del documento “Cuarta dosis de vacuna contra SARS-COV-2 población general desde los 18 años”, y el de la presente resolución en el sitio www.minsal.cl, a contar de la total tramitación de esta última.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE


DR. CRISTÓBAL CUADRADO NAHUM
SUBSECRETARIO DE SALUD PÚBLICA

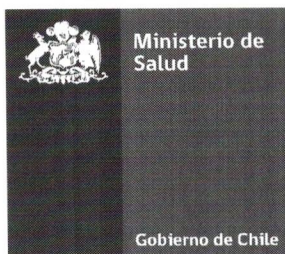
DISTRIBUCION

- Gabinete Subsecretaría de Salud Pública
- División de Prevención y Control de Enfermedades
- División Jurídica
- Oficina de Partes

CUARTA DOSIS DE VACUNA CONTRA SARS-COV-2 **POBLACIÓN GENERAL DESDE LOS 18 AÑOS**

Subsecretaría de Salud Pública
División de Prevención y Control de Enfermedades
Departamento de Inmunizaciones

Actualización 06 de junio 2022



I. EPIDEMIOLOGÍA: VARIANTE ÓMICRON

El linaje B.1.1.529 se notificó por primera vez a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 24 de noviembre de 2021 desde Sudáfrica y la primera infección confirmada conocida por esta variante fue de una muestra recolectada el 9 de noviembre de 2021. Con la evidencia preliminar conocida fue clasificada por la OMS para mantenerse bajo monitoreo (VUM) y el día 26 de noviembre de 2021, es recategorizada como una variante de preocupación (VOC), asignándole la letra del alfabeto griego "Ómicron". En Chile, se reporta el primer ingreso de esta variante a través del Aeropuerto AMB el día 25 de noviembre de 2021, siendo secuenciada por el Instituto de Salud Pública (ISP) a través de la vigilancia de viajeros el día 03 de diciembre de 2021

Entre el 22 de diciembre de 2020 y el 24 de enero de 2022, a través del programa de Vigilancia Genómica, en Chile se han analizado 64.752 muestras de casos confirmados de SARS-CoV-2, de los cuales 18.198 (28,1%) fueron secuenciadas y 46.554 (71,9%) genotipificadas mediante RT-PCR para detección de mutaciones asociadas a variantes (MAV).

Los principales hallazgos en las últimas 10 semanas epidemiológicas (SE 46 de 2021 a la 03 de 2022), fueron¹:

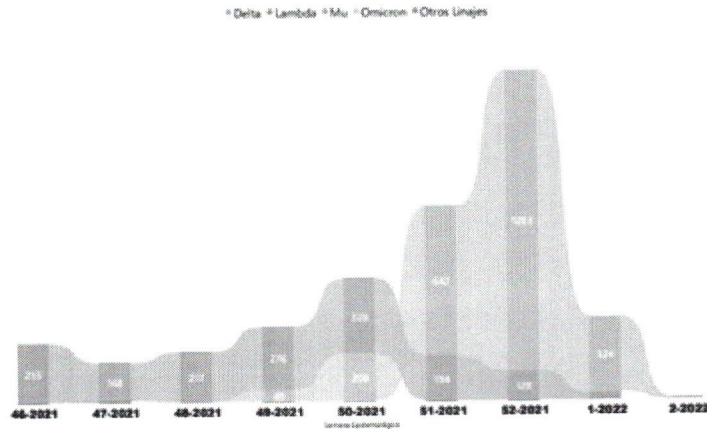
- Se analizaron 21.251 muestras de casos de SARS-CoV-2, siendo Delta la más frecuente con un 58,8% (n=12.497), seguido de Ómicron (n=7.019, 33,0%). Del total, 4.127 (19,4%) fueron secuenciadas y 17.124 (80,6%) genotipificadas; 2.635 (12,4%) muestras correspondieron a viajeros y casos relacionados a viajeros y 18.616 (87,6%) a casos de origen comunitario.
- Se observa una disminución en la identificación de la variante Delta desde la SE 49, siendo superada desde la SE 52 por Ómicron. Las variantes Gamma y Lambda no han sido detectadas desde la SE 48 y 51 respectivamente. Se observa un aumento del ingreso de casos en viajeros desde la SE 50 2021.
- En la SE 01 2022 (02 al 08 de enero), la VOC Ómicron se identificó en un 67,2% (n=1.719) superando a Delta que se identificó en un 23,9% (n=610) de un total de 2.557 muestras analizadas durante la semana.
- En la SE 02 2022 (09 al 15 de enero), se analizaron 2.106 casos. Ómicron alcanzó un 78,4% (n=1.652), Delta el 8,9% (n=188) y Alfa el 0,7% (n=14).
- En la SE 03 (16 al 22 de enero de 2022), Ómicron alcanza el 71,8% (n=928), Delta el 3,0% (n=39), Alfa el 0,4% (n=5) de un total de 1.292 muestras analizadas.

