REVISIÓN SISTEMÁTICA RÁPIDA

VACUNACIÓN CONTRA SARS-CoV-2 EN PERSONAS QUE HAN TENIDO LA INFECCIÓN

Diciembre de 2020

El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social – MinSalud, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación – Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA, el Instituto Nacional de Salud – INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina – ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas – ACSC.

Autores

Josefina Zakzuk, Médica, Doctora en Ciencias Biomédicas. ALZAK Foundation-Centro de Investigación

Juan Felipe López, Médico, Magister en Inmunología. ALZAK Foundation-Centro de Investigación.

Ana Lozano, Médico, Magister en Inmunología. ALZAK Foundation-Centro de Investigación.

Kelly Estrada-Orozco. Médica, Magister en Epidemiología Clínica, Magister en Neurociencias y Biología del comportamiento. Experta en Mejoramiento continuo de la calidad. Doctorado en Salud Pública (actual). Doctorado en Epidemiología Clínica (actual). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

Entidad que solicita la evaluación

Este estudio técnico se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social

Fuente de financiación

Ministerio de Salud y Protección Social mediante Contrato N° 165 de 2020

Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este informe.

Declaración de independencia editorial

El desarrollo del estudio, así como sus conclusiones, se realizan de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas. En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido de este sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud.

Citación

Zakzuk J, López J, Lozano A, Estrada-Orozco K; Vacunación contra SARS-CoV-2 en personas que han tenido la infección. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Carrera 49 A # 91-91
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
contacto@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020

Tabla de contenido

1. Introducción 8
1.1. Condición de salud 8
1.1.1. Definición y epidemiología 8
1.1.2. Agente y transmisión 9
1.1.3. Inmunidad 10
1.2 Intervención 11
1.2.1. Información general 11
1.2.2. Vacunas aprobadas para uso clínico 12
1.3 Justificación de esta revisión rápida 23
2. Alcance y objetivos 24
2.1. Objetivo General 24
3. Pregunta de la revisión 24
4. Metodología 25
4.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura 25
4.1.1. Criterios de elegibilidad 25
4.2. Estrategias de búsqueda 26
4.2.1. Métodos de búsqueda complementarios 27
4.3. Gestión documental 27
4.4. Tamización de referencias y selección de estudios 27
4.5. Evaluación de calidad de la evidencia 28
4.6. Extracción de datos 28
5. Resultados 29
5.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados 29
5.2. Calidad de la evidencia 30
5.3. Síntesis de la evidencia 30
Ad26.COV2.S (Janssen) (58) 30
BNT162b2 (BioNTech y Pfizer) (44) 31
AZD1222 o ChAdOx1 nCoV-19 (Astra Zeneca, Oxford University) (59) 32

6. Discusión 40

7. Conclusión 43

8. Recomendaciones del grupo desarrollador 43

9. Referencias 44

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos. 50

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios 55

Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la revisión. 56

Anexo 4. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane) 57

Lista de abreviaturas y siglas

COVID-19:	Enfermedad por Coronavirus 2019
ECA:	Ensayo clínico aleatorizado
FDA:	Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos
NAAT:	Prueba de amplificación de ácido nucleico
NR:	No replicante
OMS:	Organización Mundial de la Salud
Rep:	Replicante
RSL:	Revisión sistemática de la literatura
SARS:	Síndrome respiratorio agudo severo
Vp:	partículas virales

1. Introducción

1.1. Condición de salud

1.1.1. Definición y epidemiología

La Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) es una pandemia registrada por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, causada por un coronavirus denominado nuevo coronavirus (2019-nCov) (1). La infección por este virus puede causar síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en una fracción de la población expuesta y se le ha denominado también SARS-CoV2 (2). A diciembre 10 de 2020, se han registrado en el mundo 72.991.941millones de casos y 1.624.161millones de muertes (3). Desde el primer reporte de caso de COVID-19 en Colombia (6 de marzo 2020) hasta diciembre, se han registrado un total de 1'434.516 (4) casos confirmados y 39.195 muertes (64.03% hombres y 35.97% mujeres). El número de casos activos es de 69.833, de los cuales el 70.8% recibe manejo ambulatorio, el 27.8% hospitalario y el 3.3% en unidad de cuidados intensivos (4).

La tasa de letalidad reportada es variable entre países y aún entre regiones de cada país, dado principalmente por las características y condiciones poblacionales así como debido al acceso a servicios de salud (5). Se estima que la letalidad oscila entre 1.5 a 3.5%, aunque puede estar sobrestimado considerando que el número de casos asintomáticos o mínimamente sintomáticos es varias veces mayor que el número de casos notificados (5). En Colombia, la tasa de letalidad reportada a la fecha de esta revisión es de 3.1% (4).

Los primeros síntomas asociados con COVID-19 fueron de tipo respiratorio, aunque también se han descrito de tipo digestivo y neurológicos (6). El modo de transmisión es a través de contacto humano-humano vía dispersión de gotas de individuos infectados principalmente a través de la mucosa nasal y laríngea (7). En promedio, el periodo de incubación es de 5 días (8), pero se ha descrito un rango de 2 a 14 días en el que el sujeto infectado permanece asintomático (9). Los estudios de seroprevalencia han permitido estimar que las tasas de presentación de infecciones asintomáticas oscilan entre 27 a 40% (10,11). Algunas series informan que 10% o menos de las personas infectadas presentan síntomas severos que ameritan hospitalización (12).

La infección por SARS-CoV-2 es menos frecuente en niños o adolescentes, pero puede presentarse a cualquier edad (5). El riesgo de muerte y de enfermedad severa aumenta con la edad (13) y también con la presentación de varias comorbilidades, entre estas: hipertensión arterial, enfermedad coronaria, cáncer, diabetes y obesidad (14,15).

1.1.2. Agente y transmisión

Los coronavirus son virus de ARN inusualmente grandes de cadena sencilla y de sentido positivo detectados en un gran número de especies hospederas que incluyen aves y mamíferos (16). Hay subfamilias de coronavirus: alfa, beta, gamma y delta. El SARS-CoV-2 pertenece al linaje B de los beta-coronavirus, y representa el séptimo coronavirus descrito que causa infección en humanos. Junto a SARS-CoV, MERS-CoV, esta nueva cepa puede causar síntomas severos, mientras que los otros 4 (HKU1, NL63, OC43 y 229E) se han relacionado con presentación de síntomas leves (17,18).

El genoma del SARS-CoV-2 está compuesto por aproximadamente 30.000 nucleótidos y codifica para 11 marcos de lectura (ORF, del inglés Open Reading Frame), algunos con funciones desconocidas. En este se codifica para cuatro proteínas estructurales que incluyen la proteína “spike” o espiga (S), la proteína de la envoltura (E), la proteína de la membrana (M) y la proteína nucleocápside (N) así como también varias proteínas accesorias o no estructurales (19,20). La glicoproteína S es transmembranal y tiene un peso molecular de aproximadamente 150 kDa. La proteína S forma homotrímeros que sobresalen en la superficie viral y facilita la unión de los virus de la envoltura a las células del hospedero por atracción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) expresada en las células del tracto respiratorio inferior. Esta glicoproteína es escindida por la proteasa de tipo furina de la célula hospedera en 2 subunidades, S1 y S2 (21). La proteína N es un componente estructural de SARS-CoV-2 cuya función principal es la de unirse al ARN del virus, formando la nucleocápside (22). Debido a que la proteína está unida al ARN, la proteína participa en procesos relacionados con el genoma viral, el ciclo de replicación viral y la respuesta celular de las células huésped a las infecciones virales (23). La proteína N también está fuertemente fosforilada y se sugiere que conduce a cambios estructurales que mejoran la afinidad por el ARN viral. Otra parte importante de este virus es la membrana o proteína M, una proteína estructural que juega un papel esencial en la determinación de la forma de la envoltura del virus. El

último componente es la envoltura o proteína E, que es la proteína más pequeña en la estructura del SARS-CoV que juega un papel en la producción y maduración de este virus (24).

1.1.3. Inmunidad

Inmunidad se refiere a la capacidad de un individuo de resistir la infección por un microorganismo patógeno (25). Este estado de protección depende principalmente de la memoria inmunológica, o la capacidad de los linfocitos de generar células de larga vida después del encuentro primario con un microorganismo o antígeno que respondan de forma más rápida y eficiente frente a una segunda exposición antigénica (26). En la inmunidad antiviral participan mecanismos propios de la respuesta innata, así como de la respuesta adaptativa (27). En cuanto a la inmunidad humoral, está determinada por la generación de anticuerpos con actividad neutralizante frente a antígenos del virus que bloquea la capacidad de infectar nuevas células. Por otra parte, en la respuesta celular, ambas poblaciones de linfocitos T participan activamente en el control de la infección, siendo los linfocitos T CD8+ o citotóxicos un eje principal al destruir las células infectadas por el virus y los linfocitos T CD4+ (o ayudadores) una fuente de citoquinas necesaria para el desarrollo de ambos tipos de respuesta (28). En la infección por SARS-CoV-2, hay varios interrogantes sobre la generación de inmunidad tras la infección; por una parte, hay dudas sobre la capacidad de inducir inmunidad humoral puesto que se ha reportado en algunos estudios que no todos los individuos expuestos desarrollan anticuerpos detectables mediante las técnicas disponibles (29), mientras que en otros casos, se ha observado que la infección, principalmente cuando induce síntomas severos, se asocia a linfopenia (30,31), razón por la cual existe la preocupación de que el virus induzca alteraciones en el desarrollo natural de la respuesta adaptativa (32).

