

RECOMENDACIÓN DEL CAVEI SOBRE EL SEGUNDO REFUERZO DE VACUNACIÓN COVID-19 EN LA POBLACIÓN GENERAL

1. Introducción

En estrategias de vacunación poblacional, son cuatro los propósitos para su implementación: i) erradicar una enfermedad, estrategia costosa y de difícil ejecución, con la viruela como el único ejemplo en el mundo; ii) controlar un brote, evento acotado en tiempo y espacio– que no aplica a pandemias y endemias–; iii) generar inmunidad comunitaria, que requiere altas coberturas de vacunación e inmunidad de mucosas para evitar la circulación del microorganismo– lo cual no se ha demostrado para las vacunas contra SARS CoV 2–; iv) desarrollar inmunidad en el individuo susceptible para protegerlo– es el caso de la vacunación anual contra el virus influenza y es la estrategia que parece más adecuada en el caso de COVID 19–.

La evidencia y experiencia en torno a la vacunación contra SARS- CoV-2 dan cuenta de su gran aporte a la prevención y control de COVID-19, demostrado a través de la disminución de hospitalización y muerte por esa enfermedad (1–3). Al mismo tiempo, ha dado cuenta que los niveles de anticuerpos generados por la vacunas COVID-19 en esquemas primarios disminuyen a partir de los cinco meses después de la segunda dosis, aproximadamente, tiempo que varía según el producto o plataforma utilizada, al igual que la efectividad frente a COVID-19 sintomático, COVID-19 grave y hospitalizaciones, razones que condujeron a la implementación de la primera dosis de refuerzo en Chile (4–10).

Si bien las personas vacunadas contra SARS-CoV-2 pueden cursar la infección viral, tendrían menor carga y tiempo de excreción viral (11). Un estudio sobre transmisión comunitaria de SARS-CoV-2 realizado a partir de hisopados nasal y faríngeo autoadministrados por alrededor de 100.000 personas en Inglaterra mostró que en el periodo entre junio y julio de 2021 (predominancia de la variante Delta), el valor medio del umbral de ciclos¹ de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR en inglés) en personas de 18 a 64 años vacunados fue más alto que para los no vacunados contra SARS-CoV-2, 27,6 (IC_{95%} 25,5 – 29,7) vs 23,1 (IC_{95%} 20,3 – 25,8), respectivamente, lo que sugiere una infectividad menor en vacunados (12). Estudios de dinámica viral sugieren que, si bien la carga viral en infecciones posvacunación (breakthrough infections) puede ser comparable en personas vacunadas y no vacunadas, esta disminuye con mayor rapidez en personas vacunadas y, a su vez, la probabilidad de que curse una infección. Asimismo, es menos probable aislar el virus de secreciones de sujetos vacunados que de no vacunados (13,14),

¹ Positivo definido como N Gen Ct por debajo de 37 o ambos genes N y E detectados.

lo que sugiere que las personas completamente vacunadas tienen menos probabilidad de infectarse y que, si se infectan, serán contagiosas por períodos más cortos que las personas no vacunadas. Estudios de transmisión confirman que las personas vacunadas tienen menos probabilidades de transmitir el SARS-CoV-2 a contactos cercanos en comparación con las personas no vacunadas, incluida la variante Delta (15,16), aunque otros resultados muestran que la transmisión en vacunados y no vacunados sería comparable (11).

En relación con hospitalizaciones por COVID-19, en diciembre de 2021 en Estados Unidos, la tasa de hospitalización en mayores de 18 años, en adultos de 50 a 64 años y en mayores de 64 años fue 16, 44 y 49 veces mayor en no vacunados que en vacunados con esquema completo contra SARS-CoV-2², respectivamente (17).

El 10 de enero 2022, en Chile comenzó la vacunación con segunda dosis de refuerzo contra SARS-CoV-2 en personas inmunocomprometidas a partir de los 12 años de edad y el 20 de enero de 2022, en personal de salud (18–21). La segunda vacunación de refuerzo contra SARS-CoV-2 en inmunocomprometidos está dirigida a personas en hemodiálisis y peritoneodiálisis, a trasplantados de corazón, pulmón, riñón, hígado y páncreas, a trasplantados con precursores hematopoyéticos, a personas en tratamiento con radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal por cáncer y a sujetos con enfermedades autoinmunes que reciben tratamientos biológicos o de pequeñas moléculas (22). En personal de salud, la segunda dosis de refuerzo está dirigida al personal de salud clínico y administrativo en atención intrahospitalaria y extrahospitalaria, servicios de urgencias abiertos y cerrados, incluyendo servicios médicos, dentales, servicios de apoyo clínico (laboratorios clínicos, servicios de radiología, farmacia, servicios de anatomía patológica), alimentación, transporte, seguridad, aseo y estudiantes de carreras del área de la salud en práctica clínica que brinden atención directa a pacientes (21).

En este documento, el CAVEI revisa la situación epidemiológica de COVID-19 en Chile, la vigilancia de variantes de SARS-CoV-2 en el país, evidencia sobre vacunación de refuerzo contra SARS-CoV-2 producida en Chile, la vacunación contra SARS-CoV-2 ejecutada en el país y el escenario internacional en relación con segunda dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 para, finalmente, pronunciarse sobre el segundo refuerzo de vacunación COVID-19 en población general.

² Dos dosis de vacuna COVID-19 de Pfizer o Moderna; una dosis de vacuna COVID-19 de Janssen.

2. Situación epidemiológica de COVID-19 en Chile

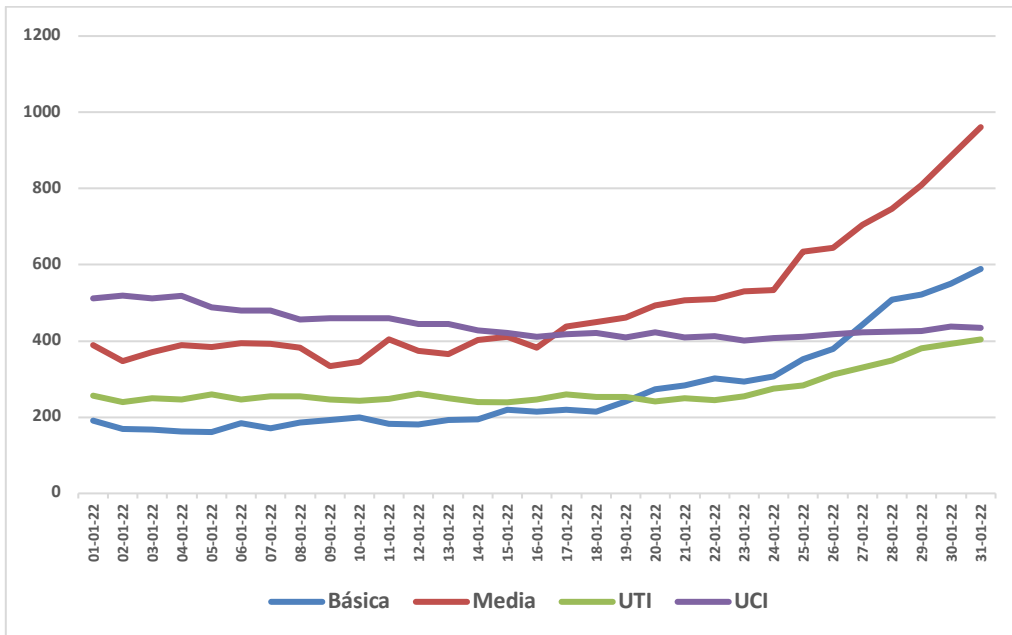
Al 17 de enero de 2022, el Informe Epidemiológico N° 169 de Enfermedad por SARS-CoV-2 del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), reporta (23):

- Un total de 2.237.546 casos de COVID-19, lo que corresponde a una incidencia acumulada de casos COVID-19 confirmados y probables de 11.284,5 por 100.000 habitantes.
- De los casos confirmados y probables, 8,9% se ha presentado en menores de 15 años, 27,1% en personas entre 15 y 29 años, 29% en el grupo 30-44 años, 25,6% en personas de 45-64 años y 9,4% en personas de 65 y más años.
- Entre 17 grupos de edad, la tasa acumulada de casos COVID-19 confirmados y probables es menor en el grupo de 0 a 4 años; la segunda más baja en el de 5 a 9 años y la tercera, en el grupo de 10 a 14 años (4.680,9; 4.880,0; 6.302,2 por 100.000 habitantes, respectivamente). La mayor tasa la presenta el grupo de 25 a 29 años (16.861,5/100.000), seguido de las personas entre 20 y 24 años (15.416,0) y por el grupo de 30 – 34 años (15.353,2/100.000).
- La incidencia acumulada de casos confirmados y probables de COVID-19 es mayor en hombres que en mujeres, 11.284,7/100.000 y 11.224,7/100.000, respectivamente.
- Las mayores tasas de incidencia de casos activos COVID-19 por 100.000 habitantes según región de residencia se presentan en Tarapacá (1.467,9), Magallanes (1.056,1), Arica y Parinacota (1.005,0), Antofagasta (628,9) y Atacama (276,1), siendo la tasa país de 260,9.
- Las mayores tasas de incidencia acumulada por 100.000 habitantes según residencia se presentan en la región de Magallanes (20.041,1), Tarapacá (16.215,4), Los Ríos (15.131,4), Arica y Parinacota (14.148,2) y Los Lagos (13.013,4), con una tasa país de 11.284,5.
- Las mayores tasas de mortalidad acumulada por 100.000 habitantes según lugar de confirmación diagnóstica se presentan en la región de Magallanes (283,8), Metropolitana (240,8), Arica y Parinacota (212,2), Tarapacá (211,7), Valparaíso (183,6) y Antofagasta (182,9), siendo la tasa país de 198,8.
- De los casos confirmados y notificados hospitalizados (n=166.556), 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. Aproximadamente 14% presenta otra comorbilidad.

