

Eficacia/efectividad y seguridad de dosis de refuerzo (cuarta dosis) de vacunas contra COVID-19

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 013-2022: Eficacia/efectividad y seguridad de dosis de refuerzo (cuarta dosis) de vacunas contra COVID-19

POBLACIÓN: Población general

TECNOLOGÍA: Dosis de refuerzo (cuarta dosis) de vacuna contra COVID-19

FECHA: 15 febrero de 2022

ANTECEDENTES

- El presente informe se efectúa a solicitud del Viceministerio de Salud Pública.
- Se ha identificado que incluso tres dosis de vacunación no podrían permitir una respuesta inmune suficiente en personas inmunocomprometidas, como los pacientes con trasplante de riñón.
- En consecuencia, las autoridades sanitarias de Francia recomendaron en junio de 2021 la aplicación de una cuarta dosis para los receptores de órganos sólidos que se encuentren inmunodeprimidos (1–3).
- En Israel, la cuarta dosis de la vacuna contra COVID-19 (BNT162b2) fue autorizada desde el 2 de enero de 2022 para población mayor de 60 años y población en riesgo que ha recibido la tercera dosis con una anterioridad de al menos 3 meses (4).
- El objetivo del presente informe es sintetizar la evidencia científica publicada respecto de la eficacia/efectividad y seguridad de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de las vacunas para la prevención de la infección por SARS-CoV-2.

ANÁLISIS

1. Pregunta PICO

¿En población general, cuál es la eficacia/efectividad y seguridad de la dosis de refuerzo (cuarta dosis) de las vacunas contra la COVID-19?

Población	Población general
Intervención	Vacuna contra la COVID-19
Comparador	Placebo o no vacunación o esquema de 3 dosis de vacunas contra SARS-CoV-2
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad <ul style="list-style-type: none"> - Infección por SARS-CoV-2 - Incidencia de COVID-19 (infección sintomática) - Hospitalizaciones asociadas a COVID-19 - Incidencia de COVID-19 severo o crítico - Mortalidad 2) Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de participantes con eventos adversos serios - Proporción de participantes con eventos adversos de especial interés: miocarditis
Diseño de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados Estudios de cohorte Estudios caso-control Series de casos

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas o ensayos clínicos aleatorizados que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces. En ausencia de resultados de eficacia para alguno de los desenlaces, se considerará los resultados de efectividad a partir de estudios de cohorte o test negativo.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios *in vitro* o en modelos animales) y artículos de opinión.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Los ensayos clínicos fueron identificados a partir de las siguientes fuentes (búsqueda realizada el 15 de febrero de 2022):

- Recurso web del Centro de Vacunas de London School of Hygiene & Tropical Medicine (https://vac-lshhtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/).
- Página web de la Iniciativa COVID-19 - living NMA (<https://covid-nma.com/>).
- Plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE) de la Fundación Epistemonikos (<https://www.epistemonikos.org/en/>)
- Bases de datos electrónicas: MEDLINE/Pubmed, Embase y Cochrane Library
- Plataformas digitales de publicaciones científicas preliminares (sin garantía de revisión de pares): medRxiv (<https://www.medrxiv.org/>)

Para identificar los estudios que reportan efectividad se consideró la revisión sistemática de estudios de efectividad de vacunas contra la COVID-19 preparada por International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health y la Organización Mundial de la Salud, disponible en VIEW-hub (<https://view-hub.org/covid-19/>).

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de información en las páginas institucionales de las siguientes agencias internacionales: Organización Mundial de la Salud (OMS), Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés); así como de organismos como la Food and Drug Administration (FDA), Center for Disease Control (CDC). Asimismo, se realizó la búsqueda en las páginas institucionales de los ministerios de salud de países asiáticos, europeos y americanos.

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada por dos revisores (Daniel Rojas y Diana Gonzáles) y no se efectuó una evaluación de riesgo de sesgo de los estudios identificados.