1 Departamento Epidemiología-Ministerio de Salud. Informe epidemiológico N°23 Vigilancia genómica de SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile [Internet]. 24 de enero de 2022. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/Informe_Variantes-N-23-2022.pdf

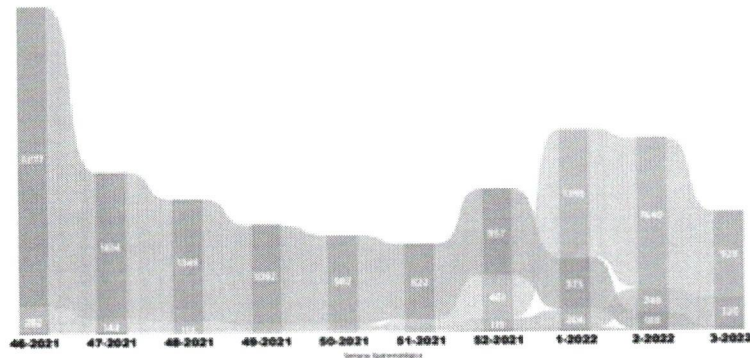


GRÁFICO N°1: VARIANTES PRINCIPALES DE CASOS DE SARS-COV-2, MUESTRAS TOMADAS SE 46 DE 2021 A LA 03 DE 2022. A. SECUENCIADOS. B. GENOTIPIFICADOS.

A:



B:



Al 17 de enero de 2022, en el Informe Epidemiológico N° 169 de Enfermedad por SARS-CoV-2 del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL)², se reporta que la tasa de hospitalización por COVID-19 notificados es mayor en hombres que en mujeres, 946,9 y 734,4 por 100.000 habitantes, respectivamente, siendo la tasa país de 893,3.

Según grupos de edad, la tasa acumulada de hospitalización por COVID-19 confirmados y notificados es mayor en adultos, alcanzando el valor máximo en las personas de 80 años y más con 3.149,2 casos/100.000 y el mínimo en el grupo de 5 a 17 años con 75,3/100.000, siendo la tasa país de 839,3.

Destacando que, durante el mes de enero de 2022, el uso de camas de hospital de complejidad baja y media asociado al diagnóstico de COVID-19 ha aumentado 3 y 2,5, respectivamente, entre lo registrado el primer y último día del mes.

2 Departamento de Epidemiología- Ministerio de Salud de Chile. Informe epidemiológico n°169 enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) enero de 2022 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/Informe-Epidemiológico-169.pdf>



[Handwritten signature]

II. COBERTURAS DE VACUNACIÓN EN MAYORES DE 18 AÑOS

Para el cálculo de cobertura la población objetivo se ha organizado por grupos etarios y la dosis administrada, ya sea 1° o dosis única, 2° dosis y dosis de refuerzo. De acuerdo con la proyección INE para el año 2022, se produce un ajuste de la población mayor de 18 años, la que en 2021 era 15.200.840 y para el año 2022 corresponde a 15.355.963 personas.

En el desarrollo del Plan de vacunación contra SARS-CoV-2 la vacunación de la población general, mayor o igual de 18 años, se inició el miércoles 3 de febrero del 2021, con los adultos mayores de 90 años, la semana del 8 al 12 se vacunó a las personas mayores entre 71 y 84 años, cada semana se fueron incorporando nuevas cohortes. La calendarización se realizó con el objetivo de disminuir el riesgo de contagio por aglomeración en los vacunatorios de los centros de salud. En la semana del 21 de junio se completó el proceso de vacunación de la población general con la administración de la primera dosis de las personas de 18 años. La 2° dosis del esquema se administró al cumplirse 28 días desde la 1° dosis.

El lunes 11 de agosto 2021 comenzó la administración de la dosis de refuerzo (3° dosis) con la población de 86 años y más, y en las siguientes semanas el calendario reflejó la incorporación de nuevas cohortes, así el viernes 22 de octubre correspondió la vacunación de refuerzo de las personas de 18 años. El intervalo necesario para la administración de la dosis de refuerzo fue definido en 16 semanas.

TABLA N°1: COBERTURA DE VACUNACIÓN EN POBLACIÓN MAYOR DE 18 AÑOS.

| POBLACIÓN MAYOR 18 AÑOS | | | | | | |
|-------------------------|-------------|-----------|------------|-------------|---------|--------|
| POBLACIÓN | 15.355.963* | PFIZER | SINOVAC | ASTRAZENECA | CANSINO | OTROS |
| 1° DOSIS | 14.370.229 | 3.045.043 | 10.338.252 | 411.043 | 574.946 | 945 |
| % AVANCE | 93,58% | 19,8% | 67,3% | 2,7% | 3,7% | 0,0% |
| 2° DOSIS | 14.117.949 | 3.218.784 | 10.183.118 | 140.020 | 574.946 | 1.081 |
| % COBERTURA | 91,94% | 21,0% | 66,3% | 0,9% | 3,7% | 0,0% |
| DOSIS REFUERZO | 12.009.895 | 9.068.517 | 262.073 | 2.643.587 | 0 | 35.718 |
| % COBERTURA | 78,21% | 59,1% | 1,7% | 17,2% | 0,0% | 0,2% |

Fuente: elaboración propia según Informe Vacunación SARS-CoV-2: 2020-2022 (Preliminar) del 27 de enero 2022. Departamento de Inmunizaciones.

*Población según proyección INE para el año 2022.



III. IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA SARS-COV-2 EN DIFERENTES PERÍODOS

Para el análisis se utilizó información proporcionada por el Departamento de Epidemiología, del MINSAL, datos provisorios y en proceso de validación relativos a ingreso a cama diaria, hospitalizaciones UGCC y defunciones relacionadas a código CIE-10 U071. La población utilizada es la estimada para el año 2020 en base a proyecciones INE según el Censo de 2017.

Se definen tres períodos siendo el primero entre el inicio de la epidemia de COVID-19 hasta antes del comienzo de la vacunación (hasta 23 diciembre 2021), el segundo durante la administración del esquema primario (24 de diciembre 2021 al 10 de agosto de 2021), y el tercero desde el inicio de la vacunación de refuerzo hasta el 4 de diciembre 2021. Según período de vacunación, la hospitalización y mortalidad por COVID-19 por grupo etario muestran una caída posterior al primer refuerzo, momento en que la cobertura del esquema primario (dos dosis de vacuna COVID-19, mayoritariamente) alcanzaba 82,7% entre los adultos.

TABLA N°2: TASA DE HOSPITALIZACIÓN Y DE MORTALIDAD POR COVID-19 POR 100.000 HABITANTES SEGÚN GRUPO DE EDAD Y PERÍODO DE VACUNACIÓN.

| Grupo etario | Inicio epidemia SARS-CoV-2 hasta antes vacunación COVID-19, 24/12/20 | | Vacunación COVID-19 de primeras y segundas dosis 24/12/2020 al 10/08/2021 | | Inicio vacunación COVID-19 con dosis de refuerzo 11/08/21 al 4/12/21 | |
|---------------|--|-----------------|---|-----------------|--|-----------------|
| | Tasa hospitalización | Tasa mortalidad | Tasa hospitalización | Tasa mortalidad | Tasa hospitalización | Tasa mortalidad |
| < 5 años | 55,19 | 1,34 | 34,11 | 0,84 | 9,24 | 0,17 |
| 5 a 17 años | 20,42 | 0,70 | 26,97 | 0,91 | 4,44 | 0,06 |
| 18 a 49 años | 165,89 | 9,57 | 324,86 | 17,24 | 27,19 | 1,46 |
| 50 a 59 años | 497,57 | 69,45 | 722,98 | 101,48 | 66,04 | 8,19 |
| 60 a 69 años | 749,83 | 192,02 | 862,14 | 221,17 | 91,24 | 21,18 |
| 70 a 79 años | 1.071,83 | 466,42 | 1.125,28 | 524,28 | 142,00 | 62,48 |
| 80 años y más | 1.316,85 | 1.062,85 | 1.379,21 | 1.208,59 | 206,28 | 150,87 |
| Total | 307,86 | 84,79 | 425,72 | 102,11 | 43,84 | 11,12 |

Fuente: elaboración propia con información proporcionada por el Departamento de Epidemiología, MINSAL.

Nota: Datos provisorios en proceso de validación. Considera base de ingreso cama diaria hospitalizaciones UGCC y defunciones CIE-10 U071 DEIS. Población estimada año 2020 en base a proyecciones INE Censo 2017.



IV. DOSIS DE REFUERZO

a. Efectividad de la dosis de refuerzo

- Internacional:

En un estudio realizado por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, cuando la variante predominante fue delta, se administró una tercera dosis ≥ 5 meses después de la segunda dosis de vacuna ARNm. Entre los adultos con y sin condiciones de inmunocompromiso que eran elegibles para recibir una tercera dosis de la vacuna de ARNm de COVID-19, se encontró que la tercera dosis aumentó la protección respecto al esquema primario de dos dosis para la prevención de la hospitalización por COVID-19, con una efectividad de un 97% (95% IC, 95-99) en inmunocompetentes y un 88% (95% IC, 81-93) en inmunocomprometidos³.

En Reino Unido, se analizó la efectividad relativa de una dosis de refuerzo de la vacuna ARNm de Pfizer-BioNTech, en comparación con el esquema primario de dos dosis, así como en individuos no vacunados desde el 13 de septiembre de 2021 hasta el 5 de diciembre de 2021, cuando la variante Delta era dominante en circulación. La efectividad relativa contra la enfermedad sintomática de 14 a 34 días después de un refuerzo de vacuna ARNm de Pfizer-BioNTech fue de 82,8% (95% IC; 81,8-83,7) y de Moderna fue de 90,9% (95% IC; 84,5-94,7), después de un esquema primario de la vacuna de Pfizer-BioNTech⁴. Respecto a la efectividad de la dosis de refuerzo contra hospitalización, en población de 80 años y más de 14 a 34 días posterior a la dosis, fue de 98,6% (95% IC; 98-99) cuando se utilizó la vacuna ARNm de Pfizer-BioNTech como esquema primario.

