

RECOMENDACIÓN DEL CAVEI SOBRE LA INTRODUCCIÓN DE UNA DOSIS DE REFUERZO AL PLAN DE VACUNACIÓN COVID-19

La vacunación COVID-19 en Chile constituye un caso de interés mundial por el contundente avance de la vacunación y la alta cobertura a la fecha. La temprana planificación y preparación de la campaña de vacunación sentó las bases normativas y de infraestructura para la seguridad y calidad de las vacunas, bases que han permitido el desarrollo y crecimiento de la campaña en sí misma y de las estrategias para garantizar servicios de inmunización equitativos y oportunos (1).

La campaña de vacunación COVID-19 tiene por objetivo prevenir mortalidad y morbilidad en grupos de mayor riesgo de muerte y complicaciones secundarias a la infección por SARS-CoV-2, junto con preservar la integridad de los servicios asistenciales y las funciones críticas que permiten mantener la infraestructura del país (2). Esta campaña comenzó el día 24 de diciembre 2020 con la vacunación del personal de salud de las unidades de paciente crítico, seguido de personas en residencias de larga estadía. El día 3 de febrero 2021 se dio inicio a la vacunación masiva, que se ordenó de acuerdo a la priorización de grupos de población según su criticidad en las operaciones esenciales del sistema de salud y del Estado o su condición de riesgo de COVID-19 grave o de muerte asociada a COVID-19 (3). Al 21 de julio, la campaña de vacunación contra SARS-CoV-2 en Chile registra 25.102.259 dosis de vacunas COVID-19 administradas, lo que corresponde a 85,9% de avance en la vacunación de primeras dosis y a 79,3% de cobertura.

A la fecha, no hay evidencia publicada revisada por pares sobre seguridad, inmunogenicidad y eficacia sobre una dosis de refuerzo luego de completado un esquema de vacunación COVID-19, y los estudios en esta materia están en curso. Si bien las interrogantes en torno a una dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 están aún por resolverse, Israel ofrece una dosis adicional a personas inmunosuprimidas (4) y Uruguay introdujo una dosis de refuerzo con vacuna Pfizer al esquema primario de vacuna Sinovac el 28 de julio 2021 (5). Por otro lado, el 8 de julio 2021 en Estados Unidos, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) y el Instituto Nacional de Salud (NIH) comunicaron que el refuerzo de la vacunación en ese país todavía no es necesaria, y donde el uso de vacunas COVID-19 en base a ARN mensajero ha sido predominante (6). En Chile, el Presidente de la República anunció el refuerzo de los esquemas de vacunación COVID-19 con una dosis adicional, sin fecha de inicio definida.

La recomendación por parte del CAVEI sobre la introducción de una dosis de refuerzo al Plan Nacional de Vacunación COVID-19 se sancionará según la situación epidemiológica de COVID-19, protección otorgada por la vacunación COVID-19, seguridad de la vacunación COVID-19 en Chile, evidencia sobre dosis de refuerzo de esquemas de vacunación COVID-19 y situación de abastecimiento de vacunas COVID-19. En relación con estos criterios, a continuación, se revisa la información y evidencia disponibles a la fecha y que el comité tiene a disposición. Posteriormente, el CAVEI plantea su recomendación en el tercer punto de este documento.

1.1 Situación epidemiológica de COVID-19

Al 25 de julio 2021, el Informe Epidemiológico de Enfermedad por SARS-CoV-2 del Ministerio de Salud de Chile, señala (7):

- Una incidencia acumulada de casos COVID-19 confirmados y probables de 9867,9 por 100.000 habitantes.
- De los casos confirmados y probables, 8,4% se ha presentado en menores de 15 años, 26,7% en personas entre 15 y 29 años, 29,1% en el grupo 30-44 años, 26,3% en personas de 45-64 años y 9,5% en personas de 65 y más años.
- Las mayores tasas de incidencia de casos activos COVID-19 por 100.000 habitantes según región de residencia se presentan en Atacama (199,5), Los Ríos (173,2), Arica y Parinacota (126,9), Maule (89,4,) y Biobío (88,6)— tasa país, 75,4—.
- Las mayores tasas de incidencia acumulada por 100.000 según residencia se presentan en la región de Magallanes (18.200,1), Los Ríos (13.164,5), Tarapacá (12.725,3), Arica y Parinacota (11.777,8), Los Lagos (11.325,3) — tasa país 9.867,9—.
- Las mayores tasas de mortalidad acumulada por 100.000 habitantes según lugar de confirmación diagnóstica se presentan en la región de Magallanes (317,9), Metropolitana (285,4), Arica y Parinacota (251,1), Tarapacá (226,5), Valparaíso (215,2), y Antofagasta (206,5) — tasa país, 228,9—.
- La incidencia acumulada de casos confirmados y probables de COVID-19 es mayor en hombres que en mujeres, 9.831,5/100.000 y 9.720,4/100.000 respectivamente.
- De los casos confirmados y notificados hospitalizados (n=145.317), alrededor del 35% padece de hipertensión arterial, cerca del 22% presenta diabetes, aproximadamente 7,0% obesidad, y menos del 5% presenta enfermedad pulmonar crónica, enfermedad renal crónica, asma, enfermedad cardiovascular, cardiopatía crónica, inmunosupresión, enfermedad neurológica crónica o enfermedad hepática crónica. Entre el 13 y 14% presenta otra comorbilidad.
- La tasa de hospitalización por COVID-19 confirmados y notificados es mayor en hombres que en mujeres, 864,0 y 660,7 por 100.000 habitantes, respectivamente.
- 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 2.898,5 casos/100.000 y el mínimo en el grupo de 5 a 17 años, 64,6— tasa país, 761,0—.

En relación con la circulación de variantes de SARS-CoV-2, el último informe epidemiológico disponible al respecto (25 junio 2021) señala que, a través del programa de vigilancia genómica, se

han secuenciado un total de 3.441 muestras de casos confirmados de SARS-CoV-2 entre el 22 de diciembre de 2020 y el 25 de junio de 2021. El programa de vigilancia genómica se divide en vigilancia genómica de viajeros y vigilancia genómica de regiones.

De las 3.441 muestras, 51,0% (n=1.756) corresponde a variantes de preocupación (VOC), 26,5% (n=911) a variantes de interés en Salud Pública (VOI) y 22,5% (n=774) a otros linajes. En el total de muestras secuenciadas, la variante Gamma (VOC) es predominante con el 43,0%, seguida de Lambda (VOI) con 24,3% y de Alfa (VOC) con 7,9% de las muestras (Tabla 1). Entre enero y junio 2021, de las muestras secuenciadas según región, la variante Gamma fue predominante en las muestras de Valparaíso (75,9%), Tarapacá (58%), Los Lagos (57%), Arica y Parinacota (55,5%), Antofagasta (52,7%) y región Metropolitana (51,1%).

(8).

Tabla 1. Resumen de casos confirmados de SARS-CoV-2 secuenciados por tipo de variante y linajes principales. Chile, diciembre 2020 al 25 de junio 2021.

Categoría	Variante	Casos (%)	Subtotal categoría (%)
Variantes de preocupación para la salud pública, VOC.	Alfa (B.1.1.7)	273 (7,9)	1.756 (51)
	Beta (B.1.351)	3 (0,1)	
	Gamma (P.1)	1.479 (43)	
	Delta (B.1.617.2)	1 (0)	
Variantes de interés para la salud pública, VOI.	Eta (B.1.525)	2 (0,1)	911 (26,5)
	Épsilon (B.1.427/429)	27 (0,8)	
	Zeta (P.2)	41 (1,2)	
	Iota (B.1.526)	4 (0,1)	
	Lambda (C.37)	837 (24,3)	
Linajes y otras variantes	B.1.1.348	242 (7)	774 (22,5)
	B.1.621	18 (0,5)	
	C.36.3	4 (0,1)	
	Otros linajes	293 (8,5)	
	Otras variantes	217 (6,3)	
Total		3.441 (100)	3.441 (100)

Elaboración propia, adaptado del suplemento del Informe Epidemiológico de Circulación de variantes SARS-CoV-2 en Chile del 25 de junio de 2021 (8).

1.2 Protección otorgada por la vacunación COVID-19

Efectividad de la vacuna COVID-19 de Sinovac en Chile

Al 15 de julio de 2021, de las dosis de vacuna utilizadas en la campaña de vacunación COVID-19 de Chile, 73% corresponden a CoronaVac¹, vacuna COVID-19 de Sinovac. El estudio de cohorte prospectiva de Jara, Undurraga y Araos *et al.* (9) evaluó la efectividad de CoronaVac en la prevención de COVID-19, hospitalización, ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI) y muerte asociadas en aproximadamente 10,2 millones de usuarios de FONASA vacunados durante la campaña COVID-19 entre el 2 de febrero y 1 de mayo 2021. Los resultados del estudio indican que:

- Entre los sujetos con esquema de vacunación completo, la efectividad ajustada para la prevención de COVID-19 fue 65,9% (IC 95% 65,2 – 66,6), 87,5% (IC 95% 86,7 – 88,2) para la prevención de hospitalización, 90,3% (IC 95% 89,1 – 91,4) para la prevención de ingreso a UCI y 86,3% (IC 95% 84,5 – 87,9) para la prevención de muerte. Los autores señalan que los resultados son consistentes con los obtenidos en fase clínica dos.
- En personas de 60 años o más con esquema de vacunación completo, la efectividad para la prevención de COVID-19 fue 66,6% (IC 95% 65,4 – 67,8), 85,3% (IC 95% 84,3 – 86,3) para la prevención de hospitalización, 89,2% (IC 95% 87,6 – 90,6) para la prevención de ingreso a UCI y 86,5% (IC 95% 84,6 – 88,1) para la prevención de muerte.
- En personas de 18 a 59 años con esquema de vacunación completo, la efectividad para la prevención de COVID-19 fue 63,5% (IC 95% 62,4 – 64,6), 91,9% (IC 95% 90,2 – 93,2) para la prevención de hospitalización, 94,6% (IC 95% 92,2 – 96,3) para la prevención de ingreso a UCI y 85,8% (IC 95% 69,6 – 93,4) para la prevención de muerte.