4. RESULTADOS

4.1 Estudios clínicos que evaluaron eficacia/efectividad y seguridad de cuarta dosis de vacunas contra COVID-19

En la búsqueda electrónica no se encontraron ECA o revisiones sistemáticas que evaluaran la eficacia y seguridad de la cuarta dosis de las vacunas para la prevención de la infección por SARS-CoV-2. En cambio, se encontraron resultados de un estudio de intervención no aleatorizado (5), de un estudio observacional (*preprint* no revisado por pares) (6) y de series de casos (3,7–9).

4.1.1. Efectos de la cuarta dosis de vacuna contra COVID-19

Estudio de intervención

Regev-Yochay et al. (5) realizaron una investigación que tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la cuarta dosis de la vacuna de ARN mensajero (BNT162b2 o mRNA-1273) contra la infección por SARS-CoV-2. El diseño de estudio es de tipo intervencional, prospectivo, no aleatorizado, sin enmascaramiento (*open-label*). Se compararon dos grupos: grupo intervención (grupo 1: cuarta dosis de

30µg BNT162b2 [n = 154]; grupo 2: cuarta dosis de 50 µg mRNA-1273 [n = 120]) y grupo control (participantes con solamente 3 dosis), pareado por edad con los participantes del grupo intervención (n = 426). Se enrolaron pacientes de 18 años a más, sin antecedentes de infección por SARS-CoV-2 que recibieron la tercera dosis hace 4 meses por lo menos y que fueron participantes de un estudio previo de cohortes. Se seleccionaron participantes cuyos títulos de IgG están debajo del percentil 40%, de tal manera que se seleccione a un grupo con mayor susceptibilidad de infectarse. Se realizó seguimiento en los días 7, 14 y 28 postaplicación de la cuarta dosis. Se evaluó la seguridad (eventos adversos), inmunogenicidad (concentración de IgG anti SARS-CoV-2, neutralización de pseudovirus y microneutralización de diferentes variantes de preocupación [Alfa, Delta, Ómicron]) y eficacia de las vacunas de ARN mensajero para la prevención de SARS-CoV-2.

La incidencia acumulada desde el día 8 postaplicación de la vacuna BNT162b2 hasta el final del estudio (seguimiento máximo de 29 días) fue de 18.3% (IC95%: 11.9% a 24.2%), comparado con el grupo control (25.3%; IC95%: 18.5% a 31.5%). La incidencia acumulada desde el día 8 postaplicación de la vacuna mRNA-1273 hasta el final del estudio (seguimiento máximo de 23 días) fue de 20.7% (IC95%: 11.3% a 27.8%), comparado con el grupo control (25.6%; IC95%: 18.0% a 32.5%). Luego de ajustar por grupo de edad y periodo de exposición, la eficacia de la cuarta dosis contra la infección por SARS-CoV-2 de la vacuna BNT162b2 fue 30% (IC95%: -9% a 55%) y de la vacuna mRNA-1273 fue 11% (IC95%: -43% a 44%). Para infección sintomática, la eficacia de la vacuna BNT162b2 fue 43% (IC95%: 7% a 65%) y de la vacuna mRNA-127 fue 31% (IC95%: -18% a 60%).

