

RECOMENDACIÓN DEL CAVEI SOBRE EL TERCER REFUERZO DE VACUNACIÓN COVID-19

1. Introducción

En estrategias de vacunación poblacional, son cuatro los posibles 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.

Los datos disponibles sobre la inmunidad específica frente a SARS-CoV-2 confirman el conocimiento inmunológico básico de refuerzo de la respuesta inmune con cada exposición adicional al antígeno (por reinfección o vacunación de refuerzo), aumentando su potencia y duración (1). Si bien se ha demostrado que la vacunación contra SARS-CoV-2 disminuye el riesgo de desarrollar una enfermedad COVID-19 grave con requerimiento de hospitalización o que genere la muerte (2–4), al mismo tiempo, se conoce que las concentraciones en sangre de los anticuerpos inducidos por las vacunas disminuyen a partir de los cinco meses de completado el esquema de vacunación primario, aproximadamente, por lo que se implementó la primera dosis de refuerzo en Chile (5–11). Este tiempo varía según la plataforma de vacuna utilizada, al igual que la efectividad frente a COVID-19 sintomático, COVID-19 grave y hospitalizaciones.

El desempeño de las vacunas contra SARS-CoV-2 en términos de protección contra enfermedad grave está sujeto a varios factores, entre ellos, cuánto coincide el virus utilizado para formular la vacuna con el circulante, la duración de la inmunidad inducida por la vacuna y el momento de aplicación respecto del aumento de incidencia de los casos. Si bien las personas vacunadas contra SARS-CoV-2 pueden infectarse, tendrían menor carga y tiempo de duración de la excreción viral y menor probabilidad de transmitir el virus a contactos cercanos en comparación con las personas no vacunadas, otros estudios muestran una transmisión similar en vacunados y no vacunados (12–14).

El 10 de enero 2022, en Chile comenzó la vacunación con la segunda dosis de refuerzo contra SARS-CoV-2 en personas inmunocomprometidas a partir de los 12 años de edad, el 20 de enero de 2022 en personal de salud y a partir de febrero 2022 en población general (15–18).

En este documento, el CAVEI revisa los datos epidemiológicos disponibles de COVID-19 en Chile, la vigilancia de circulación 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 tercer refuerzo de vacunación anti SARS-CoV-2.

2. Situación epidemiológica de COVID-19 en Chile

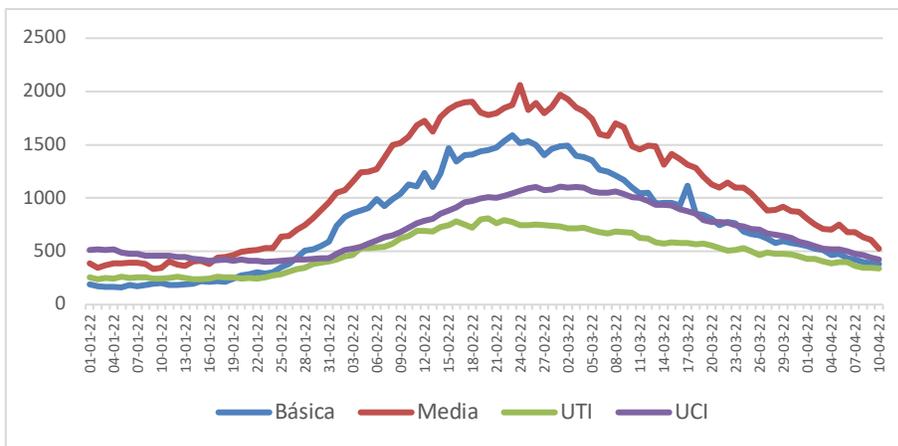
Al 3 de abril de 2022, el Informe Epidemiológico N° 180 de Enfermedad por SARS-CoV-2 del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), reporta (19):

- Un total de 3.843.811 casos de COVID-19, lo que corresponde a una incidencia acumulada de casos confirmados y probables de 19.385,2 por 100.000 habitantes.
- De los casos confirmados y probables, 11,2% se ha presentado en menores de 15 años, 25,8% en personas entre 15 y 29 años, 28,4% en el grupo 30-44 años, 24,9% en personas de 45-64 años y 9,6% en personas de 65 y más años.
- Entre los 17 grupos etarios analizados, 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 70 a 74 años (9.607,5; 10.655,9; 13.836,1 por 100.000 habitantes, respectivamente). La mayor tasa se presenta en el grupo de 25 a 29 años (27.330,5/100.000), seguido de las personas entre 30 y 34 años (25.700,9) y de 20 – 24 años (24.767,6/100.000).
- La incidencia acumulada de casos confirmados y probables de COVID-19 es mayor en mujeres que en hombres, 19.825,9/100.000 y 18.833,4/100.000, respectivamente.
- Las mayores tasas de incidencia de casos activos COVID-19 por 100.000 habitantes según región de residencia se presentan en Biobío (173,3), Magallanes (163,4), Ñuble (154,1), Maule (138,3) y Atacama (135,8), siendo la tasa país de 110,2.
- Las mayores tasas de incidencia acumulada por 100.000 habitantes según residencia se presentan en la región de Magallanes (30.163,5), Los Ríos (27.252,2), Aysén (24.489,3), Arica y Parinacota (23.133,1) y Biobío (23.021,9), con una tasa país de 19.385,2.

- Las mayores tasas de mortalidad acumulada por 100.000 habitantes según lugar de confirmación diagnóstica se presentan en la región de Magallanes (327,9), Metropolitana (264,2), Arica y Parinacota (258,8), Tarapacá (243,5), Los Ríos (235,9) y Valparaíso (215,6), siendo la tasa país de 229,0 (45.410 fallecidos).
- De los casos confirmados y notificados hospitalizados (n=195.251), alrededor del 34% tiene antecedente de hipertensión arterial, cerca del 21% 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, 1.089,0 y 881,5 por 100.000 habitantes, respectivamente, siendo la tasa país de 983,8.
- 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 4.084,0 casos/100.000 y el mínimo en el grupo de 5 a 17 años con 111,2/100.000, siendo la tasa país de 983,8.