Al ser SARS-CoV-2 un virus nuevo, no se conocen exactamente cuáles son los marcadores de protección que permitan saber si un individuo ha alcanzado inmunidad (33). Algunos estudios en primates sustentan el papel de los anticuerpos neutralizantes como marcadores de haber alcanzado un estado de protección frente a la infección(34). Por otro lado, se ha demostrado que la mayor parte de las personas expuestas al virus, desarrollan células T de memoria a algún antígeno del virus(35–37). No obstante, no hay certeza de si su presencia determina un verdadero estado de inmunidad alcanzado

(38). Además varios estudios muestran que los sujetos que desarrollaron enfermedad severa presentaron mayores frecuencias de células T de memoria; pero, de otro lado, aquellos que padecieron enfermedad leve desarrollaron una respuesta más policlonal y polifuncional(39–41). Hasta el momento, hay datos sobre persistencia de memoria inmunológica hasta 6 meses después de la infección(37).

1.2 Intervención

1.2.1. Información general

El termino vacuna se define como una suspensión de microorganismos vivos, inactivados o muertos, fracciones de estos o partículas proteicas que al ser administrados inducen una respuesta inmune que previene la enfermedad contra la que está dirigida (42). Según la OMS, se entiende por vacuna cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos (43). Según lo presenta la OMS en un reporte que actualiza periódicamente, al 10 de diciembre de 2020, se recopilan 52 vacunas en fase de evaluación clínica (Tabla 1) y 162 en fase preclínica. Hay diferentes plataformas virales que se están evaluando, algunas corresponden a métodos más tradicionales que tienen antecedentes de vacunas desarrolladas aprobadas para uso en humano, mientras que otras descritas como de nueva generación son estrategias más recientes; algunas por primera vez están siendo evaluados en fases avanzadas de estudio clínico (Fase III)(44,45).

Las plataformas virales empleadas para el desarrollo de vacunas contra COVID-19 son las siguientes:

- Vacuna viva atenuada: forma debilitada de patógenos capaces de replicarse, pero que no causan enfermedad (42).
- Vacuna inactivada: forma muerta de patógenos incapaces de replicarse o infectarse (42).
- Vacuna de subunidad: elemento antigénico mínimo de un patógeno, por ejemplo, una proteína (purificada o recombinante), subunidad proteica o polisacáridos (libres o conjugados) o partículas similares a virus (VLP) auto ensamblados a partir de estos componentes. Estos antígenos en formas purificadas se administran en combinación con adyuvantes moleculares (42).

- Vacunas de ARN: Las vacunas basadas en ARN son la versión más reciente de las vacunas basadas en ácido nucleico. El ARN mensajero (ARNm) es un portador intermedio de información genética que se utiliza como molde para la producción de proteínas endógenas en el sujeto vacunado. Una ventaja particular de este tipo de vacunas es que además de respuestas de anticuerpos y de linfocitos T CD4+, desencadenan fuertes respuestas de linfocitos CD8+ o citotóxicos (46). Se han utilizado dos tipos principales de ARN como vacunas profilácticas contra patógenos que causan enfermedades infecciosas: ARNm no replicante y ARNm autoamplificador (SAM) (47). En el caso especial del desarrollo de vacunas para SARS-CoV-2, esta estrategia de vacunación amerita una mayor descripción por corresponder a las opciones más adelantadas en el proceso que lleva hasta su aprobación. No había antes de la vacuna contra SARS-CoV-2 producida por Pfizer Biotechnologies una vacuna aprobada usando esta tecnología (48).

- Vacunas recombinantes con vector viral: Un vector viral consiste en el empleo de un virus no patogénico como vector para la inclusión de antígenos blanco para lograr la vacunación. Dado que esta forma de vacunas es infectante, el virus actúa como una fuente de antígenos para el sujeto en que se inocula (49). De acuerdo con el tipo de vector se describen vacunas replicantes y no replicantes.

1.2.2. Vacunas aprobadas para uso clínico

Las vacunas de ARN fabricadas por Pfizer-BioNtech (BNT162b2) (44) y Moderna (mRNA-1273) han sido aprobadas en algunos países para uso en la población. La vacuna BNT162b2 fue aprobada en Canadá y otros países y en Estados Unidos se aprobó su uso de emergencia (48). La vacuna mRNA-1273 de Moderna está en espera también de la aprobación de FDA, habiendo enviado sus resultados parciales de evaluación de eficacia y seguridad derivados del ECA fase III realizado (50,51). Hay otras vacunas que son de uso limitado dentro de algunos países, tales como las producidas por Gamaleya y Vector Institute en Rusia, las vacunas de Sinopharm-Beijing, Sinopharm-Wuhan, Sinovac y CanSino de uso limitado en China y Emiratos Árabes Únidos (solo las 2 de Sinopharm) (52). En Colombia, todavía no hay vacunas aprobadas para su uso en la población.

Tabla 1 Vacunas en fase clínica de evaluación: reporte de la Organización Mundial de la Salud

N°	Desarrollador	Plataforma	Fase Clínica			
			Fase 1	Fase 1/2	Fase 2	Fase 3
1	Sinovac	Inactivada	No tiene	NCT04383574 NCT04352608 Reporte de estudio NCT04551547	No tiene	NCT04456595 669/UN6.KEP/EC/2020 NCT04582344 NCT04617483
2	Wuhan Institute of Biológico Products/Sinopharm	Inactivada	No tiene	ChiCTR2000031809 Reporte intermedio	No tiene	ChiCTR2000034780 ChiCTR2000039000 NCT04612972
3	Beijing Institute of Biológico Products/Sinopharm	Inactivada	No tiene	ChiCTR2000032459 Reporte de estudio	No tiene	ChiCTR2000034780 NCT04560881
4	Bharat Biotech	Inactivada	No tiene	CTRI/2020/07/026300 CTRI/2020/09/027674	No tiene	CTRI/2020/11/028976 NCT04641481

5	University of Oxford/AstraZeneca	Vector Viral NR	No tiene	PACTR202006922165132 2020-001072-15 NCT04568031 Reporte intermedio	2020-001228-32 Reporte de estudio	ISRCTN89951424 NCT04516746 NCT04540393 CTRI/2020/08/027170
6	CanSino Biológico Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Vector Viral NR	ChiCTR2000030906 NCT04568811 Reporte de estudio	No tiene	ChiCTR2000031781 NCT04566770 Reporte de estudio	NCT04526990 NCT04540419
7	Gamaleya Research Institute	Vector Viral NR	No tiene	NCT04436471 NCT04437875 Reporte de estudio	NCT04587219 NCT04640233	NCT04530396 NCT04564716 NCT04642339
8	Janssen Pharmaceutical Companies	Vector Viral NR	No tiene	NCT04436276 NCT04509947	NCT04535453	NCT04505722 ISRCTN14722499
9	Novavax	Subunidad de Proteína	No tiene	NCT04368988 Reporte de estudio	NCT04533399 (phase 2b)	2020-004123-16 NCT04611802

10	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Subunidad de Proteína	NCT04445194 NCT04636333	NCT04550351	NCT04466085	ChiCTR2000040153
11	ModeARN/NIAID	ARN	NCT04283461 Reporte intermedio Final Report	No tiene	NCT04405076	NCT04470427
12	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	ARN	NCT04368728 Reporte de estudio	2020-001038-36 ChiCTR2000034825 NCT04537949 NCT04588480 Study Report1 Reporte de estudio2	No tiene	NCT04368728
13	Medicago Inc.	VLP	NCT04450004	No tiene	No tiene	NCT04636697
14	Inovio Pharmaceuticals/ InteARNtional Vaccine Institute	ADN	No tiene	NCT04447781 NCT04336410	NCT04642638 ChiCTR2000040146	No tiene
15	Beijing Wantai Biológico Pharmacy/ Xiamen University	Vector Viral Rep.	ChiCTR2000037782	No tiene	ChiCTR2000039715	No tiene

16	West China Hospital, Sichuan University	Subunidad de Proteína	ChiCTR2000037518	No tiene	ChiCTR2000039994	No tiene
17	Curevac	ARN	NCT04449276	No tiene	NCT04515147	No tiene
18	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Inactivada	NCT04412538	NCT04470609	No tiene	No tiene
19	Research Institute for Biológico Safety Problems, Rep of Kazakhstan	Inactivada	No tiene	NCT04530357	No tiene	No tiene
20	Shenzhen Kangtai Biológico Products Co., Ltd.	Inactivada	ChiCTR2000038804	ChiCTR2000039462	No tiene	No tiene
21	Osaka University/ AnGes/ Takara Bio	ADN	No tiene	NCT04463472 NCT04527081	No tiene	No tiene