Estudio observacional

En Israel, Bar-On, et al. (6) realizaron un estudio observacional que tuvo como objetivo evaluar la efectividad de la cuarta dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) contra la infección confirmada por SARS-CoV-2 y enfermedad severa en población mayor o igual de 60 años. Se comparó las tasas de casos confirmados de COVID-19 y casos severos entre un grupo intervención (participantes con 12 días o más de haber recibido la cuarta dosis) y dos grupos control (grupo 1: individuos elegibles para una cuarta dosis, pero que no lo recibieron; grupo 2: participantes con 3 a 7 días de haber recibido la cuarta dosis). La variante predominante durante el periodo de estudio fue la Ómicron (B.1.1.529). La tasa de casos confirmados de COVID-19 en las personas que tienen 12 a más días de aplicación de la cuarta dosis fue menor que la tasa en las personas con 3 dosis en un factor de 2.0 (Rate Ratio [RR]: 2.0; IC95%: 2.0 – 2.1); por otro lado, la tasa de casos confirmados de COVID-19 en las personas que tienen 12 a más días de aplicación de la cuarta dosis fue menor que la tasa en las personas con 3 a 7 días de haber recibido la cuarta dosis en un factor de 1.9 (RR: 1.9; IC95%: 1.8 – 2.0). La tasa de infección severa de COVID-19 en las personas que tienen 12 a más días de haber recibido la cuarta dosis fue menor que la tasa en las personas con 3 dosis en un factor de 4.3 (RR: 4.3; IC95%: 2.4 – 7.6); mientras que la tasa de infección severa de COVID-19 en las personas que tienen 12 a más días de haber recibido la cuarta dosis fue menor que la tasa en el grupo de personas que tienen de 3 a 7 días de haber recibido la cuarta dosis (RR: 4.0; IC95%: 2.2 – 7.5).

Series de casos

El estudio de Kamar et al. (9) se realizó en el periodo julio-agosto 2021 con una muestra de 37 receptores de trasplante de órgano sólido (media de edad: 60 años; sexo masculino: 54.0%) que incluyeron pacientes con respuesta inmune deficiente después de la tercera dosis (5/37; 13.5%) y pacientes sin respuesta inmune (31/37; 83.8%) luego de la tercera dosis. Se evaluó la respuesta inmune luego de 4 semanas de la aplicación de la vacuna BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) contra el SARS-CoV-2. La respuesta inmune se evaluó a través de la medición de la concentración de anticuerpos contra la proteína spike del SARS-CoV-2. Antes de la aplicación de la cuarta dosis, se detectó anticuerpos contra SARS-CoV-2 en 5 de 37 pacientes (13.5%); luego de un mes de la aplicación de la cuarta dosis, la proporción aumentó a 48.6% ($p=0.002$).

El estudio de Benotmane et al. (8) se realizó con una muestra de 67 receptores de trasplante de riñón (mediana de edad: 56.6 años; sexo masculino: 61.2%) que presentaron una respuesta inmune deficiente luego de 3 dosis de la vacuna mRNA-1273 (Moderna) y recibieron una cuarta dosis. Se evaluó la respuesta inmune a través de la medición de anticuerpos anti-IgG en unidades de anticuerpo de unión (binding

antibody units [BAU]) por mililitro y se calcularon las medianas y rangos intercuartil (RIC). Luego de 4 semanas de la aplicación de la cuarta dosis, la media de los títulos de anticuerpos anti-RBD incrementaron significativamente (2.6 [RIC: 13-66.3] BAU/mL vs. 112.5 [RIC: 13.5-260] BAU/mL; $p < 0.0001$). Antes de la cuarta dosis, 16% ($n = 11$) de los pacientes tenían inmunidad contra la variante Delta (B.1.617.2); luego de la cuarta dosis, la proporción aumento a 66% ($n=44$).

El estudio de Caillard et al. (3) tuvo como objetivo evaluar si la aplicación de una cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 podría incrementar los títulos de anticuerpos IgG anti-proteína spike en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido que presentaron una respuesta inmune deficiente luego de 3 dosis. Las vacunas contra SARS-CoV-2 que fueron aplicadas como cuarta dosis fueron la vacuna BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) y mRNA-1273 (Moderna) a 34 y 58 pacientes, respectivamente (muestra total: 92 participantes). La respuesta inmune se evaluó con la medición de títulos de anticuerpos IgG anti-proteína spike en un periodo de 2 a 6 semanas luego de la cuarta dosis. Luego de una mediana de 29 días después de la aplicación de la cuarta dosis, los niveles de anticuerpos IgG anti-proteína spike incrementaron de 16 BAU/mL (RIC: 5.9-62.3) a 145 BAU/mL (RIC: 27.6-243) y el 50% de los pacientes pasaron el umbral de 143 BAU/mL (correlacionado con presencia de anticuerpos neutralizantes).