Durante el mes de enero de 2022, el uso de camas hospitalarias de complejidad baja y media asociado al diagnóstico de COVID-19 presentó un aumento, seguido del incremento del uso de camas en unidades de atención crítica (UTI y UCI) hacia finales del mismo mes. El incremento del uso de camas de hospital por COVID-19 se extendió hasta finales de febrero, momento a partir del cual inició un descenso que se mantiene hasta la fecha (Figura 1).

Figura 1. Uso de camas de hospital por COVID-19 de complejidad básica, media, unidad de tratamiento intermedio (UTI) y unidad de cuidados intensivos (UCI) en Chile, periodo del 1 de enero al 10 de abril 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 (NNA) del Ministerio de Salud disponible (20), que abarca el año 2021 hasta el 6 de marzo de 2022, en la población de 0 a 18 años:

- En el periodo 2021-2022, se notificaron 441.823 casos de COVID-19, con mediana de edad de 11 años.
- En el año 2022, al 6 de marzo, se han registrado 232.100 casos de COVID-19 en NNA.
- Hasta la fecha del 2022, las mayores tasas de incidencia acumulada por 100.000 habitantes de 0 a 18 años según región de residencia se presentan en Los Ríos (8.021,4), Ñuble (7.985,1) y Aysén (7.607,7), siendo la tasa país de 4.918,0.
- De los casos de COVID-19 en NNA el 2022, 2.106 requirió hospitalización. El 37,7% de estos se produjo en lactantes y el 27,7%, en menores de un año.
- De los hospitalizados, 6,4% requirió ingreso a la unidad de cuidados intensivos y en un caso, ventilación mecánica invasiva.
- En el 2021 hubo 70 fallecidos por COVID-19 en NNA, 2% de los cuales presentó, al menos, una comorbilidad. A la fecha del 2022, se han registrado 10 muertes por COVID-19 en NNA.
- La letalidad en el año 2021 fue 0,03%.

En relación con la situación del Síndrome Inflamatorio Multisistémico (SIM) asociado a COVID-19 en niños, niñas y adolescentes, en el periodo entre el 5 de abril de 2020 y el 6 de marzo de 2022 se han notificado 439 casos, 57,4% en hombres. La mediana de edad es de 5 años, la edad mínima de 1 mes y la máxima, 17 años. De los casos de SIM, 8,6% presentaba alguna comorbilidad. Se notificaron cinco fallecidos con diagnóstico de SIM y la letalidad fue 1,1%. Según región de residencia, las mayores tasas de incidencia por 100.000 NNA el 2020 se presentaron en Aysén (9,8), Metropolitana (6,7) y Coquimbo y Antofagasta (3,6); el 2021, en Ñuble (14,1), Aysén (13,3) y en Antofagasta (10,2); el 2022, en Aysén (6,6), Araucanía y Atacama (1,2) (20).

Según antecedente de vacunación, la situación epidemiológica de los casos confirmados por SARS-CoV-2 en Chile en el periodo entre el 27 de marzo al 2 de abril de 2022, da cuenta que (21):

- 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 182,2/100.000 habitantes.
 - La incidencia de COVID-19 sintomático fue 117,4/100.000.
 - La incidencia de ingreso a UCI fue de 1,9/100.000
 - La mortalidad fue 2,3/100.000

- En personas con esquema primario de vacunación completo y a más de 14 de días de la administración de la segunda dosis:
 - La incidencia de COVID-19 fue 152,3/100.000
 - La incidencia de COVID-19 sintomático fue 112,0/100.000.
 - La incidencia de ingreso a UCI fue de 0,4/100.000
 - La mortalidad fue 1,5/100.000

- En personas con esquema primario completo y a más de 14 días después de la administración de una dosis de refuerzo:
 - La incidencia de COVID-19 fue 182,3/100.000.
 - La incidencia de COVID-19 sintomático fue 117,6/100.000.
 - La incidencia de ingreso a UCI fue de 0,2/100.000
 - La mortalidad fue 0,5/100.000

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

Según el Informe de Epidemiológico de Vigilancia Genómica de SARS-CoV-2 del Instituto de Salud Pública del 14 de abril de 2022 (22), en el periodo entre el 1 de enero de 2021 y el 2 de abril de 2022 se secuenciaron 15.251 muestras comunitarias de SARS-CoV-2, lo que corresponde al 0,55% de los casos de infección por SARS-CoV-2 confirmados en el mismo periodo. De la muestra secuenciada, 47,6% provino de hombres y 52,4% de mujeres, y, según edad, los grupos de 25-29 años y 30-34 años presentaron la mayor frecuencia de muestras, 10,8% y 10,4% respectivamente.

De las muestras secuenciadas, 53,75% correspondió a variantes de preocupación (VOC), Delta y Ómicron, y el 46,25% restante, a otros linajes. La variante que presenta la mayor frecuencia acumulada en el periodo es Delta con 36,41%, seguida por Gamma con 25,29%, Ómicron con 17,34% y Lambda con un 10,18%, las que suman el 89,22% de las muestras.