Por comunicación directa con el investigador Dr. Rafael Araos, el CAVEI accedió a una actualización de los análisis de efectividad de CoronaVac y, adicionalmente, de vacuna Pfizer-BioNTech (Tabla 2). Prontamente, los investigadores comunicarán los resultados al mes de julio 2021 al Ministerio de Salud. Para el evento de interés “COVID-19”, es decir, enfermedad COVID-19 confirmada por laboratorio, la efectividad de CoronaVac a junio 2021 muestra una aparente tendencia a la disminución (se requieren más puntos de medición), mientras las estimaciones puntuales de abril y mayo podrían constituir cifras semejantes dado que sus intervalos de confianza se superponen, las estimaciones de mayo y junio corresponden a valores diferentes entre sí (no superponen sus intervalos de confianza). Para la prevención de hospitalización por COVID-19, ingreso a UCI o muerte por COVID-19, la efectividad de CoronaVac se mantiene entre abril y junio 2021. En el caso de la vacuna de Pfizer-BioNTech, se observa que la efectividad para los distintos eventos de interés se mantiene de mayo a junio 2021.

¹ Informe vacunación SARS-CoV-2 2020-2021 preliminar emitido el 15 de julio 2021 por el Departamento de Inmunizaciones, MINSAL. Comunicación interna.

Tabla 2. Efectividad de las vacunas COVID-19 CoronaVac de Sinovac y BNT162b2 de Pfizer-BioNTech en Chile a junio 2021

CoronaVac 2021			
Evento de interés	Abril	Mayo	Junio
COVID-19	67,0 (65,3 – 68,6)	65,9 (65,2 – 66,6)	63,6 (63,1 – 64,1)
Hospitalización	84,8 (82,5 – 86,9)	87,5 (86,7 – 88,2)	87,3 (86,8 – 87,8)
Hospitalización en UCI	88,6 (84,5 – 91,6)	90,3 (89,1 – 91,4)	90,0 (89,3 – 90,6)
Muerte (U07.1)	80,4 (73,2 – 85,8)	86,3 (84,5 – 87,8)	86,4 (85,3 – 87,3)
BNT162b2 2021			
Evento de interés	Abril	Mayo	Junio
COVID-19	-	92,5 (91,4 – 93,5)	90,9 (90,3 – 91,4)
Hospitalización	-	94,9 (92,1 – 96,7)	97,1 (96,3 – 97,7)
Hospitalización en UCI	-	95,5 (90,6 – 97,9)	98,4 (97,4 – 99,0)
Muerte (U07.1)	-	87,2 (60,2 – 96,9)	91,8 (86,8 – 94,8)

Immunogenicidad y seguridad de la vacuna CoronaVac: información preliminar del estudio CoronaVac03CL en adultos chilenos

Por comunicación directa con el investigador Dr. Alexis Kalergis, el CAVEI tuvo acceso a información preliminar de los resultados de inmunogenicidad y seguridad del estudio clínico CoronaVac03CL a la primera semana de julio 2021, estudio multicéntrico liderado por el Dr. Kalergis. Por su calidad de preliminar, la información no puede ser replicada en este documento, con excepción de lo siguiente:

- Los ensayos de inmunogenicidad estudiaron muestras de dos grupos de edad, 18-59 y ≥ 60 años, pero el número de muestras en el segundo grupo se considera muy bajo para extraer conclusiones.
- Los ensayos midieron presencia específica de IgG contra subunidad 1 de la proteína S de SARS-CoV-2 (S1-RBD) y contra la proteína N (IgG anti-N-SARS-CoV-2).
- Del esquema de vacunación 0-14 días, la seroconversión de Anti-S1-RBD aumentó significativamente los días 14, 28 y 42 respecto del día 0. Al día 180, la seroprevalencia disminuyó al menos dos veces lo alcanzado a los 14 días después de la segunda dosis. Anti-N mostró aumento sucesivo en cada medición. Al día 180, triplicó, aproximadamente, el valor del día 14 posterior a la segunda dosis.

- Del esquema 0-28 días, la seroconversión Anti-S1-RBD y Anti-N al día 56 posterior a la primera dosis (último día de medición disponible), se estimó entre 85-89% y 29-31%, respectivamente.
- El estudio de los anticuerpos neutralizantes del esquema de vacunación 0-14 días mostró que el porcentaje de seroconversión fue 95, 97, 58 a los días 28, 42 y 180, respectivamente. En el mismo orden de días de medición, el GMT fue 19,5, 20,5 y 4,3.
- El estudio de los anticuerpos neutralizantes del esquema de vacunación 0-28 días mostró que el porcentaje de seroconversión fue 96 y 97 a los días 42 y 56 respectivamente. En el mismo orden de días de medición, el GMT fue 27,9 y 19,0.
- El estudio de neutralización in vitro mostró reducción de la capacidad neutralizante frente a la variante P.1 linaje B.1.1.28 con el paso del tiempo, llegando a una seroconversión y niveles GMT comparables entre el día 0 y el día 180. Contra la cepa WT (Wuhan), los niveles GMT también fueron comparables entre el día 0 y 180.
- En relación con eficacia de CoronaVac, el número de casos COVID-19 que ocurrieron al menos 14 días después de la segunda dosis fue menor en el grupo de esquema de vacunación 0-28 días que en el grupo de esquema 0-14 días ($p = 0,038$).

Inmunogenicidad comparada de vacunas COVID-19 BNT162b2 y CoronaVac en trabajadores de la salud de Hong Kong

Lim *et al.* (10) publicaron resultados preliminares de inmunogenicidad comparada de los esquemas de dos dosis de vacunas COVID-19 BNT162b2 (Fosun-BioNTech) y CoronaVac (Sinovac) en una cohorte de 1442 trabajadores de la salud de Hong Kong. La concentración de anticuerpos RBD fue medida con ELISA-OD₄₅₀ y los anticuerpos neutralizantes, con sVNT. Datos de 93 participantes, 63 con esquema completo de BNT162b2 completo (55,6% hombres, mediana de edad 37 años [26 – 60 años] y 30 con esquema completo de CoronaVac (76,7% mujeres, mediana de edad 47 años [31 – 65 años] muestran que después de la primera dosis de BNT162b2, la concentración de RBD alcanzó mayoritariamente entre 1 y 2 puntos OD₄₅₀ y alrededor de 60% de inhibición sVNT, mientras que el grupo que recibió CoronaVac, principalmente entre 0 y 0,5 OD₄₅₀ y 0% de inhibición sVNT. Después de la segunda dosis, en un subgrupo de 12 participantes de cada rama, la media geométrica de anticuerpos neutralizantes por PRNT₅₀ fue 269 en el subgrupo BNT162b2 y 27 en el de CoronaVac, en tanto que por PRNT₉₀ fue 113 y 8,4, respectivamente.

Duración de la protección de vacunas COVID-19

A la fecha, la duración de la protección de las vacunas COVID-19 continúa en estudio (11,12). De las vacunas en base a ARN mensajero con autorización de uso en Chile, se conoce que entre siete

días y seis meses después de la segunda dosis de Pfizer, su protección contra COVID-19 es 91,3% y 100% frente a COVID-19 severo según la definición de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) o 95,3% según la definición de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) (13).