- 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.

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 (Figura 1).

Figura 1. Uso de camas de hospital de complejidad básica, media, unidad de tratamiento intermedio (UTI) y unidad de cuidados intensivos (UCI) en Chile, periodo del 1 al 31 de enero de 2022



Elaboración propia con datos del Ministerio de Ciencias https://github.com/MinCiencia/Datos-COVID19/blob/master/output/producto24/CamasHospital_Diario_T.csv

Según el último informe epidemiológico de COVID-19 en niños, niñas y adolescentes del Ministerio de Salud disponible (24), al 26 de diciembre 2021, en la población de 0 a 18 años:

- Se notificaron 274.497 casos de COVID-19, lo que corresponde a una tasa incidencia acumulada de 5.798,9/100.000.

- Las mayores tasas de incidencia acumulada por 100.000 habitantes según región de residencia se presentan en Los Ríos (12.747,6), Magallanes (9.764,5), Atacama (8.277,7), Biobío (8.080,4) y Tarapacá (6.449,2), siendo la tasa país de 5.798,9.
- Del total de casos de COVID-19 en esta población, 4.573 requirió hospitalización.
- De los hospitalizados, el 18,7% requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos y 3,2%, ventilación mecánica invasiva.
- Hubo 127 muertes. De estas, 73,2% presentó al menos una comorbilidad y 19,7%, dos o más comorbilidades.
- La mortalidad en el año 2020 fue 1/100.000, y el 2021, 1,7/100.000.
- La letalidad en el año 2020 fue 0,07% (n=47) y en el año 2021, 0,04% (n=80).
- Hubo 411 casos de Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM), mediana de edad de 6 años, 56,7% hombres. Se registraron 5 muertes asociadas a SIM. La letalidad es del 1,2%.

Según antecedente de vacunación, la situación epidemiológica de los casos confirmados por SARS-CoV-2 en Chile en el periodo entre el 23 y 29 de enero 2022, da cuenta que (25):

- En personas no vacunadas, con esquema primario de vacunación incompleto o a menos de 14 días de haber completado el esquema primario:
 - La incidencia de COVID-19 fue 1231,5/100.000 habitantes.
 - La incidencia de COVID-19 sintomático fue 750,3/100.000.
 - La incidencia de ingreso a UCI fue de 3,7/100.000
 - La mortalidad fue 1,8/100.000
- En personas con esquema primario de vacunación completo y a más de 14 de días de la segunda dosis:
 - La incidencia de COVID-19 fue 1072,9/100.000
 - La incidencia de COVID-19 sintomático fue 738,2/100.000.
 - La incidencia de ingreso a UCI fue de 1,0/100.000
 - La mortalidad fue 0,9/100.000
- En personas con esquema primario completo y a más de 14 días después de una dosis de refuerzo:
 - La incidencia de COVID-19 fue 763,1/100.000.
 - La incidencia de COVID-19 sintomático fue 428,6/100.000.

- La incidencia de ingreso a UCI fue de 0,3/100.000
- La mortalidad fue 0,2/100.000

Definidos tres periodos de vacunación, a saber: el tiempo entre el inicio de la epidemia de COVID-19 hasta antes del comienzo de la vacunación (hasta 23 diciembre 2021), el periodo durante la administración de las primeras y segundas dosis³ (entre el 24 de diciembre 2021 y el 10 de agosto de 2021), y el tiempo desde el inicio de la vacunación con primera dosis de refuerzo hasta el 4 de diciembre 2021. Según periodo de vacunación, la hospitalización y mortalidad por COVID-19 por grupo etario muestran una caída en el periodo de vacunación del primer refuerzo (Tabla 1), momento en que la cobertura de esquema primario (dos dosis de vacuna COVID-19, mayoritariamente) alcanzaba 82,7% entre los adultos.

Tabla 1. Tasa de hospitalización y tasa de mortalidad por COVID-19 por 100.000 habitantes según grupo de edad y periodo de vacunación en Chile.

Grupo etario	Periodo 1 Inicio epidemia por SARS-CoV-2 hasta antes comienzo vacunación COVID-19, 24/12/20		Periodo 2 Vacunación COVID-19 de primeras y segundas dosis 24/12/2020 al 10/08/2021		Periodo 3 Inicio vacunación COVID-19 con dosis de refuerzo 11/08/21 al 4/12/21	
	Tasa hospitalización	Mortalidad	Tasa hospitalización	Mortalidad	Tasa hospitalización	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	1071,83	466,42	1125,28	524,28	142,00	62,48
80 años y más	1316,85	1062,85	1379,21	1208,59	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.

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

*Adolescentes, niños hasta los 6 años y niños de 3 a 5 años iniciaron su vacunación en junio, septiembre y diciembre de 2021.

Finalmente, la distribución de los casos de COVID-19 en distintos momentos de la campaña de vacunación y en las poblaciones de riesgo de trabajadores de la salud, personas con comorbilidades y personas con inmunosupresión, muestra disminución de la frecuencia a mayor número de dosis (Tabla 2), aunque aún constituyendo casos COVID-19 posvacunación. Adicionalmente, bajo la condición de vacunación (14 días después de segunda dosis o del primer

³ Una dosis de CanSino, CoronaVac, Pfizer o AstraZeneca.

refuerzo), cada grupo de riesgo presenta una correlación positiva entre la edad y la proporción de casos COVID-19, que en el grupo de inmunosuprimidos se interrumpe solo en el grupo de 60 a 69 años.

Tabla 2. Proporción de casos confirmados y probables de COVID-19 en personal de salud, personas con comorbilidades y personas con inmunosupresión según grupo de edad y estado de vacunación al momento del inicio de síntomas, Chile al 16 de enero 2022.

	Personal de salud			Personas con comorbilidades			Personas con inmunocompromiso		
	Sin vacuna	>14 días segunda dosis	>14 días dosis de refuerzo	Sin vacuna	>14 días segunda dosis	>14 días dosis de refuerzo	Sin vacuna	>14 días segunda dosis	>14 días dosis de refuerzo
< 20 años	72,8	14,1	0,2	96,5	1,2	0,0	98,3	0,0	0,0
20-29 años	67,1	20,8	3,4	87,1	6,8	0,4	85,5	9,4	0,4
30-39 años	63,1	23,1	4,4	73,5	14,4	1,4	70,6	16,7	2,2
40-49 años	62,4	23,9	4,2	70,1	16,1	1,5	68,2	18,1	2,5
50-59 años	62,8	23,6	4,2	68,0	16,7	1,5	67,9	16,9	2,8
60-69 años	60,1	24,0	6,4	65,8	18,0	1,9	66,4	19,8	2,1
70-79 años	54,8	27,9	8,7	59,6	23,8	3,4	63,6	21,7	4,8
80 años y más	60,0	40,0	0,0	58,1	26,6	4,0	61,8	25,9	4,0

Elaboración propia con datos proporcionados por el Departamento de Epidemiología, MINSAL

Datos provisorios, en proceso de validación. Para casos asintomáticos se utiliza fecha de notificación o toma de muestra.

Fuente: Registro de Casos Confirmados y Probables de COVID-19.

3. Vigilancia genómica del SARS-CoV-2 en Chile

El último informe de variantes SARS-CoV-2 del Instituto de Salud Pública disponible, que data del 4 de febrero de 2022, señala que entre el 1 de enero de 2021 y el 15 de enero de 2022 se han secuenciado 13.533 muestras SARS-CoV-2 comunitarias. De estas, 77,6% corresponde a variantes de preocupación (VOC), 17,8%, a variantes de interés (VOI) y el resto a otras. En el total de muestras secuenciadas, la variante Delta (VOC) es predominante con el 40,97%, seguida de Gamma y Lambda, mientras que Ómicron se ubica en el cuarto lugar con 6,91% de las muestras (26) (Tabla 3).

De la vigilancia de fronteras, entre el 13 de diciembre de 2020 y el 15 de enero de 2022, el Instituto de Salud pública ha secuenciado 4.025 muestras de SARS-CoV-2. Entre ellas, la variante Ómicron es predominante con 55,98%, seguida de Delta y Gamma (26) (Tabla 4).

En la semana epidemiológica 2 de la vigilancia comunitaria (n=272), el 86,40% de las muestras analizadas correspondieron a la variante Ómicron y el 13,60% a Delta. En la misma semana, en vigilancia de fronteras se analizaron 208 muestras y la totalidad de ellas correspondieron a la variante Ómicron.

Tabla 3. Muestras de SARS-CoV-2 comunitarias secuenciadas por el Instituto de Salud Pública de Chile según tipo de variantes y linajes. Chile, 1 de enero de 2021 al 15 de enero de 2022.

Categoría	Variante	Casos (%)	Subtotal categoría (%)
Variantes de preocupación para la salud pública, VOC.	Delta	5.544 (40,97)	10.4955 (77,55)
	Gamma	3.857 (28,50)	
	Ómicron	935 (6,91)	
	Alpha	159 (1,17)	
Variantes de interés para la salud pública, VOI.	Lambda	1.553 (11,48)	2.411 (17,82)
	Mu	858 (6,34)	
Otros linajes y variantes	B.1.1.348	244 (1,80)	627 (4,63)
	B.1.1	60 (0,44)	
	N.4	32 (0,24)	
	B.1.1.1	31 (0,23)	
	Otras	260 (1,92)	
Total		13.533 (100)	13.533 (100)

Elaboración propia en base al informe de variantes SARS-CoV-2 del Instituto de Salud Pública 4 de febrero de 2022 (26).