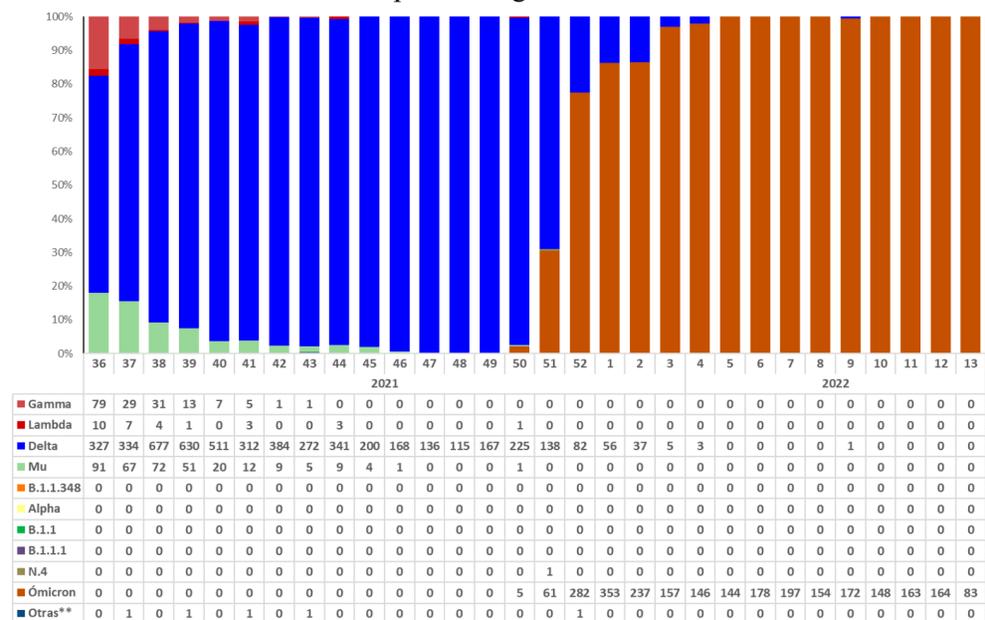
En el periodo analizado, la variante Delta se detectó desde la semana epidemiológica (SE) 27 del año 2021, iniciando su disminución desde la SE 50 del 2021. La variante Ómicron se detectó desde la SE 50 del año 2021, aumentando su contribución porcentual desde entonces. Con

excepción de la SE 9 de 2022, entre las SE 5 y 13 de 2022, todas las muestras de SARS-CoV-2 correspondieron a Ómicron (Figura 2). Al mismo tiempo, se observa un reemplazo de sublinajes de Ómicron, siendo BA.1 el más frecuente hasta la segunda SE de 2022 y BA.1.1 el más frecuente a la SE 13 de 2022.

Según región de procedencia de la muestra comunitaria de SARS-CoV-2, la variante Delta es más frecuente en las regiones de Antofagasta (43,5%), Metropolitana (40,4%) y Aysén (46,1%), mientras que la variante Ómicron en las regiones de Coquimbo (31,3%), La Araucanía (26,8%) y Magallanes (48,5%).

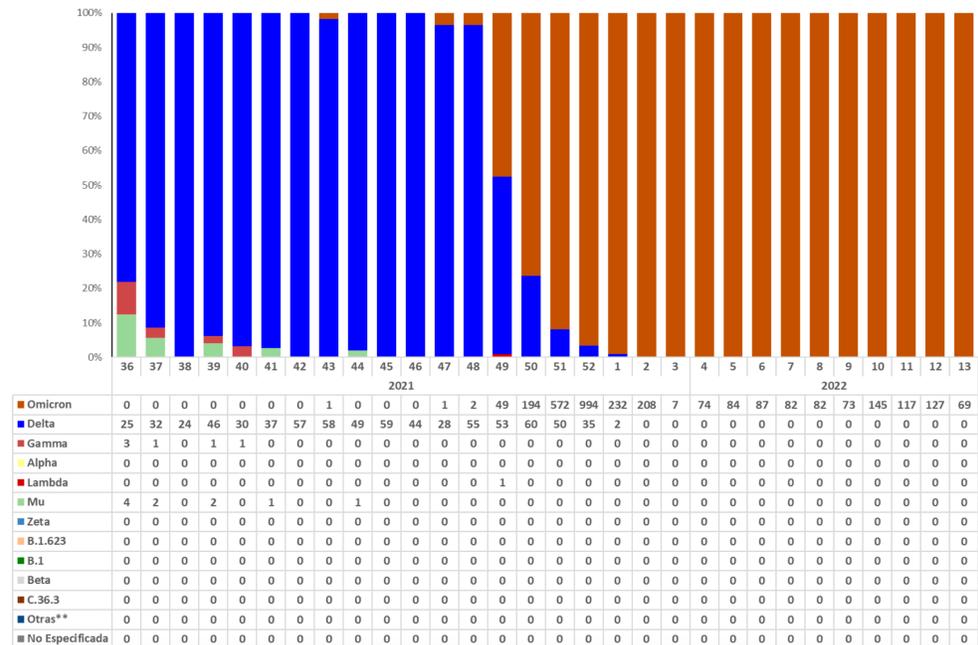
De la vigilancia de fronteras implementada en viajeros, entre el 13 de diciembre de 2020 y el 2 de abril de 2022, el Instituto de Salud Pública (ISP) secuenció 4.972 muestras de SARS-CoV-2. Entre ellas, la variante Ómicron es predominante con 64,36%, seguida de Delta con 20,09%, Gamma con 4,73% y Alpha con 2,31%. Ómicron, clasificada como VOC, se ha detectado desde la SE 43 del 2021, correspondiendo al 100% de las muestras secuenciadas a la SE 13 del 2022 (Figura 3). Al mismo tiempo, se observa dinamismo en la predominancia de sublinajes de Ómicron, siendo BA.1 el más frecuente hasta la SE 2 del 2022 y posteriormente compartiendo nicho con BA.1.1 y BA.2. Por otra parte, las variantes/linajes que solo se han identificado en vigilancia de fronteras son Beta, B.1.525, B.1.356, A.21 y C.36.3.

Figura 2. Distribución porcentual de muestras comunitarias de SARS-CoV-2 secuenciadas durante las 30 últimas semanas epidemiológicas al 2 de abril de 2022



Fuente: informe de variantes SARS-CoV-2 del Instituto de Salud Pública del 14 de abril de 2022 (22). Agrupa al resto de los linajes/variantes no incorporados en la figura.

Figura 3. Distribución porcentual de muestras fronterizas de SARS-CoV-2 secuenciadas durante las 30 últimas semanas epidemiológicas al 2 de abril de 2022



Fuente: informe de variantes SARS-CoV-2 del Instituto de Salud Pública del 14 de abril de 2022 (22). Agrupa al resto de los linajes/variantes no incorporados en la figura.

