



La salud  
es de todos

Minsalud

**REVISION SISTEMÁTICA RÁPIDA  
EVALUACIÓN DE SEGURIDAD DE LAS  
PLATAFORMAS USADAS EN VACUNAS  
(INCLUYENDO LAS DE COVID-19)**

**DICIEMBRE 04 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**

Vargas González, Juan Camilo. Médico Cirujano, Msc Epidemiología Clínica, Candidato a doctor en Epidemiología y Bioestadística. Especialista en Neurología, Instituto de Evaluación Tecnológica en salud - IETS.

Díaz-Báez David Augusto. Odontólogo, MSc en Epidemiología, Instituto de Evaluación Tecnológica en salud - IETS.

Kelly Estrada-Orozco. Médica, Magister en Epidemiología Clínica, Magister en Neurociencia. Doctorado en Salud Pública (actual). Doctorado en Epidemiología Clínica (actual). Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

### **Revisor**

Cortes-Muñoz, Ani Julieth. Bacterióloga y laboratorista clínica. MSc. Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en salud - IETS.

Ospina-Lizarazo, Nathalie. Nutricionista Dietista. MSc. Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en salud - IETS.

### **Entidad que solicita la evaluación**

Este estudio se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social y el Fondo de gestión del riesgo de desastres. Contrato No. 9677-MECOV19-1009-2020.

### **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**

Vargas González JC; Díaz-Báez D; Estrada-Orozco K. Evaluación de seguridad de las plataformas usadas en vacunas (incluyendo las de Covid-19). 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](http://www.iets.org.co)

[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020



## Tabla de Contenido

1. Introducción.....	7
1.1. Condición de salud .....	7
1.1.1. Definición y epidemiología .....	7
1.1.2. Agente y transmisión .....	7
1.1.3. Síntomas y factores de riesgo .....	8
1.1.4. Diagnóstico.....	9
1.1.5. Tratamiento .....	9
1.2. Intervención .....	9
1.2.1. Vacuna .....	9
1.2.2. Registro INVIMA para vacunas en Colombia. ....	10
1.2.3. Información general de las plataformas para desarrollo de vacunas.....	11
2. Alcance y objetivos.....	13
2.1. Objetivo General.....	13
3. Pregunta de la revisión .....	13
4. Metodología.....	13
4.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura .....	13
4.1.1. Criterios de elegibilidad .....	13
4.1.1.1. Criterios de inclusión.....	13
4.1.1.2. Criterios de exclusión.....	14
4.2. Estrategias de búsqueda .....	14
4.2.1. Métodos de búsqueda complementarios .....	15
4.3. Gestión documental.....	15
4.4. Tamización de referencias y selección de estudios .....	16
4.5. Evaluación de calidad de la evidencia .....	16
4.6. Extracción de datos .....	16
5. Resultados .....	17
5.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados.....	17
5.2. Calidad de la evidencia.....	17
5.3. Síntesis de la evidencia .....	17
6. Discusión.....	24
7. Conclusión.....	25



8. Referencias .....	25
9. Anexos .....	30
Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos. ....	30
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios. .....	33
Anexo 3. Listado de estudios incluidos y excluidos con las razones para su exclusión. .....	34
Anexo 4. Herramientas para la evaluación de riesgo de sesgos por tipo de diseño. ....	35



### Lista de abreviaturas y siglas

CoV-2	Coronavirus tipo 2
MERS	Síndrome respiratorio del Medio Oriente
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C reactiva
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
COVID-19	Enfermedad por Coronavirus 2019
ARN	Ácido ribonucleico
ADN	Ácido desoxirribonucleico
.AF.	Todos los campos (All Fields)
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
VLP	Vacuna de partículas similares a virus
LAV	Vacuna viva atenuada



## 1. Introducción

### 1.1. Condición de salud

#### 1.1.1. Definición y epidemiología

El reciente virus denominado Síndrome Respiratorio Agudo Grave Por Coronavirus 2 (SARS- CoV- 2) (por sus siglas en inglés), también conocido como el nuevo Coronavirus 2019 (nCoV- 2019), es un novedoso virus con genoma ARN de la familia del coronavirus, que causa la enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)(1). En diciembre de 2019, se identificó un primer brote en un grupo de pacientes con neumonía de origen desconocido en Wuhan, provincia de Hubei, China. (2–4). y desde entonces, ha planteado una amenaza para la salud mundial, provocando una pandemia en muchos países y territorios (2).

El 11 de marzo del presente año, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la nueva enfermedad COVID-19 como una emergencia de salud pública de interés internacional, por su alta propagación y progresión, ya que se transmite de persona a persona por secreciones respiratorias y ocasionalmente por las heces fecales. De igual manera, advirtió que esta pandemia afectará a todos los sectores productivos y económicos mundiales (5). Desde su aparición, hasta el 25 de noviembre de 2020, se han reportado más de 180 países afectados con un total de 60.155.611 personas confirmadas, 1.416.112 fallecidos y 38.455.134 recuperados, según el Centro de recursos de coronavirus de la Universidad de Johns Hopkins (6).

La epidemia de COVID-19 se inició en Colombia el 6 de marzo 2020, en la actualidad por encima de 6.000 casos diarios son reportados y, a noviembre 25, se ha registrado un total de 1.262.494 casos confirmados de los cuales 56.084 están activos (7). Se estima que actualmente la letalidad es cerca del 4% o incluso menor, considerando que el número de casos asintomáticos o mínimamente sintomáticos es varias veces mayor que el número de casos notificados (6). Aunque se estima que la prevalencia podría ser mucho mayor, actualmente en el país se están realizando estudios para determinar la verdadera prevalencia de la condición (8).

#### 1.1.2. Agente y transmisión

Los coronavirus son virus con genoma ARN mono catenarios con sentido positivo, estructuralmente son virus esféricos o pleomórficos, cuyo diámetro varía de 80 a 220 nm de diámetro(9). La envoltura viral tiene picos en forma de corona, de 20 nm de longitud que se asemejan a la corona de sol bajo microscopía electrónica, por lo tanto, se le ha denominado coronavirus (10). Los coronavirus son miembros de la subfamilia Coronavirinae de la familia *Coronaviridae*, esta familia se subdivide en cuatro géneros: Alpha, Beta, Gamma y Delta; COVID-19 es un *betacoronavirus*, del orden *Nidovirales* (9,11). Estos no habían sido considerados altamente patogénicos en humanos hasta el brote del Síndrome Agudo Respiratorio Severo (SARS) en el 2002 en la provincia de Guangdong en China, los anteriores coronavirus que circulaban antes de este tiempo solo ocasionaban infecciones leves en personas inmunocompetentes (12). Diez años



después del SARS, otro coronavirus altamente patogénico emergió en los países del medio oriente, el Coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Este/ Oriente (MERS- CoV) (11). La secuenciación del genoma completo del SARS-CoV-2 revela que es un nuevo betacoronavirus distinto del SARS-CoV (13). La secuencia de nucleótidos de SARS-CoV-2, mostró una identidad del 79.0% y 51.8% con SARS-CoV y MERS-CoV, respectivamente, y está estrechamente relacionada con el coronavirus similar al SARS de origen murciélago (bat-SL-CoVZC45) con 87.6% - 89% de identidad (14,15). Sin embargo, las proteínas estructurales del virus, ORF8 (open reading frame 8, por sus siglas en inglés) y ORF3b (open reading frame 3b, por sus siglas en inglés) difieren significativamente de otros coronavirus similares a SARS conocidos, lo que puede conferir diferencias en patogenicidad y transmisibilidad del SARS-CoV-2 (16).

La transmisibilidad del SARS-CoV-2 no se conoce con precisión (17). Un meta-análisis reciente sugiere que el número de reproducción básica ( $R_0$ ) del SARS-CoV-2 puede variar de 1.4 a 6.49 (media, 3.23; mediana, 2.79) (18). La acumulación de más datos epidemiológicos puede modificar este valor, pero se espera que  $R_0$  esté entre 2 y 3. El SARS-CoV-2 parece compartir el modo de transmisión con el SARS-CoV y el MERS-CoV, ya que se propaga principalmente a través de la secreción respiratoria o por gotas respiratorias al toser y estornudar (19). Se han descrito otras posibles formas de transmisión vinculadas a la capacidad del virus de permanecer en el aire o en superficies, y otras más, como la diseminación fecal-oral que aún se encuentran en estudio (20). Sin embargo, el patrón de transmisión observado en COVID-19 es distintivo del de SARS-CoV; dicho patrón indica que la propagación puede no controlarse efectivamente aislando al paciente después del inicio de la enfermedad (4); por lo tanto, lograr el tratamiento adecuado para la población ante la COVID-19 se ha convertido en una prioridad.

### 1.1.3. Síntomas y factores de riesgo

La mediana del período de incubación de SARS-CoV-2 es de 5,2 días y varía entre 4 a 7 días (21,22). Los signos y síntomas más comunes de la enfermedad incluyen fiebre, tos, malestar general, fatiga, dolor de garganta, otros signos de infecciones del tracto respiratorio superior y de manera menos frecuente, síntomas gastrointestinales. En algunos casos la infección puede progresar a enfermedad grave con disnea, neumonía y falla multiorgánica (23–25). Se ha sugerido que la población con mayor riesgo puede ser personas con una función inmune deficiente, como las personas mayores y las personas con disfunción renal y hepática (21,26). Así mismo, se ha reportado una mayor morbilidad y mortalidad entre los adultos mayores ( $\geq 60$  años) y entre aquellos con afecciones coexistentes (enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica, hipertensión, diabetes, entre otras) (27).

Generalmente, los pacientes con síntomas leves se recuperan después de 1 semana, mientras que los casos graves experimentan insuficiencia respiratoria progresiva debido al daño alveolar causado por el virus, que puede conducir a la muerte (28). El espectro clínico de COVID-19 varía de neumonía asintomática a mortal (28).