22	Cadila Healthcare Limited	ADN	No tiene	CTRI/2020/07/026352	No tiene	No tiene
23	Genexine Consortium	ADN	No tiene	NCT04445389	No tiene	No tiene
24	Kentucky Bioprocessing, Inc	Subunidad de Proteína	No tiene	NCT04473690	No tiene	No tiene
25	Sanofi Pasteur/GSK	Subunidad de Proteína	No tiene	NCT04537208	No tiene	No tiene
26	Biológico E Ltd	Subunidad de Proteína	No tiene	CTRI/2020/11/029032	No tiene	No tiene
27	Israel Institute for Biológico Research	Vector Viral Rep.	No tiene	NCT04608305	No tiene	No tiene

28	Arcturus/Duke-NUS	ARN	No tiene	NCT04480957	No tiene	No tiene
29	SpyBiotech/Serum Institute of India	VLP	No tiene	ACTRN12620000817943	No tiene	No tiene
30	Symvivo	ADN	NCT04334980	No tiene	No tiene	No tiene
31	Providence Health & Services	ADN	NCT04627675	No tiene	No tiene	No tiene
32	Codagenix/Serum Institute of India	Virus Vivo Atenuado	NCT04619628	No tiene	No tiene	No tiene
33	ImmunityBio, Inc. & NantKwest Inc.	Vector Viral NR	NCT04591717	No tiene	No tiene	No tiene

34	ReiThera/LEUKOCARE/Univercells	Vector Viral NR	NCT04528641	No tiene	No tiene	No tiene
35	CanSino Biológico Inc/Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China	Vector Viral NR	NCT04552366	No tiene	No tiene	No tiene
36	Vaxart	Vector Viral NR	NCT04563702	No tiene	No tiene	No tiene
37	Ludwig-Maximilians - University of Munich	Vector Viral NR	NCT04569383	No tiene	No tiene	No tiene
38	City of Hope, USA	Vector Viral Rep.	NCT04639466	No tiene	No tiene	No tiene
39	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	Subunidad de Proteína	NCT04405908	No tiene	No tiene	No tiene

40	Vaxine Pty Ltd/Medytox	Subunidad de Proteína	NCT04453852	No tiene	No tiene	No tiene
41	University of Queensland/CSL/Seqirus	Subunidad de Proteína	ACTRN12620000674932p ISRCTN51232965	No tiene	No tiene	No tiene
42	Medigen Vaccine Biologics Corporation/NIAID/Dynavax	Subunidad de Proteína	NCT04487210	No tiene	No tiene	No tiene
43	Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Subunidad de Proteína	IFV/COR/06	No tiene	No tiene	No tiene
44	Instituto Finlay de Vacunas, Cuba	Subunidad de Proteína	IFV/COR/04 IFV/COR/05	No tiene	No tiene	No tiene
45	FBRI SRC VB VECTOR, Rospotrebnadzor, Koltsovo	Subunidad de Proteína	NCT04527575	No tiene	No tiene	No tiene

46	University Hospital Tuebingen	Subunidad de Proteína	NCT04546841	No tiene	No tiene	No tiene
47	COVAXX / United Biomedical Inc. Asia	Subunidad de Proteína	NCT04545749	No tiene	No tiene	No tiene
48	Chinese Academy of Military Sciences	Subunidad de Proteína	No tiene	No tiene	No tiene	No tiene
49	Merck Sharp & Dohme/IAVI	Vector Viral Rep.	NCT04569786	No tiene	No tiene	No tiene
50	Institute Pasteur/Themis/Univ. of Pittsburg CVR/Merck Sharp & Dohme	Vector Viral Rep.	NCT04497298	No tiene	No tiene	No tiene
51	Imperial College London	ARN	ISRCTN17072692	No tiene	No tiene	No tiene

52	People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech.	ARN	ChiCTR2000034112 ChiCTR2000039212	No tiene	No tiene	No tiene

Fuente de datos: Tomado de la página Web de la OMS (https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines.) Última actualización: 10 de diciembre de 2020.

Abreviaturas: Rep., replicante; NR, no replicante

1.3 Justificación de esta revisión rápida

La enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) ha generado inmensas pérdidas humanas y económicas de forma global. Ante esto, se espera que la vacunación contra SARS-CoV-2 genere inmunidad efectiva en los individuos receptores y que además limite la diseminación de la infección al alcanzar la denominada inmunidad de rebaño (53). A la fecha de esta revisión, hay 16 vacunas desarrolladas con resultados de fase III (52), de las cuales una ya está aprobada por la FDA para la prevención de COVID-19 causada por SARS-CoV-2 (48), y una lista más extensa de otras en fase clínica de evaluación de los cuales la comunidad científica y la sociedad espera conocer sus resultados de eficacia y seguridad. En vista de que es una realidad el desarrollo de vacunas con alto potencial de ser eficaces y seguras para prevenir la infección por SARS-CoV2, una pregunta importante actual es a quién se debe vacunar. Se espera que la infección natural lleve al desarrollo de inmunidad, pero hasta la fecha solo se ha podido demostrar persistencia de células de memoria hasta 6-7 meses después de la infección en estudios con seguimiento hasta estos puntos de tiempo (37). Por otro lado, no está claro qué tan común puede ser la re-infección, pues solo se ha documentado en un número limitado de casos (54). Tampoco se sabe cuál es el impacto de cierto grado de memoria inmunológica existente en el curso clínico de una re-infección, ni cuantas infecciones son necesarias para lograr un estado de inmunidad de larga vida (53). Por esta razón, se plantea la pregunta de si es necesario vacunar a los infectados naturalmente de manera que adquieran a través de la vacunación un estado de protección efectiva.

Este informe recopila la evidencia disponible respecto a la vacunación en personas que tuvieron infección previa por SARS-CoV-2, incluyendo tanto las vacunas con datos publicados que informen sobre su eficacia y seguridad en este grupo poblacional como aquellos ensayos clínicos de los que se espere resultados al respecto.

2. Alcance y objetivos

2.1. Objetivo General

Sintetizar la mejor evidencia disponible para establecer la eficacia y seguridad de vacunas contra SARS-CoV-2 en personas que previamente han tenido la infección, a fin de orientar la toma de decisiones en el marco de la pandemia por coronavirus en Colombia.

3. Pregunta de la revisión

En sujetos con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 (coronavirus 19), ¿cuál es la eficacia y seguridad de la vacunación contra el virus?

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICO

P	Sujetos sin restricción de edad o sexo con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2
I	Vacunas anti-SARS-CoV-2
C	Placebo o no vacuna
O	– Prevención de la re-infección por SARS-CoV-2 – Gravedad de los síntomas de COVID-19 – Efectos adversos asociados a la vacunación

P: Población I: Intervención C: Comparador O: Desenlaces (del inglés “outcome”)

4. Metodología

4.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura

4.1.1. Criterios de elegibilidad

A partir de la pregunta de investigación se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

Población

Sujetos con evidencia de infección previa por SARS-CoV-2 (coronavirus 19) antes de la vacunación

Desenlaces

- Prevención de la re-infección por SARS-CoV-2
- Gravedad de los síntomas de COVID-19
- Efectos adversos asociados a la vacunación

Tiempo

El tiempo de medición de los desenlaces se reportó de acuerdo con lo informado en los estudios.

Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como resumen, protocolo o publicación completa.
- Idioma de publicación: inglés y español.
- Estado de publicación: estudios pre-publicados, publicados y en prensa, boletines informativos y otras formas de literatura gris. Se incluirán los estudios que, aunque no tengan resultados todavía disponibles, informen en su diseño la inclusión de la población de interés.
- Fecha de publicación: sin restricción. Dada la población de interés, la evidencia generada correspondería al año en curso, por lo cual no se consideró necesario establecer límites de fecha de publicación.

– Diseño: Dado el contexto de la investigación, los estudios incluidos serán ensayos clínicos. Aunque se permitirá la inclusión de otras formas de reporte (casos, series de casos) que se deriven de pacientes que hagan parte de los ensayos clínicos de evaluación de las vacunas. Para la selección de evidencia se priorizaron revisiones sistemáticas de la literatura y de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos o reportes de caso en ausencia de otras fuentes.

Criterios de exclusión

- Estudios pre-clínicos
- Vacunas dirigidas a otros microorganismos, aunque tengan como desenlace prevenir la infección por SARS-CoV-2

4.2. Estrategias de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura, la cual se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane para revisiones rápidas (55) y a lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (56).

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR (plataforma Ovid)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud – BVS)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Wiley)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal
- ClinicalTrials.gov

Adicionalmente, se recopilaron los estudios indexados en la base de datos de la OMS de vacunas para COVID-19

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “SARS-CoV-2”, “covid-19”, “nCov-19”, “vaccine”. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, concepto suplementario, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y

plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, sin límites agregados. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información. En el Anexo 1 se describen en detalle las estrategias de búsqueda usadas en las diferentes bases bibliográficas.

4.2.1. Métodos de búsqueda complementarios

De manera complementaria se realizaron búsquedas en Google Scholar y en Google, utilizando la estrategia genérica planteada de búsqueda enfocada en identificar literatura gris. También se revisó la base de datos de la OMS denominada " Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines" la cual corresponde a una búsqueda actualizada hasta el 10 de diciembre de 2020. Adicionalmente se llevó a cabo una búsqueda manual "en bola de nieve" mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados.