El estudio de Alejo et al. (7) tuvo como objetivo evaluar la respuesta las respuestas de los anticuerpos a una cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2 en receptores de trasplante de órgano sólido. El tamaño muestral fue de 18 receptores de trasplante de órgano sólido (mediana de edad: 58 años; sexo masculino: 9/18 [50.0%]), que recibieron la cuarta dosis de las vacunas BNT162b2 (7/18; 38.9%), mRNA-1273 (9/18; 50.0%) y Janssen (2/18; 11.1%). La evaluación de la respuesta inmune fue luego de 2 a 6 semanas postaplicación de la cuarta dosis y se midió a través de un test semicuantitativo de anticuerpos anti-proteína spike. Luego de la aplicación de la cuarta dosis, de un total de 8 participantes que mostraron títulos negativos o positivos débiles, 5 (63%) mostraron incremento a títulos positivos altos.

4.1.2. Evaluación de la seguridad

En el estudio de intervención de Regev-Yochay (5) no se reportaron eventos adversos serios, tampoco se reportaron ingresos hospitalarios. Se reportaron dos casos de conjuntivitis, no relacionados con la vacunación. Los eventos adversos locales fueron frecuentes. En el caso de la vacuna BNT162b2, los eventos adversos locales se reportaron en 121 participantes (78.6%) y en 99 (82.5%) participantes que recibieron la vacuna mRNA-1273. Los eventos adversos sistémicos fueron reportados en 42.9% de los participantes que recibieron la vacuna BNT162b2 y 55.8% de los participantes que recibieron la vacuna mRNA-1273. Los eventos adversos sistémicos más frecuentes fueron fatiga (BNT162b2: 27.3%; mRNA-1273: 40.8%), seguidos de mialgias y cefalea.

Los estudios de series de caso reportaron que no se presentaron eventos adversos en los participantes.

4.2. Reportes de agencias internacionales

OMS

En la última actualización del 21 de enero de 2022, el SAGE de la OMS en las prioridades del uso de vacunas contra la COVID-19, en cuanto a las dosis de refuerzo, manifiesta que algunos países están aplicando una segunda dosis de refuerzo para sus poblaciones de mayor riesgo entre tres y cuatro meses después de la dosis de refuerzo inicial. Refiere que se necesitan más datos sobre la disminución de la inmunidad protectora y la eficacia de la vacuna contra la enfermedad grave y la hospitalización después de una dosis inicial de refuerzo antes de recomendar nuevas dosis de refuerzo (10).

4.3. Informes y recomendaciones de ministerios de salud

Asia

Bahréin

El 23 de diciembre de 2021, el Grupo de trabajo médico nacional para combatir la pandemia de COVID-19 ha aprobado la nueva decisión sobre la segunda dosis de refuerzo (cuarta dosis) a las personas que recibieron 3 dosis de Sinopharm. Está disponible para mayores de 18 años, y tres meses después de recibir la primera dosis de refuerzo de Sinopharm. Las inyecciones de Pfizer-BioNTech o Sinopharm están disponibles como segunda dosis de refuerzo (11). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

Israel

El 22 de diciembre de 2021, el Ministerio de Salud de Israel, a través de los miembros del Comité Asesor de Control de Epidemias y el Consejo Asesor sobre la Vacunación contra el COVID-19, recomendó vacunar a cualquier persona de 60 años o más, a los inmunodeprimidos y a los trabajadores de la salud con una cuarta dosis, después de 4 meses de la tercera dosis en personal de salud, mayores de 60 años y personas inmunocomprometidas (12). El Ministerio de Salud publicó un reporte preliminar sobre la efectividad de la cuarta dosis, basado en un análisis estadístico de la población mayor de 60 años que recibió la cuarta dosis y se comparó con la población que recibió solamente la tercera dosis. Según el reporte, la protección de la cuarta dosis frente a la infección por SARS-CoV-2 es de dos veces, en comparación de la tercera dosis (resultados publicados en hebreo) (13).