Una revisión de la evidencia científica sobre la duración de la protección contra COVID-19 después de la vacunación o infección realizada por el National COVID-19 Science Task Force de Suiza (NCS-TF), cuyo reporte fue emitido el 10 de junio 2021 (14), concluye² que:

- Después de la vacunación o la infección, se estima que los títulos de IgG de anticuerpos neutralizantes disminuyen con una vida media de alrededor de 100 días, mientras que las respuestas de las células T, en alrededor 150 días.
- Si bien el correlato inmunológico de protección contra la infección por SARS-CoV-2 se desconoce, en base a los niveles de IgG específicos contra la proteína S de SARS-CoV-2, a la eficacia de diferentes vacunas COVID-19 y a niveles de protección contra la reinfección en sujetos convalecientes, estudios recientes estiman que 20% de los títulos de anticuerpos de convalecencia inicial sería necesario para proteger 50% de las reinfecciones con síntomas leves a moderados y que 3% se requeriría para proteger 50% de las reinfecciones graves.
- Después de la infección natural, la protección contra reinfección leve puede durar al menos 8 meses y 16 meses contra enfermedad grave. En personas mayores de 65 años, la duración de la protección puede ser menor, de 3 a 6 meses frente a reinfección leve y 10 a 12 meses contra enfermedad grave.
- Después de la vacunación COVID-19 en base a plataforma de ARN mensajero:
 - La neutralización inicial es 2 a 4 veces mayor que después de la infección natural.
 - En menores de 65 años, esto podría traducirse en protección contra infecciones leves de hasta 16 meses y contra infecciones graves, en más de tres años.
 - En personas mayores de 70 años, la protección contra infección leve podría durar de 7 a 10 meses y de 15 a 24 meses contra infecciones graves.
- Estas estimaciones preliminares se basan en varios supuestos y extrapolaciones de datos disponibles, por lo que la incertidumbre es alta.
- Es muy importante tener en consideración que variantes de SARS-CoV-2 que escapan a la protección ofrecida por vacunas pueden hacerse dominantes en el medio. Se prevé que la protección contra tales variantes sea significativamente menor y más corta. Por tanto, la secuenciación de las variantes virales circulantes debe ir acompañada de monitorización de

² La evidencia científica revisada por NCS-TF se detalla en Anexo 1.

la respuesta inmune en grupos de riesgo para la predicción de susceptibilidad a enfermedad grave.

- Si la prevención de COVID-19 severo sigue siendo el objetivo principal de la estrategia de vacunación general, es poco probable que la mayoría de las personas requieran dosis de refuerzo dentro de los 18-24 meses. Sin embargo, las personas mayores de 70-75 años y otras poblaciones de riesgo pueden beneficiarse del refuerzo de la vacunación dentro de un año del esquema primario.
- Si la estrategia se amplía para limitar la circulación del virus (variante) en el invierno, el objetivo de la cobertura de inmunización primaria debe aumentar a más del 80-85% de la población adulta. Probablemente, dosis de refuerzo serán necesarias antes del 2022 para mantener un nivel suficiente de inmunidad poblacional.

Entre los artículos revisados por NCS-TF, el de Khoury *et al.* (15), que estima correlatos de protección, duración de la protección y otros modelamientos, se basa en datos de estudios clínicos de distintas fases de siete vacunas COVID-19: mRNA-1273, NVX-CoV2373, BNT162b2, rAd26-S+rAd5-S, ChAdOx1 nCoV-19, Ad26.COV2.S y CoronaVac. Luego de aplicar técnicas de estandarización necesarias para la estimación de los correlatos de protección y de los supuestos que permitieron estimar la vida media de los títulos neutralizantes en 108 días, los autores predicen que incluso si la disminución de los títulos de neutralización es la misma para diferentes vacunas, esta tendrá efectos no lineales en el nivel de protección contra la infección por SARS-CoV-2, dependiendo de la eficacia inicial de la vacuna. Por ejemplo, se esperaría que una vacuna que comienza con una eficacia inicial del 95% mantenga el 77% de eficacia en 250 días, o que la que comienza con eficacia de 70% alcance 33% al día 250. Cabe aclarar que los modelamientos asumen que la neutralización es el principal mecanismo de protección.

Adicionalmente, Khoury *et al.* estimaron que el nivel de neutralización para la protección contra infección grave es aproximadamente seis veces menor que el nivel de protección necesario frente a cualquier infección sintomática. Por lo tanto, se espera un mayor nivel de protección frente a una infección grave para cualquier nivel de eficacia frente a infección leve por SARS-CoV-2. Suponiendo que esta relación se mantuviera constante a lo largo del tiempo, resulta probable que la inmunidad a infecciones graves perdure por más tiempo que la inmunidad general a cualquier infección por SARS-CoV-2. En consideración de que las respuestas de anticuerpos a las vacunas contra el sarampión, paperas y rubéola sugieren una estabilización de las respuestas en 10 o más años de vida media, los autores proyectaron la respuesta inmune más allá de los 8 meses reportados post infección. Asumiendo una disminución lineal a una vida media de 10 años durante 1, 1,5 o 2 años, el modelo predice que incluso sin refuerzo inmunológico, una proporción significativa de personas puede mantener a largo plazo la protección frente a infección grave por una cepa antigénicamente similar, aunque puedan volverse susceptibles a una infección leve (15).

Sobre la vacuna COVID-19 de Janssen (vacuna autorizada para uso en Chile, pero sin llegada al país aún), un subestudio de fase 1/2a muestra que, en 20 sujetos que recibieron una o dos dosis de

5×10^{10} o 10^{11} , la respuesta inmune humoral y celular desencadenada por la dosis única de la vacuna Janssen tiene una duración de, al menos, ocho meses, que es el tiempo de seguimiento que ha alcanzado el estudio hasta el momento. A los ocho meses la vacunación con una o dos dosis, todos los sujetos presentaron respuesta de anticuerpos, con una mediana de títulos de anticuerpos anti-RBD WA1/2020 de 1306 (1962 el día 71, 1772 el día 57 y 645 el día 29 después de la vacunación), y una mediana de títulos de anticuerpos neutralizantes frente a WA1/2020 de 192 (340 el día 71, 169 día 57, 272 día 29). Los autores señalan que los títulos de anticuerpos fueron similares en el grupo que recibió una dosis. La respuesta de células T, interferón- γ CD8+ y CD4+, persistieron durante los ocho meses. La mediana de respuesta de las CD8+ fue 0,0545% al día 57, al mismo tiempo que la vacuna indujo respuesta de anticuerpos neutralizantes contra las variantes de SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2), Gamma (P.1), Alpha (B.1.1.7), Epsilon (B.1.429), Kappa (B.1.617.1), D614G, así como frente a la cepa original WA1/2020 y a Beta (B.1.351), variante parcialmente resistente a la neutralización. Los niveles de anticuerpos neutralizantes aumentaron con el tiempo, siendo el promedio de títulos neutralizantes a los ocho meses mayor que el promedio de los 29 días (16,17).

En relación con la duración de la protección de la vacuna de CanSino, los desarrolladores habrían comunicado que la eficacia sería alrededor del 50% a los 5-6 meses de la vacunación (dosis única) (18).

En relación con los niveles de anticuerpos anti-S, Shrotri *et al.* (19) los estudiaron a través de un diseño de corte transversal en sujetos de 18 y más años con esquema completo de dos dosis de vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech o de AstraZeneca-Oxford. Hubo 605 participantes, 53% mujer, mediana de edad 63 años, 31% clínicamente vulnerable, 19% clínicamente muy vulnerable, 50% no vulnerable (definiciones en el suplemento de Shrotri *et al.*). Del total de 605 muestras de sangre, 33% provino del grupo con esquema Pfizer-BioNtech completo y 67% del grupo del esquema AstraZeneca-Oxford completo. En sujetos seronegativos, el nivel de anti-S fue siete veces menor que en los sujetos con antecedentes de infección. En vacunados con AstraZeneca-Oxford, la mediana fue seis veces menos, 864 U/mL (481 – 1395), y en los vacunado con Pfizer, 5311 (2133 – 8829). Según edad y el tiempo transcurrido desde la segunda dosis, el grupo de 18 a 64 años presentó mayor nivel de anti-S a los días 21-42 que los voluntarios de 65 años o más, igualmente al día 70 o más. Los resultados según vulnerabilidad clínica no serían concluyentes.

Finalmente, el Ministerio de Salud de Israel comunicó el 5 de julio de 2021 a través de su sitio web que la efectividad de la vacuna Pfizer contra infección y COVID-19 sintomático habría disminuido a 64%, mientras que la protección frente a COVID-19 severo se estimó en 93% (20).

Nivel de efectividad

Como orientación para el desarrollo de vacunas COVID-19, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció un umbral de 50% de eficacia para la autorización de uso de vacunas, entre otros criterios. Este umbral se consideró útil en vista de la gravedad de la situación sanitaria por COVID-

19 (21) y es el que actualmente aplica la FDA en sus procesos de evaluación (22). Recientemente, sin embargo, la Agencia Europea de Medicamentos señaló que no se restringirá de revisar solicitudes de autorización de uso de vacunas COVID-19 que no alcancen el 50% de eficacia en tanto es toda la evidencia recabada en los estudios clínicos en conjunto es lo que ellos deben revisar (23).

Tomando en consideración la experiencia con la vacuna contra la influenza estacional, como señala GAVI, estimaciones de los CDC muestran que su efectividad promedio durante la última década fue 45%, pero durante la temporada 2014-15, 19%. Esto se debe a que los científicos solo pueden basarse en predicciones para la fabricación anual de las vacunas influenza. Sin embargo, la vacuna influenza logra tener un impacto significativo en las hospitalizaciones y muertes. Sin el programa de vacunación contra la influenza en Estados Unidos, se estima que habría 77 millones de infecciones, 470,000 hospitalizaciones y 130,000 muertes por influenza cada año. La prevención de estos distintos eventos se traduce en menor ocupación de camas de hospital, en mayor disponibilidad para la atención de salud de rutina y otras emergencias (24).

En el caso del COVID-19, que es más letal que la influenza estacional, incluso si las vacunas no logran prevenir la infección y solo logran suprimir la enfermedad, su efecto se traduce igualmente en la prevención de casos de COVID-19 grave, hospitalizaciones y muertes asociadas a la enfermedad (24).