4.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. El listado con las referencias bibliográficas identificadas en las búsquedas electrónicas fue realizado en EndNote®, en donde se eliminaron las publicaciones duplicadas y se realizó una tamización inicial teniendo en cuenta el título de la publicación y el resumen si estaba disponible, aplicando los criterios de inclusión y exclusión para cada resultado evaluado. Las búsquedas de los estudios clínicos a partir de base de datos que indexan por su número de identificación se gestionó de forma independiente en Excel, identificándose los duplicados entre las bases de datos (ICRTP, Clinicaltrials.gov y base de datos de la OMS) al usar el código del registro como marcador o caso índice.

4.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por un revisor (JZ) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En

caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión junto con un segundo revisor (JL).

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, dos revisores (AL y JL) verificaron de forma independiente que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Un tercer revisor verificó nuevamente si la lista de potenciales excluidos era válida (JZ).

4.5. Evaluación de calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada con la herramienta para ensayo controlado aleatorizado: Riesgo de sesgos de Cochrane 2 (57).

De acuerdo a las características de la información y desenlaces a sintetizar, no se realizó evaluación global de la certeza en la evidencia bajo la aproximación GRADE. Los resultados exploratorios se resumen de forma narrativa.

4.6. Extracción de datos

Se extrajeron resultados de todos los estudios seleccionados. Las características de los estudios incluidos fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Para la tabla de resumen de evidencia sobre vacunas con resultados en evaluación de sujetos infectados se incluyeron los campos: nombre de la vacuna, fabricante, fase del ensayo clínico, proporción de pacientes con infección previa en total del ensayo, criterios para definir infección previa y resultados obtenidos. La tabla de características de los estudios en curso que incluyen a la población de estudio en esta revisión consta de las siguientes columnas: código de registro, nombre de la vacuna (fabricante), estado del estudio, diseño del estudio, intervenciones, reclutamiento estimado, lugar de la población y criterios para inclusión en la revisión. Todo el proceso estuvo a cargo de dos revisores de forma independiente (JF y AL) y se complementó con un control de calidad por un tercer revisor (JZ).

5. Resultados

5.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados

Se identificaron 1.780 referencias a partir de las búsquedas en las bases de datos: Pubmed (n = 991), Embase (n = 624), LILACS (n = 48) y Cochrane Database (n = 116). De la búsqueda complementaria en Google Scholar y en Google se obtuvo una referencia nueva (n=1). Para identificar ECA en curso se revisaron los portales relacionados. En WHO International Clinical Trials Registry Platform – ICTRP se descargó la base con todos los ensayos clínicos registrados relacionados con COVID-19 (n=7108 registros) identificando 137 registros relacionados con vacunas de COVID-19. En la plataforma de Clinicaltrials.gov se identificaron 321 registros de ensayos clínicos con la estrategia de búsqueda empleada y en la recopilación de estudios de vacunas de la OMS se identificaron 112 estudios clínicos derivados de los 52 registros de vacunas en fase de evaluación clínica, para un total de 570 estudios clínicos relacionados con vacunas de covid-19.

En la búsqueda de referencias bibliográficas en bases de datos electrónicas, después de remover duplicados, se obtuvieron 1.558 entradas. Se excluyeron 1538 referencias tras la lectura de título y resumen, por no corresponder a los criterios establecidos de población, desenlaces de interés o tipo de publicación. Luego de analizar las 20 referencias restantes en texto completo, se excluyeron 17 porque no incluía la población de interés, ya sea por la definición de sus propios criterios de inclusión/exclusión o la no descripción en los resultados. De los registros de ensayos clínicos (ICRTP y ClinicalTrials.gov y recopilación de la OMS) se identificaron 195 después de remover los duplicados y se identificaron 11 ensayos clínicos, de los cuales 8 están en curso sin resultados publicados y tres ya fueron identificados en la búsqueda de bibliografía de texto completo en las bases de datos electrónicas descritas previamente.

Finalmente se identificaron: 3 artículos científicos de texto completo, 2 publicados en revistas revisadas por pares científicos y 1 como prepublicación. Adicionalmente, de la revisión de estudios clínicos en curso se identificaron de forma adicional, ocho ECA (n=8) en curso que brindarán información sobre la población de interés definida en nuestra pregunta de investigación.

En el anexo 2 se describe el proceso de tamización de referencias y selección de estudios finales. En el anexo 3 se listan las referencias incluidas.

5.2. Calidad de la evidencia

Para la calificación de la evidencia se empleó la herramienta riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, (Anexo 4). En general, los estudios son de buena calidad con baja probabilidad de sesgo en los puntos evaluados. Sin embargo, en el estudio de Sadoff et al. (58) no se presentaron los datos del grupo placebo y el protocolo y el plan estadístico no se encontraban disponibles.

5.3. Síntesis de la evidencia

De las 58 vacunas en estado de evaluación clínica (fase I, fase I/II, fase II, fase II/III, fase III) identificadas en el total de la búsqueda de esta RSL, se identificaron tres estudios clínicos (3 vacunas) con resultados publicados que aportaron información sobre sujetos con infección previa que recibieron un esquema de vacunación (o placebo).

A continuación, se describen de manera narrativa los 3 estudios seleccionados con resultados respecto a la eficacia y seguridad de la vacuna (44,58,59). Dos de estas vacunas cuentan con ensayos clínicos fase 2/3 y una se encuentra en fase 1/2. Los principales hallazgos están resumidos en la **Tabla 2**.

Adicionalmente se reportan algunas características de seis potenciales vacunas que están evaluando su eficacia y seguridad en muestras poblacionales que incluyen sujetos que ya ha tenido la infección (**Tabla 3**). En esta misma tabla se presentan por aparte más datos de las características de los ECA presentados en la Tabla 2.

Ad26.COV2.S (Janssen) (58)

La vacuna Ad26.COV2.S producida por Janssen (compañía farmacéutica de Johnson & Johnson) está compuesta de un vector de adenovirus del serotipo 26 (Ad26) recombinante, de replicación incompetente, que codifica para la proteína de la espiga del SARS-CoV-2. Los resultados pre-publicados corresponden a un ensayo de fase 1 / 2a multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la

seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de Ad26.COV2.S a $5x10^{10}$ o $1x10^{11}$ partículas virales (vp). Este se está realizando en Bélgica y Estados Unidos. Se incluyeron 8 (2,1%) pacientes seropositivos para SARS-CoV-2 en la cohorte 1a y 3 (0,8%) en la cohorte 3. Esta primera cohorte consistió en adultos sanos de 18 a 55 años (377 participantes), mientras que la cohorte 3 fueron pacientes de más de 65 años (394 participantes). A ambas cohortes se le administró por vía intramuscular (IM) una o dos dosis de la vacuna, con 8 semanas de diferencia y se comparó con un grupo placebo. De los participantes de la cohorte 1a que eran seropositivos al inicio del estudio, 7 de 8 (87,5%) y 2 de 3 (66,6%) en la tercera cohorte, demostraron el criterio preestablecido de un aumento de 4 veces de los títulos de anticuerpos de unión para ser considerados respondedores a la vacuna, para los grupos de niveles de dosis de $5x10^{10}$ y $1x10^{11}$ vp, respectivamente. Por otro lado, los autores no reportaron ningún evento adverso severo en ninguno de los participantes, incluyendo pacientes previamente seropositivos. Sin embargo, no realizaron un subanálisis en este grupo.

Actualmente, esta vacuna está siendo evaluada en un estudio clínico de fase III, pero los resultados todavía no han sido publicados y entre los criterios de inclusión y exclusión no está especificado si se van a excluir pacientes seropositivos para SARS-CoV-2.

BNT162b2 (BioNTech y Pfizer) (44)

El ECA Fase 3 de la vacuna BNT162b2, financiado por BioNTech y Pfizer, corresponde a un ensayo primario de eficacia en curso, multinacional, controlado con placebo, ciego al observador. Los participantes fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1 para recibir 30 µg de la vacuna (0,3 ml de volumen por dosis) o un placebo de solución salina. Los participantes recibieron dos inyecciones, con 21 días de diferencia, de BNT162b2 o placebo, administradas en el músculo deltoides. Todos los pacientes al momento de iniciar en el estudio se les realizó una prueba serológica para determinar infección previa de SARS-CoV-2. Un total de 43.548 participantes fueron aleatorizados, de los cuales 43.448 recibieron inyecciones: 21.720 con BNT162b2 y 21.728 con placebo.