- Chile:

En el estudio realizado por Jara, et al⁵, se utilizó una cohorte prospectiva de 11,2 millones de personas de 16 años o más para evaluar la eficacia del refuerzo con vacunas CoronaVac, AZD1222 o BNT162b2 en personas que completaron esquema primario con CoronaVac en comparación con personas no vacunadas. De acuerdo con el análisis, la efectividad ajustada para un refuerzo homólogo con CoronaVac fue 78,8% (95% IC; 76,8-80,6) para enfermedad sintomática por COVID-19, 86,3% (95% IC; 83,7-88,5) para hospitalización, 92,2% (95% IC; 88,7-94,6) para ingreso en UCI, y 86,7% (95% IC; 80,5-91,0) por muerte.

b. Elección de la vacuna de refuerzo

En marzo del 2021, debido a la aparición del Síndrome de Trombosis con Trombocitopenia (STT) como efecto adverso raro pero grave asociado a la vacuna contra SARS-CoV-2 de AstraZeneca, varios países detuvieron parcial o completamente su uso, lo que originó que aquellas personas que ya habían recibido una dosis de la vacuna debieron recibir como segunda dosis una vacuna distinta, específicamente de ARNm, completando así un esquema heterólogo⁶.

3 Center for Disease Control and Prevention. Effectiveness of a Third Dose of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalization Among Immunocompetent and Immunocompromised Adults – United States, August–December 2021 [Internet]. 28 enero 2022. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104a2.htm>

4 Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, et al. Effectiveness of COVID-19 booster vaccines against covid-19 related symptoms, hospitalization and death in England. Nature Medicine Preview [Internet] 17 enero 2022. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-07699-1>

5 Jara, Alejandro, Undurraga, Eduardo A., Zubizarreta, José R., Gonzalez, Cecilia, Pizarro, Alejandra, Acevedo, Johanna, Leo, Katherine, Riquelme, Fabián, Bralic, Tomas, Vergara, Veronica, Mosso, Marcelo, Leon, Francisco, Parot, Ignacio, Leighton, Paulina, Suarez, Pamela, Rios, Juan Carlos, Garcia-Escobar, Heriberto and Araos, Rafael, Effectiveness of Homologous and Heterologous Booster Shots for an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine: A Case-Serie Observational Study [Internet] 17 enero 2021. Disponible en: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=4005130

6 Nature. Mix-and-match COVID vaccines ace the effectiveness test [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-02853-4>



[Handwritten signature]

Los estudios de esquemas de vacunación heterólogos, muestran que, al administrar una vacuna de ARNm posterior a la vacuna ChAdOx1-S de AstraZeneca, los niveles de anticuerpos fueron más altos y hubo una mayor respuesta inmune mediada por células T en comparación con el esquema homólogo de AstraZeneca⁷.

Respecto a las dosis de refuerzo del esquema con vacuna de virus inactivado, en Turquía se realizó un estudio en que midió los niveles de anticuerpos posterior a una dosis de refuerzo con vacuna contra SARS-CoV-2 del laboratorio Pfizer-BioNTech administrada 6 meses después de un esquema primario con vacuna CoronaVac del laboratorio Sinovac. Se observó un mayor aumento de IgG anti-spike (proteína clave del SARS-CoV-2) con la vacuna de Pfizer-BioNTech en comparación con el refuerzo con CoronaVac. En relación con los efectos adversos, más participantes del grupo BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) informaron dolor e hinchazón en el lugar de la inyección, así como fatiga y dolor muscular que los que recibieron CoronaVac como tercera dosis⁸.

En la siguiente tabla se muestran las combinaciones de esquemas heterólogos más utilizadas:

TABLA N°3: PLATAFORMAS DE VACUNAS UTILIZADAS EN ESQUEMAS HETERÓLOGOS A NIVEL MUNDIAL.

| PLATAFORMA DEL ESQUEMA PRIMARIO | PLATAFORMA DE LA DOSIS DE REFUERZO | ORGANIZACIONES/PAÍSES |
|---|---|--|
| Vacuna de vector viral no replicante (Adenovirus) | Vacuna de ARNm | FDA/Estados Unidos ⁹ Health Canada/Canadá ¹⁰ Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA)/ Reino Unido ¹¹ |
| Vacuna de ARNm | Vacuna de ARNm o de vector viral no replicante (Adenovirus) | FDA/Estados Unidos ⁸ |
| Vacuna virus inactivado | Vacuna de ARNm | Turquía ¹² |
| Vacuna virus inactivado | Vacuna de vector viral no replicante (Adenovirus) | Tailandia ¹³ |

7 World Health Organization. Interim statement on heterologous priming for COVID-19 vaccines [Internet]. 2021 [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-heterologous-priming-for-covid-19-vaccines>

8 Ka Pun C, Cheng S, Chen C, Yiu K, et. al. A RCT of a third dose CoronaVac or BNT162b2 vaccine in adults with two doses of CoronaVac. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine [Internet]. 10 enero 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.1164/rccm.202111-2655LE>

9 Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Takes Additional Actions on the Use of a Booster Dose for COVID-19 Vaccines [Internet]. 20 octubre 2021; Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-additional-actions-use-booster-dose-covid-19-vaccines>

10 Public Health Agency of Canada. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI): Interim guidance on booster COVID-19 vaccine doses in Canada [Internet]. 29 octubre 2021; Disponible en: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/recommendations-use-covid-19-vaccines/statement-guidance-booster-doses/statement-guidance-booster-doses.pdf>