Tabla 4. Muestras de SARS-CoV-2 por vigilancia de fronteras secuenciadas por el Instituto de Salud Pública. Chile, 13 de diciembre de 2020 al 15 de enero de 2022.

Categoría	Variante	Casos (%)	Subtotal categoría (%)
Variantes de preocupación para la salud pública, VOC.	Ómicron	2.253 (55,98)	3.606 (89,59)
	Delta	999 (24,82)	
	Gamma	235 (5,84)	
	Alpha	115 (2,86)	
	Beta	4 (0,10)	
Variantes de interés para la salud pública, VOI.	Lambda	70 (1,74)	140 (3,48)
	Mu	70 (1,74)	
Otros linajes y variantes	Zeta	29 (0,72)	283 (7,03)
	B.1.623	8 (0,20)	
	B.1	5 (0,12)	
	Otros	241 (5,99)	
Total		4.025 (100)	4.025 (100)

Elaboración propia en base al informe de variantes SARS-CoV-2 del Instituto de Salud Pública del 4 de febrero de 2022 (26).

4. Evidencia producida en Chile sobre vacunación COVID-19 de refuerzo

4.1 Refuerzo de vacunación COVID-19 en esquemas homólogos y heterólogos, División de Planificación Sanitaria, Ministerio de Salud de Chile.

La División de Planificación Sanitaria del MINSAL, DIPLAS, compartió con el CAVEI resultados preliminares de su estudio sobre la respuesta inmune humoral evaluada por medio de la determinación de anticuerpos neutralizantes a una dosis de vacunación de refuerzo contra SARS-CoV-2, durante los meses de julio a noviembre de 2021, en personas que hubieron completado su esquema de vacunación con CoronaVac al 15 de abril del mismo año y que no registren antecedentes de infección natural, en Santiago de Chile.

El marco muestral para el estudio consistió en trabajadores del Hospital de Urgencia Asistencia Pública, MINSAL, y trabajadores y residentes de establecimientos de larga estadía para adultos mayores acreditados por SENAMA. Los grupos de estudio, fueron:

Intervención 1: una dosis de refuerzo con AstraZeneca en voluntarios mayores de 55 años.

Intervención 2: una dosis de refuerzo con CoronaVac en voluntarios menores de 55 años.

Intervención 3: una dosis de refuerzo con Pfizer en voluntarios mayores de 18 años.

Intervención 4: grupo de comparación. Solución salina al 0,9% en voluntarios mayores de 18 años. Este grupo se mantuvo por los primeros 30 días del estudio. Luego, se reforzó con una dosis de vacuna Pfizer.

En relación con la medición de los títulos de anticuerpos neutralizantes, se analizaron con un pseudotipo de SARS-CoV-2 basado en VIH-1 y células HEK293T-ACE2 y la respuesta inmune celular se determinó por medio de técnicas de citometría de flujo y técnica de ELISPOT.

De 523 voluntarios reclutados entre 120 y 130 días de su segunda dosis con CoronaVac, 71% correspondió a mujeres, 47% tenía 55 años o más, 55% pertenecía a FONASA y 37% a ISAPRE. La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión, seguida de la diabetes, con 24,5% y 9,5%, respectivamente.

La media de títulos de anticuerpos (ID50) se midió en todos los grupos al ingreso al estudio (día 0) y a los 14, 30, 60 y 90 de la dosis de refuerzo. Las estimaciones se realizaron con 95% de confianza. Según los análisis preliminares a enero de 2022, al día 90 y tomando la estimación puntual para cada grupo y el menor valor como referencia, la ID50 media en los grupos reforzados con AstraZeneca o Pfizer fue 10,5 y 16,9 veces la ID50 media del grupo reforzado con CoronaVac.

4.2 Refuerzo de vacunación COVID-19 en esquemas homólogos y heterólogos, Universidad de Chile.

Por comunicación directa con el investigador Dr. Juan Pablo Torres, el CAVEI tuvo acceso a la prepublicación que el investigador y su equipo (Denis Sauré, Leonardo Basso, Miguel O’Ryan y Marcela Zúñiga) sometieron a una revista científica y que actualmente se encuentra en revisión por pares. Con el objetivo de determinar la seroprevalencia general de IgG COVID-19 y seropositividad asociada a vacunación, el equipo estudió una muestra a conveniencia de voluntarios de 18 años y más, utilizando el kit rápido IgG/M Rapid Test Kit (CTK Biotech Inc, US.), que reporta una sensibilidad y especificidad para IgG de 96.7% y 98.1%, respectivamente. Los sitios de toma de muestra se ubicaron en más de 20 ciudades chilenas de alta densidad poblacional

De 6.801 participantes con esquema primario con CoronaVac (dos dosis), 249 recibieron una dosis de refuerzo de CoronaVac, 3.599 recibieron refuerzo Pfizer-BioNTech y 2953 refuerzo con Oxford/AstraZeneca. De aquellos que recibieron una dosis de refuerzo heteróloga de Pfizer-BioNTech o de Oxford/AstraZeneca, a los siete días, la seropositividad aumentó de aproximadamente 40% a más de 92%, lo que se mantuvo a la semana 16 después del refuerzo. Entre quienes recibieron CoronaVac como refuerzo, el aumento de la seropositividad fue menos marcado, con una estimación que podría ubicarse entre 59% y 98%.

La seropositividad de IgG después del refuerzo fue significativamente menor entre quienes recibieron CoronaVac, 86,6 % (IC_{95%} 82,3 – 91,0), en comparación con quienes recibieron refuerzo de Pfizer-BioNTech 98,9 % (IC_{95%} 98,5 – 99,2) o Oxford/AstraZeneca 98,5 % (IC_{95%} 98,0 – 98,9), siendo estadísticamente significativa la diferencia de seropositividad entre el grupo con esquema homólogo y el grupo con esquemas heterólogos.

4. Vacunación contra SARS-CoV-2 en Chile

4.1 Lineamientos técnicos del refuerzo de la vacunación contra SARS-CoV-2

- **Cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 en personas inmunocomprometidas.** Publicada el 6 de enero de 2022, en esta guía el Departamento de Inmunizaciones expone que si bien los datos sobre una cuarta dosis de vacuna COVID-19 después del esquema primario recomendado de tres dosis en individuos inmunocomprometidos son limitados actualmente, entre estos individuos existe mayor riesgo de desenlaces graves por COVID-19 y de pérdida de protección de la vacunación con el tiempo. Luego de revisar los antecedentes internacionales de vacunación COVID-19 en personas inmunocomprometidas y la vacuna COVID-19 de elección para esta condición, la recomendación considera reforzar con vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech a personas inmunocomprometidas de 12 años o más deben recibir 16 semanas después de completado su esquema de vacunación primario extendido de tres dosis (22).

- **Cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 para personal de salud.** Publicada el 18 de enero de 2022, en esta guía el Departamento de Inmunizaciones revisa la situación epidemiológica de COVID-19, particularmente en torno a la circulación de Ómicron, evidencia sobre eficacia de vacunas COVID-19 frente a Ómicron respecto de otras variantes (menor protección frente a la primera), recomendaciones internacionales sobre segundo refuerzo COVID-19 y el desarrollo de la campaña de vacunación COVID-19 en personal de salud en Chile. La guía recomienda la vacunación con segunda dosis de refuerzo en personal de salud partir del 20 de enero 2022. Para esta estrategia se utiliza la vacuna de Pfizer- BioNTech (21).

- **Cuarta dosis Cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 para residentes y funcionarios de establecimientos de larga estadía (ELEAM).** Publicada el 25 de enero 2022, esta guía considera la fragilidad de las personas mayores usuarias de ELEAM, cuya edad promedio de ingreso a los establecimientos es de 78 años, con dependencia moderada a severa y comorbilidades. Se recomienda vacunar a residentes y trabajadores de ELEAM con un segundo refuerzo de vacuna COVID-19 con 16 semanas de separación del primer refuerzo (27).

- **Dosis de refuerzo en la campaña de vacunación contra SARS-CoV-2 en Chile fase 3: niños, niñas y adolescentes.** Publicada el 13 de enero de 2022, en esta guía el Departamento de Inmunizaciones revisa los antecedentes de la vacunación COVID-19 en población pediátrica en Chile, la vacunación COVID-19 de refuerzo en el país y resultados de efectividad de la dosis de refuerzo en Chile. La guía recomienda reforzar la vacunación COVID-19 primaria de la población de 3 a 17 años con vacuna Pfizer-BioNTech a partir de los 5 años y con CoronaVac para el grupo de 3 y 4 años. De contar la vacuna Pfizer-BioNTech con autorización de uso en menores de 5 años, se procederá a utilizar esta vacuna como dosis de refuerzo en dicho grupo (28).