#### 1.1.4. Diagnóstico

Las pruebas para el diagnóstico de SARS-CoV-2 generalmente se basan en los resultados derivados de la prueba RT-PCR en muestras respiratorias y las pruebas de detección de antígenos virales en hisopado nasofaríngeo acorde con los lineamientos para el uso de pruebas diagnósticas de laboratorio del Ministerio de Salud y Protección Social. (29,30). El cultivo viral, por el costo, tiempo y el nivel de bioseguridad requerido, tiene aplicación únicamente en el ámbito de investigación académica, mas no en diagnóstico clínico (31).

La identificación del ácido ribonucleico (ARN) de SARS-CoV-2 por RT-PCR, presenta una sensibilidad mayor al 95% y una especificidad del 100% en tracto respiratorio inferior, a partir de allí existen múltiples protocolos utilizados para la detección de SARS-CoV-2 por esta técnica (32). Es necesario aclarar que, la sensibilidad de la prueba varía según el lugar de toma de la muestra, siendo positiva en solo 56% (IC 95%: 35 al 77%) de los hisopados orofaríngeos, comparada con un 76% (IC 95%: 56 al 94%) de los hisopados nasofaríngeos, y con más de un 89% (IC 95%: 84-94%) en muestras de tracto respiratorio inferior (aspirado traqueal, lavado bronquial y lavado broncoalveolar) (33).

Solo un 15% de los pacientes con neumonía tienen ARN viral detectable en suero (34). También se ha probado el rendimiento de la detección de SARS-CoV-2 por RT-PCR en saliva, encontrando una sensibilidad entre el 69 al 94% comparado a muestras del tracto respiratorio inferior (35).

#### 1.1.5. Tratamiento

Los resultados preliminares del ensayo de tratamientos Solidarity, el mayor ensayo controlado aleatorizado del mundo sobre tratamientos contra COVID-19, coordinado por la OMS, revelaron que regímenes terapéuticos como remdesivir, hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir e interferón parecen tener poco o ningún efecto en la mortalidad a los 28 días o en la evolución hospitalaria de los pacientes de COVID-19 (36). En ausencia de vacunas disponibles y tratamientos eficaces, las únicas herramientas de salud pública disponibles para controlar la transmisión de SARS-CoV-2 de persona a persona son el aislamiento, el distanciamiento social y las medidas de contención comunitaria (29).

Una gran variedad de enfoques terapéuticos está actualmente en investigación y se realizan ensayos clínicos y otros estudios para probar tratamientos en los que se sugiere un efecto benéfico (37).

### 1.2. Intervención

#### 1.2.1. Vacuna

Según la OMS, se entiende por vacuna cualquier preparación destinada a generar inmunidad contra una enfermedad estimulando la producción de anticuerpos (38). El desarrollo de una vacuna es un proceso complejo y lento, que se diferencia del desarrollo de los medicamentos convencionales. Normalmente, el período de desarrollo



de una vacuna es de 12 a 15 años (39). Mientras que los medicamentos convencionales están orientados al tratamiento de una enfermedad cuyos síntomas han surgido, las vacunas están destinadas a ser utilizadas en personas que aún no presentan la condición clínica, con el fin de prevenirla (40). Los ensayos clínicos para demostrar la eficacia de una vacuna se centran en demostrar su capacidad para prevenir la enfermedad, con reacciones adversas mínimas a corto plazo (41). Sin embargo, a pesar de los numerosos estudios preclínicos que prueban varias vacunas candidatas en modelos animales, se estima que menos del 20% de las vacunas probadas pueden progresar los ensayos clínicos en humanos (42).

Las vacunas tienen diversos métodos usados para la preparación, pueden ser vacunas tradicionales de patógenos completos o vacunas de nueva generación (37). Las vacunas tradicionales de patógenos completos consisten en vacunas vivas atenuadas (patógenos vivos con virulencia reducida) y vacunas inactivadas (patógenos inactivados térmica o químicamente), ambas son relativamente sencillas en sus procesos de desarrollo (43). Las vacunas vivas atenuadas introducen una infección leve que se asemeja a la infección real, lo que genera una fuerte respuesta inmunitaria y la memoria inmunológica puede durar años; sin embargo, los virus vivos atenuados tienen el potencial de inducir la enfermedad clínica en personas con inmunodeficiencia o revertir a una cepa virulenta (37). Las vacunas inactivadas son relativamente más seguras ya que los patógenos vivos no están involucrados, pero pueden generar menor inmunogenicidad y a menudo requieren múltiples dosis para establecer memoria inmune (44). Las vacunas de nueva generación, incluidas las vacunas de proteínas recombinantes y las vacunas basadas en vectores, solo incorporan un antígeno o antígenos específicos del patógeno, en lugar del patógeno completo, dando un mejor perfil de seguridad (45).

Desde el primer brote en 2002 de SARS-CoV, se ha realizado un trabajo sustancial para encontrar vacunas protectoras contra los coronavirus emergentes, con varias predicciones tempranas de que surgiría otro agente viral nuevo (46,47); dicho esfuerzo ha incluido la evaluación de diversas plataformas y, aunque la mayoría pudo inducir algún nivel de anticuerpos y respuestas de células T, no se informó de inmunidad esterilizante en varios estudios preclínicos y clínicos (48).

El significativo impacto global de la pandemia COVID-19, ha promovido el desarrollo de vacunas a una velocidad sin precedentes(48,49), y una característica importante en el panorama de la investigación y el desarrollo de vacunas para el SARS-COV-2 está representado por la variada gama de plataformas tecnológicas evaluadas (42). Muchas de estas plataformas son actualmente la base de vacunas ya autorizadas, por tanto, la experiencia y evidencia en relación a las plataformas de vacunas previas para otros tipos de infección viral podrían representar oportunidades para aumentar las velocidades de desarrollo y fabricación (42).

### 1.2.2. Registro INVIMA para vacunas en Colombia.

Hasta la fecha solo un protocolo de investigación clínica con vacunas para infección por SARS-Cov-2 ha sido aprobado por INVIMA (50). Ensayo clínico titulado: “Estudio



aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de fase 3, para evaluar la eficacia y la seguridad de Ad26.COVS.2 para la prevención de COVID-19 mediada por SARS-CoV-2 en adultos a partir de 18 años de edad” NCT04505722 (50).

### 1.2.3. Información general de las plataformas para desarrollo de vacunas

Se encuentran disponibles y se han evaluado varias plataformas para el desarrollo de vacunas, como: las basadas en virus inactivados o vivos atenuados, vacunas de partículas similares a virus, basadas en ADN y ARN, nanopartículas, vacunas con vectores de virus (replicante y no replicante), vacunas de subunidades de proteínas, vacunas genéticas y vacunas basadas en inmunidad entrenada, que se encuentran en evaluación para el SARS-CoV-2, y cada una tiene beneficios, obstáculos y antecedentes de seguridad para otras condiciones (48,49,51). Las características principales de las plataformas más frecuentes en el desarrollo de vacunas son descritas en la **Tabla 1**.

**Tabla 1. Características principales de las plataformas más presentes**

Plataforma	Características principales
<b>Vacuna viva atenuada (LAV)</b>	Tiene la capacidad intrínseca de estimular el sistema inmunológico mediante la inducción de receptores tipo toll (TLR), puede derivarse de cepas de virus "adaptadas al frío", reordenamientos y genética inversa; sin embargo existe una probabilidad de sustitución de nucleótidos durante la replicación viral, lo que da como resultado la creación de recombinantes después de la vacunación (51).
<b>Vacuna de virus inactivado</b>	Tiene la tecnología y la infraestructura preexistentes necesarias para su desarrollo, ya ha sido probado para SARS-CoV y otras enfermedades, se puede usar junto con adyuvantes para aumentar su inmunogenicidad. No obstante, requiere de inyecciones de refuerzo para mantener la inmunidad. Además, se deben manipular grandes cantidades de virus y se debe mantener la integridad de las partículas inmunogénicas (51).
<b>Vacuna de subunidades de proteínas</b>	No tiene ningún componente vivo de la partícula viral; sin embargo, se puede ver limitada la inducción de una respuesta inmune, la memoria para futuras respuestas es dudosa (51).
<b>Vacuna basada en vectores virales</b>	Muestra un suministro de genes altamente específico en la célula huésped con una alta respuesta inmune, evita la manipulación de cualquier partícula infecciosa y se ha utilizado ampliamente para MERS-CoV, con resultados positivos de los ensayos; aunque el huésped puede poseer inmunidad contra el vector debido a la exposición, lo cual podría comprometer la eficacia, puede provocar integración del genoma viral en el genoma del huésped (51).
<b>Vacuna basada en ADN</b>	El ADN sintético es estable a la temperatura, se puede desarrollar a un ritmo acelerado, no requiere la manipulación de la partícula viral infecciosa, aunque provoca inmunidad citotóxica y humoral, la inserción de ADN extraño en el genoma del huésped podría causar anomalías en la célula(51).



<b>Vacuna basada en ARN</b>	La traducción del ARNm se produce en el citosol de la célula huésped lo que podría evitar el riesgo de cualquier tipo de integración en el genoma del huésped, sin embargo, se han informado problemas de reactogenicidad para varias vacunas basadas en ARN. Puede presentar inestabilidad (51).
<b>Vacuna Basada en inmunidad entrenada</b>	Puede estimular la inmunidad innata contra una amplia gama de agentes infecciosos, la eficacia y los mecanismos aún están en estudio; Actualmente disponible en todo el mundo, pero cada país tiene su versión. No es la vacuna inductora de inmunidad adaptativa específica tradicional (37).
<b>Vacuna de partículas similares a virus (VLP)</b>	Las partículas similares a virus (VLP) son estructuras multiproteicas que imitan la organización y conformación de virus nativos auténticos, pero carecen del genoma viral, lo que potencialmente produce candidatos a vacunas más seguros y económicos (52).