Europa

España

La Comisión de Salud pública ha acordado que las personas de muy alto riesgo, como algunos enfermos de cáncer, trasplantados, en diálisis o hemodiálisis, mayores de 40 años con síndrome de Down o que toman fármacos inmunosupresores, entre otros, reciban una nueva dosis adicional de la vacuna contra el coronavirus, la cuarta, a los cinco meses de haberse puesto la tercera (14). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

Reino Unido

El Comité Conjunto de Vacunación e Inmunización (JCVI), el 7 de enero de 2022 en un comunicado sobre la vacunación de refuerzo de la COVID-19 en adultos y la variante Ómicron, la JCVI ha examinado los beneficios potenciales para la salud de una dosis de refuerzo adicional inmediata para las personas más vulnerables, la prioridad para el programa de refuerzo de COVID-19 sigue siendo aumentar la cobertura de la primera dosis de refuerzo en la población adulta, particularmente en adultos mayores y aquellos en grupos de riesgo clínico (15). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

Bélgica

El 24 de enero de 2022, el Grupo de Trabajo de Vacunación y el Consejo Superior de Salud, los Ministros de Salud, decidieron ofrecer la vacuna de refuerzo a las personas inmunocomprometidas. La Conferencia Interministerial de Salud Pública agregó la vacunación de refuerzo con una vacuna de ARNm (Pfizer o Moderna). Se recomendó administrar este refuerzo como mínimo tres meses después de la última inyección del calendario básico de vacunación (16). A las siguientes personas: Inmunodeficiencias innatas:

- Insuficiencia renal crónica que requiere diálisis
- Enfermedades inflamatorias tratadas con inmunosupresores
- Cánceres que están o han estado en tratamiento activo en los últimos 3 años
- Pacientes de pre-trasplante, trasplante de células madre y trasplante de órganos

- Pacientes con VIH cuyo recuento de células CD4 es inferior a 200 por mm³ de sangre.

No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

América

Estados Unidos

CDC

El CDC recomienda aplicar dosis de refuerzo para mayores de 12 años que están inmunocomprometidas en nivel moderado o severo (17). El esquema de vacunación se expone en la Tabla 1.

Tabla 1. Esquema de vacunación contra COVID-19 para personas con inmunocompromiso moderado o severo

Vacunación primaria	Grupo etario	Numero de dosis de vacuna primaria	Numero de dosis de refuerzo
Pfizer-BioNTech	5-11 años	3	NA
Pfizer-BioNTech	≥ 12 años	3	1
Moderna	≥ 18 años	3	1
Janssen	≥ 18 años	1 Janssen, seguida de 1 mRNA*	1

*Vacunas mRNA: BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) o mRNA-1273 (Moderna)

El CDC define a las personas con inmunocompromiso moderado y severo a quienes presentan las siguientes condiciones: a) tratamiento activo para tumores sólidos o neoplasias hematológicas; b) receptores de trasplantes de órganos sólidos que toman terapia inmunosupresora; c) receptores de receptores de antígenos quiméricos (CAR) de células T o trasplante de células hematopoyéticas; d) inmunodeficiencias primarias moderadas o severas; e) Infección por VIH avanzado o no tratado, y f) tratamiento activo con corticosteroides, agentes alquilantes, antimetabolitos, fármacos inmunosupresores relacionados con trasplante, etc.

FDA

Hasta la fecha no se ha encontrado comunicado o informe por parte de la FDA, sobre el uso de la cuarta dosis de refuerzo, después de la tercera dosis de vacuna contra el COVID-19.