- **Actualización de la vacunación contra SARS-CoV-2 en embarazadas y nodrizas.** Publicada el 4 de enero de 2022, la revisión de antecedentes y recomendaciones nacionales e internacionales de vacunación COVID-19 de la embarazada, junto con evidencia sobre seguridad de la vacunación COVID-19 en embarazadas, en esta guía el Departamento de Inmunizaciones señala que (29):

1. Se debe informar respecto al beneficio/riesgo de la vacunación contra SARS-CoV-2, enfatizando en la importancia de vacunarse debido al alto riesgo de contagio de COVID-19 y señalando que la evidencia de seguridad y eficacia de la vacuna en este grupo, si bien limitada al inicio, ha ido creciendo.
2. Iniciar la vacunación en el curso del embarazo, independiente de la edad gestacional o en la etapa de lactancia independiente de la edad del lactante.
3. Las embarazadas vacunadas de manera inadvertida deben recibir la segunda dosis y la dosis de refuerzo según las indicaciones que aplican para la población general.

4. No vacunar a la embarazada mientras curse con una descompensación de alguna comorbilidad o un evento agudo de enfermedad o una patología del embarazo intercurrente que requiera hospitalización.

- **Recomendación para administración de segunda dosis o dosis de refuerzo de vacuna contra SARS-CoV-2 posterior a ESAVI serio o de interés clínico.** Publicada el 4 de octubre de 2021, este documento es una guía para completar un esquema de vacunación COVID-19 o dosis de refuerzo de cumplirse el criterio de temporalidad entre la administración de la vacuna y la ocurrencia de un ESAVI serio o de interés clínico. El Departamento de Inmunizaciones elaboró un algoritmo de acción en torno a un grupo de diagnósticos clínicamente significativos y reconocidos por organismos internacionales que pueden asociarse potencialmente con la administración de vacunas COVID-19. El algoritmo considera el tiempo de aparición del evento y su relación temporal con el uso de una vacuna COVID-19 para finalmente recomendar la vacuna a administrar para completar el esquema primario o la vacunación de refuerzo (30).

4.2 Coberturas de vacunación contra SARS-CoV-2

Al 23 de enero de 2021, la vacunación COVID-19 primaria presenta un avance de 94,5% en adultos, 97,9% en adolescentes y 88,3% en niños de 6 a 11 años, y una cobertura de 92,8%, 94,2% y 78,1% en el mismo orden de grupos⁴, en tanto la vacunación de los niños de 3 a 5 años se inició el 6 de diciembre 2021.

A la misma fecha, la vacunación de refuerzo presenta un avance de 78,1% en la población adulta y de 25,6% en adolescentes, quienes iniciaron su esquema primario en junio de 2021.

Según región y grupo etario, la menor cobertura de esquemas primarios de vacunación en adultos se observa en la región Metropolitana en personas de 18 a 49 años, con 7,8 y 4,7 puntos porcentuales menos en el grupo de 18 a 39 años y 40 a 49 años respecto del total nacional para cada grupo. En la población de 3 a 17 años, las mayores diferencias respecto del valor nacional se presentan en las regiones de Tarapacá y Arica y Parinacota, con 12 y 6 puntos porcentuales menos que el valor nacional, respectivamente (Tabla 5).

⁴ Avance de vacunación: primera dosis y dosis única. Cobertura de vacunación: dos dosis y dosis única. Debe considerarse que la vacunación masiva de adultos se inició el 3 de febrero de 2021; de niños de seis a once años el 13 de septiembre de 2021 y la del grupo de tres a cinco años, el 6 de diciembre 2021.

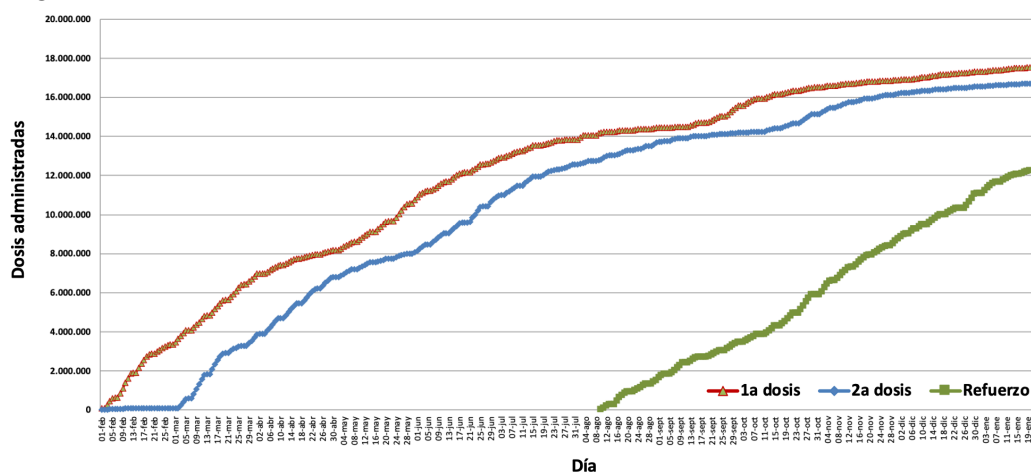
Tabla 5. Cobertura de vacunación COVID-19 de primera dosis de refuerzo al 23 de enero de 2021.

Región	Porcentaje de población objetivo vacunada según grupo etario					
	3 a 17 años	18 a 39 años	40 a 49 años	50 a 59 años	60 a 64 años	65 años y más
Arica y Parinacota	67,38	94,26	95,72	94,71	94,02	89,95
Tarapacá	61,86	93,25	93,65	95,08	93,59	89,39
Antofagasta	71,71	92,95	92,97	99,06	97,97	93,01
Atacama	70,45	100,91	99,20	102,04	100,93	94,14
Coquimbo	73,58	97,62	93,79	97,44	99,32	92,69
Valparaíso	75,65	94,24	94,36	98,61	98,59	93,41
Metropolitana	72,81	84,16	86,30	94,07	94,39	89,30
Lib. Bernardo O'Higgins	80,43	106,01	94,52	98,49	99,04	94,16
Maule	79,32	100,30	94,47	99,64	99,77	92,96
Ñuble	78,58	103,94	98,83	101,01	100,95	94,82
Biobío	74,88	95,55	91,71	96,28	97,73	92,71
Araucanía	73,52	98,86	94,36	99,87	98,59	93,33
Los Ríos	74,11	100,77	98,09	98,82	102,19	96,00
Los Lagos	71,35	103,59	93,97	98,39	98,75	91,95
Aysén	71,99	109,68	97,24	103,04	103,83	94,68
Magallanes	77,56	102,72	101,70	103,11	98,50	91,53
Total país	73,86	91,92	91,01	96,76	97,05	91,68

Fuente: elaboración propia con datos proporcionados por el Departamento de Inmunizaciones

Finalmente, a lo largo del 2021, la velocidad de demanda poblacional por la vacunación COVID-19 parece similar entre la primera y segunda dosis, ambas curvas presentando momentos de estabilización que se condicen entre ellas (Figura 2). Respecto de las curvas de primera y segunda dosis, la demanda por la primera dosis de refuerzo presenta una pendiente mayor, con un promedio de dosis administradas diarias de 38.050, superando la de las dos primeras dosis (23.471 dosis/día), dando cuenta de una mayor velocidad en la demanda por vacunación.

Figura 2. Avance acumulado de vacunación contra SARS-CoV-2, 2020 – 2021.



Fuente: Departamento de Inmunizaciones

4.3 Esquemas de vacunación de refuerzo contra SARS-CoV-2

En Chile, la primera dosis de refuerzo COVID-19 se comenzó a implementar el 11 de agosto de 2021 en la población general. Los esquemas de vacunación predominantes en Chile (dosis 1-dosis 2-dosis 3) son CoronaVac-CoronaVac-AstraZeneca (22%), Pfizer-Pfizer-Pfizer (23,2%) y CoronaVac-CoronaVac-Pfizer (47,4%). La distribución de los principales esquemas de vacunación COVID-19 de refuerzo se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6. Distribución de los principales esquemas de vacunación COVID-19 de refuerzo en Chile al 18 de enero 2022.

Vacuna dosis 1	Vacuna dosis 2	Vacuna dosis 3	Total	Porcentaje respecto del total de vacunados en el país con dosis de refuerzo
AstraZeneca	AstraZeneca	AstraZeneca	797	0,01
AstraZeneca	AstraZeneca	Pfizer	81.826	0,68
AstraZeneca	Pfizer	Pfizer	194.098	1,62
Cansino*	-	Pfizer	361.068	3,01
Pfizer	Pfizer	AstraZeneca	4.301	0,04
Pfizer	Pfizer	CoronaVac	737	0,04
Pfizer	Pfizer	Pfizer	2.781.171	23,17
CoronaVac	CoronaVac	CoronaVac	260.305	2,17
CoronaVac	CoronaVac	AstraZeneca	2.631.293	21,92
CoronaVac	CoronaVac	Pfizer	5.683.590	47,35

* Dosis única.

Elaboración propia con datos proporcionados por el Departamento de Inmunizaciones.

4.4 Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización de vacunas COVID-19 utilizadas en Chile

Los datos que se presentan a continuación no son concluyentes ya que se trata de información proveniente de vigilancia pasiva y no permiten distinguir la frecuencia de notificación de las tasas basales que un mismo evento podría presentar. Además, los eventos podrían verse modificados según edad.

El Subdepartamento Farmacovigilancia del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) recibe las notificaciones de sospechas de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) a través de los sistemas de notificación electrónica ESAVI-EPRO, RED-RAM y NOTI-RAM-ESAVI y del formulario manual enviado por correo electrónico. Los ESAVI no se pueden considerar relacionados a las vacunas mientras no se confirme una relación causal con su administración. La evaluación de la asociación causal la realiza la Sección Farmacovigilancia de Vacunas del ISP y el Equipo de Farmacovigilancia de Vacunas, compuesto por un comité de expertos externos, el Programa Nacional de Inmunizaciones y profesionales del Subdepartamento Farmacovigilancia del ISP.