4. Vacunación contra SARS-CoV-2 en Chile

4.1 Coberturas de vacunación contra SARS-CoV-2

Al 17 de abril de 2022, la vacunación COVID-19 con esquema primario presenta una cobertura de 93,7% en adultos, 96,1% en adolescentes, 87,3% en niños de 6 a 11 años y 53,7% en niños de 3 a 5 años¹.

A la misma fecha, la cobertura de vacunación del primer refuerzo alcanza a 84,5% de la población adulta, 50,6% de adolescentes y 18,7% de niños de 6 a 11 años. El segundo refuerzo presenta 19,6% de avance en adultos.

¹ Avance de vacunación: primera dosis y dosis única. Cobertura de vacunación: dosis única o dos dosis. 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 1. Cobertura de vacunación COVID-19 al 17 de abril de 2022.

Cobertura vacunación	Población										
	3-5 años	6-11 años	12-17 años	18-39 años	40-49 años	50-59 años	60-64 años	65 años y más	3 años y más	12 años y más	18 años y más
Primera dosis	71,4%	87,3%	98,5%	96,0%	91,6%	97,4%	97,9%	92,3%	93,8%	95,3%	95,0%
Esquema primario completo	53,7%	87,3%	96,1%	93,8%	90,6%	96,7%	97,5%	92,0%	91,8%	93,9%	93,7%
Refuerzo 1	0,0%	18,7%	50,6%	79,4%	83,0%	91,2%	94,6%	89,1%	73,3%	81,4%	84,5%
Refuerzo 2	0,0%	0,0%	0,0%	5,9%	9,6%	19,8%	42,7%	58,2%	15,8%	17,9%	19,6%

Fuente: Departamento de Inmunizaciones

4.2 Vacunación anti SARS-CoV-2 recibida en el extranjero y validada en Chile

La vacunación contra SARS-CoV-2 recibida en el extranjero se puede validar en Chile si cumple con los requisitos señalados en la normativa nacional. La validación la realiza el Centro de Registro de Vacunas (CRV) del Departamento de Inmunizaciones y se ejecuta a través de la plataforma digital mevacuno.gob.cl de acuerdo a los lineamientos técnicos definidos para ese fin (23).

Desde el inicio del CRV en agosto de 2021 hasta el 14 de abril de 2022, se han procesado 1.259.338 solicitudes de validación de vacunación anti SARS-CoV-2 recibida en el extranjero, de las cuales 624.750 fueron aprobadas para acceder al pase de movilidad. Actualmente, existen 57.000 esquemas internacionales validados en Chile que están vigentes, es decir, vacunación anti SARS-CoV-2 primaria completa y primer o segundo refuerzo al día².

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

Los Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación e Inmunización (ESAVI) son eventos que se presentan en coincidencia con la administración de una vacuna, que pueden o no corresponder a reacciones adversas a esta o ser de otra causa, por eso se denominan “supuestamente relacionado con la vacunación”. Los ESAVI son notificados por profesionales de la salud de toda la red asistencial de salud de Chile y analizados por el Instituto de Salud Pública (ISP) según gravedad.

² Información proporcionada al CAVEI por el Departamento de Inmunizaciones.

Para garantizar que los beneficios de la vacunación superen los posibles efectos secundarios, el ISP implementó, desde el inicio de la campaña de vacunación, un plan de farmacovigilancia para monitorizar de manera continua la seguridad de las vacunas SARS-CoV-2 en coordinación con el Programa Nacional de Inmunización y la red asistencial de salud.

La información que se presenta a continuación corresponde a un avance del segundo informe estadístico “*ESAVI serios y eventos de especial interés asociados a la administración como dosis de refuerzo de vacunas SARS-CoV-2 en Chile, en personas desde los 3 años*” que, a la fecha de este manuscrito, analizó información entre el 24 de diciembre de 2020 y el 26 de febrero de 2022³.

En mayores de 18 años, la mayor tasa total de ESAVI serio por 100.000 dosis administradas es de la vacuna COVID-19 de AstraZeneca (5,83), seguida por CanSino (1,74), CoronaVac (1,71) y Pfizer (1,68). Con la excepción de contraindicaciones, la vacunación de refuerzo en Chile se ha realizado principalmente con la administración de la vacuna de Pfizer. Asociada al uso de esta vacuna, la tasa de ESAVI serio por primer refuerzo fue de 1,25 y de 0,51 para el segundo refuerzo.

Tabla 2. 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 26 de febrero de 2022.

Vacuna según laboratorio fabricante	Dosis 1	Dosis 2	Dosis primer refuerzo	Dosis segundo refuerzo	Total
AstraZeneca	6,57	3,56	5,51	no aplica	5,83
Pfizer-BioNTech	3,11	1,59	1,25	0,51	1,68
CoronaVac	2,35	0,88	1,14	0,00	1,71
CanSino	1,4	no aplica	no aplica	no aplica	1,4

Elaboración propia con información proporcionada por el Instituto de Salud Pública en el segundo informe estadístico *dosis de refuerzo ESAVI serios y eventos de especial interés asociados a la administración como dosis de refuerzo de vacunas SARS-CoV-2 en Chile, en personas desde los 3 años*, periodo del 24 de diciembre de 2020 al 26 de febrero de 2022.

Entre los resultados de ESAVI serios más frecuentes con dosis de refuerzo, no se detectan señales de seguridad diferentes a los detectados a nivel internacional o nacional con esquemas primarios.

³ Información proporcionada por el Instituto de Salud Pública al CAVEI en el marco del proceso de recomendación de una tercera dosis de refuerzo de vacunación contra SARS-CoV-2.