11 Department of Health & Social Care. Independent report Update to JCVI advice on booster vaccination in adults [Internet]. 15 noviembre 2021. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-booster-vaccine-programme-for-winter-2021-to-2022-jcvi-statement-november-2021/update-to-jcvi-advice-on-booster-vaccination-in-adults-15-november-2021>

12 Yorsaeng R, Suntronwong N, Phowatthanasathian H, et al. Immunogenicity of a third dose viral-vectored COVID-19 vaccine after receiving two doses inactivated vaccines in healthy adults. MedRxiv, 2021. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.16.21263622v1.full.pdf>

13 Keskin A, Bolukcu S, Ciragil P, Topkaya A. SARS-CoV-2 specific antibody responses after third CoronaVac or BNT162b2 vaccine following two doses CoronaVac vaccine regimen. Journal of Medical Virology, 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.27350>



[Handwritten signature]

c. Eficacia de la vacuna contra variante Ómicron

Debido a que la variante Ómicron cuenta con hasta 36 mutaciones en la proteína Spike (S) se cree que tiene el potencial para escapar de la inmunidad humoral inducida por las vacunas contra SARS-CoV-2, en base a lo anterior, se realizó un estudio con “pseudovirus” que portaban mutaciones claves para el virus salvaje (Wuhan), Delta y Ómicron con muestras de sangre de individuos vacunados que recibieron un esquema primario recientemente (<3 meses), distante (6 a 12 meses), individuos que tuvieron una infección previa por SARS-CoV-2 y que recibieron un esquema primario hace 6 a 12 meses, o con una dosis de refuerzo (<3 meses). La neutralización de Ómicron fue indetectable en la mayoría de los vacunados. Sin embargo, los individuos que recibieron dosis de refuerzo con vacunas de ARNm, exhibieron una potente neutralización contra Ómicron, solo de 4 a 6 veces menor que el tipo salvaje, lo que sugiere una mayor reactividad cruzada de las respuestas de anticuerpos neutralizantes. Se encontró, además, que el pseudovirus Ómicron infecta más eficientemente que otras variantes probadas. En general, este estudio destaca la importancia de dosis adicionales de ARNm para ampliar las respuestas de anticuerpos neutralizantes contra variantes de SARS-CoV-2 altamente divergentes¹⁴.

Un estudio realizado en Dinamarca¹⁵, proporciona evidencia de protección contra la infección con la variante Ómicron después de finalizar una serie de vacunación primaria con las vacunas BNT162b2 o mRNA-1273; en particular, una eficacia vacunal (EV) frente a la variante Ómicron del 55,2% (95% intervalo de confianza (IC): 23,5 a 73,7%) y 36,7% (IC 95%: -69,9 a 76,4%) para las vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 en el primer mes después del esquema primario. Sin embargo, la EV es significativamente más baja que contra la variante Delta y disminuye rápidamente en unos pocos meses. La EV se restablece tras una dosis de refuerzo de vacuna BNT162b2 (54,6%, IC 95%: 30,4 a 70,4%).

En una investigación, realizada en Reino Unido, se incluyeron 169.888 casos por variante Delta y 204.036 por Ómicron. Se midió la efectividad de la vacuna contra la enfermedad sintomática y hospitalización, después de la segunda y tercera dosis para aquellos que recibieron un esquema primario de la vacuna AstraZeneca, Pfizer o Moderna. Se observó que la efectividad de la vacuna contra la enfermedad sintomática con la variante Ómicron es significativamente más baja en comparación con la variante Delta y disminuye rápidamente. No obstante, la protección frente a la hospitalización es mucho mayor que frente a la enfermedad sintomática, en particular tras una dosis de refuerzo, en la que la efectividad de la vacuna frente a la hospitalización es cercana al 90%¹⁶.

14 Garcia-Beltran W, Denis K, Hoelzemer A. mRNA-based COVID-19 vaccine boosters induce neutralizing immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant [Internet]. Cell. 23 diciembre 2021. Disponible en: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2821%2901496-3>

15 Hansen CH, Schelde AB, Moustsen-Helm IR, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA1273 vaccination series: A Danish cohort study [Internet] medRxiv. 17 enero 2022. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.20.21267966v3.full.pdf>

16 UK Health Security Agency. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England Technical briefing Update on COVID-19 hospitalisation and vaccine effectiveness for Omicron VOC-21NOV-01 (B.1.1.529) [Internet]. 31 diciembre 2021. Disponible en: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1045619/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron-severity-update.pdf



V. RECOMENDACIÓN DE DOSIS DE REFUERZO DE VACUNADOS EN EL EXTRANJERO

a. Dosis de refuerzo

Se ha observado que, con el tiempo, disminuye la protección clínica del esquema primario de vacunación contra SARS-CoV-2 por debajo de una tasa considerada protectora. Por lo anterior, existe la necesidad de administrar una dosis de refuerzo para mejorar la efectividad de la vacuna y es posible que se necesiten dosis adicionales como parte de un esquema de vacunación primario extendido para poblaciones objetivo en las que la tasa de respuesta inmune después de la serie primaria estándar se considere insuficiente, como ha sucedido en las personas inmunosuprimidas¹⁷.