Inmunosenescencia y respuesta a la vacunación en personas mayores

Asociado al envejecimiento, en personas mayores se produce una alteración de la respuesta inmune, principalmente en la inmunidad mediada por células. Aunque el mecanismo de esta disfunción se desconoce con exactitud, la menor presencia de un coestimulador del reconocimiento y la respuesta inmune como el receptor CD28, junto con la disminución de la actividad tímica, parecen tener un rol esencial (25). En relación con el uso de vacunas COVID-19, específicamente sobre el esquema primario de la vacuna Pfizer-BioNTech, el estudio de cohorte de Müller *et al.* (26) estimó que en personas mayores de 80 años (n=85, edad promedio 87,9 años) versus personas menores de 60 años (n= 91, edad promedio 42,2 años) los niveles de IgG anti-S SARS-CoV-2 por inducción vacunal son menores tanto después de la primera dosis como de la segunda ($p < 0,0001$) (sobrerrepresentación femenina 70%). Después de la primera dosis, en los menores de 60 años los títulos IgG promediaron 313,3 BAU/mL, 4,4% tuvo niveles indetectables y 2,3%, indeterminados. En los mayores de 80 años, los títulos de IgG promediaron 41,2 BAU/mL, 65,9% tuvo niveles indetectables y 9,4%, indeterminados. Diecisiete días después de la segunda dosis, en los menores de 60 años los títulos IgG promediaron 3702 BAU/mL, todos con niveles detectables. En los mayores de 80 años, los títulos de IgG promediaron 1332 BAU/mL, 10,6% tuvo niveles indetectables. En relación con la capacidad de neutralización, después de la primera dosis, 16,1% y 1,2% de los participantes menores de 60 años y mayores de 80 años presentaron anticuerpos neutralizantes. Luego de la segunda dosis, 97,8% de los menores de 60 años y 68,7% de los mayores de 80 años presentaron anticuerpos neutralizantes. Finalmente, respecto de los menores de 60 años, los mayores de 80 años reportaron menor ocurrencia de eventos adversos tanto después de

la primera dosis como de la segunda, sin embargo, los autores estimaron que no existe una correlación entre los niveles de IgG anti-S ni de anticuerpos neutralizantes con las reacciones después de la vacunación (26). Los hallazgos de Müller *et al.* están en línea con los de Demaret *et al.*(27), los últimos publicados en una plataforma de publicaciones preliminares sin revisión por pares.

Eficacia o efectividad de vacunas COVID-19 frente a variantes de SARS-CoV-2

Información sobre eficacia o efectividad frente a variantes de SARS-CoV-2 que se presenta a continuación fue extraída de la revisión realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y publicada en la Actualización Epidemiológica de COVID-19 Edición 47 del 6 de julio de 2021 (28). La simbología utilizada por la sistematización de la información en el documento de la OMS que da cuenta de la magnitud general de la eficacia/efectividad/neutralización y se replica aquí, es la siguiente:

↔: reducción <10% reducción de eficacia (VE) o VE >90% sin comparación o < 2 veces disminución de la neutralización.

↓: 10 a < 20% reducción VE o entre 2 y < 5 veces disminución neutralización.

↓↓: 20 a < 30% reducción VE o entre 5 y < 10 veces disminución neutralización.

↓↓↓: ≥ 30% reducción VE o ≥10 veces disminución neutralización.

Variante Alfa (B.1.1.7)

- COVID-19 severo: ↔ a ↓ en la vacuna de Moderna, Pfizer-BioNTech; ↓ AstraZeneca.
- COVID-19 sintomático: ↔ Moderna, Pfizer-BioNtech; ↔ a ↓ AstraZeneca; ↓ Novavax.
- Infección por SARS-CoV-2: ↔ Pfizer-BioNTech; ↔ a ↓ AstraZeneca.
- Neutralización (esquema completo): ↔ Sinopharm BBIBP, Bharat, Gamaleya, Novavax y Sinovac; ↔ a ↓ Janssen, Moderna, y Pfizer-BioNTech; ↓ a ↓ ↓ AstraZeneca.

Variante Beta (B.1.351)

- COVID-19 severo: ↔ Janssen y Pfizer-BioNTech.
- COVID-19 sintomático: ↔ Janssen; ↓ ↓ ↓ AstraZeneca y Novavax.
- Infección por SARS-CoV-2: ↓ Pfizer-BioNTech.
- Neutralización (esquema completo): ↔ a ↓ Anhui, Sinopharm BBIBP; ↓ Bharat;
↓ a ↓ ↓ Pfizer-BioNTech, Sinovac; ↓ ↓ AstraZeneca, Gamaleya, Moderna; ↓ a ↓ ↓ ↓ Janssen; ↓ ↓ a ↓
↓ ↓ Janssen; ↓ ↓ ↓ Novavax.

Variante Gamma (P.1)

- COVID-19 severo: sin evidencia.
- COVID-19 sintomático: ↔ a ↓ en Sinovac.
- Infección por SARS-CoV-2: sin evidencia.
- Neutralización (esquema completo): ↔ Sinovac, ↔ a ↓ Pfizer-BioNTech; ↓ AstraZeneca, Janssen y Moderna.

Variante Delta (B.1.617.2)

- COVID-19 severo: ↔ AstraZeneca y Pfizer.
- COVID-19 sintomático: ↔ a ↓ Pfizer; ↓ Bharat; ↓ ↓ AstraZeneca.
- Infección por SARS-CoV-2: ↓ AstraZeneca y Pfizer.
- Neutralización (esquema completo): ↔ Janssen; ↓ AstraZeneca, Bharat y Moderna; ↓ a ↓ ↓ Pfizer.

1.3 Seguridad de la vacunación COVID-19 en Chile

El Subdepartamento de Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública proveyó al CAVEI de información sobre ESAVI de vacunas COVID-19 evaluados por el Comité de Farmacovigilancia de Vacunas. Al 30 de junio 2021, del total de notificaciones de ESAVI, 88 fueron analizadas por este comité. De estas, 13 fueron consistentes con el uso de CoronaVac por cefalea, anafilaxia, reacción alérgica, reacción vasovagal, respuesta de estrés aguda, 9 fueron consistentes con el uso de vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech por anafilaxia, reacción alérgica severa y crisis asmática alérgica, y uno fue consistente con el uso de vacuna AstraZeneca por síndrome de trombosis con trombocitopenia.

1.4 Evidencia e información sobre dosis de refuerzo de esquemas de vacunación COVID-19

Actualmente, está disponible un reporte sobre tercera dosis de vacuna COVID-19 de Pfizer administrada en personas que recibieron trasplante sólido, publicaciones sin revisión por pares de un estudio clínico fase 2 sobre inmunogenicidad y seguridad de una tercera dosis de vacuna CoronaVac y sobre tolerabilidad e inmunogenicidad de una tercera dosis de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca, un comunicado de Pfizer-BioNTech del 8 de julio 2021 y otro de CDC, FDA y NIH sobre la necesidad de dosis de refuerzo en Estados Unidos. Por otro lado, distintos estudios de refuerzo de vacuna COVID-19 están en curso, como el COV-Boost, del Hospital Universitario de Southampton-Servicio Nacional de Salud de Reino Unido, el Phase 1/2 Study of Delayed Heterologous SARS-CoV-2 Vaccine Dosing (Boost) After Receipt of EUA Vaccines, del National Institute of Allergy and Infectious Diseases de los Institutos de Salud de Estados Unidos. Estos se revisan a continuación, mientras que la información sobre los estudios de dosis de refuerzo a esquemas primarios de una o dos dosis con vacuna CanSino o Sinovac es escasa (29).

Three dosis of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients

El estudio de Kamar *et al.* (30) se justifica en una disminuida respuesta inmune observada en sujetos con trasplante sólido a dos dosis de vacuna COVID-19. Kamar *et al.* estudiaron la respuesta humoral a tercera dosis de vacuna Pfizer-BioNTech en 101 participantes con trasplante sólido, de edad promedio 58 años, 69% hombres. El esquema primario tuvo un intervalo de dosis de 1 mes, y la tercera dosis, 61 ± 1 días después de la segunda dosis. El tiempo entre el trasplante y el inicio de la vacunación fue 97 ± 8 meses. En los participantes, la inmunosupresión se asoció al uso de

glucocorticoides (87%), inhibidores de calcineurina (79%), ácido micofenólico (63%), diana de la rapamicina en mamíferos (30%) y belatacept (12%).

La presencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 fue 0% (IC 95% 0 - 1) antes de la primera dosis; 4% (IC 95% 1 – 10) antes de la segunda dosis, 40% (IC 95% 31 – 51) antes de la tercera dosis, y 68% (IC 95% 58 – 77) cuatro semanas después de la tercera dosis. Entre los 59 participantes seronegativos al momento de la tercera dosis, 26 (44%) fueron seropositivos a las cuatro semanas de la tercera dosis. Los 40 sujetos que eran seropositivos antes de la tercera dosis, lo siguieron siendo después de cuatro semanas de la tercera dosis, mostrando un aumento de 36 ± 12 antes de la segunda dosis a 2676 ± 350 un mes después de la tercera dosis ($p < 0,001$). Los participantes sin seroconversión fueron de mayor edad, tenían mayor grado de inmunosupresión y menor estimación de tasa de filtración glomerular que aquellos que sí presentaron anticuerpos.

Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18-59 years: interim results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial

Este estudio de Pan *et al.* (31) se encuentra disponible en medRxiv, sin certificación de revisión por pares.

Pan *et al.* reportan los resultados interinos de un estudio clínico fase 2 sobre el refuerzo de esquemas homólogos de dos dosis de CoronaVac con una tercera dosis de la misma vacuna. El estudio cuenta con 540 participantes de 18 a 59 años que habían recibido dos dosis de vacuna CoronaVac en esquema 0-14 días o 0-28 días. Se conformaron ocho grupos de intervención al reforzar los esquemas primarios con una tercera dosis de CoronaVac de 3 µg o 6 µg a los 28 días o 6 meses después de la segunda dosis. El reporte da cuenta de resultados de la tercera dosis CoronaVac 3 µg, que corresponde a la dosis autorizada para uso en Chile.

Los análisis de inmunogenicidad de los esquemas primarios muestran que, a los seis meses de la segunda dosis, los anticuerpos neutralizantes cayeron bajo el punto de corte de seropositividad. Si bien una tercera dosis administrada después de 28 días de la segunda dosis aumentó los niveles de anticuerpos neutralizantes, a los seis meses del refuerzo estos disminuyeron a un nivel cercano al punto de corte de seropositividad en los grupos reforzados al día 28 (0-14-42 y 0-28-56 días). En el caso de los grupos reforzados a los seis meses de la segunda dosis, el reporte no señala los niveles de anticuerpos neutralizantes seis meses después de la tercera dosis, aunque muestra que a los 14 días después de la tercera inoculación, los niveles de anticuerpos neutralizantes triplicaron lo alcanzado en los grupos reforzados con tercera dosis a los 28 días ($137,9$ IC 95% $99,9 - 190,4$ en el esquema 0-14-194 y $143,1$ IC 95% $110,8 - 184,7$ en el esquema 0-28-208).

En relación con seguridad de la tercera dosis de CoronaVac, en general, dentro de 28 días posteriores a la tercera dosis, los eventos adversos locales y sistémicos fueron de grado 1 y 2, siendo el dolor en el sitio de la inyección el más frecuente. En el esquema de vacunación 0-28-208

días con CoronaVac 3 µg– que sería el escenario más cercano a la situación de los chilenos vacunados con CoronaVac durante la campaña de vacunación COVID-19 si sus esquemas primarios se vieran reforzados– la frecuencia total de reacciones adversas fue 15,4%, aparentemente menos que lo observado en los grupos 0-14-42 (43,3%) y 0-28-56 (33,3%), y más que el grupo 0-14-194 (18,2%). En el esquema de vacunación 0-28-208, el evento adverso más frecuente fue dolor en el sitio de inyección (11,5%), en tanto otros eventos como fiebre, fatiga, cefalea e inflamación en el sitio de inyección se presentaron con una frecuencia de 1 caso.

Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)

Este estudio de Flaxman *et al.* (32) se encuentra en pre-impresión en The Lancet, sin garantía de contar con revisión por pares.

La respuesta de anticuerpos a una tercera dosis fue evaluada en 75 participantes que habían recibido sus dos dosis primarias de vacuna AstraZeneca con un intervalo de 8 a 16 semanas. La tercera dosis reforzó la respuesta inmune a la proteína S de SARS-CoV-2 aislado de Australia (Victoria/01/2020 SARS-CoV-2 spike protein), alcanzando mayores niveles IgG que después de la segunda dosis, 3746 [RQ 2047-6420] y 1792 [RQ 899-4634] p=0,004, respectivamente, medido al día 28 después de cada vacunación.

Los niveles de anticuerpos de unión a la variante Beta (B.1.351) y Victoria (datos en el suplemento; no disponible). Los títulos de anticuerpos neutralizantes después de la tercera dosis fueron mayores que después de la segunda dosis contra la variante Alfa (B.1.1.7), Beta (B.1.351) y Delta (B.1.617.2) p = 0.002, p < 0.001 y p < 0.001, respectivamente.

En 15 participantes que recibieron el esquema primario con intervalo de 8 semanas entre dosis 1 y 2, la mediana de la respuesta celular específica a la proteína S aumentó de 200 SFUx10⁶ PBMC (RQ 127, 389) al momento de la tercera dosis a 264 SFUx10⁶ PBMC (RQ 131, 452) 14 días después de la tercera dosis, y a 399 SFUx10⁶ PBMC (RQ 314, 662) a los 28 días después de la tercera dosis. El peak en la respuesta al día 28 de la tercera dosis no fue diferente del peak después de la segunda dosis.

La reactogenicidad después de la tercera dosis fue menor que en dosis previas. El 5% de los participantes que recibieron una tercera dosis reportaron más de dos síntomas sistémicos moderados a severos, mientras que el 38% lo hizo después de la primera dosis.

Dosis de refuerzo de CanSino

En medios de comunicación se ha difundido que una dosis de refuerzo de Cansino a seis meses de la primera dosis de la misma vacuna produciría un aumento del nivel de anticuerpos neutralizantes de 7 a 10 veces, por lo que los desarrolladores esperarían una eficacia del 90%, aunque los mismos

advierten que estos son resultados preliminares y que se requieren más datos para la precisar la estimación (18).

Comunicado de Pfizer-BioNTech del 8 de julio de 2021

En su comunicado, Pfizer-BioNTech comentan resultados preliminares del estudio clínico en curso sobre dos de refuerzo de vacunación primaria. Estos muestran que una dosis de refuerzo administrada 6 meses después de la segunda dosis tiene un perfil de tolerabilidad consistente y genera 5 a 10 veces más títulos de neutralización contra el tipo salvaje y la variante Beta de SARS-CoV-2. Hasta el momento, estos resultados no están disponibles como publicación en revista científica (33).

Comunicado de CDC, FDA y NIH del 8 de julio 2021

En Estados Unidos, los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) y el Instituto Nacional de Salud (NIH) comunicaron que el refuerzo de la vacunación en ese país todavía no es necesaria, lugar en que el uso de vacunas COVID-19 en base a ARN mensajero ha sido predominante (6)

COV-Boost

Implementado en Reino Unido, el propósito del estudio es determinar la respuesta inmune producida por diferentes vacunas COVID-19 administradas como dosis de refuerzo al menos 3 meses de la segunda dosis del esquema de AstraZeneca-Oxford o de Pfizer-BioNTech. Adicionalmente, evaluará la seguridad y eficacia del refuerzo con vacunas diseñadas específicamente para variantes del SARS-CoV-2 cuando estén disponibles. El estudio reclutará 2886 personas de 30 años y más. La dosis de refuerzo será con alguna de las siguientes vacunas COVID-19: AstraZeneca-Oxford (5×10^{10} vp en 0,5 ml), Pfizer-BioNTech, Pfizer-BioNTech media dosis (15 μ g en 0,15 ml), Novavax, Novavax media dosis (25 μ g Matrix-M1 en 0,25 ml), Valneva, Valneva media dosis (16,5 AU + 0,25 mg hidróxido de aluminio + 0,5mg CPG en 0,25 ml), Janssen (5×10^{10} vp en 0,5 ml), Moderna (0,10 mg en 0,5 ml), CureVac (12 μ g en 0,6 ml). La vacuna Men ACWY se utilizará como control. El estudio podría incorporar ramas y aumentar el tamaño muestral de haber nuevas vacunas autorizadas para uso en Reino Unido (34).

Phase 1/2 Study of Delayed Heterologous SARS-CoV-2 Vaccine Dosing (Boost) After Receipt of EUA Vaccines

Registrado en *Clinical Trials* por el código NCT04889209 (35), este estudio multicéntrico de cohorte prospectiva tiene por objetivo evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de

un refuerzo de vacuna COVID-19 retardado (> 12 semanas) de vacunas COVID-19 con autorización de uso de emergencia (EUA): mRNA-1273 de Moderna, BNT162b2 de Pfizer-BioNTech y Ad26.COV2.S de Janssen. El estudio podría incorporar ramas y aumentar el tamaño muestral de haber nuevas vacunas con EUA o de encontrarse disponible vacunas COVID-19 con modificaciones para variantes de la cepa ancestral. El estudio está reclutando a personas sanas de 18 años en adelante. Con una muestra de 400 sujetos, se estudiarán dos cohortes, inicialmente: cohorte 1, n=150, sujetos con esquemas homólogos completos de Moderna, Pfizer y Janssen recibirán dosis de refuerzo de Moderna al menos 12 semanas después de completado esquema primario; cohorte 2, n=250, sujetos sin historia de vacunación, recibirán vacuna Moderna. El booster será entre 12 y 20 semanas con vacuna homóloga o heteróloga en cuanto a variante o heteróloga en cuanto a plataforma tecnológica.