5. Efectividad del segundo refuerzo de vacunación COVID-19 en Chile, Ministerio de Salud.

El Ministerio de Salud lleva a cabo el estudio sobre efectividad de la vacunación anti SARS-CoV-2 a partir de una cohorte de individuos de 20 años o más afiliados al Fondo Nacional de Salud. El 21 de abril de 2022, el equipo del ministerio de salud a cargo del estudio presentó al CAVEI los resultados preliminares sobre la efectividad de la segunda dosis de refuerzo de vacunación contra SARS-CoV-2. Los principales puntos del estudio y de los resultados, fueron:

Del estudio

- El periodo de seguimiento se realizó entre 11/08/2021 y 18/04/2022.
- Se incluyó a personas que completaron el esquema primario de vacunación con CoronaVac® o BNT162b2, al menos, 120 días antes del inicio del seguimiento y personas no vacunadas.
- Se excluyeron casos confirmados o probables de COVID-19 con fecha de inicio de síntomas o fecha de toma de la muestra, en el caso de asintomáticos, anterior al 12/08/2021.
- La efectividad se evaluó a través de la razón de riesgos instantáneos entre los sujetos tratados y no tratados. El análisis se ajustó por sexo, región de residencia, tramo de ingreso, nacionalidad y comorbilidades.

De los resultados

- Se presentan en la Tabla 3.
- El total de individuos fue 9.604.484, de todas las regiones del país, 55% mujeres, 32% con una o más comorbilidades, 93% chilenos. De estos, 1.733.012 (18%) recibió segunda dosis de refuerzo, 59,9% mujeres, 31% con una o más comorbilidades, 98,4% de nacionalidad chilena, 86% de adultos de 50 o más años.
- El equipo investigador explicó que, en el caso de algunos subgrupos, su pequeño tamaño (observaciones) y el reducido número de eventos de ingreso a UCI o muertes, las estimaciones de los intervalos de confianza asintóticos fueron amplias o fue imposible obtener una estimación. Se requiere un mayor tiempo de seguimiento en estos casos para no concluir ausencia de evidencia de protección en base a una prueba con casi nula potencia.

Tabla 3. Resultados preliminares de efectividad contra ingreso a UCI y muerte al día 63 del segundo refuerzo de vacunación anti SARS-CoV-2

	80 o más años		70 a 79 años		60 a 69 años		59 años o menos	
	Efectividad contra ingreso a UCI (%)	Efectividad contra muerte (%)	Efectividad contra ingreso a UCI (%)	Efectividad contra muerte (%)	Efectividad contra ingreso a UCI (%)	Efectividad contra muerte (%)	Efectividad contra ingreso a UCI (%)	Efectividad contra muerte (%)
2D [‡] Pfizer R1 [†] Pfizer R2* Pfizer	100	100	100	100	100	100	100	100
2D CoronaVac R1 Pfizer R2 Pfizer	80,00 (0,00 – 97,44)	97 (85,98-99,14)	93,00 (71,31-98,35)	97,00 (85,89-99,15)	--	100	--	100
2D CoronaVac R1 CoronaVac R2 Pfizer	100	87,9 (67,21–95,53)	90,33 (59,61-97,68)	94,58 (77,81-98,67)	100	100	100	100
2D CoronaVac R1 AstraZeneca R2 Pfizer	89,39 (62,86 – 96,97)	95,25 (91,78-97,25)	97,16 (93,61-98,74)	97,42 (95,23-98,6)	81,43 (0,00-97,51)	--	68,84 (0,00-95,80)	--

‡ 2D: dos dosis por esquema primario; †R1: primera dosis de refuerzo; * segunda dosis de refuerzo.

-- No fue posible obtener estimaciones corregidas de efectividad.

6. Efectividad de la segunda dosis de refuerzo de vacuna COVID-19 en otras campañas de vacunación: Israel

Regev-Yochay *et al.*(24) estudiaron la inmunogenicidad y seguridad de una cuarta dosis de vacuna anti SARS-CoV-2 de Pfizer (BNT162b2) o Moderna (mRNA-1273) administrada cuatro meses después de la tercera dosis de Pfizer en trabajadores de la salud. De 1050 enrolados en el estudio, 154 recibieron cuarta dosis de vacuna anti SARS-CoV-2 de Pfizer y 120 de Moderna. Los resultados demostraron que una cuarta dosis de vacuna Pfizer o Moderna es inmunogénica, segura y efectiva, principalmente contra la enfermedad sintomática. Una comparación de la respuesta inicial a la cuarta dosis con la respuesta máxima a la tercera dosis no mostró diferencias sustanciales en la respuesta humoral ni en los niveles de anticuerpos neutralizantes específicos contra Ómicron. Los autores concluyen que, junto con datos anteriores que muestran la superioridad de una tercera dosis frente a una segunda dosis, sus resultados sugieren que la inmunogenicidad máxima de las vacunas anti SARS-CoV-2 en base a ARN mensajero (ARNm) se logra después de tres dosis y que los niveles de anticuerpos se pueden restaurar con una cuarta dosis. Además, una baja eficacia de la vacuna contra las infecciones en los trabajadores de la salud y cargas virales relativamente altas sugieren que quienes se infectaron son capaces de infectar por lo que una cuarta vacunación de trabajadores de la salud jóvenes y sanos podría tener solo beneficios marginales.

Detalles del estudio de Regev-Yochay *et al.*(24):

- Después de la cuarta dosis, ambas vacunas ARNm indujeron anticuerpos IgG contra el dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 y aumentaron los títulos de anticuerpos neutralizantes por un factor de 9 a 10 a títulos ligeramente superiores a los alcanzados después de la tercera dosis, sin diferencia significativa entre las dos vacunas, en tanto los niveles de anticuerpos en el grupo de control continuaron disminuyendo. Ambas vacunas indujeron un aumento en la neutralización de la variante Ómicron y otras cepas virales por un factor de aproximadamente 10, similar a la respuesta después de la tercera dosis. La cuarta dosis no condujo a eventos adversos sustanciales a pesar de desencadenar síntomas sistémicos y locales leves en la mayoría de los receptores.
- En relación con la eficacia de la vacuna, el 25,0 % de los participantes del grupo de control se infectaron con la variante Ómicron, 18,3 % de los participantes del grupo de vacuna Pfizer y 20,7 % del grupo de vacuna Moderna. La eficacia de la vacuna contra cualquier infección por SARS-CoV-2 fue 30% (IC_{95%} -9 a 55) para Pfizer y 11 % (IC_{95%} -43 a 44) para Moderna. La mayoría de los trabajadores de la salud infectados informaron síntomas insignificantes, tanto en el grupo de control como en los grupos de intervención. Sin embargo, la mayoría de los participantes infectados eran potencialmente infecciosos, con cargas virales relativamente altas (ciclo umbral del gen de la nucleocápside ≤ 25). Se estimó que la eficacia de la vacuna para la prevención de la enfermedad sintomática fue 43 % para Pfizer y 31 % para Moderna.