### 1.3. Justificación de esta revisión rápida

A pesar de que la investigación clínica de tratamientos para COVID19 ha sido intensiva, aún no se ha desarrollado y evaluado un fármaco antiviral eficaz en todos los grupos de pacientes. Por lo tanto, la necesidad de una vacuna con una alta eficacia y seguridad para toda la población contra el virus SARS-CoV-2 es urgente, una vacuna segura y eficaz podría ayudar de dos formas distintas: protección directa, donde los grupos de alto riesgo se vacunan para prevenir enfermedades, y protección indirecta, donde quienes están en contacto con individuos de alto riesgo son vacunados para reducir la transmisión (53).

Actualmente, hay más de 100 candidatos como vacunas de COVID-19 en desarrollo y ese número sigue aumentando. Al 25 de noviembre de 2020, aproximadamente 40 potenciales vacunas estaban siendo sometidas a diferentes fases de evaluación clínica (37,54). Sin embargo, la obtención de estas vacunas enfrenta una variedad de desafíos relacionados con su desarrollo, fabricación, almacenamiento y distribución, hasta la vacunación masiva (37,54).

El desarrollo de una vacuna segura, en un corto período de tiempo sigue representando serias dificultades y desafíos extraordinarios (55). Entre varios factores, la seguridad de la vacuna podría estar condicionada por variaciones intrínsecas resultantes de los métodos o modelos usados para su preparación (plataforma)(55).

Por tanto, este informe presenta el conjunto de la evidencia global disponible con relación a la seguridad de las vacunas según las diferentes plataformas de preparación, con el fin de proporcionar información y antecedentes para la toma de decisiones en relación con las vacunas potencialmente eficaces y que puedan estar disponibles para COVID-19 en Colombia.



## 2. Alcance y objetivos

### 2.1. Objetivo General

Sintetizar la mejor evidencia disponible para establecer la seguridad de las diferentes plataformas de preparación de vacunas, a fin de orientar la toma de decisiones en el marco de la pandemia por coronavirus en Colombia.

## 3. Pregunta de la revisión

**Tabla 2. Pregunta de evaluación en estructura PICOT**

<b>P</b>	Individuos pertenecientes a poblaciones a candidatas a vacunas virales.
<b>I</b>	Plataformas de vacunas: <ul style="list-style-type: none"><li>- Virus inactivados o vivos atenuados (LAV)</li><li>- Partículas similares a virus (VLP)</li><li>- Basadas en ADN</li><li>- Basadas en ARN</li><li>- De nanopartículas,</li><li>- Con vectores de virus (replicante y no replicante),</li><li>- De subunidades de proteínas</li><li>- Genética</li><li>- Basadas en inmunidad entrenada</li></ul>
<b>C</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Entre ellas</li><li>- Placebo</li></ul>
<b>O</b>	Seguridad <ul style="list-style-type: none"><li>- Eventos adversos</li><li>- Frecuencia de eventos adversos</li></ul>

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

*En individuos pertenecientes a las poblaciones en las cuales se quiere prevenir enfermedades virales, ¿Cuál es la seguridad de los métodos o modelos usados para la preparación de vacunas (plataforma)?*

## 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:

##### 4.1.1.1. Criterios de inclusión

#### Población



Individuos pertenecientes a poblaciones candidatas a vacunas virales.

#### Tecnología de interés

Plataformas de vacunas: (de virus inactivados o vivos atenuados (LAV), de partículas similares a virus (VLP), en ADN, ARN, de nanopartículas, con vectores de virus (replicante y no replicante), de subunidades de proteínas, vacunas genéticas, vacunas basadas en inmunidad entrenada)

#### Comparadores

Comparación entre las diferentes plataformas o modelos usados para preparación de vacunas o placebo.

#### Desenlaces

Frecuencia de eventos adversos leves, moderados y serios

#### Tiempo

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

#### Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles en texto completo.
- Idioma de publicación: únicamente publicaciones en inglés o español
- Estado de publicación: estudios prepublicados o publicados.
- Fecha de publicación: En el caso de encontrar una revisión sistemática, esta no debía superar los 5 años posterior a la publicación.
- Diseño: Se contempló inicialmente la búsqueda y selección de Revisiones Sistemáticas de la Literatura; únicamente en caso de no encontrar revisiones sistemáticas, se contemplaba la selección de evidencia de forma secuencial (condicional a la disponibilidad de información) a ensayos clínicos aleatorios, estudios de cohortes (incluidos estudios fase IV, corresponden a los estudios postmarketing), casos-contróles y aquellos estudios observacionales denominados “evidencia del mundo real”.

##### **4.1.1.2. Criterios de exclusión**

- Se excluyeron estudios que no reporten datos cuantitativos para al menos una comparación y desenlace de interés.
- Estudios en modelos in vitro o animales

##### **4.2. Estrategias de búsqueda**

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración



Cochrane (56) y a lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (57).

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE, de ser posible incluyendo los repositorios In-Process & Other Non-Indexed Citations y Daily Update (plataforma Ovid).
- EMBASE (plataforma Ovid)
- 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 search portal
- ClinicalTrials.gov
- WHO - plataforma de la Iniciativa Global de Seguridad de las Vacunas (GVSI)

En adición se buscó información sobre vigilancia postcomercialización para documentar la proporción de eventos adversos asociados al uso de las tecnologías de interés (vacunas). Para esto, se consultará la página web del INVIMA y, de forma opcional, otras fuentes como UMC (Uppsala Monitoring Centre), EMA (European Medicines Agency), ANVISA (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - Brasil), MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - Reino Unido), FDA (Food and Drug Administration - Estados Unidos) y Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

Para la realización de las búsquedas, inicialmente se identificaron los términos clave en lenguaje natural a partir de las preguntas en formato PICO. Posteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda genérica, compuesta por vocabulario controlado explotado como términos (MeSH (Medical Subject Headings), DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y Emtree (Embase Subject Headings) y por lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La estrategia se complementó con identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos según la fuente de información. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información.

#### 4.2.1. Métodos de búsqueda complementarios

De manera complementaria se realizaron búsquedas en Google Scholar, utilizando la estrategia de búsqueda genérica, enfocada en identificar literatura gris. Adicionalmente se llevará 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. La gestión de las referencias bibliográficas identificadas en las





búsquedas electrónicas se realizó en Rayyan®, en donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

#### **4.4. Tamización de referencias y selección de estudios**

Inicialmente se realizó una calibración de la tamización entre los dos revisores (JV, DD) mediante una evaluación independiente del título de la publicación y el resumen si estaba disponible, del 20% de los artículos aplicando los criterios de inclusión y exclusión para cada resultado evaluado, en los casos de conflicto se resolvió mediante consenso entre los revisores.

Posteriormente, todas las referencias fueron tamizadas por un revisor (JV) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. Un segundo revisor (DD) de manera independiente examinó y verificó las referencias excluidas por el primer revisor con el fin de evitar pérdida de información relevante. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión, nuevamente los casos de conflicto se resolvieron mediante consenso entre los revisores.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (JV) verificó que el estudio cumpliera con los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. Cuando se identificaron múltiples publicaciones de un mismo estudio, se tomó en cuenta el reporte con fecha de publicación más reciente. Un segundo revisor (DD) examinó y validó todas las referencias excluidas por texto completo por parte del primer revisor.

#### **4.5. Evaluación de calidad de la evidencia**

Una vez finalizada la selección, la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas seleccionadas se realizó como se encuentra descrito en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones (Capítulo V) a través de la herramienta ROBIS (58); además se utilizó la lista de verificación metodológica de revisiones sistemáticas con metaanálisis de comparaciones indirectas o metaanálisis en red (IQWiG)(59); la evaluación y aplicación de la herramienta se realizó de manera independiente y por duplicado para los documentos seleccionados.

Para la evaluación del cuerpo de la evidencia se usó la metodología GRADE en las revisiones que reportaron efectos relativos (60–62) **(ver Anexo 5)**.

#### **4.6. Extracción de datos**





La extracción de los datos se realizó de manera independiente por un único revisor para cada desenlace (JV); y posteriormente fue verificado por un segundo revisor (DD), las discrepancias fueron resueltas mediante discusión y consenso.

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas, en consideración de la heterogeneidad de la evidencia, mediante un formato estandarizado; las tablas de resumen de evidencia incluyeron: autor, año de publicación, condición de salud / infección por virus a prevenir, diseño del estudio, tipo de estudios incluidos, tipo de vacuna, plataforma utilizada, fabricante, vía de administración, características de participantes, número de participantes, tipo de análisis estadístico, eventos adversos, tipo de evento adverso, frecuencia del evento, medida de riesgo, conclusiones y limitaciones de los autores.

## 5. Resultados

### 5.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados

Para la búsqueda enfocada a resultados de seguridad se encontraron ciento veintinueve (129) estudios potencialmente relevantes para esta revisión de bases de datos electrónicas y cincuenta (57) mediante métodos complementarios. Treinta tres (33) fueron excluidos después de eliminar duplicados; tras la tamización por título y abstract fueron incluidos un total de (9) nuevos artículos. De estos, posterior a la revisión de texto completo (5) cinco fueron excluidos por no cumplir con los criterios de inclusión propuestos. Finalmente, fueron encontradas un total de cuatro (4) revisiones sistemáticas (60–63) para el análisis y síntesis de información. No fueron identificados documentos en las principales agencias reguladoras sanitarias de referencia o que fueran emitidos por instituciones de su competencia con relación a eventos adversos asociados a vacunas con relación a las plataformas usadas para su fabricación. En el **Anexos**

**Anexo 1** se presenta la bitácora de búsqueda; En el **Anexo 2**, se muestra el detalle en el diagrama PRISMA el proceso de tamización de referencias y selección de estudios finales. En el **Anexo 3** se muestra el listado de estudios incluidos y excluidos con las razones para su exclusión.