1.5 Esquemas heterólogos de vacunación COVID-19 para el refuerzo de la primera dosis

Com-CoV de Reino Unido estudia las combinaciones posibles de las vacunas COVID-19 de AstraZeneca y Pfizer en un esquema primario de dos dosis en personas de 50 años. Se crearon dos cohortes, una con intervalo de vacunación de 28 días y, otra, con separación de 84 días (36,37). Los resultados del estudio de Liu *et al.* (38), sin revisión por pares y disponible en The Lancet Preprints, informan sobre el grupo vacunado con intervalo de 28 días. En dicho estudio, la edad promedio de los participantes fue 57,8 años, 45,8% eran mujeres y 25,3% pertenecían a minorías étnicas. A los 28 días después de la segunda dosis, la concentración media geométrica (GMC) IgG anti-S y la media geométrica de la respuesta de las células T en cada grupo, fue:

- AstraZeneca-AstraZeneca: 1.392 ELU/ml; 50 SFC / 106 PBMC
- Pfizer-AstraZeneca: 7.133 ELU/ml; 99 SFC / 106 PBMC
- AstraZeneca-Pfizer: 12.906 ELU/ml; 185 SFC / 106 PBMC
- Pfizer-Pfizer: 14.080 ELU/ml; 80 SFC / 106 PBMC

En relación con la seguridad, Shaw *et al.* (37) reportaron que los dos esquemas heterólogos generaron mayor reactogenicidad que los esquemas homólogos. En el caso de la sensación febril, su frecuencia fue 41% en el grupo Pfizer-Astrazeneca, 34% AstraZeneca-Pfizer, 21% Pfizer-Pfizer, y 10% and AstraZeneca-AstraZeneca. No hubo hospitalizaciones por eventos solicitados y los perfiles bioquímicos y hematológicos comparables entre esquemas heterólogos y homólogos.

En España, el estudio de Borobia *et al.* (39), CombiVacS, evaluó la inmunogenicidad y reactogenicidad del esquema heterólogo AstraZeneca-Pfizer en sujetos de 18 a 60 años, siendo la vacuna Pfizer la segunda dosis. El promedio de edad de los participantes fue 43,98 años (DE 8,85), 57% mujeres, con características demográficas comparables entre el grupo intervención y el grupo control. Hubo dos intervalos entre la primera dosis de vacuna AstraZeneca y la segunda dosis de vacuna Pfizer: 8.9 semanas (61%) y 10-12 semanas (39%). El resultado de inmunogenicidad se midió a los 14 días de la segunda dosis y el de reactogenicidad, a los siete días. Del total de enrolados, 98% completaron el estudio hasta el día 14. En el grupo de intervención, la media

geométrica de títulos anticuerpos RBD aumentaron de 71,46 BAU/mL (IC 95% 59,84 – 85,33) al inicio del estudio a 7756,68 BAU/mL (7371,53 – 8161,96) el día 14 ($p < 0,0001$), lo que corresponde a una razón de 77,69 (IC 95% 59,57 – 101,32) para la proteína RBD entre el grupo que recibió dosis de refuerzo Pfizer y el grupo control. La IgG contra la proteína S trimérica aumentó de 98,4 BAU/mL (IC 95% 85,69 – 112,99) a 3684,87 BAU/mL (3429,87 – 3958,83), siendo 36,41 (IC 95% 29,31 – 45,23) la razón entre el grupo intervención y el grupo control.

Borobia *et al.* evaluaron la capacidad funcional en 198 participantes, 129 del grupo de intervención. De estos, 74% presentó nula o escasa actividad neutralizante al día 0 independiente del intervalo de dosis, mientras que 100% presentó anticuerpos neutralizantes el día 14 con alta o muy alta actividad en 98% de los sujetos, $NT_{50} > 1:300$ y $< 1:1000$ y $NT_{50} > 1:1000$, respectivamente. Al día 14, la media geométrica de títulos de anticuerpos neutralizantes aumentaron 45 veces en la muestra del grupo de intervención, de 41,84 (IC 95% 31,28 – 55,96) a 1905,69 (IC 95% 1625,65 – 2233,98) mientras que el día 14 el grupo control presentó 41,81 (IC 95% 27,18 – 64,32).

En relación con la respuesta de células T, Borobia *et al.* estudiaron datos de 155 participantes, 99 del grupo de intervención. Tanto el grupo de intervención como el de control presentaban niveles de IFN- γ significativos al día 0 en concordancia con que todos contaban con una dosis de vacuna AstraZeneca. Al día 14, la producción de IFN- γ en el grupo de intervención aumentó de 129,63 pg/mL (IC 95% 103,51 – 162,35) a 521,22 pg/mL, (IC 95% 422,44 – 643,09; $p < 0,0001$), mientras que el grupo control presentaba 151,63 pg/mL, (IC 95% 114,09 – 201,53) el día 0 y 122,67 pg/mL, (IC 95% 88,55 – 169,95) el día 14.

Borobia *et al.* señalan que eventos adversos notificados fueron en su mayoría leves (68%) o moderadas (30%), y las reportadas con mayor frecuencia fueron el dolor en el sitio de la inyección (88%), cefalea (44%), mialgia (43%), malestar (42%), induración (35%) y eritema (31%). La ocurrencia de fiebre fue 2%. Entre los eventos severos reportados por 31 participantes, los más frecuentes fueron malestar (23%), mialgia (19%) y cefalea (16%). No hubo eventos graves reportados.

1.6 Situación de adquisición y abastecimiento de vacunas COVID-19 en Chile

Al 19 de julio 2021, Chile había adquirido 46.627.331 dosis de vacunas COVID-19 por trato bilateral o multilateral COVAX. De estas, 27.062.924 habían arribado al país en esa fecha, generando un saldo de 20.564.407 para futuras remesas (Tabla 2). Al 21 de julio, la campaña de vacunación COVID-19 había administrado 25.102.259 de dosis.

Sobre el abastecimiento futuro, la heterogeneidad de los convenios con los distintos proveedores hace difícil establecer un calendario semanal o mensual de despachos. Para el caso de Pfizer, sin embargo, existe un ritmo de entrega conocido que es semanal que, en promedio, abastece entre 250.000 y 300.000 dosis por vez. Para el caso de las vacunas de Sinovac, CanSino, AstraZeneca y de aquellas adquiridas a través del mecanismo COVAX, las entregas de vacunas debieran ocurrir en

un tiempo acotado, aunque dependen del suministro que los proveedores van actualizando y confirmando al país solo días antes del envío, suministro que a su vez está sujeto a factores como la demanda interna de los países fabricantes, cumplimiento de otros acuerdos bilaterales o multilaterales, disponibilidad de insumos para fabricación y autorización de uso en el país, factores que suelen dilatar la llegada de remesas de vacunas. En los convenios existe un marco para la adquisición de las vacunas COVID-19, no obstante, el Ministerio de Salud (MINSAL) debe esperar la confirmación de los fabricantes para activar la cadena de suministro ya que los plazos son flexibles y la logística relacionada con la importación no necesariamente dependen de él, como sería en los casos de las vacunas COVID-19 de CanSino y AstraZeneca. El periodo de confirmación para la exportación de vacunas a Chile es de entre 10 a 20 días antes de cada envío³.

Tabla 2. Situación de la adquisición y abastecimiento de vacunas COVID-19 en Chile al 19 de julio de 2021.

Tipo de contrato	Proveedor	Dosis adquiridas	Arribadas a Chile 19 julio 2021	Disponibles sin arribar a Chile 19 julio 2021
Bilateral	Sinovac, China.	19.671.476	18.671.476	1.000.000
Bilateral	Pfizer-BioNTech, Estados Unidos.	14.100.255	6.101.940	7.998.315
Bilateral	CanSino, China.	1.800.000	575.908	1.224.092
Bilateral	AstraZeneca-Oxford, Reino Unido.	4.000.000	1.224.000	2.776.000
Multilateral (COVAX/GAVI)	AstraZeneca-Oxford, Reino Unido.	818.400	489.600	328.800
Multilateral (COVAX/GAVI)	Janssen.	604.000	0	604.000
Multilateral (COVAX/GAVI)	Sinovac.	469.200	0	469.200
Multilateral (COVAX/GAVI)	Pendiente	6.164.000	0	6.164.000
Total		47.627.331	27.062.924	20.564.407

2. ¿Es el riesgo de enfermedad suficiente razón para recomendar la introducción de una dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 incluso frente a la escasez de evidencia sobre seguridad y eficacia?

Cuando el riesgo de enfermedad es alto y este incluye presentaciones graves de enfermedad que aumentan el riesgo de muerte y de hospitalización e ingreso a unidad de paciente crítico por esa causa, es posible que se implementen estrategias de salud pública para el control de la enfermedad

³ Comunicación con la Coordinación Administrativa del Departamento de Inmunizaciones.

en base a evidencia científica preliminar, como ha sido el caso de las decisiones en torno a la vacunación COVID-19.

Las situaciones epidemiológicas de enfermedades infecciosas suelen ser dinámicas, especialmente cuando el agente se encuentra en fase de circulación y, en un plano mayor, en proceso de definición de su comportamiento epidemiológico, si epidémico o endémico. Dicho dinamismo, que puede situarnos en escenarios favorables o desfavorables, conduce a la adaptación de las estrategias de control y prevención de la enfermedad. Un ejemplo reciente de ello fue la decisión de la autoridad sanitaria de Irlanda que, frente al escenario epidemiológico de COVID-19 por la circulación de la variante Delta, levantó la restricción del uso a personas mayores de 50 años de las vacunas COVID-19 de AstraZeneca y Janssen a raíz de los eventos trombóticos con trombocitopenia. Es decir, amplió su uso a los menores de 50 años, específicamente a los grupos pendientes de vacunar, las personas entre 18 y 34 años, aunque se les continuará ofreciendo las vacunas en base a ARNm como opción, pero el acceso a ellas podría demorar más que el acceso a vacuna en base a vector viral (40).