Bar-On *et al.* (25) estimaron la tasa de infección por SARS-CoV-2 y de COVID-19 grave luego de ocho días de haber recibido una cuarta dosis respecto de la de personas que habían recibido solo tres dosis y de quienes habían recibido una cuarta dosis entre tres y siete días antes (grupo de control interno). De la base de datos del Ministerio de Salud de Israel extrajeron datos de 1.252.331 personas de 60 años o más elegibles para la cuarta dosis entre el 10 de enero y el 2 de marzo de 2022, periodo en el que predominaba la variante Ómicron.

La tasa ajustada de COVID-19 grave en la cuarta semana después de recibir la cuarta dosis fue inferior a la del grupo de tres dosis por un factor de 3,5 (IC_{95%} 2,7 a 4,6) y a la del grupo de control interno por un factor de 2,3 (IC_{95%} 1,7 a 3,3). La protección contra enfermedades graves se mantuvo por seis semanas después de recibir la cuarta dosis. La tasa ajustada de infección confirmada en la cuarta semana después de recibir la cuarta dosis fue menor que la del grupo de tres dosis por un factor de 2,0 (IC_{95%} 1,9 a 2,1) y que la del grupo de control interno por un factor de 1,8 (IC_{95%} 1,7 a 1,9). Sin embargo, esta protección disminuyó en las últimas semanas. Los autores concluyeron que la protección contra la infección confirmada pareció ser de corta duración, mientras que la protección contra COVID-19 grave no disminuyó durante el período de estudio.

Detalles del estudio de Bar-On *et al.* (25):

- En comparación con el grupo de tres dosis, los grupos combinados de cuatro dosis y el grupo de control interno incluyeron más personas-día mayores de 80 años (24,9 % y 25,1 %, respectivamente, vs 16,2 %) y más personas-día de población judía general (94,2% y 93,7% vs. 84,4%). El grupo de tres dosis tuvo una mayor cantidad de días de riesgo que los del grupo de cuatro dosis (31,0 millones de días-persona vs 23,9 millones de días-persona), pero tenían más infecciones confirmadas (111.780 vs 42.325) y casos más graves (1.210 vs 355).
- La tasa ajustada de COVID-19 grave en la cuarta semana después de la cuarta dosis fue de 1,6 casos por 100.000 días-persona (IC_{95%} 1,2 a 2,0), en comparación con 5,5 casos por 100.000 días-persona (IC_{95%} 5,2 a 5,9) en el grupo de tres dosis y 3,6 casos por 100.000 días-persona (IC_{95%} 3,0 a 4,5) en el grupo de control interno. Las diferencias de tasas ajustadas fueron 3,9 casos menos por 100.000 días-persona (IC_{95%} 3,4 a 4,5) y 2,1 casos menos por 100.000 días-persona (IC_{95%} 1,4 a 3,0) que el grupo de tres dosis y el grupo de control interno, respectivamente. La enfermedad grave continuó ocurriendo a tasas más bajas en los grupos de cuatro dosis que en los grupos de control en las últimas semanas después de recibir la cuarta dosis, y no hubo signos evidentes de disminución en la semana seis después de recibir la cuarta dosis.
- La tasa ajustada de infección confirmada en la cuarta semana después de la cuarta dosis fue 171 casos por 100.000 días-persona (IC_{95%} 165 a 177), en comparación con 340 casos por 100.000 días-persona (IC_{95%} 337 a 343) en el grupo de tres dosis y 308 casos por 100.000 días-persona (IC_{95%} 299 a 317) en el grupo de control interno. El grupo de la cuarta dosis presentó 170 infecciones confirmadas menos por 100.000 días-persona (IC_{95%} 162 a 176) que el grupo de tres dosis, y 137 infecciones confirmadas menos por 100.000 personas-días (IC_{95%} 125 a 148) que el grupo de control interno. A partir de la quinta semana (días 29 a 35), la relación de tasas de infección confirmada comenzó a disminuir. En la octava semana después de la cuarta dosis, la tasa ajustada de infección fue similar a la del grupo control: la razón de tasas para el grupo de tres dosis en comparación con el grupo de cuatro dosis fue de 1,1 (IC_{95%} 1,0 a 1,2), y para el grupo de control interno en comparación con el grupo de cuatro dosis fue 1,0 (IC_{95%} 0,9 a 1,1).
- Los análisis de sensibilidad demostraron robustez de los resultados.

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

Hasta la fecha de este documento no se dispone de datos sobre tercera dosis de refuerzo.

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 requieren 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 viral, 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 (26).