Aunque en este estudio fueron excluidos los pacientes con historia clínica de COVID-19 al momento del reclutamiento, se permitió el ingreso de sujetos de manera independiente a los resultados de la serología frente a SARS-CoV-2. Como desenlace co-primario establecieron determinar la eficacia de BNT162b2 para prevenir la

presentación de COVID-19 confirmado con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis tanto en los pacientes que tuvieron serología positiva (sugestivo de infección previa) como en los que no. Por lo tanto, existe un grupo de pacientes que tienen la posibilidad de haber presentado la infección por SARS-CoV-2 antes de la administración de la vacuna, pero esto no es explícitamente descrito en los resultados publicados del estudio. En la publicación de Polack *et al.*, de los 36.523 participantes sin evidencia de infección por SARS-CoV-2, se observaron 8 casos de Covid-19 y 162 casos entre los receptores de placebo, lo cual según los análisis corresponde a una eficacia de la vacuna del 95,0% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 90,3 a 97,6). Entre los 40.137 participantes con y sin evidencia de infección previa por SARS CoV-2, se observaron 9 y 169 casos de COVID-19 entre los que recibieron la vacuna o el placebo, respectivamente lo que corresponde a un 94,6% de eficacia para la intervención (IC 95% del 89,9 al 97,3). Aunque los autores no han publicado un sub-análisis en pacientes sin evidencia de infección previa. Teniendo en cuenta, las diferencias entre la muestra total y la muestra que excluye a los previamente infectados, contamos que hay 1767 personas que recibieron la vacuna, y un caso de infección, mientras que en los 1.847 sujetos que recibieron placebo aparecieron 7 casos más de infección (0,05% vs 0,3%), lo que representa una proporción 6 veces mayor en los que recibieron placebo comparado con los que recibieron la vacuna.

En cuanto a seguridad, no hay datos disponibles que informen sobre este grupo de interés definido en nuestra pregunta de investigación.

AZD1222 o ChAdOx1 nCoV-19 (Astra Zeneca, Oxford University) (59)

La vacuna AZD1222 publicó sus resultados preliminares recientemente. La eficacia de la vacuna se informa a partir de los hallazgos de 4 ECAs realizados en el Reino Unido (COV001 es un ensayo clínico continuo simple ciego de fase 1/2 en cinco sitios del Reino Unido; COV002 es un estudio continuo simple ciego de fase 2/3 en el Reino Unido), COV005 es un estudio continuo de fase 1/2 doble ciego en Sudáfrica y COV003 es un estudio continuo simple ciego de fase 3 en Brasil donde los resultados fueron combinados de un análisis intermedio de seguridad y eficacia contra COVID-19 de la vacuna vectorizada por adenovirus de chimpancé Oxford-AstraZeneca ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) en adultos de 18 años o más. Después de que los resultados de la Fase 1 respaldaran un régimen de dos dosis, los protocolos del ensayo se modificaron cuando

fue necesario, para requerir dos dosis estándar (cohorte SD / SD) de aproximadamente 5 × 10^{10} partículas virales por dosis administradas con 28 días de diferencia, pero un subconjunto (LD / SD cohorte) en uno de los ensayos del Reino Unido recibió inadvertidamente media dosis de la vacuna (dosis baja; LD) como primera dosis antes de un cambio en la metodología de cuantificación de la dosis. Además, las enmiendas al protocolo permitieron que otros participantes del ensayo (originalmente programados para recibir una dosis única), recibieran un refuerzo más a los 28 días después de su primera dosis (segunda dosis). Los participantes recibieron aleatoriamente la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 o el control, que era una vacuna antimeningocócica conjugada (MenACWY) o solución salina, según el ensayo.

Actualmente se encuentran inscritos 23.848 participantes en el total de ECA de esta vacuna, pero la publicación de Voysey et al. reporta los análisis de eficacia primario provisional realizados en 11.636 participantes (7548 en el Reino Unido, 4088 en Brasil). Aunque en los análisis primarios de eficacia se excluyen los sujetos seropositivos al inicio del estudio o los que no tenían resultado de línea de base, en los resultados descritos en la publicación de la fase III (59) se menciona que se realizaron análisis de sensibilidad, teniendo en cuenta si los pacientes eran seropositivos al inicio del estudio. Una pequeña proporción de participantes eran seropositivos al inicio del estudio (138 [1,3%] de 10.673 en el Reino Unido y 235 [2,3%] de 10.002 en Brasil). Tres participantes seropositivos al inicio del estudio tuvieron muestras posteriores positivas para prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT). Un participante tuvo una infección asintomática 3 semanas después de una primera dosis de ChAdOx1 nCoV-19. Otros dos participantes en el grupo de control tuvieron infecciones sintomáticas 8 semanas y 21 semanas después de que se tomó la muestra de referencia. Los resultados de los análisis de sensibilidad teniendo en cuenta si los participantes eran seropositivos al inicio del estudio, fueron similares a los resultados principales pero estos datos no fueron reportados.

Los análisis de seguridad incluyeron a todos los participantes asignados al azar que recibieron al menos una dosis de cualquier vacuna en cualquier estudio y no se tienen datos sobre el sub-grupo con serología positiva.

Tabla 2 Vacunas con resultados en evaluación de sujetos infectados

Nombre de la vacuna	Fabricante	Fase del ensayo clínico	Número de pacientes con infección previa/ N total de la fase	Criterios para definir infección previa	Resultados obtenidos
Ad26.COV2.S	Farmacéutica Janssen	Fase I/II	18 a 55 años: 8/377 Mayores de 65 años: 3/394	Prueba serológica	7 de 8 (grupo de 18-55 años) y 2 de 3 (grupo mayor de 65 años) demostraron el criterio preestablecido de un aumento de 4 veces de los títulos de anticuerpos de unión para ser considerados respondedores a la vacuna, para los grupos de niveles de dosis de 5x1010 y 1x1011 vp, respectivamente
BNT162b2	Pfizer-BioNTech	Fase III	Pacientes sin evidencia de infección previa 36.523 Pacientes con y sin evidencia de infección previa 40.137	Prueba serológica	Los resultados presentados no muestran la efectividad de la vacuna en el grupo de sujetos objeto de estudio

					en esta revisión sin embargo, teniendo en cuenta, las diferencias entre la muestra total y la muestra que excluye a los previamente infectados, contamos que hay 1.767 personas que recibieron la vacuna, y un caso de infección, mientras que en los 1.847 sujetos que recibieron placebo aparecieron 7 casos más de infección (0,05% vs 0,3%), lo que representa una proporción 6 veces mayor en los que recibieron placebo comparado con los que recibieron la vacuna.

AZD1222	Astrazeneca/Universidad de Oxford	Fase II/III	Una pequeña proporción de participantes eran seropositivos al inicio del estudio (138 [1,3%] de 10 673 en el Reino Unido y 235 [2,3%] de 10 002 en Brasil).	Prueba serológica	Los resultados de los análisis de sensibilidad, incluidos los participantes que eran seropositivos al inicio del estudio, fueron muy similares a los resultados principales. No hay un dato preciso sobre eficacia y seguridad en los pacientes con serología positiva en la línea de base.

Tabla 3. Características de los estudios en curso

Código de registro	Nombre de la vacuna (fabricante)	Estado	Diseño del estudio	Intervenciones	Reclutamiento estimado	Población	Criterios para inclusión en esta revisión
NCT04480957	ARCT-021 (Arcturus/Duke-NUS)	Reclutando	Fase 1 / Fase 2	N= 7 Vacunación con 4 dosis distintas, dos con diferentes regímenes y placebo	92 participantes	Singapur	Dentro de los desenlaces se especifica que evaluarán la vacuna en la población previamente infectada.
NCT04569786	V590 (Merck and Sharp)	Reclutando	Fase 1	Biológico: V590 Otro: Placebo	252	USA	Tienen un sub-grupo de pacientes seropositivos a SARS-CoV-2 desde la línea base. Recibirán una sola dosis de la vacuna Participantes centinela no serán evaluados para su inscripción mediante serología de SARS-CoV-2, lo que permite que aquellos que pueden haber tenido una infección previa asintomática por SARS-CoV-2 sean inscritos
NCT04498247		Reclutando	Fase 1 / Fase 2		260	USA Austria Bélgica	
NCT04380532	Immunitor LLC	Activo, no reclutando	Fase 1 / Fase 2	Biológico: V-SARS	20 participantes	Canadá y Mongolia	Casos confirmados de Covid-19 (todos por RT-PCR del mismo laboratorio)

							Presentación clínica de leve a grave (identificada en el momento de la admisión a la sala por National Early WarningScore NEWS-2; leve 0-4; grave 5-6)
NCT04428073	GeneCure Biotechnologies	No reclutando aún	Fase 1	Biológico: Covax-19™	32 participantes	No especificado	Documentación de la infección por Covid-19 basada en pruebas de laboratorio de positividad mediante RT-PCR.
NCT04299724	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	Reclutando	Fase 1	Biológico: Pathogen-specific aAPC Biológico: Injection and infusion of LV-SMENP-DC vaccine and antigen-specific CTLs	100 participantes	China, Guangdong	Voluntarios sanos y positivos para Covid-19 El intervalo entre la aparición de los síntomas y la aleatorización es de 7 días. La aparición de los síntomas se basa principalmente en la fiebre. Si no hay fiebre, se puede usar tos u otros síntomas relacionados.