Por consiguiente, las agencias reguladoras de medicamentos como la FDA, y la EMA, han autorizado el uso de una dosis de refuerzo al menos seis meses después de completar la serie primaria para las vacunas de los laboratorios de Pfizer-BioNTech y Moderna en personas de 18 años en adelante^{18,19}.

b. Seguridad de las vacunas utilizadas en la campaña contra SARS-CoV-2

Según el último informe publicado por el Instituto de Salud Pública (ISP), entre el 24 de diciembre del 2020 al 20 de noviembre de 2021, el Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) ha recibido 14.014 notificaciones de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) en población mayor o igual a 18 años, lo que corresponde a una tasa total de 39,7 notificaciones por cada 100.000 dosis administradas.

Los ESAVI serios se definen como aquellos que ponen en peligro la vida, requieren o prolongan la hospitalización, causan secuelas permanentes (provocan incapacidad o invalidez grave), causan anomalía congénita y/o tienen un desenlace fatal. Estos corresponden a un 5,1% del total de eventos reportados, vale decir, una tasa de notificaciones de 2,02 ESAVI serios por 100.000 dosis administradas.

Entre las manifestaciones que se incluyen en las notificaciones de ESAVI serios se encuentran la reacción anafiláctica, tromboembolismo, convulsiones, encefalitis, miocarditis, síndrome de Guillain-Barré (SGB), infarto al miocardio, mielitis, accidente cerebrovascular (ACV), entre otros.

17 World Health Organization. Interim statement on COVID-19 vaccine booster doses [Internet]. 2021 [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/10-08-2021-interim-statement-on-covid-19-vaccine-booster-doses>

18 Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Expands Eligibility for COVID-19 Vaccine Boosters [Internet]. 2021 [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-expands-eligibility-covid-19-vaccine-boosters>

19 European Medicines Agency. Comirnaty and Spikevax: EMA recommendations on extra doses and boosters [Internet]. 2021 [citado 29 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/comirnaty-spikevax-ema-recommendations-extra-doses-boosters>



TABLA N°4: DISTRIBUCIÓN DE NOTIFICACIÓN ESAVI SERIOS Y TASA POR CADA 100.000 DOSIS ADMINISTRADAS, SEGÚN LABORATORIO FABRICANTE.

| Vacuna SARS-CoV-2 | Número notificaciones | Porcentaje (%) | Tasa de notificación por cada 100.000 dosis administradas |
|-------------------|-----------------------|----------------|---|
| AstraZeneca | 167 | 23,2 | 5,4 |
| Cansino | 10 | 1,4 | 1,7 |
| Pfizer-BioNTech | 195 | 27,1 | 1,8 |
| Sinovac | 347 | 48,3 | 1,7 |
| Total | 719 | 100 | 2,0 |

Los ESAVI clasificados como no serios corresponden al 94,9% del total de eventos reportados, vale decir, una tasa de 37,6 notificaciones de ESAVI no serios por 100.000 dosis administradas.

TABLA N°5: DISTRIBUCIÓN DE NOTIFICACIÓN ESAVI NO SERIOS Y TASA POR CADA 100.000 DOSIS ADMINISTRADAS, SEGÚN LABORATORIO FABRICANTE.

| Vacuna SARS-CoV-2 | Número notificaciones | Porcentaje (%) | Tasa de notificación por cada 100.000 dosis administradas |
|-------------------|-----------------------|----------------|---|
| AstraZeneca | 1.171 | 8,8 | 37,9 |
| Cansino | 211 | 1,6 | 36,8 |
| Pfizer-BioNTech | 5.621 | 42,3 | 50,5 |
| Sinovac | 5.889 | 44,3 | 28,7 |
| No señala | 403 | 3,0 | - |
| Total | 13.295 | 100 | 37,6 |

Para todas las vacunas, independiente del laboratorio fabricante, los ESAVI no serios más notificados son: cefalea, reacciones en el sitio de punción (que incluye dolor, eritema, hinchazón, celulitis, prurito, erupción, inflamación), mialgia, fiebre, malestar general, artralgia, náuseas, fatiga.



VI. RECOMENDACIONES INTERNACIONALES DE CUARTA DOSIS

Algunos países ya están implementando una cuarta dosis debido a la evidencia de una disminución de la protección. Los estudios han demostrado que un esquema inicial de vacunas contra el COVID-19, puede no ser suficiente para controlar la infección de Ómicron, y que una vacuna de refuerzo puede ayudar.

En nuestro país se ha iniciado la administración de 4º dosis a las personas inmunocomprometidas, personal de salud y recientemente a los residentes y funcionarios de Establecimientos de larga estadía de adultos mayores (ELEAM)²⁰.

El Ministerio de Salud de Israel, el 21 de diciembre de 2021, indicó la administración del segundo refuerzo o cuarta dosis después de 4 meses de la tercera dosis en personal de salud, mayores de 60 años y personas inmunocomprometidas²¹.

En un comunicado de prensa del primer ministro de Israel, se señala que, datos preliminares de un estudio para analizar la cuarta dosis de la vacuna contra SARS-CoV-2 del laboratorio Pfizer-BioNTech, generó un aumento de cinco veces de los anticuerpos una semana después de la administración de esta dosis. Los hallazgos ofrecen una de las primeras miradas sobre cuán efectiva podría ser un segundo refuerzo para reducir el impacto de la variante Ómicron que se propaga rápidamente por todo el mundo.