El 6 de abril de 2022, los Centros de Control de Prevención de Enfermedades de Europa y la Agencia de Medicamentos de Europa emitieron conjuntamente un pronunciamiento sobre la necesidad actual y el beneficio potencial de una cuarta dosis (segunda dosis de refuerzo) de vacuna anti SARS-CoV-2 en base a ARN mensajero (ARNm), declaración que se basó en la evidencia científica disponible y, como tal, es preliminar (27). Los principales puntos de la declaración son los siguientes:

- En la actualidad se recomienda la administración de una cuarta dosis de vacunas de ARNm a personas inmunocomprometidas cuyos sistemas inmunitarios pueden haber generado una respuesta subóptima a la vacunación anterior y debe formar parte de las campañas de vacunación actuales. Actualmente no hay datos sobre la inmunogenicidad, seguridad o eficacia de dosis adicionales en esta población. Además, en sujetos gravemente inmunocomprometidos, la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales se debe considerar como un escudo adicional para proteger contra infecciones y enfermedades.
- La principal fuente de evidencia empírica sobre el impacto potencial en la salud pública de una cuarta dosis de vacunas de ARNm como segundo refuerzo en individuos inmunocompetentes proviene de datos de Israel. Estos indican que una cuarta dosis de una vacuna de ARNm administrada a personas inmunocompetentes, al menos cuatro meses después de la tercera dosis, puede restaurar la inmunidad humoral al nivel observado después de la tercera dosis sin generar nuevos problemas de seguridad. Los

datos de inmunogenicidad están disponibles para un período de seguimiento de tres semanas. No se dispone de datos a más largo plazo sobre la duración de los niveles de anticuerpos alcanzados; sin embargo, los datos disponibles indican que la protección contra la infección por Ómicron puede disminuir a un ritmo similar al observado después de recibir una tercera dosis.

- Aunque los datos sobre la tasa de disminución de la protección en personas mayores de 80 años después de la primera dosis de refuerzo son limitados, debido a la fragilidad de esta población, la menor respuesta inmune a la vacunación y el mayor riesgo de COVID-19 grave, se podría administrar un segundo refuerzo. Los datos de seguridad y eficacia solo están disponibles para una cuarta dosis administrada, al menos, cuatro meses después de la tercera dosis, y este intervalo, junto con los datos epidemiológicos locales, debe ser considerado al decidir las estrategias de vacunación.
- Para las personas inmunocompetentes de 60 a 80 años, actualmente no hay señales epidemiológicas claras en la región europea de una disminución sustancial en la protección de la vacuna contra COVID-19 grave. Por lo tanto, no hay indicios de una necesidad inminente de una segunda dosis de refuerzo en esta población. Sin embargo, es esencial el monitoreo epidemiológico y de la efectividad de la vacuna para detectar rápidamente signos que indiquen un mayor riesgo de COVID-19 grave entre las personas vacunadas. Si surgen tales signos, se puede considerar la segunda dosis de refuerzo en adultos entre 60 y 80 años. Además, los datos locales sobre el perfil epidemiológico de los casos graves de COVID-19 pueden justificar el uso personalizado de una segunda dosis de refuerzo en grupos de población identificados como de especial riesgo.
- Para personas inmunocompetentes menores de 60 años, la administración de una segunda dosis de refuerzo no está respaldada por los datos disponibles sobre el nivel continuo de protección de la vacuna contra enfermedades graves o la muerte.

Finalmente, recomendaciones sobre dosis de refuerzo por parte de otros comités nacionales asesores en vacunas como los de Canadá, NACI, Reino Unido, JCVI, Alemania, STIKO, y Australia, ATAGI, se concentran en la segunda vacunación de refuerzo a población de riesgo entendida como aquella con mayor riesgo de enfermar por inmunosenescencia, inmunosupresión y profesionales de la salud y trabajadores de residencias de larga estadía (28–32). Entre sus argumentos para recomendar hasta ahora una segunda dosis de refuerzo de vacunación COVID-19, se encuentra el efecto protector significativamente mayor contra la infección sintomática y la enfermedad grave con la variante ómicron y un beneficio directo asociado con las dosis de refuerzo en grupos con evidencia de protección subóptima o disminuida frente a enfermedad grave (33). Para el Reino Unido, continúa siendo prioridad del programa de vacunación COVID-19 aumentar la cobertura de la primera dosis de refuerzo en la

población adulta, en particular en personas mayores y en quienes constituyen grupos de riesgo clínico, junto con completar un ciclo primario de vacunación de las personas no vacunadas, especialmente los adultos vulnerables, independiente de si se infectaron previamente (34).

7. Recomendación del CAVEI sobre el tercer refuerzo de vacunas COVID-19

Generar inmunidad en el individuo susceptible parece seguir siendo la estrategia de prevención poblacional más adecuada en la actual situación de la epidemia de COVID-19 en Chile, en consideración de los siguientes aspectos:

- En la medida que la prevención y control de la infección por SARS-CoV-2 se flexibilizan, que la inmunidad de la población a infecciones más leves y no graves disminuye y que se desconoce el momento y la magnitud del aumento de índices de gravedad de COVID-19, no se prevé la eliminación del virus SARS-CoV-2 de la población.
- Es posible un nuevo aumento de casos con COVID-19 en el país, aunque se desconoce la probabilidad de su ocurrencia, cuándo ocurriría y la gravedad de la enfermedad. Es posible que exista un período de transición de algunos años antes del establecimiento de un patrón estable, como brotes epidémicos estacionales regulares de infección.
- Se desconoce el correlato de protección de la vacuna contra COVID-19 grave, umbral bajo el cual debiera activarse la vacunación adicional.
- Es importante lograr un equilibrio entre la frecuencia de vacunación, la probable cobertura de vacunación y los beneficios adicionales de la vacuna.
- El desempeño de las vacunas contra SARS-CoV-2 en términos de protección contra enfermedad grave está sujeto a varios factores, entre ellos, cuán similar es el contenido viral de la vacuna con el virus circulante, la duración de la inmunidad inducida por la vacuna y el momento de los infectados.
- A medida que una proporción cada vez mayor de la población experimenta y se recupera de una infección por SARS-CoV-2 leve o moderada, el papel de la inmunidad natural– nivel, amplitud y duración de la protección y su interacción con la inmunidad inducida por la vacuna– adquirirá mayor relevancia.
- En Chile, a dos meses de la administración de la segunda dosis de refuerzo, la vacunación anti SARS-CoV-2 demuestra una protección sostenida frente a

hospitalización en UCI y muerte por COVID-19 en los distintos grupos de edad, aunque con diferencias según el esquema de vacunación.