### 5.2. Calidad de la evidencia

Los resultados sobre dominios individuales y juicios generales para la herramienta ROBIS de las revisiones sistemáticas incluidas se presentan en el **Anexo 4**. En todos los dominios (criterios de elegibilidad del estudio, identificación y selección de estudios, recolección de datos y evaluación de estudios, síntesis y hallazgos) de las 4 revisiones sistemáticas incluidas y evaluadas la puntuación para el riesgo de sesgo fue bajo. En consecuencia, el riesgo general de sesgo según ROBIS para todas las revisiones sistemáticas incluidas fue bajo.

En adición la valoración global de la calidad metodológica medida para Tricco 2018 (60) mediante IQWiG mostró una buena Calidad Metodológica. La calificación GRADE de evidencia fue baja o muy baja para los resultados descritos (Anexo 5).



### 5.1. Síntesis de la evidencia

A continuación, se presentan los resultados de los estudios seleccionados para la tecnología de interés (**ver tabla 3 y 4**).



**Tabla 3. Características de estudios incluidos.**

Estudio	Tricco 2018 (60)	Croce 2017 (63)			Wang 2015 (61)	Ciapponi A, 2019 (62)
Condición de salud / infección por virus a prevenir	Vacunación contra el virus de la Varicela Zoster	Seguridad de vacunas vivas en pacientes inmunosuprimidos			Vacunas para la encefalitis equina japonesa	Vacunas contra el poliovirus para prevenir la poliomielitis
Diseño del estudio	Revisión sistemática y metaanálisis en red	Revisión sistemática			Revisión sistemática y metaanálisis	Revisión sistemática y metaanálisis
Tipo de estudios incluidos	23 ensayos clínicos Aleatorios, 4 cohortes	8g ensayos clínicos, 32 cohortes, 2 casos y controles, 3 corte transversal, 14 reportes de caso y 3 series de caso			14 ensayos publicados y un ensayo no publicado	21 estudios: 16 Ensayos clínicos aleatorizados, 1 serie temporal interrumpida y 4 estudios a nivel nacional
Tipo de vacuna	Virus vivo atenuado y unidad recombinante con coadyuvante	Diferentes virus atenuados			Virus vivos atenuados vs virus inactivados	Virus vivos atenuados vs. virus inactivados
Plataforma	Virus vivo atenuado vs. recombinante	Virus vivo atenuado			Virus vivos atenuados vs virus inactivados	Virus vivos oral atenuados (OVP) vs virus inactivados (IPV)
Fabricante	Múltiples	Múltiples			Múltiples	Múltiples
Fuente de financiación del estudio	Canadian Institutes of Health Research Drug Safety and Effectiveness Network	Ninguno			Important National Science & Technology Specific Projects	Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria Argentina Pan American Health Organization(PAHO)
Vía de administración	Intramuscular	Múltiples			Intramuscular	Oral
Características Participantes	Adultos mayores de 50 años	Pacientes con enfermedad inflamatoria mediada inmunemente	Pacientes con trasplante de órgano sólido	Pacientes con trasplante de medula ósea	Niños entre 8 meses y 2 años	Niños sanos entre 96 y 975 días
No. de participantes (n)	27 estudios con un total de 2.044.504 pacientes	20556	339	187	6642	Total: 34.337 Ensayos clínicos aleatorizados: 6047; serie temporal interrumpida y 4 estudios a nivel nacional: 28.330
Tipo de análisis estadístico (pruebas estadísticas)	metaanálisis bayesiano y cadenas de Montecarlo	No se realizó. Únicamente síntesis narrativa			Análisis post hoc; los datos de resultado de los ensayos se analizaron mediante un modelo de efectos aleatorios	Metaanálisis utilizando el modelo de efectos aleatorios de Der Simonian y Laird.



Tabla 4. Resultados de estudios incluidos.

Autor Año/País	Condición de salud / infección por virus a prevenir	Plataforma	Evento adverso	Tipo de evento adverso (leve/ moderado/ severo)	Frecuencia de evento adverso	Medida de riesgo (IC 95%)	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores
Tricco 2018 / Canadá (60)	Vacunación contra el virus de la Varicela Zoster	Virus vivo atenuado vs recombinante	Reacción en el sitio de inyección	Leve o moderado	Recombinante (4064/14798);  Virus vivo (9081/31478)	RR indirecto: 1,79 (1,05 a 2,34)	La vacuna recombinante tiene posiblemente un mayor riesgo de reacción en el sitio de inyección que la vacuna con virus atenuado	"Las limitaciones se relacionan con los estudios incluidos, ya que podrían haberse visto afectados por varios tipos de sesgo, como el informe inadecuado de generación de secuencias, ocultación de la asignación y comparabilidad de cohortes. Además, varios de los análisis planificados no se realizaron debido a datos insuficientes, como el análisis de subgrupos sobre la edad de los participantes, la meta regresión en red para la duración del seguimiento o análisis restringidos a pacientes inmunodeprimidos en todos los resultados"
			Reacción sistémica	Leve o moderado	Recombinante (3251/14798);  Virus vivo (4837/30859)	RR indirecto: 1,87 (0,88 a 2,96)		
			Reacción sistémica seria	Severo	Recombinante (1842/14 648);  Virus vivo (590/37 307)	RR indirecto: 0,90 (0,61 a 1,28)		
			Retiro debido a eventos adversos	Moderado	Recombinante (2/150); Virus vivo (45/17 760)	RR indirecto: 2,82 (0,10 a 96.63)		
			Muerte	Severo	Recombinante (593/14 648);  Virus vivo (837/36 715)	RR indirecto: 0,94 (0,55 a 1,60)		



Autor/Año/ País	Condición de salud / infección por virus a prevenir	Plataforma	Evento adverso (por grupo de pacientes)		Tipo de evento adverso (leve/ moderado/ severo)	Frecuencia de evento adverso	Medida de riesgo (IC 95%)	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores
Croce 2017/ Suiza (63)	Seguridad de vacunas vivas en pacientes inmunosuprimid os	Virus vivo atenuado	Pacientes con enfermedad inflamatoria mediada inmunemente	Reacción local o sistémica leve	Leve o moderado	207 / 20556 (1,0%)	NR	En general la información en vacunas con virus vivos en pacientes inmunosuprimidos no es suficiente para cambiar las recomendaciones actuales que sugieren no usar estas vacunas en estos pacientes	"El riesgo de sesgo fue alto en la mayoría de los estudios, ya que 39 de ellos eran observacionales y 17 eran series de casos / informes de casos. Sólo ocho estudios fueron ensayos aleatorios. El número de pacientes con TMO incluidos en esta revisión fue bajo"
				Proliferación sin restricción del virus inyectado	Leve o moderado	12/20556 (0,06%)	NR		
			Pacientes con trasplante de órgano solido	Reacción local o sistémica leve	Leve o moderado	61/339 (18,0%)	NR		
				Proliferación sin restricción del virus inyectado	Leve o moderado	16/339 (4,7%)	NR		
			Pacientes con trasplante de medula ósea	Reacción local o sistémica leve	Leve o moderado	12/187 (6,4%)	NR		
				Proliferación sin restricción del virus inyectado	Leve o moderado	4/187 (2,14%)	NR		



Autor/Año/ País	Condición de salud / infección por virus a prevenir	Plataforma	Evento adverso	Tipo de evento adverso (leve/ moderado/ severo)	Frecuencia de evento adverso	Medida de riesgo (IC 95%)	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores
Wang 2015/ China	Vacunas para la encefalitis equina japonesa	Virus vivos atenuados vs virus inactivados	Eventos adversos. Virus Vivo vs. Virus inactivado PHK	No descrito	Viva atenuada:39/ 394 Inactiva: 55/413	RR: 1,23 (0,71 a 2,12)	Aunque la seguridad de ambas vacunas fue aceptable. Existen posibles problemas de seguridad con las vacunas vivas atenuadas debido al riesgo de mutación genética viral. Por lo tanto, evitar las temporadas epidémicas es una premisa importante cuando se utilizan vacunas vivas atenuadas.	"Una limitación de este estudio es que, cuando se comparó las vacunas mediante el método de comparación múltiple post hoc y obtuvimos el valor de RR combinado, los estudios debían incluir ambas vacunas específicas para la comparación. Debido a la pequeña cantidad de estudios utilizados para la comparación múltiple post hoc, los resultados del sesgo de publicación pueden tener poca importancia práctica"
			Eventos adversos. Virus Vivo vs. Virus inactivado Vero	No descrito	Viva atenuada: 62/1,011 Inactiva:123/ 1,288	RR: 0,74 (0,49 a 1,12)		
			IPV-OPV vs. IPV (Eventos adversos serios clasificados por MedDRA)	Severo	IPV: 94:1000 IPV-OPV: 87:1000	RR: 0.92 (0.60 a 1.43)		