NCT04276896			Fase 1 / Fase 2		100 participantes		La documentación de la infección por Covid-19 basada en laboratorio (RT-PCR) confirmó la infección por Covid-19 en muestras de frotis de garganta y / o esputo y / o tracto respiratorio inferior.
NCT04537130	IN3BIO PANGAEA Instituto Oncológico Dr Rosell	No reclutando aún	Fase 1	Biológico: Vacuna IN01	40 participantes	España	Sus criterios de inclusión corresponden a pacientes que hayan tenido COVID-19 confirmado por laboratorio (PCR o serología) y que tengan fibrosis pulmonar debido a la enfermedad
Estudios clínicos con resultados publicados*							
ISRCTN89951424: NCT04324606 NCT04400838 NCT04444674.	Astrazeneca/Universidad de Oxford	Activo, no reclutando Reclutando Activo, no reclutando	Fase 2/3	ChAdOx1/nCoV-19 MenACWY Solución salina	1090 participantes 12390 participantes 2130 participantes	Reino Unido Brasil Sudáfrica	El estudio reporta participantes seropositivos al inicio del estudio
NCT04436276	Janssen Vaccines & Prevention B.V.	Reclutando	Fase 1/2	Biológico: Ad26.COV2.S Biológico: Placebo	1045 participantes	Estados Unidos Bélgica	Excluyeron únicamente a los que tenían enfermedad activa por PCR y en sus resultados reportan 1.4% de sujetos seropositivos al

							inicio del estudio.
NCT04368728	Pfizer/BioTech	Reclutando	Fase 2/3	Biológico: BNT162b1 Biológico: BNT162b2 Otro: Placebo	43.998 participantes	Estados Unidos Argentina Brasil Alemania Sudáfrica Turquía	Uno de criterios de exclusión del ensayo clínico era el antecedente de COVID-19, pero no infección previa determinada por serología. Su segundo criterio de valoración principal fue la eficacia de BNT162b2 contra COVID-19 confirmado con inicio al menos 7 días después de la segunda dosis en participantes con y sin evidencia de infección previa.

*Corresponden a las vacunas descritas de forma narrativa y en la Tabla 2.

6. Discusión

La pandemia de la COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha llevado a una crisis mundial de salud pública. La vacunación completa o estratégica de la población (i.e. población mayor, trabajadores de la salud) se considera una medida que puede brindarle solución a la propagación de la infección o a la prevención de muerte y morbilidad por COVID-19 (53).

La evaluación primaria de la eficacia de una vacuna para evitar la presentación de COVID-19 o la infección por SARS-CoV-2 consiste en su administración a sujetos que no se habían expuesto con anterioridad al virus (37). Sin embargo, es necesario resolver varios

interrogantes que se derivan de la heterogeneidad esperada en la vida real y en distintos contextos sociales y biológicos, que desde la evaluación clínica, correspondería a la definición e investigación en diferentes subgrupos poblacionales de interés (60). Uno de estos sub-grupos especiales corresponde a las personas que se han expuesto anteriormente a la infección (60). Los fundamentos para brindarle atención a este grupo pueden ser biológicos o estratégicos desde la salud pública. Desde lo biológico, no está definido si la infección natural induce una inmunidad de larga vida, a pesar de que hay datos esperanzadores de persistencia de memoria inmunológica (humoral y celular) hasta los 6-7 meses de seguimiento (37), ni de si se necesitan varias infecciones naturales para llegar a un estado de protección completa. De hecho, la revisión de la bibliografía sobre resultados fase I/II de varias vacunas mostraron que la actividad neutralizante de algunas de las dosis y esquemas fue mayor que en la encontrada en sueros convalecientes (45,61,62), lo cual es un indicio de mayor inmunogenicidad. En este sentido, sigue abierta la pregunta de si es necesario vacunar a los previamente expuestos por desconocer si son vulnerables. Por otro lado, si se tienen en cuenta los estudios de seroprevalencia contrastados con las cifras de casos reportados de infección, es alta la frecuencia de personas expuestas (asintomáticas o sintomáticas leves) que no han sido diagnosticadas (5) y, por lo tanto, se hace necesario saber si es seguro vacunarlos. Aunque algunos hasta la fecha han excluido participantes que son seropositivos para SARS-CoV-2, la FDA recomienda que los participantes de los estudios de eficacia no sean tamizados o excluidos bajo el criterio de una historia previa o evidencia de laboratorio de infección previa, puesto que es poco probable que un tamizaje pre-vacunación mediante serología se lleve a cabo en la vida real (63). Esta opción, además, tendría limitaciones dado que se han identificado pacientes expuestos al virus que desarrollaron memoria celular sin seroconversión (36). Por lo tanto, es recomendable realizar análisis estratificados que permitan establecer el efecto de la inmunidad preexistente en los desenlaces de eficacia y seguridad (60).

En la presente RSL pudimos identificar solo 3 estudios que tienen resultados publicados e incluyen sujetos con evidencia de infección previa antes de la vacunación. Sin embargo, el aporte de información sobre eficacia y seguridad es escaso e impreciso. Del estudio de Polack et al se puede inferir que el número de casos de COVID-19 confirmados es seis veces menor en los que recibieron la vacuna que los que recibieron placebo mientras que

en aquellos que no tuvieron evidencia de infección previa esta diferencia de tasas fue de 22 veces. Sin embargo, no se puede estimar la eficacia si no se tiene en cuenta el tiempo de seguimiento específico de este sub-grupo, dato que no fue publicado. Este artículo de texto completo corresponde a un análisis intermedio del ECA en aras de obtener la aprobación de emergencia de la vacuna. Es probable que en la publicación de los resultados finales se presente un análisis estratificado de este grupo poblacional. Hasta el momento los datos encontrados corresponden a 3.614 personas con historia previa de infección, lo cual es un tamaño de muestra pequeño para estimar con precisión la eficacia de la vacuna.

Los resultados de las evaluaciones Fase 1/2ª de la vacuna Ad26.COV2.S (Laboratorios Janssen) sugieren que esta intensifica la respuesta inmune en los previamente infectados ya que en la mayoría de estas personas (81%) se aumentaron cuatros veces los títulos de anticuerpos frente al virus (48). Falta conocer cómo impacta esta amplificación de la respuesta de anticuerpos a la eficacia real de la vacuna.

Varias notas de prensa, basados en la opinión de expertos, mencionan que aproximadamente el 10% de los participantes de estudios clínicos más avanzados (Pfizer y Moderna) han estado previamente expuestos al virus (64,65). Sin embargo, por lo menos el estudio clínico de la vacuna BNT162b2 (producida por Pfizer) reporta solo un 1% con evidencia sugerida por serología y de la Moderna no hay datos publicados a pesar de que ya esté cercana a la aprobación por la FDA. Según estas noticias, teniendo en cuenta las recomendaciones de esta agencia regulatoria, aunque ya una haya sido aprobada y la otra esté probablemente cercana a recibirla, los productores de la vacuna deben entregar resultados estratificados para varios grupos de interés, incluyendo el de los previamente infectados. En nuestra revisión no se incluyen los estudios clínicos de Moderna porque los criterios de inclusión del ECA fase 3 no son concluyentes de si se permitirá el ingreso de personas seropositivas, ni tampoco hay resultados publicados a los que se pueda acceder.

De los estudios en curso que no tienen datos publicados todavía identificados en esta RSL se puede resaltar que todos son evaluaciones destinadas a evaluar su seguridad en fase I, lo que a su vez significa que tienen un pequeño número de sujetos por reclutar. De todas maneras, es importante que existan estudios en curso destinados a poblaciones específicas

relacionadas con infección previa o que de antemano se especifiquen desenlaces para este sub-grupo en los estudios cuyo diseño no tiene en cuenta la infección previa.

7. Conclusión

- No hay datos suficientes para definir si la vacunación contra SARS-CoV-2 es eficaz o segura en las personas que se han infectado previamente con el virus.
- Los datos preliminares son sugestivos de que la vacunación en personas previamente infectadas reduce el riesgo de COVID-19 o amplifica la respuesta inmune frente al virus.
- Se esperan resultados de la evaluación de vacunas que están actualmente en Fase I que tienen como desenlace reportado la seguridad de la intervención en sujetos previamente infectados.
- Es probable que las vacunas actualmente en Fase III con resultados intermedios presenten más detalle de la eficacia y seguridad de la intervención en la publicación de los resultados finales de los ECA. No obstante, desde la lectura de sus diseños metodológicos no hay certeza de que haya poder estadístico para definir eficacia o seguridad en este subgrupo.

8. Recomendaciones del grupo desarrollador

En este ambiente preliminar de aprobación de emergencia de vacunas para la prevención de COVID-19 causada por SARS-CoV-2, debe priorizarse en la vacunación de los grupos de alto riesgo sin tener en cuenta la historia de infección previa puesto que, aunque no haya precisión sobre su eficacia, ni seguridad, los datos preliminares apoyan que la vacunación amplifica la respuesta inmune frente al virus de aquellos expuestos naturalmente. No obstante, deberían esperarse los resultados finales de los estudios que incluyan población previamente expuesta a SARS-CoV-2 que haya sido vacunada para definir si se incluye de forma general a toda la población sin tener en cuenta el estado previo de infección y tener información de seguridad en este grupo, ya que no ha sido reportada hasta el momento.