- La permanente generación de variantes y sublinajes del SARS-CoV-2 debido a las características de su ciclo replicativo permite suponer una prolongada circulación del virus en base al reemplazo de las variantes circulantes por las nuevas que van surgiendo.
- 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. La protección contra infecciones leves o asintomáticas con las vacunas anti SARS-CoV-2 disponibles requeriría, por otro lado, vacunación de refuerzo periódicamente, lo que no se considera una estrategia sostenible a largo plazo.

El CAVEI recomienda:

- 1. Tercer refuerzo de vacunación anti SARS-CoV-2, cinco a seis meses después del segundo refuerzo, en personas mayores de 65 años, en inmunosuprimidos, en personas con enfermedades crónicas y en trabajadores de la salud, según las especificaciones que para cada grupo defina el Programa Nacional de Inmunizaciones del Ministerio de Salud. De preferencia, administrar vacuna anti SARS-CoV-2 de plataforma en base a ARN mensajero. En casos que exista contraindicación de vacuna en base a ARN mensajero, utilizar vacuna de plataforma diferente, por ejemplo, inactivada.**
- 2. Puesta al día: reforzar el mensaje a la población y el despliegue de recursos y condiciones para la compleción de esquemas de vacunación primarios y primer y segundo refuerzo de toda la población beneficiaria, buscando que la mayoría de la población objetivo de vacunar pueda contar con dos refuerzos con vacuna anti SARS-CoV-2 en base a ARNm, de no existir contraindicaciones y mientras la autorización de uso del producto lo permita según grupo etario.**
- 3. El seguimiento de la situación epidemiológica de COVID-19 y de la efectividad de la vacunación anti SARS-CoV-2 son cruciales para la detección oportuna de signos que indiquen la aparición de un mayor riesgo de COVID-19 grave entre las personas vacunadas. En esta situación, se puede considerar una tercera dosis de refuerzo para la población general o en aquellos grupos de la población identificados como de especial riesgo, en caso de identificarse un perfil epidemiológico de casos graves de COVID-19.**

- 4. Reforzar la comunicación de riesgo en el marco de las más recientes medidas de control y prevención de la infección por SARS-CoV-2 que flexibiliza el uso de la mascarilla en lugares abiertos, aumenta el aforo en determinadas circunstancias y deposita la responsabilidad del testeo y del aislamiento en el individuo, entre otras nuevas medidas.**
- 5. Continuar el crecimiento, desarrollo y fortalecimiento del sistema de farmacovigilancia de vacunas. Reforzar la farmacovigilancia de vacunas anti SARS-CoV-2.**

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

Referencias

1. 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://sciencetaskforce.ch/en/policy-brief/protection-duration-after-vaccination-or-infection-and-efficacy-of-a-third-dose-by-vaccination-or-booster-by-infection/>
2. 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;
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. 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.
7. 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;
8. 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;
9. 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;
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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;
14. 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;
15. 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/>
16. 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-19la-responsabilidad-de-un-gobierno-es-estar-siempre-alerta-con-un-solo-proposito-protger-mejor-la-salud-y-l/>
17. 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/>
18. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Calendarios anteriores de vacunación masiva contra COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.minsal.cl/calendario-de-vacunacion-masiva-contra-covid-19/calendarios-anteriores-de-vacunacion-masiva-contra-covid-19/>
19. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Informe epidemiológico 180 enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) Chie 4 de abril de 2022 [Internet]. 2022. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/04/Informe_Epidemiológico-180.pdf
20. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Informe epidemiológico COVID-19 en niños, niñas y adolescentes Chile, 2021-2022 [Internet]. 2022. Available from: http://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/03/2022.03.17_Informe-epidem-COVID-19_NNA_SE-9_2022.docx.pdf

21. Ministerio de Salud- Gobierno de Chile. Informe epidemiológico 35 incidencia y gravedad de casos COVID-19 según antecedente de vacunación Chile 6 de abril de 2022 [Internet]. 2022. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/04/informe_vacuna_06_04_2022.pdf
22. Instituto de Salud Pública de Chile. Informe de variantes SARS-CoV-2 14 abril 2022. 2022.
23. Departamento de Inmunizaciones– Ministerio de Salud de Chile. Lineamientos para el funcionamiento del Centro de Registros de Vacunas COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/08/Lineamientos-para-el-funcionamiento-del-Centro-de-Registros-de-Vacunas-COVID-19.pdf>
24. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Efficacy of a Fourth Dose of Covid-19 mRNA Vaccine against Omicron. *N Engl J Med.* 2022;386:1377–80.
25. Bar-On Y, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by a Fourth Dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *N Engl J Med.* 2022;
26. 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>
27. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19: Joint statement from ECDC and EMA on the administration of a fourth dose of mRNA vaccines [Internet]. 2022. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/ema-ecdc-statement-fourth-covid-vaccine-dose>
28. United States Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 Vaccines Boosters. 15 April 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/booster-shot.html>
29. Advisory Committee on Immunization Practices ACIP. The Advisory Committee on Immunization Practices' Interim Recommendations for Additional Primary and Booster Doses of COVID-19 Vaccines — United States, 2021. *MMWR.* 2021;70(44):1545–52.
30. ATAGI. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) recommendations on the use of a booster dose of COVID-19 vaccine. 25 March 2022 [Internet]. 2022. Available from: https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/03/atagi-recommendations-on-the-use-of-a-booster-dose-of-covid-19-vaccine_0.pdf
31. STIKO Robert Koch Institut. COVID-19 und Impfen: Antworten auf häufig gestellte Fragen (FAQ) Gesamtstand: 13.4.2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/gesamt.html>
32. UK Department of Health and Social Care. Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) statement on COVID-19 vaccinations in 2022: 21 February 2022 [Internet]. 2022. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-statement-on-covid-19-vaccinations-in-2022/joint-committee-on-vaccination-and-immunisation-jcvi-statement-on-covid-19-vaccinations-in-2022-21-february-2022>
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>