En mayores de 18 años, entre el 24 de diciembre de 2020 y el 20 de noviembre de 2021, la mayor tasa total de ESAVI serio por 100.000 dosis administradas la presenta la vacuna COVID-19 de AstraZeneca (5,4), seguida por Pfizer (1,6) y CanSino y CoronaVac (1,6). La tasa de ESAVI serio es mayor en la primera dosis que en las siguientes, a excepción de AstraZeneca que presenta un alza cuando se utiliza como dosis de refuerzo (Tabla 7).

Tabla 7. Tasa de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización serios con vacunas COVID-19 por 100.000 dosis administradas en Chile entre el 24 de diciembre 2020 y el 20 de noviembre de 2021.

Vacuna denominada según laboratorio fabricante	Tasa de ESAVI serio por 100.000 dosis administradas			
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis primer refuerzo	Total
AstraZeneca	6,1	3,0	5,0	5,4
Pfizer-BioNTech	2,6	1,2	1,3	1,7
CoronaVac	2,2	0,8	0,4	1,6
CanSino	1,4	no aplica	no aplica	1,4

Elaboración propia con información proporcionada por el Instituto de Salud Pública en el informe estadístico “ESAVI presentados con 1^{ra}, 2^{da} y dosis de refuerzo de vacunas SARS-COV-2 en pacientes mayores de 18 años” Periodo 24 de diciembre de 2020 al 20 de noviembre de 2021

En relación con el uso de vacuna AstraZeneca, el tromboembolismo fue el ESAVI serio notificado con más frecuencia durante la primera dosis (2,45/100.000 dosis), el tromboembolismo y el infarto cerebeloso en la segunda dosis (0,8/100.000 dosis, cada uno) y tromboembolismo en la tercera dosis (1,53/100.000 dosis).

En el caso de la vacuna Pfizer, la anafilaxia fue el ESAVI serio de mayor notificación tanto en la primera dosis como en la segunda y en la dosis de refuerzo, pero con diferente frecuencia: 1,39; 0,39 y 0,45 por cada 100.000 dosis, respectivamente.

Por el uso de la vacuna Cansino, dosis única, los ESAVI serios notificados con mayor frecuencia fueron anafilaxia y Síndrome de Guillain-Barré, cada uno con 0,3 por 100.000 dosis.

Finalmente, la vacuna CoronaVac presentó mayor notificación de ESAVI asociada a la primera dosis que a la segunda y a la dosis de refuerzo, en orden decreciente. La anafilaxia fue el ESAVI serio más frecuente en la primera dosis y en la segunda dosis, con 1,24 y 0,35 notificaciones por 100.000 dosis, mientras que el paro cardíaco y el infarto del miocardio se presentaron en la dosis de refuerzo con una notificación de 0,4 por 100.000 dosis.

En relación con los adultos de 40 años y más, el Instituto de Salud Pública recibió 1.465 notificaciones de ESAVI entre el 24 de diciembre de 2020 y el 18 de diciembre de 2021. De estas, 182 correspondieron a notificaciones de ESAVI serio. Según vacuna, la mayor tasa de notificación ESAVI serio se presentó asociada al uso de vacuna AstraZeneca, seguida por Pfizer y CornaVac. Según grupo de edad, la notificación de ESAVI serio fue menor en las personas de 40 a 64 años que en las de 65 años y más, alcanzando en este grupo una tasa de notificación de 6,54 ESAVI serios por 100.000 dosis administradas, 2,4 veces más que lo observado con el uso de vacuna Pfizer y 5,4 veces más que con Coronavac (Tabla 8).

Tabla 8. Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización por vacunas COVID-19 en personas de 40 años y más en Chile, 24 de diciembre de 2020 al 18 de diciembre de 2021.

Vacuna denominada según laboratorio fabricante	Tasas de notificación de ESAVI serio por 100.000 dosis administradas	
	40 a 64 años	65 años y más
AstraZeneca	3,10	6,54
Pfizer-BioNTech	1,08	2,7
CoronaVac	1,13	1,22
CanSino	0	0

Elaboración propia con información proporcionada por el Instituto de Salud Pública en el informe estadístico abreviado “ESAVI notificados al SDFV con dosis de refuerzo de vacunas SARS-CoV-2 en pacientes de 40-64 años en comparación con 65 años y más”. Periodo 24 de diciembre de 2020 al 18 de diciembre de 2021.

Asociado al uso de vacuna AstraZeneca, el tromboembolismo fue el ESAVI serio más notificado, aunque con frecuencias diferentes entre los distintos grupos: 0,86 casos por 100.000 dosis en las personas de 40 a 64 años y 2,14 casos por 100.000 dosis en las personas de 65 años y más. El segundo ESAVI serio notificado con mayor frecuencia en el grupo de 40-64 años fue tanto la trombocitopenia como la anafilaxia (0,35/100.000 dosis); en el grupo de 65 años y más, lo fueron

el paro cardíaco (1,10/100.000 dosis) y las convulsiones y el síndrome de trombosis con trombocitopenia (0,28/100.000 dosis).

En relación con el uso de vacuna Pfizer, el ESAVI serio reportado con más frecuencia es la anafilaxia (0,21/100.000 dosis), seguida de encefalitis, convulsiones y tromboembolismo (0,11/100.000, cada uno).

Asociado al uso de CoronaVac, hubo tres notificaciones serias: una disnea en el grupo de 40 a 64 años y disnea, fiebre, náuseas, taquicardia, insuficiencia respiratoria y paro cardíaco y disnea e infarto del miocardio en el grupo de 65 años y más.

5. Panorama internacional sobre la segunda dosis de refuerzo de vacuna COVID-19

5.1 Posturas y recomendaciones de referentes mundiales en materias de inmunización sobre dosis de refuerzo con vacunas COVID-19

Sobre refuerzos de vacunación COVID-19, la Organización Mundial de la Salud señala que la introducción de dosis de refuerzo debe estar firmemente basada en la evidencia y dirigida a los grupos de población con mayor riesgo de enfermedad grave y aquellos necesarios para proteger el sistema de salud. Esta agrega que la evidencia sobre la disminución de la efectividad de la vacuna, en particular una disminución en la protección contra enfermedades graves en poblaciones de alto riesgo, exige el desarrollo de estrategias de vacunación optimizadas para la prevención de enfermedades graves, incluido el uso específico de la vacunación de refuerzo. Adicionalmente, que se necesitarán más datos para comprender el impacto potencial de la vacunación de refuerzo en la duración de la protección contra la enfermedad grave, pero también contra la enfermedad leve, la infección y la transmisión, particularmente en el contexto de las variantes emergentes. Con el tiempo, a medida que los programas de vacunación protejan eficazmente a las poblaciones de enfermedades graves y muerte, la protección contra enfermedades más leves y la reducción de la transmisión se convierten en consideraciones adicionales importantes (31).

El 21 de enero de 2022, la comisionada de salud de la Unión Europea, Stella Kyriakides, en reunión con los ministros de salud de dicha comunidad expresó que sería razonable administrar una cuarta dosis a las personas con sistemas inmunitarios gravemente debilitados, pero que se necesita más evidencia. De haber datos concluyentes sobre esta necesidad, la EU debiera estar lista para actuar (32).

En relación con una segunda dosis de refuerzo, el comité de vacunas de Canadá, NACI, recomienda una cuarta dosis de vacuna COVID-19 a personas inmunocomprometidas seis meses

después de haber recibido la tercera dosis del esquema primario. El comité señala que, si bien la evidencia sobre una cuarta dosis de vacuna COVID-19 después de la serie primaria de tres dosis recomendada en personas inmunocomprometidas es limitada, este grupo está en mayor riesgo de cursar COVID-19 grave y de no alcanzar una protección óptima con la vacunación. Agrega que modelamientos de las dosis de refuerzo arrojan reducción de la infección y enfermedad grave en la población, al menos a corto plazo, junto con esperar un beneficio directo asociado con las dosis de refuerzo en grupos con evidencia de protección subóptima o disminuida frente a enfermedad grave (33).

En Reino Unido, el comité nacional de vacunas, JCVI, revisó los posibles beneficios de una dosis de refuerzo adicional inmediata para los más vulnerables de la sociedad en respuesta a la ola actual de Ómicron. JCVI informó que la prioridad del programa de vacunación COVID-19 de refuerzo sigue siendo aumentar la cobertura de la primera dosis de refuerzo en la población adulta, en particular personas mayores y aquellos en grupos de riesgo clínico. Además, es importante que las personas no vacunadas, especialmente los adultos vulnerables, reciban un ciclo primario de vacunación, independientemente de si las personas han tenido una infección previa (34).

En su revisión, JCVI consideró que (34):

- El programa de refuerzo, que comenzó en septiembre de 2021, continúa brindando una muy buena protección contra enfermedades graves, incluso en personas mayores.
- Una segunda dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 en los más vulnerables (mayores de 80 años o residentes de hogares de personas mayores) proporcionaría solo un beneficio adicional limitado contra la enfermedad grave en este momento.
- Un segundo programa de refuerzo inmediato para los más vulnerables agregaría presiones operativas significativas al resto del programa de vacunas COVID-19 y otros servicios de salud.
- La ola actual de Ómicron está progresando muy rápidamente, ofreciendo un tiempo limitado para que las medidas adicionales del programa de vacunas tengan un impacto sustancial dentro de esta ola.
- El principal objetivo del programa de vacunación sigue siendo la prevención de enfermedades graves, la protección contra infecciones leves o asintomáticas con productos de vacunas existentes requeriría inyecciones de refuerzo periódicas (quizás cada tres meses), lo que no se considera una estrategia sostenible al largo plazo.
- Las vacunas alternativas, incluidas las vacunas específicas de la variante, pueden estar disponibles durante 2022 y pueden ser más adecuadas para brindar protección a largo plazo contra la variante Ómicron u otras.