3. Recomendación del CAVEI sobre la introducción de una dosis de refuerzo de vacuna COVID-19

La experiencia de Chile en vacunación COVID-19 es particular no solo por sus avances, sino que también por los productos utilizados en los esquemas primarios, siendo el esquema de dos dosis de la vacuna COVID-19 de Sinovac el predominante. Este contexto particular de la experiencia de vacunación COVID-19 en Chile hace de los resultados de efectividad publicados por Jara, Undurraga y Araos *et al.* (9) y de la evidencia clínica producida por Kalergis y colaboradores datos de mayor relevancia para informar esta recomendación que, por lo expuesto anteriormente, no cuenta con experiencias comparables.

En ese sentido y bajo un contexto de suministro limitado de vacunas a nivel mundial, la campaña de vacunación COVID-19 en Chile logró ser implementada gracias a la incorporación de vacunas COVID-19 de distinta plataforma tecnológica autorizadas por el Instituto de Salud Pública para uso en Chile durante la emergencia sanitaria, siendo CoronaVac el producto administrado con mayor frecuencia, en 73% de los vacunados a la fecha. En general, información y evidencia sobre inmunogenicidad dan cuenta de una reducción de los anticuerpos neutralizantes después de completado el esquema primario, ocurriendo esto a diferente velocidad según tipo de plataforma tecnológica de la vacuna. En Chile, el estudio CoronaVac03CL muestra una disminución en los niveles de anticuerpos al sexto mes. En relación con información sobre efectividad de la vacuna CoronaVac en el país, se observa una aparente tendencia a la disminución. Frente a estos antecedentes, se hace necesario plantear la introducción de una dosis de refuerzo de vacunación COVID-19 en Chile.

La recomendación del CAVEI sobre la introducción de una dosis de refuerzo a la vacunación COVID-19 se presentará según propósitos de la vacunación (3.1) y deberá seguir el orden que la priorización de acceso a la vacunación defina (3.2).

3.1 Propósito

El propósito de la introducción de una dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 definirá particularidades en las recomendaciones del CAVEI para dicho fin. Actualmente, la vacunación COVID-19 en Chile tiene por objetivo prevenir mortalidad y morbilidad en grupos de mayor riesgo de muerte y complicaciones secundarias a la infección por SARS-CoV-2, junto con preservar la integridad de los servicios asistenciales y las funciones críticas que permiten mantener la infraestructura del país (2). Un objetivo adicional sería el disminuir la transmisión viral de SARS-CoV-2, según lo respalde la evidencia científica.

Así, las recomendaciones para la introducción de dosis de refuerzo se ordenarán según propósitos, las que serán posibles de implementar en la medida que la autoridad sanitaria de Chile ratifique dichos propósitos en el Plan Nacional de Vacunación COVID-19.

i. Propósito de prevenir muertes, hospitalizaciones por COVID-19 y preservación del sistema sanitario

En el marco del objetivo de prevenir muertes y hospitalizaciones por COVID-19 y, por ende, preservar el sistema sanitario y las funciones críticas del país, el CAVEI recomienda introducir una dosis de refuerzo de la vacunación COVID-19 dada la aparente tendencia a la disminución de la efectividad y la disminución de los niveles de anticuerpos a los seis meses de la vacunación con CoronaVac.

Si bien la evidencia sobre dosis de refuerzo es escasa, incluidos resultados preliminares sin revisión por pares de un estudio fase 2 que evaluó una tercera dosis de CoronaVac en adición al esquema primario de la misma vacuna, el conocimiento acumulado en torno a la plataforma de vacuna inactivada en general permite inferir que su uso como dosis de refuerzo implica bajo riesgo, al mismo tiempo de que su capacidad de potenciar la respuesta de anticuerpos inducida con un esquema primario será efectiva.

La estrategia de refuerzo de la vacunación deberá procurar la reserva de las vacunas COVID-19 de Pfizer-BioNTech para la población de 12 a 17 años y para el refuerzo de los esquemas primarios de vacunas en base a plataformas distintas a ARN mensajero de no existir contraindicaciones y según disponibilidad de vacunas COVID-19 en general. Adicionalmente, y de acuerdo con las recomendaciones del CAVEI para el uso de vacuna COVID-19 de AstraZeneca (41), se recomienda

utilizar un producto alternativo a la vacuna AstraZeneca en adultos menores de 60 años. El acceso a la vacunación debe ser priorizado según indica el punto 3.2.

ii. Propósito de disminuir la transmisión viral

Frente al objetivo de disminuir la transmisión viral y según la evidencia disponible a la fecha, el CAVEI recomienda introducir una dosis de refuerzo de vacunación con uso de vacuna COVID-19 en base a ARN mensajero y el acceso priorizado a la vacunación según indica el punto 3.2.

3.2 Priorización

La introducción de una dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 al plan de vacunación nacional COVID-19 deberá implementarse bajo un modelo de priorización de acceso a la vacunación que garantice que aquellos en mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, COVID-19 severo o muerte por COVID-19 y con mayor tiempo de esquema de vacunación completo lo hagan primero, esencialmente, los trabajadores de la salud, población con tratamiento inmunosupresor y trasplantados, personas mayores, personas en residencias de larga estadía, población en privación de libertad, personas con comorbilidades, e individuos que cumplen labores críticas para el funcionamiento del país. Adicionalmente, el refuerzo de los esquemas primarios debe comenzar con población que haya completado su esquema primario con vacuna COVID-19 de plataforma tecnológica distinta a ARNm.

Se recomienda continuar con la buena práctica de ordenar en calendarios de vacunación el acceso a la dosis de refuerzo.

De contarse con nueva evidencia crítica sobre seguridad, eficacia y efectividad de vacunas COVID-19 como dosis de refuerzo o en esquemas heterólogos que ameriten revisión de las prácticas de inmunización que se encuentren en curso, esta recomendación podría ser actualizada.

Suscribe a esta recomendación Jeannette Dabanch, Jaime Inostroza, Eduardo Díaz, María Luz Endeiza, Jaime Cerda, Jaime Rodríguez.

*Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización, CAVEI.
Santiago, 29 de julio 2021.*

Referencias

1. Departamento de Inmunizaciones– Ministerio de Salud de Chile. Informe del diseño, planificación, desarrollo de la campaña de vacunación COVID-19 2021 en Chile al 5 de julio 2021. [Internet]. 2021. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/07/Informe-del-diseño-planificación-y-desarrollo-de-campaña-de-vacunación-COVID-19-en-Chile-2.pdf>
2. Departamento de Inmunizaciones– Ministerio de Salud de Chile. Lineamientos técnicos operativos vacunación contra SARS-CoV-2 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2020/12/RE-Nº-1138-Lineamientos-SARS-CoV-2.pdf>
3. Departamento de Inmunizaciones- Ministerio de Salud de Chile. Planificación vacunación contra SARS-CoV-2 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/02/Planificación-vacunación-contra-SARS-CoV-2-02-02-2021.pdf>
4. Israel Ministry of Health. www.gov.il [Internet]. No Recommendation or Resolution to Administer a Third Dose in the Meantime. 2021 [cited 2021 Jul 21]. p. 05.07.2021. Available from: <https://www.gov.il/en/departments/news/05072021-04>
5. Ministerior de Salud Pública de Uruguay. www.gub.uy [Internet]. Tercera dosis de vacunación contra covid-19. 2021 [cited 2021 Jul 28]. Available from: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/tercera-dosis-vacunacion-contra-covid-19>
6. U.S Department of Health & Human Services. hhs.gov [Internet]. Joint CDC and FDA Statement on Vaccine Boosters. 2021 [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.hhs.gov/about/news/2021/07/08/joint-cdc-and-fda-statement-vaccine-boosters.html>
7. Departamento de Epidemiología- Ministerio de Salud de Chile. Informe Epidemiológico N° 139 Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chile, 19 de julio de 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/07/Informe-Epidemiologico-139.pdf>
8. Departamento de Epidemiología- Ministerio de Salud de Chile. Informe Epidemiológico Circulación de variantes SARS-CoV-2 en Chile al 25 de junio de 2021 [Internet]. 2021. Available from: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/07/Informe-_circulacion_variantes_2506.pdf
9. Jara A, Undurraga E, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. N Engl J Med. 2021;
10. Lim W, Mak L, Leung G, Cowling B, Peiris M. Comparative immunogenicity of mRNA and inactivated vaccines against COVID-19. Lancet Microbe. 2021;
11. European Medicines Agency. ema.europa.eu [Internet]. COVID-19 vaccines key facts. How long will immunity from a vaccine last? 2021 [cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-key-facts#how-long-will-immunity-from-a-vaccine-last?-section>
12. GAVI The Vaccine Alliance. How long does immunity last after COVID-19 vaccination? [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gavi.org/vaccineswork/how-long-does-immunity-last-after-covid-19-vaccination>
13. Pfizer. Pfizer and Biontech confirm high efficacy and no serious safety concerns through up to six months following second dose in updated topline analysis of landmark COVID-19 vaccine study [Internet]. April 01, 2021. 2021 [cited 2021 Jul 12]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>
14. Expert Group Immunology National COVID-19 Science Task Force Switzerland. Protection duration after vaccination or infection [Internet]. 2021. Available from: <https://sciencetaskforce.ch/en/policy-brief/protection-duration-after-vaccination-or-infection/>
15. Khoury D, Cromer D, Reynaldi A, Schlub T, Wheatley A, Juno J, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. Nat Med. 2021;
16. Johnson & Johnson. Positive New Data for Johnson & Johnson Single-Shot COVID-19 Vaccine on Activity Against Delta Variant and Long-lasting Durability of Response [Internet]. 2021. Available from: https://www.janssen.com/us/sites/www_janssen_com_usa/files/positive_new_data_for_johnson_john