Canadá

El 3 de diciembre de 2021, el Comité Consultivo Nacional sobre Inmunización (NACI) recomendó una dosis de refuerzo (cuarta dosis de la vacuna COVID-19), después de la serie primaria a personas con inmunodeficiencia moderada o grave, seis meses después de su última dosis (18). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

Chile

El 2 de febrero de 2022, la Subsecretaría de Salud Pública División de Prevención y Control de Enfermedades Departamento de Inmunizaciones, recomendó la cuarta dosis contra el SARS-CoV-2, para la población general desde los 18 años, personas inmunocomprometidas, personal de salud y residentes y funcionarios de Establecimientos de larga estadía de adultos mayores (ELEAM), después de 4 meses de la tercera dosis (19). No se encontraron datos sobre efectividad de la cuarta dosis en su población.

5. CONCLUSIONES

- El objetivo del informe fue evaluar la eficacia/efectividad y seguridad de la cuarta dosis de las vacunas para la prevención del SARS-CoV-2.
- Los resultados del estudio de intervención muestran que la eficacia de la cuarta dosis contra la infección por SARS-CoV-2 de la vacuna BNT162b2 fue 30% (IC95%: -9% a 55%) y de la vacuna mRNA-1273 fue 11% (IC95%: -43% a 44%); mientras que para infección sintomática, la eficacia de la vacuna BNT162b2 fue 43% (IC95%: 7% a 65%) y de la vacuna mRNA-127 fue 31% (IC95%: -18% a 60%). La población fue una cohorte de trabajadores de salud, durante el periodo de circulación de la variante Ómicron en Israel. El periodo de seguimiento fue de 8 días.
- Las series de casos identificados (4 en total) mostraron incremento en las concentraciones de anticuerpos anti-proteína spike del SARS-CoV-2 en un periodo que varía según los diseños de investigación (2 a 6 semanas). El rango del tamaño muestral de los estudios fue de 18 a 92 participantes. En todas las series de casos los participantes fueron receptores de trasplante de órganos.
- Los reportes de seguridad muestran que no hubo eventos adversos serios en los participantes que recibieron vacunas BNT162b2 y mRNA-1273 dentro del estudio de intervención. Los eventos adversos locales se presentaron en 121 (78.6%) y 99 (82.5%) participantes que recibieron las vacunas BNT162b2 y mRNA-1273, respectivamente. Los eventos sistémicos más frecuentes fueron fatiga, mialgias y cefalea.
- De acuerdo con la OMS, hay algunos países que están aplicando una segunda dosis de refuerzo (cuarta dosis) para población de mayor riesgo; sin embargo, refiere que se necesita más datos antes de recomendar la nueva dosis de refuerzo.
- Hasta la fecha de la elaboración del informe, la cuarta dosis ha sido autorizada en los siguientes países: Estados Unidos, Bahrein, Israel, España, Reino Unido, Bélgica, Canadá y Chile. Los países de Estados Unidos, España, Bélgica y Canadá autorizaron la dosis de refuerzo para personas inmunocomprometidas. Israel autorizó la dosis de refuerzo para mayores de 60 años, personas inmunodeprimidas y personal de salud. Y Chile y Bahrein autorizaron la dosis de refuerzo para la población general.
- De acuerdo con lo expuesto, la segunda dosis de refuerzo (cuarta dosis) ha sido autorizada en países de Asia, Europa y América. Sin embargo, la evidencia disponible indica que la eficacia de las vacunas de ARN mensajero es baja para la prevención de la infección por SARS-CoV-2.