JCVI continuará su revisión continua del programa de refuerzo, particularmente en relación con el momento y el valor de cualquier segunda dosis de refuerzo para los más vulnerables. Esta es una situación en evolución. Es posible que aún se requieran medidas de respuesta rápida adicionales si hay cambios sustanciales en nuestra comprensión de la protección de la vacuna contra la variante Omicron, o cambios importantes en la epidemiología en desarrollo de COVID-19. Mientras tanto, los datos más recientes son tranquilizadores y brindan confianza en que el programa de vacunación de refuerzo ha fortalecido en gran medida la inmunidad de la población contra la enfermedad grave de COVID-19, incluso contra la variante Ómicron (34).

En su *policy brief* del 17 de noviembre de 2021, el Swiss COVID-19 Science Task Force estima que después de una tercera dosis de vacuna COVID-19, la protección contra infección leve por variante Delta y contra transmisión debe mantenerse en más del 50% durante 9 a 15 meses en la población general, y una protección de más de 80% frente a infección grave. Sin embargo, si las variantes virales con propiedades de evasión inmune mejoradas y/o transmisibilidad aumentada en comparación con Delta fueran predominantes en Suiza, la duración o el nivel de protección podrían atenuarse sustancialmente. No obstante, los datos disponibles sobre la inmunidad específica frente a SARS-CoV-2 confirman el conocimiento inmunológico básico de que con cada exposición adicional al antígeno (por reinfección o vacunación de refuerzo), la respuesta inmune puede volverse más fuerte y duradera (35).

5.2 Segunda dosis de refuerzo en otros países o unidades administrativas

En diciembre de 2021, Israel recomendó la segunda dosis de refuerzo a personas de 60 años o más, trabajadores de la salud, trabajadores de establecimientos de salud y servicios sociales, e inmunocomprometidos a partir de los 18 años (36,37), esto con una separación de cuatro meses desde la tercera dosis. En el llamado, la autoridad además informó sobre el acortamiento del intervalo entre la segunda dosis y el primer refuerzo, de 5 a 3 meses, como parte de la preparación para la quinta ola de COVID-19.

La implementación de la segunda dosis de refuerzo obedeció a argumentos sobre la propagación de la variante Ómicron que condujo a la ola de infección en que Israel se encontraba en diciembre de 2021 y también condujo a la disminución de la protección contra SARS-CoV-2 entre las personas totalmente vacunadas en comparación con las variantes anteriores (38).

Resultados preliminares del estudio de la administración de la segunda dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 (ARNm) difundidos por el primer ministro de Israel en conferencia de prensa, señalan que, a la primera semana de la vacunación, se observa un aumento de hasta cinco veces los niveles de anticuerpos, junto con acumular certeza en la seguridad de esta estrategia (39). De manera complementaria, otro medio de comunicación rescata las palabras de la investigadora principal de estudio, realizado en el Sheba Medical Center, informando que si bien existe un

aumento en los niveles de anticuerpos, dado que ocurrieron infecciones por Ómicron tanto en vacunados como no vacunados con segunda dosis de refuerzo (40), hallazgos que coinciden con resultados de estudios in vitro después de la compleción de esquemas primarios con vacuna COVID-19 de Pfizer, Moderna o AstraZeneca o después del primer refuerzo con vacuna Pfizer (41–43). Un estudio longitudinal desarrollado en Reino Unido analizó la respuesta de anticuerpos neutralizantes a SARS-CoV-2 en 85 voluntarios que recibieron vacuna Pfizer como primera dosis de refuerzo, mostrando que, alrededor de 20 días del refuerzo (mediana), 96% de los voluntarios presentó anticuerpos neutralizantes contra Ómicron, mientras que antes de la dosis de refuerzo, 42% tuvo anticuerpos neutralizantes detectables. A tres semanas después de la dosis de refuerzo, los niveles de anticuerpos neutralizantes contra Ómicron eran cuatro y dos veces menos que los niveles frente a Alfa y Delta (44).

A tres semanas de la segunda vacunación de refuerzo, el Ministerio de Salud de Israel anunció que, respecto de vacunados con tres dosis, esta triplica la protección de las personas de 60 años y más frente a COVID-19 grave y duplica la protección frente a infección en el marco de la actual ola de Ómicron que sufre el país (45,46). El 25 de enero de 2022, el comité asesor en control de la epidemia junto con el comité asesor en vacunación COVID-19 recomendaron al Ministerio de Salud de Israel vacunar con cuarta dosis a toda la población mayor de 18 años cumplidos cinco meses desde recuperación de infección por SARS-CoV-2 o de la tercera dosis de vacuna COVID-19 (46). El 26 de enero de 2022, Israel aprobó la vacunación con segunda dosis de refuerzo en personas de 18 años y más con comorbilidades (47).

En Ontario, Canadá, la autoridad sanitaria recomienda la vacunación con segunda dosis de refuerzo a las personas mayores que viven en residencias de larga estadía o en lugares donde la densidad de residentes es alta y, como consecuencia, se ven expuestos a mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2, enfermedades graves, hospitalización y muerte. Muchas de estas personas ahora tienen hasta cinco meses desde su tercera dosis y es probable que se vuelvan cada vez más susceptibles a la infección por SARS-CoV-2 debido a la disminución de la inmunidad. La recomendación de una cuarta dosis de una vacuna de ARNm es con separación de tres meses (84 días) con la primera dosis de refuerzo. (48)

En diciembre 2021, Bahrain anunció la implementación del segundo refuerzo con vacuna COVID-19 a sujetos con tres dosis previas de vacuna COVID-19 de Sinopharm. El segundo refuerzo se realiza con vacuna COVID-19 de Sinopharm o de Pfizer (49).

En enero 2022, Hungría comenzó a ofrecer la vacunación con segunda dosis a toda persona que contara con consultoría médica. István György, secretario de Estado, abogó por el objetivo de lograr la mayor vacunación posible y, por tanto, la mayor protección posible antes de que estalle cualquier nueva oleada de la epidemia (50).

Dinamarca comenzó en enero 2022 con la administración de una segunda dosis de vacuna COVID-19 en población inmunosuprimida (51,52).

El 24 de enero de 2022, Bélgica recomendó la vacunación con segunda dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 para personas mayores de 12 años con inmunocompromiso (53).

En Finlandia, el Instituto de Salud y Bienestar recomienda una segunda dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 a personas inmunosuprimidas de 12 años o más dado su mayor riesgo de cursar COVID-19 grave y, en consideración de la propagación de Ómicron, argumenta que la cuarta dosis en inmunocomprometidos extiende la duración de la protección y fortalece su defensa inmunológica (54).

6. Vacunas COVID-19 autorizadas para uso en Chile

- Vacuna COVID-19 de Pfizer-BioNTech. La Resolución Exenta N° 5155 del 16 de diciembre 2020 del ISP resuelve la solicitud de Pfizer Chile S.A. para importar según artículo N° 99 del Código Sanitario el producto farmacéutico vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech, un concentrado para solución para inyección (BNT162b2) para uso en personas a partir de los 16 años (55). El 31 de mayo 2021, el ISP amplió la autorización de uso de esta vacuna a partir de los 12 años por medio de la Resolución Exenta N° 2418 (56) y el 21 de diciembre de 2021, a partir de los 5 años de edad por medio de la Resolución Exenta N° 5726 del Instituto de Salud Pública.

- Vacuna COVID-19 de Sinovac. La Resolución Exenta N° 195 del 21 de enero 2021 del ISP resuelve la solicitud la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) para importar según artículo N° 99 del Código Sanitario, el producto farmacéutico Coronavac suspensión inyectable (vacuna SARS-CoV-2 adsorbida, virión inactivado) para uso en personas mayores de 18 años (57). El 6 de septiembre de 2021, el uso de esta vacuna se amplió para personas desde los seis años (58) y el 30 de noviembre de 2021, a partir de los tres años de edad (59).

- Vacuna COVID-19 de AstraZeneca-Oxford. La Resolución Exenta N° 320 del 27 de enero 2021 del ISP resuelve la solicitud de AstraZeneca S.A. para importar, según artículo N° 99 del Código Sanitario, el producto farmacéutico vacuna COVID-19 solución inyectable (ChAdOx1-S recombinante) para uso en personas a partir de los 18 años (60).

- Vacuna COVID-19 de CanSino. La Resolución Exenta N° 1456 del 7 de abril de 2021 del ISP resuelve la solicitud de Laboratorios SAVAL S.A para importar, según artículo N° 99 del Código Sanitario, el producto farmacéutico Convidecia suspensión inyectable (vacuna COVID-19 Ad5.nCoV recombinante) para uso en personas de 18 a 60 años (61).

- Vacuna COVID-19 Sputnik-V. La Resolución Exenta N° 3310 del 22 de julio de 2021 del ISP resuelve la solicitud de esuelve solicitud de CENABAST para importar según artículo N° 99 del

Código Sanitario, el producto farmacéutico Gam-Covid-Vac suspensión inyectable (vacuna COVID-19 Ad.26COV2-S, Ad.5COV2-S, recombinante) para uso desde los 18 años (62).