Autor/Año/ País	Condición de salud / infección por virus a prevenir	Plataforma	Evento adverso	Tipo de evento adverso (leve/moderado/ severo)	Frecuencia de evento adverso	Medida de riesgo (IC 95%)	Conclusiones de los autores	Limitaciones descritas por los autores
Ciapponi A 2019 /Argentina	Vacunas contra el poliovirus para prevenir la poliomielitis	Virus vivos oral atenuados (OVP) vs virus inactivados (IPV)	IPV-OPV vs OPV (Eventos adversos serios clasificados por MedDRA)	Severo	OPV: 48:1000 IPV-OPV: 24:1000	RR: 0.88 (0.46 a 1.70)	La IPV-OPV en comparación con la OPV puede reducir la parálisis asociada a la vacuna de polio sin afectar la cobertura de vacunación, la seguridad o la respuesta humoral. En comparación con los esquemas de IPV solo, IPV-OPV puede tener poca o ninguna diferencia en los eventos adversos serios,	"La mayoría de los estudios tenían un riesgo de sesgo poco claro con respecto a la secuencia aleatoria ocultación de generación y asignación, baja precisión y una heterogeneidad considerable"
			IPV-OPV vs IPV (Eventos adversos serios clasificados por MedDRA)	Severo	IPV: 94:1000 IPV-OPV: 87:1000	RR: 0.92 (0.60 a 1.43)		



## 6. Discusión

La vacunación sigue siendo una de las principales estrategias de defensa contra los patógenos infecciosos (64). Las vacunas tradicionales que emplean antígenos de células enteras, para generar una respuesta inmune, han tenido un éxito irrefutable en el control o la erradicación localizada de enfermedades como poliomielitis, sarampión, paperas, rubéola, influenza, entre otras (64). No obstante, a pesar de la eficacia, las vacunas vivas atenuadas e inactivadas tienen varios inconvenientes importantes como la necesidad de producción de grandes volúmenes de patógenos en forma de virus y bacterias; este largo proceso de cultivo contribuye a un retraso considerable entre la producción de antígeno y la administración de la vacuna (65). Además, requiere instalaciones de contención especializadas y presenta un riesgo considerable para los operadores y el medio ambiente debido a la naturaleza infecciosa del material (66).

Por otra parte, la inactivación de microorganismos puede comprometer la conformación nativa de los epítomos antigénicos dando como resultado una inmunogenicidad reducida(67). Los patógenos que muestran altos niveles de antigenicidad debido a altas tasas de mutación (por ejemplo, virus con genoma de ARN como la influenza o SARS-COV-2) presentan un desafío para el desarrollo de vacunas; en consecuencia, los virus emergentes en las últimas décadas así como la pandemia COVID-19 han acelerado el desarrollo de diferentes plataformas de vacunas (37).

Sin embargo, aunque hay múltiples ensayos clínicos y revisiones sistemáticas que han determinado la seguridad de las diferentes vacunas provistas para las diferentes infecciones por virus a prevenir, muy pocas se han orientado a evaluar la seguridad de la vacuna en función del tipo de plataforma utilizada. Tres de las cuatro revisiones sistemáticas incluidas en esta revisión (61–63), todas con riesgo general de sesgo bajo, realizaron la comparación únicamente entre plataformas de virus vivos atenuados en comparación con virus inactivados, los resultados de seguridad de todos los estudios en relación con los eventos adversos leves, moderados y severos no mostraron diferencias entre las plataformas evaluadas. Únicamente, en la revisión sistemática de Tricco 2018 se reportó la comparación indirecta entre vacuna atenuada y vacuna recombinante (60); en la mayoría de desenlaces de seguridad evaluados no se presentaron diferencias; aunque la vacuna recombinante tiene posiblemente un mayor riesgo de reacción en el sitio de inyección que la vacuna con virus atenuado RR: 1.79 (IC 95%: 1.05 - 2.34) con una certeza baja según el perfil de evidencia GRADE.

La evidencia disponible hasta el momento parece no ser suficiente para determinar la seguridad de las vacunas en función de la plataforma usada para su fabricación, la alta variabilidad entre poblaciones evaluadas, condiciones de salud a prevenir, infección por virus a prevenir, vías de administración y métodos de los estudios primarios, no permite atribuir los resultados de seguridad únicamente a los métodos o modelos usados para la preparación; por otra parte, aunque todas los estudios incluidos para esta revisión presentaban bajo de riesgo de sesgo todas sugirieron como limitación que la mayoría de los estudios primarios incluidos dentro de esta, presentaron riesgo de sesgo; los resultados de las revisiones disponibles hasta la fecha podrían sugerir que existe





consistencia en relación a la no diferencia entre riesgos para las plataformas que si han sido comparadas.

## 7. Conclusión

Después de esta revisión rápida de la literatura, se concluye que la evidencia global respecto a la seguridad de las plataformas de las vacunas es escasa si se considera la diferentes alternativas y métodos para preparación de vacunas. Los resultados de seguridad de los estudios en relación con los eventos adversos leves, moderados y severos no mostraron diferencias entre plataformas de virus vivos atenuados en comparación con virus inactivados.

Con base a los hallazgos de esta revisión y teniendo en cuenta la variedad de plataformas para desarrollo de vacunas, se recomiendan que los actuales y próximos estudios primarios en vacunas evalúen la seguridad de las vacunas basados en estos métodos y modelos de fabricación; que permitan la comparación de eventos adversos entre ellas y/o placebo en población general y en poblaciones específicas.

## Referencias

1. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades: The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. American Journal of Clinical Pathology. 2020.
2. Sheng WH. Coronavirus disease 2019 (covid-19). J Intern Med Taiwan. 2020;
3. Glass CA, Cash JC, Mullen J. Coronavirus Disease (COVID-19). In: Family Practice Guidelines. 2020.
4. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. Journal of Medical Virology. 2020.
5. Centro de Prensa - OMS. OVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19> (2020).
6. Johns Hopkins University. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2020.
7. Instituto nacional de salud. Coronavirus en Colombia -Reporte 24-11-2020 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
8. Instituto nacional de salud. Estudio Nacional de Seroprevalencia [Internet]. ins.gov.co. 2020 [cited 2020 Nov 29]. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Estudio-Nacional-de-Seroprevalencia.aspx>
9. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, una emergencia de salud pública mundial. Rev Clínica Española. 2020;
10. 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;



11. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;
12. Stadler K, Masignani V, Eickmann M, Becker S, Abrignani S, Klenk H-D, et al. SARS--beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol*. 2003 Dec;1(3):209–18.
13. Chan JFW, Yuan S, Kok KH, To KKW, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;
14. Chan JFW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;
15. Kan B, Wang M, Jing H, Xu H, Jiang X, Yan M, et al. Molecular Evolution Analysis and Geographic Investigation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Like Virus in Palm Civets at an Animal Market and on Farms. *J Virol*. 2005;
16. Lau SKP, Woo PCY, Li KSM, Huang Y, Tsoi HW, Wong BHL, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;
17. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Medicine and International Health*. 2020.
18. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med*. 2020;
19. Ong SWX, Tan YK, Chia PY, Lee TH, Ng OT, Wong MSY, et al. Air, Surface Environmental, and Personal Protective Equipment Contamination by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) from a Symptomatic Patient. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020.
20. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;
21. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;
22. Wang Y, Wang Y, Chen Y, Qin Q. Unique epidemiological and clinical features of the emerging 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19) implicate special control measures. *Journal of Medical Virology*. 2020.
23. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;
24. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;
25. Mokhtari T, Hassani F, Ghaffari N, Ebrahimi B, Yarahmadi A, Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: A narrative review on potential mechanisms. *Journal of Molecular Histology*. 2020.



26. Adhikari SP, Meng S, Wu YJ, Mao YP, Ye RX, Wang QZ, et al. Epidemiology, causes, clinical manifestation and diagnosis, prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) during the early outbreak period: A scoping review. *Infectious Diseases of Poverty*. 2020.
27. 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;
28. Taisheng Li, Wei Cao, Onli, Hongwei Fan, Juhong Shi. Beijing Union Medical College Hospital on “pneumonia of novel coronavirus infection” diagnosis and treatment proposal (V2.0). *Medical Journal of Beijing Union Medical College Hospital*. 2020.
29. Saavedra C, Acevedo S, Solorzano C, Medina D, Vergara E, Rodriguez G. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infectio*. 2020;24 (3 (S1):1–146.
30. MinSalud. LINEAMIENTOS PARA EL USO DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE LABORATORIO DURANTE LA PANDEMIA DEL SARS-COV-2 (COVID-19) EN COLOMBIA Ministerio de Salud y Protección Social Bogotá. 2020;
31. Loeffelholz MJ, Tang YW. Laboratory diagnosis of emerging human coronavirus infections—the state of the art. *Emerging Microbes and Infections*. 2020.
32. Corman VM, Landt O, Kaiser M, Molenkamp R, Meijer A, Chu DKW, et al. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. *Eurosurveillance*. 2020;
33. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Lee MJ, Loeb M, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of Coronavirus Disease 2019. *Clin Infect Dis*. 2020;
34. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Wu G, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020.
35. Nacher M, Mergeay-Fabre M, Blanchet D, Benois O, Pozl T, Sainte-Rose V, et al. Prospective comparison of saliva and nasopharyngeal swab sampling for mass screening 2 for COVID-19 3. *medRxiv*. 2020;
36. Organization WH. Solidarity Therapeutics Trial produces conclusive evidence on the effectiveness of repurposed drugs for COVID-19 in record time [Internet]. 2020. 2020. Available from: <https://www.who.int/news/item/15-10-2020-solidarity-therapeutics-trial-produces-conclusive-evidence-on-the-effectiveness-of-repurposed-drugs-for-covid-19-in-record-time#:~:text=In just six months%2C the,the treatment of COVID-19>.
37. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. *AAPS PharmSciTech*. 2020.
38. Arrazola MP, de Juanes JR, García de Codes A. Conceptos generales. Calendarios de vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015;