En relación con los efectos adversos, se señaló que la cuarta dosis se comportó igual que la primera y segunda dosis de vacuna²².

A la fecha algunos países han iniciado la administración de una cuarta dosis, la mayoría para poblaciones específicas.

20 Departamento de Inmunizaciones-Ministerio de Salud. Cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 para residentes y funcionarios de establecimientos de larga estadía (ELEAM) [Internet]. 25 enero 2022. Disponible en: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/Cuarta-dosis-de-vacuna-contr-SARS-CoV-2-para-Residentes-y-Funcionarios-de-ELEAM.pdf>

21 Ministerio de Salud de Israel. Recomendación: dar una cuarta dosis de refuerzo a personas de 60 años o más, a los que han sido vacunados y a los trabajadores de la salud [Internet]. 2021. Disponible en <https://www.gov.il/he/departments/news/21122021-05>

22 The Washington Post. Un estudio israelí informa que los anticuerpos se multiplicaron por cinco con la cuarta vacuna de Pfizer [Internet]. 04 enero 2022. Disponible en: <https://www.washingtonpost.com/world/2022/01/04/israel-fourth-shot-booster/>



TABLA N°6: RECOMENDACIONES INTERNACIONALES DE CUARTA DOSIS.

| PAÍS | RECOMENDACIÓN DE 4° DOSIS |
|-------------------------|---|
| Bahrein ²³ | Universal (desde los 18 años). |
| Bélgica ²⁴ | Inmunodeprimidos. |
| Camboya ²⁵ | Grupos prioritarios. |
| Canadá ²⁶ | Inmunodeprimidos. |
| Dinamarca ²⁷ | Los más vulnerables. |
| Finlandia ²⁸ | Inmunodeprimidos. |
| Hungría ²⁹ | Universal (después de consulta con un médico). |
| Israel ³⁰ | Personas mayores de 60 años, trabajadores de la salud y pacientes inmunocomprometidos. |
| Suecia ³¹ | Personas con sistema inmunitario comprometido (3-4 meses después de la tercera vacuna). |

Los asesores del gobierno del Reino Unido recomendaron el 7 de enero que no se administre una cuarta dosis de la vacuna contra el COVID-19 por el momento³².

23 Nasrallah T. Gulf News. Bahrain approves 4th dose of COVID-19 vaccine [Internet]. 25 diciembre 2021. Disponible en: <https://gulfnews.com/world/gulf/bahrain/bahrain-approves-4th-dose-of-covid-19-vaccine-1.84604139>

24 Belgique service public 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. Disponible en: <https://www.health.belgium.be/fr/news/cim-sante-publique-25>

25 Vietnam News Agency. Cambodia rolls out 4th dose of COVID-19 vaccines [Internet]. 14 e2022. Disponible en: <https://ncov.vnnet.vn/en/news/cambodia-rolls-out-4th-dose-of-covid-19-vaccines/a5ce7bb6-dcab-4dad-b3d0-cfede43540b9>

26 Canada National Advisory Committee on Immunization (NACI). Guidance on booster COVID-19 vaccine doses in Canada - Update December 3, 2021 [Internet]. 2021. Disponible en: <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>

27 Reuters. Denmark to offer fourth coronavirus jab while easing curbs [Internet]. 12 enero 2022. Disponible en: <https://www.reuters.com/world/europe/denmark-ease-coronavirus-restrictions-despite-omicron-surge-2022-01-12/>

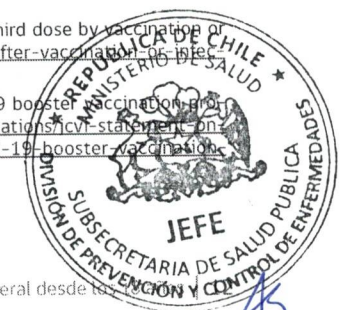
28 Finnish institute for health and welfare. Getting vaccinated against COVID-19: how, why and when? [Internet]. 2022 [citado el 01 febrero 2022]. Available from: <https://thl.fi/en/web/infectious-diseases-and-vaccinations/what-s-new/coronavirus-covid-19-latest-updates/vaccines-and-coronavirus/getting-vaccinated-against-covid-19-how-why-and-when->

29 Gobierno de Hungría. György István: újabb oltási akció indul januárban [Internet]. 2022. Disponible en: <https://koronavirus.gov.hu/cikk/gyorgy-istvan-ujabb-oltasi-akcio-indul-januarban>

30 Ministerio de Salud de Israel. Recomendación: dar una cuarta dosis de refuerzo a personas de 60 años o más, a los que han sido vacunados y a los trabajadores de la salud [Internet]. 2021. Disponible en <https://www.gov.il/he/departments/news/21122021-05>

31 Swiss National COVID-19 Science Task Force. Protection duration after vaccination or infection, and efficacy of a third dose by vaccination or booster by infection [Internet]. 2021. Disponible en: <https://scienctaskforce.ch/en/policy-brief/protection-duration-after-vaccination-or-infection-and-efficacy-of-a-third-dose-by-vaccination-or-booster-by-infection/>

32 United Kingdom Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). JCVI statement on the adult COVID-19 booster vaccination programme and the Omicron variant: 7 January 2022 [Internet]. 2022. Disponible en: <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>



VII. IMPLEMENTACIÓN EN CHILE DE 4º DOSIS DE VACUNA

Durante enero se inició la administración de una 4º dosis de vacuna, para poblaciones de mayor riesgo de enfermedad grave: inmunocomprometidos (10 enero), personal de salud (20 enero) y residentes de ELEM (31 enero), con un intervalo de 16 semana con la 3º dosis.