- Vacuna COVID-19 de Janssen. La Resolución Exenta N° 2614 del 10 de junio de 2021 del ISP homologa la evaluación favorable efectuada por la OMS de Ad26.COV2.S, fabricada por Janssen de Johnson & Johnson (63). La OMS recomienda el uso de la vacuna COVID-19 de Janssen a partir de los 18 años (64).

- Vacuna COVID-19 de Moderna. La Resolución Exenta N° 588 del 3 de febrero de 2022 del ISP resuelve la solicitud de la CENABAST para importar según artículo N° 99 del Código Sanitario de Spikevax suspensión inyectable (mRNA-1273) para uso en personas desde los 12 años (65).

7. Recomendación del CAVEI sobre el segundo refuerzo con vacunas COVID-19

Generar inmunidad en el individuo susceptible parece seguir siendo la estrategia de vacunación poblacional más adecuada a la situación de la epidemia de COVID-19 que Chile presenta actualmente. Esta se caracteriza, entre otros elementos, por un incremento en las hospitalizaciones con uso de camas de complejidad baja y media en un contexto de aumento de la circulación de la variante Ómicron, la que ocupa el tercer lugar entre las variantes de preocupación de salud pública provenientes de muestras comunitarias y el primero entre muestras de vigilancia de fronteras.

El CAVEI reconoce la buena adherencia de la población a la campaña de vacunación COVID-19 en todas sus etapas, lo que se demuestra con las altas coberturas de vacunación del esquema primario y de la primera dosis de refuerzo. Es deseable que se continúe favoreciendo la adherencia alcanzada y que mantenga la confianza de la población en los servicios de inmunización.

El CAVEI valora la farmacovigilancia de vacunas y su crucial aporte a la seguridad de la vacunación en el país. En el sentido de fortalecer el sistema de vigilancia de ESAVI, sería deseable que esta cuente con el apoyo de un comité asesor no vinculante que respalde el proceso de toma de decisión informada y abogue por la vigilancia de ESAVI y procesos relacionados, tales como la discusión local sobre programas de compensación de ESAVI, comunicación/educación de la población en materia de ESAVI y la promoción de la adherencia a través de la difusión de información oficial sobre vigilancia de ESAVI.

En consideración de los anteriores puntos y de los antecedentes revisados en este documento, el CAVEI:

- **Respalda la estrategia del MINSAL de ofrecer una segunda dosis de refuerzo a personas con inmunosupresión, trabajadores de la salud y a residentes y trabajadores de ELEAM con vacuna COVID-19 de preferencia en base a ARN mensajero y con 16 semanas de separación del primer refuerzo de vacunación contra SARS-CoV-2. Esto, en consideración de los objetivos de la campaña de vacunación COVID-19 de prevenir morbilidad y mortalidad por COVID-19 en grupos de mayor riesgo.**
- **Recomienda segunda vacunación de refuerzo a la población general en consideración del objetivo de prevenir morbilidad y mortalidad por COVID-19 en otros grupos y de preservar el sistema sanitario frente a un potencial escenario de co-circulación de SARS-CoV-2 con otros virus respiratorios durante el periodo invernal, previniendo así el estrés sanitario y el incremento en la demanda de atención de salud. La segunda vacunación de refuerzo en población general debe ser de preferencia con vacuna COVID-19 en base a ARN mensajero y con 16 semanas de separación del primer refuerzo de vacunación contra SARS-CoV-2.**
- **Reforzar el mensaje de invitación a la población de completar esquemas primarios y primera dosis de refuerzo contra SARS-CoV-2.**

*Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización, CAVEI
9 de febrero de 2022*

Referencias

- 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;
- Arbel R, Hammerman A, Sergienko R, Friger M, Peretz A, Netzer D, et al. BNT162b2 Vaccine Booster and Mortality Due to Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;385:2413–20.
- Bar-On Y, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Alroy-Preis S, et al. Protection against Covid-19 by BNT162b2 Booster across Age Groups. *N Engl J Med.* 2021;385:2421–30.
- Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización de Chile-CAVEI. Recomendación del CAVEI sobre la introducción de una dosis de refuerzo al plan de vacunación COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/07/CAVEI-Dosis-refuerzo-COVID_29julio2021_final.pdf
- Self W, Tenforde M, Rhodas J, Gaglani M, Ginde A, Douin D, et al. Comparative Effectiveness of Moderna, Pfizer-BioNTech, and Janssen (Johnson & Johnson) Vaccines in Preventing COVID-19 Hospitalizations Among Adults Without Immunocompromising Conditions — United States, March–August 2021. *MMWR.* 2021;70(38):1337–43.
- Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. *N Engl J Med.* 2022;
- Goldberg Y, Mandel M, Bar-On Y, Bodenheimer O, Freedman L, Haas E. Waning immunity after the BNT162b2 vaccine in Israel. *N Engl J Med.* 2021;
- Feikin D, Higdon M, Abu-Raddad L, Andrews N, Araos R, Goldberg Y, et al. Duration of Effectiveness of Vaccines Against SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Disease: Results of a Systematic Review and Meta-Regression. *Preprints with Lancet.* 2021;
- Saure D, O’Ryan M, Torres J, Zuniga M, Santelices E, Basso L. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study. *Lancet Infect Dis.* 2021;22:56–63.
- Tartof S, Slezak J, Fischer H, Hong V, Ackerson B, Ranasinghe O, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2021;398(10309):1407–16.
- Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon K, Crone M, Koycheva A, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2021;
- Elliot P, Haw D, Wang H, Eales O, Walters C, Ainslie K, et al. COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium 11. Exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2, and vaccine effectiveness associated with the Delta variant. *Science (80-).* 2021;eab19551.
- Ke P, Martínez P, Smith R, Gibson L, Achenbach C, McFall S, et al. Longitudinal analysis of SARS-CoV-2 vaccine breakthrough infections reveal limited infectious virus shedding and restricted tissue distribution. *medRxiv (ARTICLE NOT PEER-REVIEWED).* 2021;
- Chia P, Ong W, Chiew C, Wei L, Chavatte J, Mak T, et al. Virological and serological kinetics of SARS-CoV-2 Delta variant vaccine-breakthrough infections: a multi-center cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;
- Shah A, Gribben C, J B, Hanlon P, Caldwell D, Wood R, et al. Effect of Vaccination on Transmission of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2021;385:1718–20.
- Eyre D, Taylor D, Math M, Purver M, Cahpman D, Fowler T, et al. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *N Engl J Med.* 2022;
- United States Centers for Disease Control and Prevention. COVID Data Tracker [Internet]. 2022. Available from: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#covidnet-hospitalizations-vaccination>
- Gobierno de Chile. Autoridades anuncian el inicio de la vacunación con cuarta dosis contra el COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gob.cl/noticias/autoridades-anuncian-el-inicio-de-la-vacunacion-con-cuarta-dosis-contra-el-covid-19/>
- Ministerio de Salud - Gobierno de Chile. Presidente Piñera da inicio el proceso de vacunación con cuarta dosis contra el COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.minsal.cl/presidente-pinera-da-inicio-el-proceso-de-vacunacion-con-cuarta-dosis-contra-el-covid-19>la-responsabilidad-de-un-gobierno-es-estar-siempre-alerta-con-un-solo-proposito-protoger-mejor-la-salud-y-l/
- Ministerio de Salud - Gobierno de Chile. Calendario Vacunación Cuarta Dosis [Internet]. 2022. Available from: <https://www.minsal.cl/calendario-de-vacunacion-masiva-contra-covid-19/>
- Departamento de Inmunizaciones– Ministerio de Salud de Chile. Cuarta dosis de vacunas contra SARS-CoV-2 para personal de salud [Internet]. 2022. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/Cuarta-dosis-de-vacunas-contra-SARS-CoV-2-para-Personal-de-Salud.pdf>