9. Referencias

1. Zu ZY, Jiang M Di, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. Radiology. 2020;200490.
2. Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses–a statement of the Coronavirus Study Group. bioRxiv;
3. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. Lancet Infect Dis. 2020;20(5):533–4.
4. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus Colombia. 2020.
5. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. Infection. 2020;1–7.
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020;77(6):683–90.
7. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020.
8. Wassie GT, Azene AG, Bantie GM, Dessie G, Aragaw AM. Incubation Period of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus 2 that Causes Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. Curr Ther Res Clin Exp. 2020;93.
9. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann Intern Med. 2020;172(9):577–82.
10. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. Lancet. 2020;396(10250):535–44.
11. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. Nature. 2020;584(7821):425–9.
12. Salje H, Kiem CT, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science (80-). 2020;369(6500):208–11.

13. O'Driscoll M, Dos Santos GR, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. Nature. 2020;
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. Jama. 2020;323(11):1061–9.
15. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. JAMA Intern Med. 2020;180(11):1436–46.
16. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. In: Advances in virus research. Elsevier; 2011. p. 85–164.
17. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;
18. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. In: Advances in virus research. Elsevier; 2018. p. 163–88.
19. Bonam SR, Muller S, Bayry J, Klionsky DJ. Autophagy as an emerging target for COVID-19: lessons from an old friend, chloroquine. Autophagy. 2020;
20. Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. Cell. 2020;
21. Huang Y, Yang C, Xu X, Xu W, Liu S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. Acta Pharmacol Sin. 2020;1–9.
22. de Haan CAM, Rottier PJM. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. Adv Virus Res [Internet]. 2005;64:165–230. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16139595
23. McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. Viruses. 2014 Aug;6(8):2991–3018.
24. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2020;14(4):407–12.
25. Janeway JA, Travers P. Walport M et al. Immunobiology. The immune system in health and disease. 2001;

26. Farber DL, Netea MG, Radbruch A, Rajewsky K, Zinkernagel RM. Immunological memory: lessons from the past and a look to the future. Nat Rev Immunol. 2016;16(2):124–8.
27. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology E-book. Elsevier Health Sciences; 2014.
28. Harari A, Dutoit V, Cellerai C, Bart P, Du Pasquier RA, Pantaleo G. Functional signatures of protective antiviral T‐cell immunity in human virus infections. Immunol Rev. 2006;211(1):236–54.
29. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med. 2020;
30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet. 2020;
31. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection—Challenges and Implications. N Engl J Med. 2020;
32. Hellerstein M. What are the roles of antibodies versus a durable, high quality T-cell response in protective immunity against SARS-CoV-2? Vaccine X. 2020;6.
33. Padron-Regalado E. Vaccines for SARS-CoV-2: Lessons from Other Coronavirus Strains. Infect Dis Ther [Internet]. 2020;9(2):255–74. Available from: https://doi.org/10.1007/s40121-020-00300-x
34. Wang S, Peng Y, Wang R, Jiao S, Wang M, Huang W, et al. Characterization of neutralizing antibody with prophylactic and therapeutic efficacy against SARS-CoV-2 in rhesus monkeys. Nat Commun [Internet]. 2020;11(1):5752. Available from: https://doi.org/10.1038/s41467-020-19568-1
35. Peng Y, Mentzer A, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4 + and CD8 + T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent COVID-19 patients. bioRxiv Prepr Serv Biol. 2020;
36. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. Cell. 2020;183(1):158–68.
37. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Faliti C, Ramirez SI, et al. Immunological

memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. bioRxiv. 2020;

38. Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. Sci Immunol. 2020;5(49).
39. Kroemer M, Spehner L, Vettoretti L, Bouard A, Eberst G, Floury SP, et al. COVID-19 patients display distinct SARS-CoV-2 specific T-cell responses according to disease severity. J Infect. 2020;4816.
40. Schub D, Klemis V, Schneitler S, Mihm J, Lepper PM, Wilkens H, et al. High levels of SARS-CoV-2–specific T cells with restricted functionality in severe courses of COVID-19. JCI insight. 2020;5(20).
41. Mazzoni A, Maggi L, Capone M, Spinicci M, Salvati L, Colao MG, et al. Cell‐mediated and humoral adaptive immune responses to SARS‐CoV‐2 are lower in asymptomatic than symptomatic COVID‐19 patients. Eur J Immunol. 2020;
42. Shin MD, Shukla S, Chung YH, Beiss V, Chan SK, Ortega-Rivera OA, et al. COVID-19 vaccine development and a potential nanomaterial path forward. Nat Nanotechnol. 2020;15(8):646–55.
43. Organization WH. State of the World's Vaccines and Immunization. World Health Organization; 2009.
44. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec;
45. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. N Engl J Med. 2020;
46. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. Nat Rev Drug Discov. 2018;17(4):261.
47. Schlake T, Thess A, Fotin-Mleczek M, Kallen K-J. Developing mRNA-vaccine technologies. RNA Biol. 2012;9(11):1319–30.
48. FDA. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine EUA Letter of Authorization. 2020.
49. Ura T, Okuda K, Shimada M. Developments in viral vector-based vaccines. Vaccines. 2014;2(3):624–41.
50. Promising Interim Results from Clinical Trial of NIH-Moderna COVID-19 Vaccine. 2020.

51. Release FN. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Announces Advisory Committee Meeting to Discuss Second COVID-19 Vaccine Candidate [Internet]. 2020. Available from: https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-announces-advisory-committee-meeting-discuss-second-covid-19-vaccine
52. Zimmer, C, Corum J WS (The NYT. Coronavirus Vaccine Tracker. 2020.
53. Fontanet A, Cauchemez S. COVID-19 herd immunity: where are we? Nat Rev Immunol. 2020;20(10):583–4.
54. Gidari A, Nofri M, Saccarelli L, Bastianelli S, Sabbatini S, Bozza S, et al. Is recurrence possible in coronavirus disease 2019 (COVID-19)? Case series and systematic review of literature. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2020;1–12.
55. Garritty C, Gartlehner G, Kamel C, King VJ, Nussbaumer-Streit B, Stevens A, et al. Interim guidance from the cochrane rapid reviews methods group. Cochrane Rapid Rev. 2020;2020.
56. Díaz M, Peña E, Mejía A, Florez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2014.
57. Higgins J. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones.
58. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26. COV2. S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. MedRxiv. 2020;
59. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. Lancet. 2020;
60. Hodgson SH, Mansatta K, Mallett G, Harris V, Emary KRW, Pollard AJ. What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. Lancet Infect Dis. 2020 Oct;
61. Logunov DY, Dolzhikova I V, Zubkova O V, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-

based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet. 2020;396(10255):887–97.

62. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. N Engl J Med. 2020;
63. Food and Drug Administration (FDA). Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19. 2020.
64. Chow D. Should people who recovered from Covid get vaccinated? 2020 Dec;
65. Thompson D. If You Already Had COVID, Do You Need the COVID Vaccine? 2020 Dec;

Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.

Reporte de búsqueda electrónica No. #1

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	14/12/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	#1 "covid 19 vaccine"[Supplementary Concept] OR "covid 19 vaccine"[All Fields] OR "sars cov 2 vaccine"[All Fields], 976 #2 "nCov-19"[All Fields] AND ("vaccin"[Supplementary Concept] OR "vaccin"[All Fields] OR "vaccination"[MeSH Terms] OR "vaccination"[All Fields] OR "vaccinable"[All Fields] OR "vaccinal"[All Fields] OR "vaccinate"[All Fields] OR "vaccinated"[All Fields] OR "vaccinates"[All Fields] OR "vaccinating"[All Fields] OR "vaccinations"[All Fields] OR "vaccination s"[All Fields] OR "vaccinator"[All Fields] OR "vaccinators"[All Fields] OR "vaccine s"[All Fields] OR "vaccined"[All Fields] OR "vaccines"[MeSH Terms] OR "vaccines"[All Fields] OR "vaccine"[All Fields] OR "vaccins"[All Fields]),15
Referencias identificadas	991

Reporte de búsqueda electrónica No. #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	14/12/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	#1'sars-cov-2 vaccine'/exp OR 'sars-cov-2 vaccine', 610 #2 'ncov 19' AND ('vaccine'/exp OR vaccin*), 25 #3 #1 OR #2, 624
Referencias identificadas	624

Reporte de búsqueda electrónica No. #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	14/12/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	tw:((tw:(infecciones por coronavirus)) OR (tw:(covid)) OR (tw:(covid-19)) AND (tw:(vacuna))) AND (db:("LILACS"))
Referencias identificadas	48

Reporte de búsqueda electrónica No. #4

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL/ EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	14/12/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	#1 (VACCIN* and (SARS-COV-2 or COVID-19)).ti., 116
Referencias identificadas	116

Reporte de búsqueda electrónica No. #5

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Plataforma	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Fecha de búsqueda	11/12/20
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	Búsqueda depurada por ICRTP de ensayos clínicos relacionados con COVID-19 https://www.who.int/ictrp/COVID19-web.csv
Referencias identificadas	137