39. Han S. Clinical vaccine development. Clin Exp Vaccine Res. 2015;
40. Kamal AM, Mitruț P, Docea AO, Șoșoi S Șerban, Kamal CK, Mitruț R, et al. Double therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. A pharmacogenetic guide for predicting adverse events. Farmacia. 2017;
41. Black S. The costs and effectiveness of large Phase III pre-licensure vaccine clinical trials. Expert Review of Vaccines. 2015.
42. Calina D, Docea AO, Petrakis D, Egorov AM, Ishmukhametov AA, Gabibov AG, et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). International journal of molecular medicine. 2020.
43. Murphy K. Janeway's Immunobiology. Janeway's Immunobiology. 2016.
44. Offit PA. The Cutter Incident, 50 Years Later. N Engl J Med. 2005;
45. Vartak A, Suchack SJ. Recent advances in subunit vaccine carriers. Vaccines. 2016.
46. Burton DR, Walker LM. Rational Vaccine Design in the Time of COVID-19. Cell Host Microbe. 2020;
47. Gretebeck LM, Subbarao K. Animal models for SARS and MERS coronaviruses. Current Opinion in Virology. 2015.
48. Al-Kassmy J, Pedersen J, Kobinger G. Vaccine candidates against coronavirus infections. Where does COVID-19 stand? Viruses. 2020.
49. Kochhar S, Salmon DA. Planning for COVID-19 vaccines safety surveillance. Vaccine. 2020.
50. Invima. Protocolos de investigación clínica con vacunas 2014-2020 - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Dispositivos médicos y equipos biomédicos. 2020.
51. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. Virus Research. 2020.
52. Arrazola Martínez MP, De Juanes Pardo JR, De Codes Ilario AG. Vaccination - General concepts. Systematic vaccination schedules for the child and adult in Spain. Impact of vaccination programs. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;
53. Lipsitch M, Dean NE. Understanding COVID-19 vaccine efficacy. Science (80- ). 2020;
54. Gavi.org. The Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) - COVID 19 [Internet]. Vaccine. 2020 [cited 2020 Nov 26]. Available from: <https://www.gavi.org/tag/covid19>
55. Dagotto G, Yu J, Barouch DH. Approaches and Challenges in SARS-CoV-2 Vaccine Development. Cell Host and Microbe. 2020.
56. Garritty C, Stevens A, Gartlehner G, King V, Kamel C. Cochrane Rapid Reviews Methods Group to play a leading role in guiding the production of informed high-quality, timely research evidence syntheses. Systematic Reviews. 2016.
57. Díaz D, Peña E, Pinzón C. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en



- salud. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS. 2018.
58. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol*. 2016;
  59. Schmetz A, Emich H. The IQWiG Checklist for Indirect Comparison and Network Meta-Analyses. *The Evidence Forum: Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG)*. 2017;
  60. Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki A-A, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. *BMJ [Internet]*. 2018;363:k4029. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med15&NEWS=N&AN=30361202>
  61. Wang S-Y, Cheng X-H, Li J-X, Li X-Y, Zhu F-C, Liu P. Comparing the immunogenicity and safety of 3 Japanese encephalitis vaccines in Asia-Pacific area: A systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother [Internet]*. 2015;11(6):1418–25. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med12&NEWS=N&AN=25915588>
  62. Ciapponi A, Bardach A, Rey Ares L, Glujovsky D, Cafferata ML, Cesaroni S, et al. Sequential inactivated (IPV) and live oral (OPV) poliovirus vaccines for preventing poliomyelitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019.
  63. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Buhler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case re. *Vaccine [Internet]*. 2017;35(9):1216–26. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med14&NEWS=N&AN=28162821>
  64. Roush SW, Murphy T V. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA*. 2007 Nov;298(18):2155–63.
  65. Mariner JC, House JA, Mebus CA, Sollod AE, Chibeu D, Jones BA, et al. Rinderpest eradication: Appropriate technology and social innovations. *Science*. 2012.
  66. Uddowla S, Hollister J, Pacheco JM, Rodriguez LL, Rieder E. A Safe Foot-and-Mouth Disease Vaccine Platform with Two Negative Markers for Differentiating Infected from Vaccinated Animals. *J Virol*. 2012;
  67. Fan YC, Chiu HC, Chen LK, Chang GJJ, Chiou SS. Formalin Inactivation of Japanese Encephalitis Virus Vaccine Alters the Antigenicity and Immunogenicity of a Neutralization Epitope in Envelope Protein Domain III. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;



## 8. Anexos

### 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 MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations MEDLINE Daily Update
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	29/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	2010 -2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Humanos / Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literatura
Estrategia de búsqueda	((Vaccine platform or inactivated virus or Inactivated Virus Vaccine or inactivated Vaccine or vaccine, inactivated virus or Live-attenuated vaccine or Live Attenuated Vaccine or Vaccines, Attenuated or Attenuated Vaccines or Vaccines, Live, Attenuated or attenuated vaccine or live unattenuated vaccines or live virus vaccine or Non-replicating viral vectors or Replicating viral vectors or Protein Subunit Vaccine or Sub-unit Vaccine or Virus-like Particle or Virus-like Particle Vaccine or Vaccines, Virus-Like Particle or Particle Vaccines, Virus-Like or Vaccines, Virus Like Particle or Virus-Like Particle Vaccines or Virus Like Particle Vaccines or DNA Vaccine or Vaccines, DNA or Recombinant DNA Vaccines or DNA Vaccines, Recombinant or Polynucleotide Vaccines or DNA Vaccines or RNA Vaccine or attenuated vaccine or Viral vector based vaccine) and (Safety or adverse event or adverse effects or adverse events or adverse reaction or Side Effects of vaccine or Vaccine Side Effects or Vaccine Side Effect or Side Effect, Vaccine or Adverse Vaccine Reaction or Adverse Vaccine Event)).af.
Referencias identificadas	47

#### Reporte de búsqueda electrónica No. #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	EMBASE
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	29/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	2010 -2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna





Otros límites	Humanos / Tipo de estudio: Revisión sistemática de la literatura
Estrategia de búsqueda	((Vaccine or Vaccine platform or inactivated virus or Inactivated Virus Vaccine or inactivated Vaccine or vaccine, inactivated virus or Live-attenuated vaccine or Live Attenuated Vaccine or Vaccines, Attenuated or Attenuated Vaccines or Vaccines, Live, Attenuated or attenuated vaccine or live unattenuated vaccines or live virus vaccine or Non-replicating viral vectors or Replicating viral vectors or Protein Subunit Vaccine or Sub-unit Vaccine or Virus-like Particle or Virus-like Particle Vaccine or Vaccines, Virus-Like Particle or Particle Vaccines, Virus-Like or Vaccines, Virus Like Particle or Virus-Like Particle Vaccines or Virus Like Particle Vaccines or DNA Vaccine or Vaccines, DNA or Recombinant DNA Vaccines or DNA Vaccines, Recombinant or Polynucleotide Vaccines or DNA Vaccines or RNA Vaccine or attenuated vaccine or Viral vector based vaccine) and (Safety or adverse event or adverse effects or adverse events or adverse reaction or Side Effects of vaccine or Vaccine Side Effects or Vaccine Side Effect or Side Effect, Vaccine or Adverse Vaccine Reaction or Adverse Vaccine Event)).af.
Referencias identificadas	59

### Reporte de búsqueda electrónica No. #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane database
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	29/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	2010 -2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	((Vaccine or Vaccine platform or inactivated virus or Inactivated Virus Vaccine or inactivated Vaccine or vaccine, inactivated virus or Live-attenuated vaccine or Live Attenuated Vaccine or Vaccines, Attenuated or Attenuated Vaccines or Vaccines, Live, Attenuated or attenuated vaccine or live unattenuated vaccines or live virus vaccine or Non-replicating viral vectors or Replicating viral vectors or Protein Subunit Vaccine or Sub-unit Vaccine or Virus-like Particle or Virus-like Particle Vaccine or Vaccines, Virus-Like Particle or Particle Vaccines, Virus-Like or Vaccines, Virus Like Particle or Virus-Like Particle Vaccines or Virus Like Particle Vaccines or DNA Vaccine or Vaccines, DNA or Recombinant DNA Vaccines or DNA Vaccines, Recombinant or Polynucleotide Vaccines or DNA Vaccines or RNA Vaccine or attenuated vaccine or Viral vector based vaccine) and (Safety or adverse event or adverse effects or adverse events or adverse reaction or Side Effects of vaccine or Vaccine Side Effects or Vaccine Side Effect or Side Effect, Vaccine or Adverse Vaccine Reaction or Adverse Vaccine Event)).af.
Referencias identificadas	57

### Reporte de búsqueda electrónica No. #4



Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud – BVS
Fecha de búsqueda	29/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	2010 -2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Revisiones sistemáticas
Estrategia de búsqueda	(vaccine platform ) OR (inactivated virus) OR (inactivated vaccine ) OR (live attenuated vaccine) OR (non-replicating viral vectors ) OR (protein subunit vaccine) OR (virus like particle ) OR (dna vaccine ) OR (rna vaccine ) AND ((safety) OR (adverse event ) OR (adverse effects ) OR (adverse events ) OR (adverse reaction))
Referencias identificadas	0