REFERENCIAS

1. La Société Francophone de Transplantation. Etat de la question sur les vaccinations anti COVID-19 [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://renaloo.com/wp-content/uploads/2021/07/20210717-mailing-SFT-4edose.pdf>
2. La Société Francophone de Transplantation. Recommandations pour la protection des personnes sévèrement immunodéprimées contre le Covid-19 (Vaccination et prophylaxie primaire) – 19 Novembre 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.transplantation-francophone.org/Accueil>
3. Caillard S, Thauinat O, Benotmane I, Masset C, Blancho G. Antibody Response to a Fourth Messenger RNA COVID-19 Vaccine Dose in Kidney Transplant Recipients: A Case Series. *Ann Intern Med* [Internet]. 2022 Jan 11; Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/L21-0598>
4. Burki TK. Fourth dose of COVID-19 vaccines in Israel. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2022 Feb;10(2):e19. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213260022000108>
5. Regev-Yochay G, Gonen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, Amit S, et al. Fourth Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.02.15.22270948. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/02/15/2022.02.15.22270948.abstract>
6. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, Freedman L, et al. Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. *medRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.02.01.22270232. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2022/02/01/2022.02.01.22270232.abstract>
7. Alejo JL, Mitchell J, Chiang TPY, Abedon AT, Boyarsky BJ, Avery RK, et al. Antibody response to a fourth dose of a SARS-CoV-2 vaccine in solid organ transplant recipients: A case series. *Transplantation* [Internet]. 2021 Dec 24;105(12):E280–1. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/TP.0000000000003934>
8. Benotmane I, Bruel T, Planas D, Fafi-Kremer S, Schwartz O, Caillard S. A fourth dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine improves serum neutralization against the delta variant in kidney transplant recipients. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.11.25.21266704. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/11/28/2021.11.25.21266704.abstract>
9. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Romieu-Mourez R, Couat C, Del Bello A, et al. Assessment of 4 Doses of SARS-CoV-2 Messenger RNA-Based Vaccine in Recipients of a Solid Organ Transplant. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Nov 24;4(11):e2136030. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2786552>
10. OMS. Hoja de ruta del SAGE de la OMS para el establecimiento de prioridades en el uso de vacunas contra la COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351946/WHO-2019-nCoV-Vaccines-SAGE-Prioritization-2022.1-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
11. Ministry of Health (Kingdom of Bahrain). Second booster shot approved for individuals who received three doses of the Sinopharm vaccine: 23 December 2021 [Internet]. 2021. Available from: <https://www.moh.gov.bh/COVID19/Details/5126>
12. Ministry of Health (Israel). Recommendation: Vaccinate Anyone Aged 60 and Older, the Immunosuppressed and Healthcare Workers with a Fourth Dose [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.gov.il/en/Departments/news/21122021-05>
13. Ministry of Health (Israel). ומעלה 60 לבני רביעית מנה במתן יעילות: ראשוני נתונים ניתוח [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 17]. Available from: <https://www.gov.il/he/Departments/news/23012022-01>
14. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social (España). Estrategia de vacunación frente a COVID-19 en España [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/COVID-19_Actualizacion11_EstrategiaVacunacion.pdf
15. Department of Health and Social Care (UK). JCVI statement on the adult COVID-19 booster vaccination programme and the Omicron variant: 7 January 2022 [Internet]. 2022 [cited 2022 Feb 16]. 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
16. Service Publicque 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 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.health.belgium.be/fr/news/cim-sante-publique-25>
 17. CDC. Interim Clinical Considerations for Use of COVID-19 Vaccines Currently Approved or Authorized in the United States [Internet]. 2022. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/clinical-considerations/covid-19-vaccines-us.html>
 18. National Advisory Committee on Immunization (Canada). An Advisory Committee Statement (ACS): Guidance on booster COVID-19 vaccine doses in Canada – Update December 3, 2021 [Internet]. 2021 [cited 2022 Feb 16]. 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>
 19. Ministerio de Salud (Chile). Cuarta dosis de vacuna contra SARS-CoV-2: Población general desde los 18 años [Internet]. Santiago, Chile, Chile; 2022 [cited 2022 Feb 16]. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2022/02/Cuarta-dosis-de-vacuna-contra-SARS-CoV-2-Población-general-desde-los-18-años.pdf>

Autor

Daniel Enrique Rojas Bolivar¹
Diana Gonzáles Zurita¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.