22. Departamento de Inmunizaciones- Ministerio de Salud de Chile. Cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 en personas inmunocomprometidas [Internet]. 2022. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/Cuarta-dosis-de-vacuna-contr-SARS-CoV-2-Personas-Inmunocomprometidas.pdf>
23. Departamento de Epidemiología- Ministerio de Salud de Chile. Informe epidemiológico n°169 enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Chile, 17 enero de 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/Informe-Epidemiológico-169.pdf>
24. Departamento de Epidemiología- Ministerio de Salud de Chile. Informe epidemiológico de niños, niñas y adolescentes con COVID-19. Chile, semana epidemiológica 9 año 2020 a la 51 año 2021 [Internet]. 2021. Available from: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/12/2021.12.30_Informe-epidem-COVID-19_NNA_SE51.pdf
25. Departamento de Epidemiología- Ministerio de Salud de Chile. Informe epidemiológico n° 26 incidencia y gravedad de casos COVID-19 según antecedente de vacunación. Chile 02-02-22 [Internet]. 2022. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/02/Informe_vacuna_02_02_2022.pdf
26. Instituto de Salud Pública de Chile. Informe de variantes SARS-CoV-2 del 4 de febrero de 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://vigilancia.ispch.gob.cl/app/varcovid>
27. Departamento de Inmunizaciones- Ministerio de Salud de Chile. Cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 para residentes y funcionarios de establecimientos de larga estadía (ELEAM) [Internet]. 2022. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/Cuarta-dosis-de-vacuna-contr-SARS-CoV-2-para-Residentes-y-Funcionarios-de-ELEAM.pdf>
28. Departamento de Inmunizaciones- Ministerio de Salud de Chile. Dosis de refuerzo en la campaña de vacunación contra SARS-CoV-2 en Chile fase 3: niños, niñas y adolescentes (NNA) [Internet]. 2022. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/Dosis-de-Refuerzo-en-la-Campaña-de-Vacunación-contr-SARS-CoV-2-Fase-3-Niños-Niñas-y-Adolescentes-NNA-2.pdf>
29. Departamento de Inmunizaciones- Ministerio de Salud de Chile. Actualización de la vacunación contra SARS-CoV-2 en embarazadas y nodrizas [Internet]. 2022. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/01/Actualización-de-la-vacunación-contr-SARS-CoV-2-en-Embarazadas-y-Nodrizas.pdf>
30. Departamento de Inmunizaciones- Ministerio de Salud de Chile. Recomendación para administración de 2a dosis o dosis de refuerzo de vacuna contra SARS-CoV-2 posterior a ESAVI serio y/o de interés clínico [Internet]. 2021. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/10/Recomendación-para-Administración-de-2da-dosis-o-dosis-de-refuerzo-de-vacuna-contr-SARS-CoV-2-posterior-a-ESAVI-serio.pdf>
31. World Health Organization. Interim statement on booster doses for COVID-19 vaccination [Internet]. 2021. Available from: <https://www.who.int/news/item/22-12-2021-interim-statement-on-booster-doses-for-covid-19-vaccination---update-22-december-2021>
32. Guarascio F. Reuters.com. EU told to prepare for fourth COVID vaccine doses, if needed [Internet]. 2022 Jan 21; Available from: <https://www.reuters.com/world/europe/eu-health-ministers-seek-common-line-over-fourth-covid-vaccine-dose-2022-01-21/>
33. Canada National Advisory Committee on Immunization (NACI). Guidance on booster COVID-19 vaccine doses in Canada – Update December 3, 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-booster-covid-19-vaccine-doses/guidance-booster-covid-19-vaccine-doses.pdf>
34. 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. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/jcvi-statement-on-the-adult-covid-19-booster-vaccination-programme-and-the-omicron-variant/jcvi-statement-on-the-adult-covid-19-booster-vaccination-programme-and-the-omicron-variant-7-january-2022>
35. 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. Available from: <https://scienctaskforce.ch/en/policy-brief/protection-duration-after-vaccination-or-infection-and-efficacy-of-a-third-dose-by-vaccination-or-booster-by-infection/>
36. Israel Ministry of Health. Fourth Dose of the Vaccine Approved for People with a Weakened Immune System [Internet]. 2021. Available from: <https://www.gov.il/en/departments/news/30122021-05>
37. 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. Available from: <https://www.gov.il/he/departments/news/21122021-05>
38. Israel Ministry of Health. Fourth Vaccine [Internet]. 2022. Available from: <https://corona.health.gov.il/en/vaccine-for-covid/4th-dose/>
39. Heller J, Lubell M. Reuters. Fourth COVID-19 vaccine dose boosts antibodies five-fold in Israel study, PM

- says [Internet]. 2022 Jan 4; Available from: <https://www.reuters.com/world/middle-east/israeli-study-finds-fourth-dose-covid-19-vaccine-boosts-antibodies-five-fold-pm-2022-01-04/>
40. TOI STAFF. Times of Israel. Israeli trial, world's first, finds 4th dose 'not good enough' against Omicron [Internet]. 2022 Jan 17; Available from: <https://www.timesofisrael.com/israeli-trial-worlds-first-finds-4th-dose-not-good-enough-against-omicron/>
 41. Rössler A, Riepler L, Bante D, von Laer D, Kimpel J. SARS-CoV-2 Omicron Variant Neutralization in Serum from Vaccinated and Convalescent Persons. *N Engl J Med*. 2022;
 42. Schmidt F, Muecksch F, Weisblum Y, Da Silva J, Bednarski E, Cho A, et al. Plasma Neutralization of the SARS-CoV-2 Omicron Variant. *N Engl J Med*. 2021;
 43. Nemet I, Kliker L, Lustig Y, Zuckerman N, Erster O, Cohen C, et al. Third BNT162b2 Vaccination Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Infection. *N Engl J Med*. 2021;
 44. Wu M, Wall E, Carr E, Harvey R, Townsley H, Mears H. Three-dose vaccination elicits neutralising antibodies against omicron. *Lancet*. 2022;
 45. TOI STAFF. The Times of Israel. Health Ministry: 4th dose triples protection from serious illness for over-60s [Internet]. 2022 Jan 23; Available from: <https://www.timesofisrael.com/health-ministry-4th-dose-triples-protection-from-serious-illness-for-over-60s/>
 46. Israel Ministry of Health. Recommendation: a fourth dose to people under 60 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.il/en/departments/news/25012022-01>
 47. TOI STAFF. The Times of Israel [Internet]. Israel approves fourth COVID vaccine shots for vulnerable over-18s. 2022 [cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://www.timesofisrael.com/health-ministry-approves-fourth-covid-vaccine-shots-for-at-risk-adults/>
 48. Ontario Ministry of Health. COVID-19 Vaccine Third Dose Recommendations. 2022.
 49. Nasrallah T. Gulf News. Bahrain approves 4th dose of COVID-19 vaccine [Internet]. 2021 Dec 25; Available from: <https://gulfnews.com/world/gulf/bahrain/bahrain-approves-4th-dose-of-covid-19-vaccine-1.84604139>
 50. Gobierno de Hungría. György István: újabb oltási akció indul januárban [Internet]. 2022. Available from: <https://koronavirus.gov.hu/cikkek/gyorgy-istvan-ujabb-oltasi-akcio-indul-januarban>
 51. The Local dk. Denmark to offer fourth Covid-19 vaccine dose to high risk groups [Internet]. 2022 Jan 13; Available from: <https://www.thelocal.dk/20220113/denmark-to-offer-fourth-covid-19-vaccine-dose-to-high-risk-groups/>
 52. Reuters. Denmark to offer fourth coronavirus jab while easing curbs [Internet]. 2022 Jan 12; Available from: <https://www.reuters.com/world/europe/denmark-ease-coronavirus-restrictions-despite-omicron-surge-2022-01-12/>
 53. 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. Available from: <https://www.health.belgium.be/fr/news/cim-sante-publique-25>
 54. Finnish institute for health and welfare. thl.fi [Internet]. Getting vaccinated against COVID-19: how, why and when? 2022 [cited 2022 Feb 1]. 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->
 55. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta No 5155 del 16 de diciembre 2020- Resuelve la solicitud de Pfizer Chile S.A para importar según artículo No 99 del Código Sanitario, respecto del producto farmacéutico vacuna COVID-19 Pfizer-Biontech, concentrado para solución para inyec. 2020.
 56. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 2418 del 31.05.2021 resuelve solicitud de ampliación del rango etario d ela vacuna COVID-19 Pfizer-BioNTech concentrado para solución para inyección (BNT162b2) importada según el artículo N° 99 del Código Sanitario. 2021.
 57. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta No 195 del 21 de enero 20201- Resuelve solicitud de la Central de Abastecimiento del Sistema nacional de Servicios y Salud (CENABAST) para importar según artículo No 99 del Código Sanitario, el producto farmacéutico CoronaVac suspensión . 2021.
 58. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 4122 del 6 de septiembre de 2021 que resuelve solicitud de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) para ampliar el rango etario en la aplicación del producto farmacéutico CoronaVac suspensión. 2021.
 59. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N°5726 del 30 de noviembre de 2021 que modifica la resolución Exenta 4122 para ampliar el rango etario en la administración del producto CoronaVac desde los 3 años de edad [Internet]. 2021. Available from: <https://ispch.cl/wp-content/uploads/2021/11/5995-21-5726.pdf>
 60. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta No 320 del 27 de enero 2021- Resuelve solicitud de Astrazeneca S.A. para importar según artículo No 99 del Código Sanitario el producto farmacéutico vacuna

- COVID-19 solución inyectable (ChAdOx1-S, recombinante). 2021.
61. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 1456 del 7 de abril 2021 del Instituto de Salud Pública que resuelve solicitud de Laboratorios SAVAL S.A. para importar según artículo N° 99 del código sanitario, el producto farmacéutico Convidecia suspensión inyectable (vacuna COVID. 2021).
 62. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 3310 del 22 de julio de 2021 resuelve solicitud de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud (CENABAST) para importar según artículo N° 99 del Código Sanitario, el producto farmacéutico GAM-COVID-VAC susp [Internet]. 2021. Available from: <https://ispch.cl/wp-content/uploads/2021/07/3310-Ref-4349.pdf>
 63. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 2614 del 10 de junio de 2021 homologa la evaluación favorable efectuada por la organización mundial de la salud respecto de la vacuna Ad26.COV2.S, fabricada por Janssen de Johnson & Johnson. 2021.
 64. World Health Organization. Recommendation for an emergency use listing of COVID-19 vaccine Janssen [Internet]. 2021. Available from: https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/COVID-19_VaccineJanssenPEG-TAG_ReportEUL.pdf
 65. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta N° 588 del 3 de febrero de 2022. Resuelve solicitud de CENABAST para importar según artículo N° 99 del Código Sanitario la vacuna COVID-19 Moderna Spikevax suspensión inyectable (mRNA-1273) [Internet]. 2022. Available from: <https://ispch.cl/wp-content/uploads/2022/02/Res.-N°588.pdf>