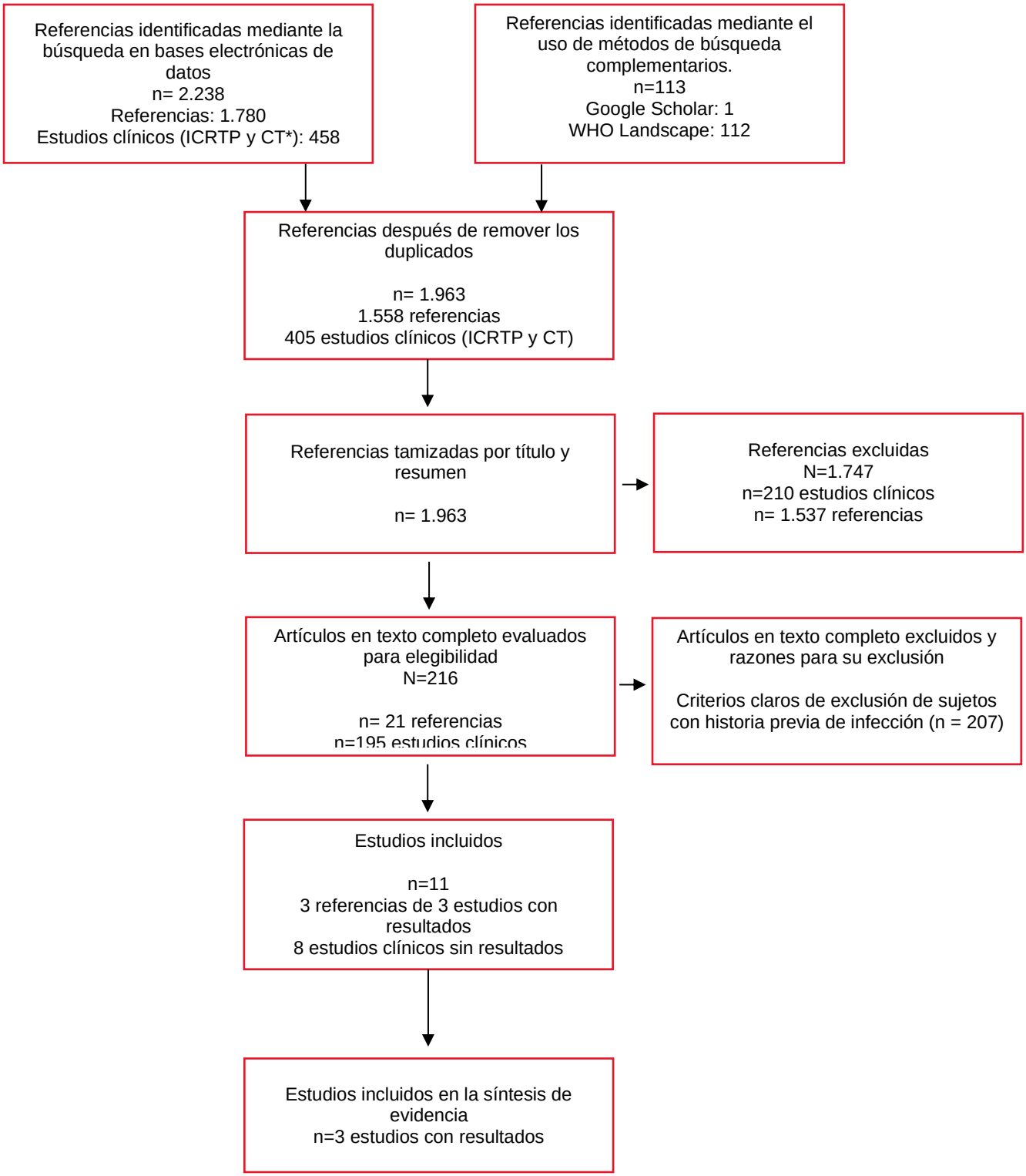
Reporte de búsqueda electrónica No. #6

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinical Trials
Plataforma	www.clinicaltrials.gov
Fecha de búsqueda	11/12/20
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	Vaccine (Otro terms) Covid19 (Condition or disease)
Referencias identificadas	321

Reporte de búsqueda electrónica No. #7

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	14/12/20
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	(sars-cov-2 AND vaccine)
Referencias identificadas	1

Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.



*CT: clinicaltrials.gov

Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la revisión.

- Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv. 2020:2020.09.23.20199604.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020.
- Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. The Lancet. 2020.

Anexo 4. Calidad de los ensayos controlados aleatorizados incluidos en la evaluación (riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane)

Dominio	Sadoff *et al*. 2020 (58)	Polack *et al*. 2020 (44)	Voysey et al (59)
(1) sesgo derivado del proceso de aleatorización.	Bajo	Bajo	Bajo
(2) sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.	Bajo	Algunas preocupaciones	Bajo
(3) sesgo debido a la falta de datos de resultados.	Alto	Algunas preocupaciones	Algunas preocupaciones
(4) sesgo en la medición del resultado.	Bajo	Bajo	Bajo
(5) sesgo en la selección del resultado informado.	Algunas preocupaciones	Bajo	Algunas preocupaciones

Nota: adaptado de Cochrane Risk of Bias tool - draft versión. Traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. (1) Bajo riesgo de sesgo; (2) Algunas preocupaciones; (3) Alto riesgo de sesgo.
Fuente: diligenciamiento de los autores.

MINSALUD

www.minsalud.gov.co
Carrera 13 No. 32-76, piso 1
Bogotá, D.C., Colombia
@MinSaludCol

IETS
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud®

www.iets.org.co
Carrera 49 a No. 91 - 91
Bogotá, D.C., Colombia
(+571) 3770100
contacto@iets.org.co
@ietscolombia
ietscolombia

Análisis parcial de productos Componente 2 del Contrato 9677-MECOVID19-1009-2020, siguiendo lo establecido en el parágrafo primero de la cláusula primera de dicho contrato, mediante la herramienta AMSTAR 2 adaptada siguiendo las consideraciones Cochrane para revisiones rápidas.

¿La pregunta de investigación y los criterios de inclusión de la revisión incluyeron los componentes de la estructura PICO o de otra estructura específica según el objetivo?

Si, el objetivo y la pregunta están acordes con la estructura PICO para este tipo de preguntas de revisión que involucran eficacia y seguridad de intervenciones.

¿Se sustentan los diseños seleccionados para incluir en la revisión?

Si, se argumenta mediante la pregunta de investigación y el tipo de intervención, secuenciando revisiones sistemáticas, estudios clínicos, y estudios de caso/series de caso anidados en un estudio clínico.

¿Se utiliza una estrategia de búsqueda exhaustiva, aunque siguiendo las consideraciones de Cochrane para revisiones rápidas?

Si, el Anexo 1 describe detalladamente cada estrategia utilizada siguiendo los lineamientos para estas revisiones, se utilizan fuentes de bases de datos de revistas y portales de búsqueda que pudieran brindar la información de interés.

¿La selección de los estudios se realiza por duplicado, aunque siguiendo las consideraciones de Cochrane para revisiones rápidas?

Parcial, se sugiere describir si se realizó un piloto del proceso, se sugiere aclarar si los dos revisores realizaron de forma independiente y paralela la selección así sea con una parte de los documentos (como se recomienda para revisiones rápidas) o si juntos hicieron la selección de la totalidad.

¿Se realiza la extracción siguiendo las consideraciones de Cochrane para revisiones rápidas?

Parcial, se sugiere indicar si se realizó un piloto del proceso. Se sugiere aclarar si los dos revisores realizaron de forma independiente y paralela la extracción así sea con una parte de los

documentos (como se recomienda para revisiones rápidas) o si juntos hicieron la extracción de la totalidad.

¿Se presenta un listado de estudios excluidos y se justifica la razón?

Parcial, lo mencionan muy brevemente en el diagrama PRISMA, pero deben incluir una tabla mencionando los estudios excluidos y la razón de exclusión.

¿Se describen los estudios incluidos en detalle adecuado?

Parcial, de manera breve en el Anexo 3 se listan los tres estudios captados pero se necesita detallar aún más la información relevante de los mismos, incluyendo la fuente de financiamiento.

¿Se utiliza una técnica adecuada de evaluación de riesgo de sesgos en los estudios incluidos?

Parcial, se utiliza la herramienta de evaluación de riesgo de sesgos, pero debe indicarse a que versión de ROB corresponde. Se sugiere realizar evaluación del nivel de certeza de evidencia usando GRADE, de no ser posible debería argumentarse la razón.

¿Se reportan las fuentes de financiamiento de los estudios incluidos?

No, se recomienda hacerlo en una tabla con los detalles relevantes de los tres estudios incluidos.

¿Se considera la evaluación de riesgo de sesgos de estudios individuales al interpretar o discutir los resultados de la revisión?

No, se recomienda discutir un poco más los hallazgos de la evaluación del riesgo de sesgos de los estudios y sus implicaciones.

¿Se presenta una explicación y se discute la heterogeneidad observada en los resultados?

Si, aunque no se realiza metanálisis se hace un análisis con la información y tipos de fuentes encontradas.

Si se realiza una síntesis cuantitativa, ¿Se lleva a cabo una adecuada indagación de los sesgos de publicación, y se discute su probable impacto en los resultados de la revisión?

No aplica, se realizó una síntesis narrativa de los resultados de los estudios.

¿Se menciona la fuente de financiamiento y fuentes de conflicto de interés para realizar la revisión?

Si, los autores informan no tener conflicto de interés y su independencia editorial, y explícitamente se menciona que esta revisión es producto del Contrato No. 9677-MECOVID19-1009-2020 por solicitud del Fondo de gestión del riesgo de desastres