De acuerdo con la información relativa al incremento en la protección contra la variante Ómicron luego de administración de una dosis de refuerzo y la necesidad de mantener el funcionamiento adecuado del sistema sanitario se implementará la estrategia para la población general mayor de 18 años.

En la primera etapa de la administración de la dosis de refuerzo (3º dosis) se priorizó a los mayores de 55 años, así, en la semana del 11 de agosto del 2021 se dio inicio al proceso con el llamado a los adultos mayores hasta los 79 años.

Tras completar un intervalo de 6 meses desde la 3º dosis, a partir del 7 de febrero de 2022 se inicia la administración de la 4º dosis.

TABLA N°7: ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN DE 4º DOSIS.

| | |
|--------------------------------------|--|
| Fecha inicio | A partir del 07 de febrero 2022 |
| Población objetivo | Población general a partir de los 18 años. |
| Grupo inicial para vacunar | Población de 55 o más años que recibió dosis de refuerzo (3º dosis) hasta el 15/08/2021. |
| Intervalo entre 3º y 4º dosis | Intervalo mínimo de 6 meses (24 semanas). |
| Vacuna | Se utilizará la vacuna contra SARS-CoV-2 del laboratorio Pfizer- BioNTech*. |

*Según disponibilidad local se podrá utilizar vacuna Sinovac, AstraZeneca o Moderna.



VII. ACTUALIZACIÓN DE ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN 4º DOSIS EN POBLACIÓN GENERAL DESDE LOS 18 AÑOS

La variante ómicron, variante de preocupación (VOC), desde su aparición a fines del 2021, ha sufrido diversas mutaciones que han generado la circulación de subvariantes, dentro de las que BA.4 y BA.2.12.1 (identificadas a principios de 2022) se han vinculado con un aumento de casos en Sudafrica y Estados Unidos respectivamente, y podrían superar la inmunidad proporcionada por infecciones anteriores con otras subvariantes de ómicron³³.

BA.2.12.1 se propaga más rápidamente que las subvariantes anteriores de ómicron, y pertenece al linaje de BA.2, que en sí misma era más contagiosa que cualquier variante anterior³⁴.

En Chile, en las semanas epidemiológicas (SE) de la 10 a la 19 del 2022, se analizaron 2.603 muestras de casos de SARS-CoV-2 mediante secuenciación genómica completa y de la totalidad de las muestras analizadas correspondieron a variante ómicron y de estas, se identificaron dos casos de BA.4 y 52 casos de BA.2.12.1 recientemente identificadas como linajes de variantes de preocupación bajo seguimiento (VOC-LUM por sus siglas en inglés) por la OMS³⁵.

La vacunación es la mejor defensa contra el COVID-19, incluyendo las variantes circulantes, por lo que acortar el tiempo entre las dosis de refuerzo, puede ayudar a mejorar la inmunidad. Por lo anterior, se recomienda modificar el intervalo entre la tercera y cuarta dosis de 24 semanas a 20 semanas, según lo señalado en la tabla 8.

TABLA N°8: ACTUALIZACIÓN ESTRATEGIA DE VACUNACIÓN DE 4º DOSIS.

| | |
|--------------------------------------|---|
| Fecha inicio | A partir del 06 junio 2022 |
| Población objetivo | Población general a partir de los 18 años. |
| Intervalo entre 3º y 4º dosis | Intervalo mínimo de 20 semanas* |
| Vacuna | Se utilizará la vacuna contra SARS-CoV-2 del laboratorio Moderna o de Pfizer-BioNTech |

*A través del calendario de vacunación publicado en la página web del Ministerio de Salud³⁶, se indicará la población a la que le corresponde la vacunación en la semana señalada.

33 The New York Times. Tracking Omicron and Other Coronavirus Variants.2022 (Acceso 02 junio 2022). Disponible en: <https://www.nytimes.com/interactive/2021/health/coronavirus-variant-tracker.html>

34 Nature. Why call it BA.2.12.1? A guide to the tangled Omicron family. 27 mayo 2022. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-01466-9>

35 Departamento de Epidemiología-Ministerio de Salud. Informe epidemiológico N°31: Vigilancia genómica de SARS-CoV-2 (COVID-19) 2022. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/05/Informe_Variantes_-_31-al-17-de-mayo-de-2022.pdf

36 Ministerio de Salud. Calendario de vacunación COVID-19. Disponible en: <https://www.minsal.cl/calendario-de-vacunacion-masiva-contracovid-19/>