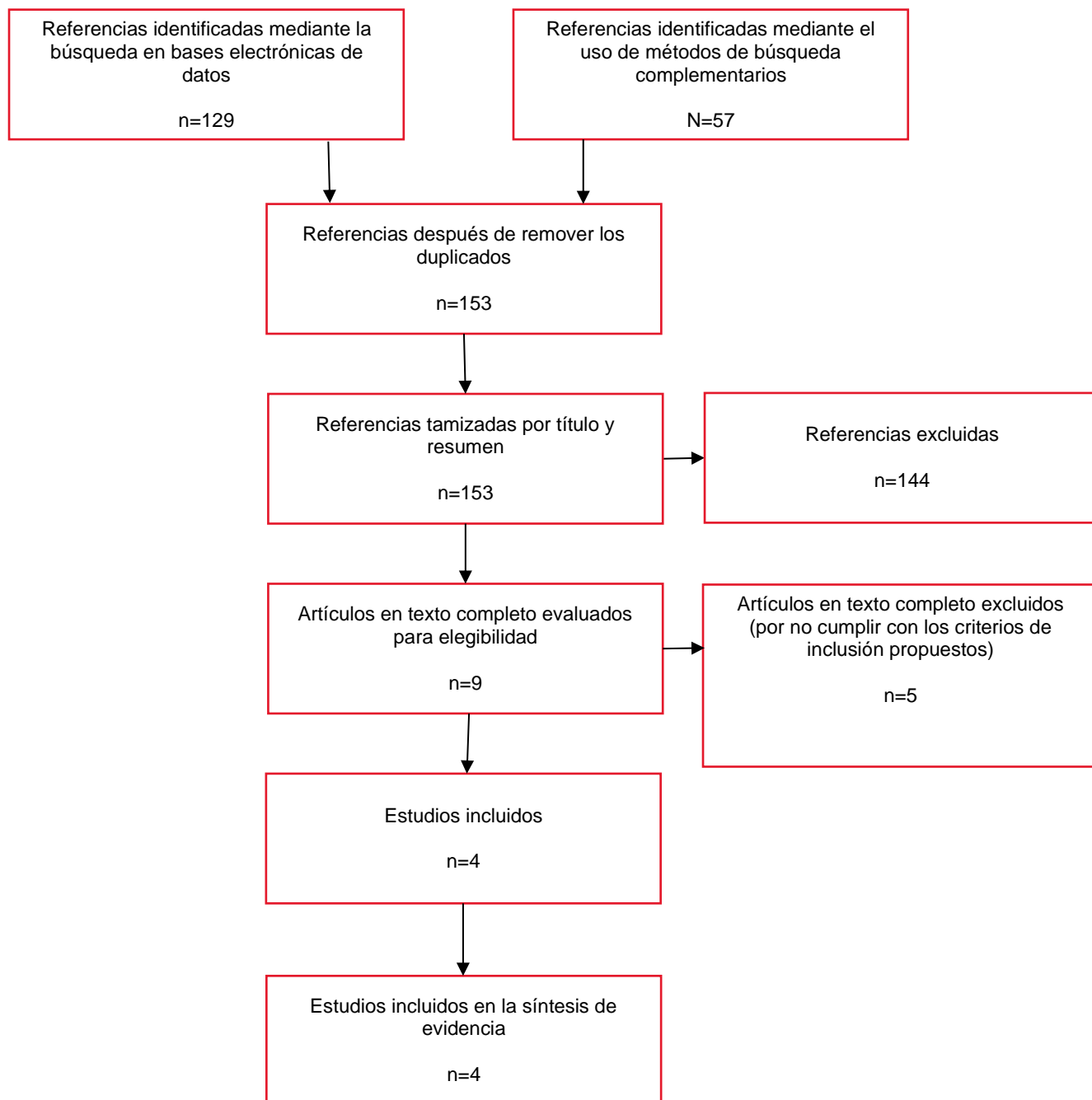
#### Otras Fuentes de tecnovigilancia

Fuente	Estrategia de búsqueda	Fecha de búsqueda	Documentos identificados
INVIMA	ALERTAS SANITARIAS/ Amalgama Dental	26/11/2020	Ningún documento con alerta sanitaria
UMC (Buscador de palabras)	Search: “vaccine platform health alert”	26/11/2020	Ningún documento con alerta sanitaria
EMA (Buscador de palabras)	Search: “vaccine platform health alert”	26/11/2020	Ningún documento con alerta sanitaria
ANVISA (Buscador de palabras)	Search: “vaccine platform health alert”	26/11/2020	Ningún documento con alerta sanitaria
MHRA (Buscador de palabras)	Search: “vaccine platform health alert”	26/11/2020	Ningún documento con alerta sanitaria
OMS (Buscador de palabras)	Search: “vaccine platform health alert”	26/11/2020	Ningún documento con alerta sanitaria
WHO -(GVSI) (Buscador de palabras)	Search: “vaccine platform health alert”	26/11/2020	Ningún documento con alerta sanitaria
FDA (Buscador de palabras)	Search: “vaccine platform health alert”	26/11/2020	Ningún documento con alerta sanitaria
CADTH (Buscador de palabras)	Search: “vaccine platform health alert”	26/11/2020	Ningún documento con alerta sanitaria





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





**Anexo 3. Listado de estudios incluidos y excluidos con las razones para su exclusión.**

<b>Artículos incluidos</b>	
Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki A-A, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. BMJ [Internet]. 2018;363:k4029.	
Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Buhler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case re. Vaccine [Internet]. 2017;35(9):1216–26.	
Wang S-Y, Cheng X-H, Li J-X, Li X-Y, Zhu F-C, Liu P. Comparing the immunogenicity and safety of 3 Japanese encephalitis vaccines in Asia-Pacific area: A systematic review and meta-analysis. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2015;11(6):1418–25.	
Ciapponi A, Bardach A, Rey Ares L, Glujovsky D, Cafferata ML, Cesaroni S, et al. Sequential inactivated (IPV) and live oral (OPV) poliovirus vaccines for preventing poliomyelitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019.	
<b>Artículos excluidos</b>	
<b>Razón para la exclusión</b>	
Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2020.	No cumple con los criterios de inclusión propuestos
Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2020; 79(1): 39-52	No cumple con los criterios de inclusión propuestos
Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016; 3;3(3)	No cumple con los criterios de inclusión propuestos
Prutsky GJ, Domecq JP, Elraiyah T, Prokop LJ, Murad MH. Assessing the evidence: Live attenuated influenza vaccine in children younger than 2 years. A systematic review. Pediatric Infectious Disease Journal. 2014; 33(4), E106-E115.	No cumple con los criterios de inclusión propuestos
Manzoli L, de Vito C, Salanti G, D'Addario M, Villari P, Ioannidis JPA. Meta-analysis of the immunogenicity and tolerability of pandemic influenza A 2009 (H1N1) vaccines. PLoS One. 2011; 6(9): e24384.	No cumple con los criterios de inclusión propuestos



## Anexo 4. Herramientas para la evaluación de riesgo de sesgos por tipo de diseño.

### 3.1 ROBIS: evaluación del riesgo de sesgos en revisiones sistemáticas

**Título de la revisión:** Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation – A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports

**Autor principal y año de publicación:** Croce 2017

**Nombre de la persona que aplicó la evaluación:** David Díaz Baez

**Fecha de la evaluación:** 30-11-2020

#### Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

##### Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?

Si

1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Si

1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

Si

1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

Si

1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

Si

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: No existen preocupaciones en relación con el dominio 1. El proceso se realizó de manera adecuada, los autores registraron los elementos para validar y reproducir la información.

##### Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):



- 2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?  
Si
- 2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?  
Si
- 2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles cómo fue posible?  
Si
- 2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?  
Si
- 2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?  
Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: No existen preocupaciones en relación con el dominio 2. Los autores hicieron una amplia búsqueda en pertinentes bases de información. La estrategia de búsqueda registrada detalladamente posible de reproducir.

### **Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios**

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

- 3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?  
Si
- 3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?  
Si
- 3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?  
Si
- 3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?  
Si
- 3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?  
Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: La recolección y extracción de datos fue apropiada. Sin embargo, carece de información sobre metodología para evaluación de riesgo de sesgo.



#### **Dominio 4: síntesis y resultados**

Describa los métodos para la síntesis:

4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?

Probablemente si

4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?

Probablemente si

4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?

Si

4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?

Si

4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?

Si

4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?

Si

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Bajo

Justificación para la preocupación: Los métodos son adecuados para una revisión sistemática.

### **Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos**

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

<b>Dominio</b>	<b>Preocupación</b>	<b>Justificación para la preocupación</b>
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Baja	No existen preocupaciones en relación con el dominio 1. El proceso de realizó de manera adecuada, los autores registraron los elementos para validar y reproducir la información.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Baja	Los autores hicieron una amplia búsqueda en pertinentes bases de información. La estrategia de búsqueda registrada detalladamente posible de reproducir.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Baja	La recolección y extracción de datos fue apropiada. Sin embargo, carece de información sobre metodología para evaluación de riesgo de sesgo.



4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Baja	Los métodos son adecuados para una revisión sistemática; con solo síntesis narrativa.
---	------	---

<b>Riesgo de sesgos en la revisión</b>
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? Si
B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Si
C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Si
Riesgo de sesgos en la revisión  Bajo
Justificación para el riesgo: La interpretación fue apropiada con la evidencia disponible.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.



**Título de la revisión:** Comparing the immunogenicity and safety of 3 Japanese encephalitis vaccines in Asia-Pacific area: A systematic review and meta-analysis

**Autor principal y año de publicación:** Wang SY 2015

**Nombre de la persona que aplicó la evaluación:** David Díaz Baez

**Fecha de la evaluación:** 30-11-2020

## Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

### Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?

Si

1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Si

1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

Si

1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

Si

1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

Si

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: No existen preocupaciones en relación con el dominio 1. El proceso de realizó de manera valida, los autores registraron los elementos para reproducir la información en relación los criterios y abordaje en la selección.

### Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

Probablemente si

2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?

Si



2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles cómo fue posible?

Probablemente si

2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

Si

2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: Los autores hicieron una amplia búsqueda en pertinentes bases de información, aunque no se contempló Embase como base de datos. La estrategia de búsqueda no se registra en su totalidad solo los términos claves apropiados para la búsqueda.

### **Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios**

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?

Si

3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?

Si

3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?

Probablemente si

3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?

Si

3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: La recolección, extracción y evaluación de calidad de los datos fue apropiada. Se realizaron procesos por duplicado y se resolvieron discrepancias por consenso.





#### **Dominio 4: síntesis y resultados**

Describa los métodos para la síntesis:

4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?

Probablemente si

4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?

Probablemente si

4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?

Si

4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?

Si

4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?