- son_single-shot_covid-19_vaccine_on_activity_against_delta_variant_and_long-lasting_durability_of_response.pdf
17. Barouch D, Stephenson K, Sadoff J, Yu J, Chang A, Gebre M, et al. Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COVS.2.S Vaccination. *N Engl J Med*. 2021;
 18. Reuters. reuters.com [Internet]. CanSinoBio says COVID-19 shot may be less effective over time, booster shot promising. 2021 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-vaccine-cansinobio-idUSKBN2BO4CG>
 19. Shrotri M, Navaratnam A, Nguyen V, Byrne T, Geismar C, Fragaszy E, et al. Spike-antibody waning after second dose of BNT162b2 or ChAdOx1. *Lancet*. 2021;
 20. Israel Ministry of Health. www.gov.il [Internet]. Explanation About the Effectiveness of the Vaccine for Coronavirus in Israel. 2021 [cited 2021 Jul 28]. Available from: <https://www.gov.il/en/departments/news/06072021-04>
 21. World Health Organization Africa. What is COVID-19 vaccine efficacy [Internet]. 2021. Available from: <https://www.afro.who.int/news/what-covid-19-vaccine-efficacy>
 22. U.S Food & Drug Administration. Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19- Guidance for Industry [Internet]. 2021. Available from: <https://www.fda.gov/media/142749/download>
 23. European Medicines Agency. youtube.com [Internet]. EMA will not set a 50% efficacy threshold for the covid-19 vaccine. [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=pRPGyOLbvc0>
 24. GAVI The Vaccine Alliance. Why even a low efficacy COVID-19 vaccine could still be extremely useful [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gavi.org/vaccineswork/why-even-low-efficacy-covid-19-vaccine-could-still-be-extremely-useful>
 25. Álvarez-Fernández B, García M, López J, Marín J, Gómez R, Juárez C. Modificación de la respuesta inmune en los ancianos con tratamientos nutricionales. *An Med Interna*. 2002;19(8).
 26. Müller L, Andrée M, Moskorz W, Drexler I, Walotka L, Grothmann R, et al. Age-dependent Immune Response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 Coronavirus Disease 2019 Vaccination. *Clin Infect Dis*. 2021;ciab381.
 27. Demaret J, Corroyer-Simovic B, Kazali E, Goffard A, Trauet J, Miczek S, et al. Antibody and T cell memory immune response after two doses of the BNT162b2 mRNA vaccine in older adults with and without prior SARS-CoV-2 infection. *bioRxiv*. 2021;8 july.
 28. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 47 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
 29. Reuters. reuters.com [Internet]. China to study using CanSinoBio COVID shots as a booster. 2021 [cited 2021 Jul 20]. p. June 9. Available from: <https://www.reuters.com/business/healthcare-pharmaceuticals/china-study-using-cansinobio-covid-shots-booster-2021-06-09/>
 30. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Couat C, Izopet J, del Bello A. Three Doses of an mRNA Covid-19 Vaccine in Solid-Organ Transplant Recipients. *NEJM*. 2021;
 31. Pan H, Wu Q, Zeng G, Yang J, Jiang D, Deng X, et al. Immunogenicity and safety of a third dose, and immune persistence of CoronaVac vaccine in healthy adults aged 18-59 years: interim results from a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *medRxiv (ARTICLE NOT PEER-REVIEWED)*. 2021;
 32. Flaxman A, Marchevsky N, Jenkin D, Aboagye J, Aley P, Angus B, et al. Tolerability and Immunogenicity After a Late Second Dose or a Third Dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222). *Lancet* [Internet]. 2021;pre-print. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3873839
 33. Pfizer-BioNTech. Pfizer and BioNTech Provide Update on Booster Program in Light of the Delta-Variant NEW YORK and MAINZ, GERMANY, July 8, 2021 [Internet]. 2021. Available from: https://cdn.pfizer.com/pfizercom/2021-07/Delta_Variant_Study_Press_Statement_Final_7.8.21.pdf?IPpR1xZjlvvaUMQ9sRn2FkePcBiRPGqw
 34. University of Southampton. COV-Boost protocol [Internet]. 2021. Available from: <https://www.covboost.org.uk/protocol%0D%0A>
 35. U.S National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [Internet]. Delayed Heterologous SARS-CoV-2 Vaccine Dosing (Boost) After Receipt of EUA Vaccines. 2021 [cited 2021 Jul 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04889209>

36. Com-COV. comcovstudy.org.uk [Internet]. About Com-COV1. 2021 [cited 2021 Jul 20]. Available from: <https://comcovstudy.org.uk/about-com-cov1>
37. Shaw R, Stuart A, Greenland M, Liu X, Can-Tam J, Snape M, et al. Heterologous prime-boost COVID-19 vaccination: initial reactogenicity data. *Lancet*. 2021;397(10289).
38. Liu X, Shaw R, Stuart A, Greenland M, Dinesh T, Provstgaard-Morys S, et al. Safety and Immunogenicity Report from the Com-COV Study – a Single-Blind Randomised Non-Inferiority Trial Comparing Heterologous And Homologous Prime-Boost Schedules with An Adenoviral Vectored and mRNA COVID-19 Vaccine. *Lancet* [Internet]. 2021;Preprints. Available from: https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3874014
39. Borobia A, Carcas A, Pérez-olmeda M, Castaño L, Bertran M, García-Pérez J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10295):121–30.
40. Ireland Health Service Executive. COVID-19 Vaccines for people aged 18 to 34 years Version 2.0 [Internet]. 2021 [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/covid19vaccineinfo4hps/covid-19-vaccines-for-18-34-yr-olds.pdf>
41. Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización de Chile-CAVEI. Recomendaciones del CAVEI para el uso de vacuna COVID-19 de AstraZeneca-Oxford [Internet]. 2021. Available from: https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/06/CAVEI_Uso-de-vacuna-AstraZeneca_5jun2021_final.pdf

Anexo 1.

Evidencia científica revisada por el National COVID-19 Science Task Force de Suiza al 10 de junio 2021.

1. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2021.
2. Wheatley AK, Juno JA, Wang JJ, et al. Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild/moderate COVID-19. *Nat Commun*. 2021;12(1):1162.
3. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021;371(6529).
4. Cromer D, Juno JA, Khoury D, et al. Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nat Rev Immunol*. 2021.
5. Li C, Yu D, Wu X, et al. Twelve-month specific IgG response 1 to SARS-CoV-2 receptor-binding domain among COVID-19 convalescent plasma donors in Wuhan. *bioRxiv*. 2021; <https://doi.org/10.1101/2021.04.05.437224>.
6. Turner JS, Kim W, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature*. 2021.
7. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021;591(7851):639-644.
8. Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS-CoV-2 naive and recovered individuals following mRNA vaccination. *Sci Immunol*. 2021;6(58).
9. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, et al. Broad and strong memory CD4(+) and CD8(+) T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. *Nat Immunol*. 2020;21(11):1336-1345.
10. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, Molbak K, Ethelberg S. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet*. 2021;397(10280):1204-1212.
11. Legros V, Denolly S, Vogrig M, et al. A longitudinal study of SARS-CoV-2-infected patients reveals a high correlation between neutralizing antibodies and COVID-19 severity. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(2):318- 327.
12. Cavanaugh AM, Fortier S, Lewis P, et al. COVID-19 Outbreak Associated with a SARS-CoV-2 R.1 Lineage Variant in a Skilled Nursing Facility After Vaccination Program - Kentucky, March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70(17):639-643.

13. Thompson CN, Hughes S, Ngai S, et al. Rapid Emergence and Epidemiologic Characteristics of the SARS-CoV-2 B.1.526 Variant - New York City, New York, January 1-April 5, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(19):712-716.
14. Vitale J, Mumoli N, Clerici P, et al. Assessment of SARS-CoV-2 Reinfection 1 Year After Primary Infection in a Population in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med.* 2021.
15. Walsh EE, Frenck RW, Jr., Falsey AR, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2439-2450.
16. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet.* 2021;397(10287):1819-1829.
17. Wall EC, Wu M, Harvey R, et al. Neutralising antibody activity against SARS-CoV-2 VOCs B.1.617.2 and B.1.351 by BNT162b2 vaccination. *Lancet.* 2021.
18. Wagner A, Weinberger B. Vaccines to Prevent Infectious Diseases in the Older Population: Immunological Challenges and Future Perspectives. *Front Immunol.* 2020;11:717.
19. Cele S, Gazy I, Jackson L, et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. *Nature.* 2021;593(7857):142-146