Si

4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?

Si

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Bajo

Justificación para la preocupación: Los métodos son adecuados para la síntesis cuantitativa y agrupación de los datos.

### **Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos**

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

<b>Dominio</b>	<b>Preocupación</b>	<b>Justificación para la preocupación</b>
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Baja	El proceso de realizó de manera valida, los autores registraron los elementos para reproducir la información en relación los criterios y abordaje en la selección.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Baja	Los autores hicieron una amplia búsqueda en pertinentes bases de información, aunque no se contempló Embase como base de datos. La estrategia de búsqueda no se registra en su totalidad solo los términos claves apropiados para la búsqueda.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar	Baja	La recolección, extracción y evaluación de calidad de los datos fue apropiada. Se realizaron procesos por duplicado y se resolvieron discrepancias por consenso.



los datos y evaluar los estudios		
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Baja	Los métodos son adecuados para la síntesis cuantitativa y agrupación de los datos.

<b>Riesgo de sesgos en la revisión</b>
Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:
A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4? Si
B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión? Si
C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística? Si
Riesgo de sesgos en la revisión  Bajo  Justificación para el riesgo: La interpretación de la información se considera adecuada la evidencia disponible.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.



**Título de la revisión:** Sequential inactivated (IPV) and live oral (OPV) poliovirus vaccines for preventing poliomyelitis (Protocol)

**Autor principal y año de publicación:** Ciapponi 2014

**Nombre de la persona que aplicó la evaluación:** David Díaz Baez

**Fecha de la evaluación:** 30-11-2020

## Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

### Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?

Si

1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?

Si

1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?

Si

1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?

Si

1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?

Si

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: No existen preocupaciones en relación con el dominio 1. Se consideraron criterios adecuados para la elegibilidad de los estudios, la descripción se realiza de manera detallada.

### Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?

Si

2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?



Si

2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles cómo fue posible?

Si

2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

Si

2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: La revisión permite una reproducibilidad adecuada de la estrategia de búsqueda, así mismo se consideró una amplia y extensa lista de bases de datos usadas durante el proceso.

### **Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios**

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?

Si

3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?

Si

3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?

Probablemente si

3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?

Si

3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: La recolección, extracción y evaluación de calidad de los datos fue supremamente exhaustiva toda la metodología fue realizada a través de pares y mediante instrumentos válidos.

### **Dominio 4: síntesis y resultados**



Describa los métodos para la síntesis:

4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?

Probablemente si

4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?

Si

4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?

Si

4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?

Si

4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?

Si

4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?

Si

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Bajo

Los métodos son adecuados para la síntesis cuantitativa y agrupación de los datos mediante metaanálisis de efectos aleatorios.

### Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Baja	No existen preocupaciones en relación con el dominio 1. Se consideraron criterios adecuados para la elegibilidad de los estudios, la descripción se realiza de manera detallada.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Baja	La revisión permite una reproducibilidad adecuada de la estrategia de búsqueda, así mismo se consideró una amplia y extensa lista de bases de datos usadas durante el proceso.
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Baja	La recolección, extracción y evaluación de calidad de los datos fue supremamente exhaustiva toda la metodología fue realizada a través de pares y mediante instrumentos válidos.



4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Baja	Los métodos son adecuados para la síntesis cuantitativa y agrupación de los datos mediante metaanálisis de efectos aleatorios.
---	------	--

#### Riesgo de sesgos en la revisión

Describe si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

- A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?  
Si
- B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?  
Si
- C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?  
Si

Riesgo de sesgos en la revisión

Bajo

Justificación para el riesgo: La interpretación de la información se considera adecuada con relación a la evidencia disponible.

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.



**Título de la revisión:** Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis.

**Autor principal y año de publicación:** Tricco 2018

**Nombre de la persona que aplicó la evaluación:** Juan Vargas

**Fecha de la evaluación:** 30-11-2020

## Fase 2: identificar preocupaciones con el proceso de revisión

### Dominio 1: criterios de elegibilidad de los estudios

Describa los criterios de elegibilidad de los estudios, cualquier restricción en la elegibilidad, y si hubo evidencia de que los objetivos y los criterios de elegibilidad fueron preestablecidos:

- 1.1 ¿La revisión obedeció a objetivos y criterios de elegibilidad preestablecidos?  
Si
- 1.2 ¿Los criterios de elegibilidad fueron apropiados para la pregunta de la revisión?  
Si
- 1.3 ¿Los criterios de elegibilidad fueron planteados sin ambigüedades?  
Si
- 1.4 ¿Fueron apropiadas todas las restricciones en los criterios de elegibilidad basadas en las características de los estudios (p.ej., fecha, tamaño de la muestra, calidad del estudio, desenlaces medidos)?  
Probablemente si
- 1.5 ¿Fue apropiada cualquier restricción en los criterios de elegibilidad basada en las fuentes de información (p.ej., estado o formato de publicación, idioma, disponibilidad de los datos)?  
Si

Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: El proceso se hizo de manera transparente y detallada. Es claro que los autores registraron cada uno de los pasos tomados durante el proceso.

### Dominio 2: identificación y selección de los estudios

Describa los métodos de identificación y selección de los estudios (p.ej., número de revisores involucrados):

- 2.1 ¿La búsqueda incluyó un rango apropiado de bases de datos/fuentes electrónicas para reportes publicados y no publicados?  
Si
- 2.2 ¿Se usaron métodos adicionales a la búsqueda en bases de datos para identificar reportes relevantes?  
Si



2.3 ¿Los términos y la estructura de la estrategia de búsqueda probablemente recuperaron tantos estudios elegibles cómo fue posible?

Probablemente si

2.4 ¿Fueron apropiadas las restricciones basadas en fecha, formato de publicación o idioma?

Si

2.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la selección de los estudios?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: Los autores buscaron un numero adecuado de bases, e hicieron búsquedas de resúmenes y literatura gris. Adicionalmente realizaron un piloto de la selección y extracción de información. Incluso fueron un paso más allá y realizaron una selección y validación por triangulación con otro método no requerido según las estrategias usuales

### **Dominio 3: recolección de datos y evaluación de los estudios**

Describa los métodos de recolección de datos, qué datos fueron extraídos de los estudios o recolectados mediante otros medios, cómo fue evaluado el riesgo de sesgos (p.ej., número de revisores involucrados) y la herramienta usada para evaluar el riesgo de sesgos:

3.1 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la recolección de los datos?

Si

3.2 ¿Estuvieron disponibles suficientes características de los estudios, para permitirles a los autores de la revisión y a los lectores interpretar los resultados?

Probablemente si

3.3 ¿Se recolectaron todos los resultados relevantes de los estudios, para su uso en la síntesis?

Si

3.4 ¿El riesgo de sesgos (o calidad metodológica) fue evaluado formalmente usando criterios apropiados?

Si

3.5 ¿Se hicieron esfuerzos para minimizar el error en la evaluación del riesgo de sesgos?

Si

Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios

Bajo

Justificación para la preocupación: La recolección de datos fue apropiada y de hecho se volvió a realizar un piloto para el mismo proceso, paso que usualmente no es indispensable.

### **Dominio 4: síntesis y resultados**

Describa los métodos para la síntesis:





- 4.1 ¿La síntesis incluyó todos los estudios que debería?  
Probablemente si
- 4.2 ¿Todos los análisis predefinidos fueron reportados o las desviaciones en este sentido fueron explicadas?  
Probablemente si
- 4.3 ¿La síntesis fue apropiada dada la naturaleza y similitud en las preguntas de investigación, el diseño de los estudios y los desenlaces a través de los estudios incluidos?  
Si
- 4.4 ¿La variación entre los estudios (heterogeneidad) fue mínima o se abordó en la síntesis?  
Si
- 4.5 ¿Los resultados fueron sólidos (p.ej., como se demostró mediante un gráfico de embudo o un análisis de sensibilidad)?  
Si
- 4.6 ¿Los sesgos en los estudios primarios fueron mínimos o se abordaron en la síntesis?  
Si

Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados

Bajo

Justificación para la preocupación: Los métodos son sólidos para un metaanálisis en red. Se realizaron las aproximaciones graficas requeridas, y de hecho se usó una forma simplificada que aumenta la comprensión por no especialistas en el campo.

### Fase 3: Juzgar el riesgo de sesgos

Resumen de las preocupaciones identificadas durante la fase 2 de la evaluación:

Dominio	Preocupación	Justificación para la preocupación
1. Preocupaciones respecto a la especificación de los criterios de elegibilidad de los estudios	Baja	El proceso de hizo de manera transparente y detallada. Es claro que los autores registraron cada uno de los pasos tomados durante el proceso.
2. Preocupaciones respecto a los métodos usados para identificar o seleccionar los estudios	Baja	Los autores buscaron un numero adecuado de bases, e hicieron búsquedas de resúmenes y literatura gris. Adicionalmente realizaron un piloto de la selección y extracción de información. Incluso fueron un paso más allá y realizaron una selección y validación por triangulación con otro método



		no requerido según las estrategias usuales
3. Preocupaciones respecto a los métodos usados para recolectar los datos y evaluar los estudios	Baja	La recolección de datos fue apropiada y de hecho se volvió a realizar un piloto para el mismo proceso, paso que usualmente no es indispensable
4. Preocupaciones respecto a la síntesis y resultados	Baja	Los métodos son sólidos para un metaanálisis en red. Se realizaron las aproximaciones graficas requeridas, y de hecho se usó una forma simplificada que aumenta la comprensión por no especialistas en el campo.

#### Riesgo de sesgos en la revisión

Describa si las conclusiones fueron sustentadas por la evidencia:

- A. ¿En la interpretación de los resultados se abordaron todas las preocupaciones identificadas en los dominios 1 a 4?  
Si
- B. ¿Se consideró apropiadamente la relevancia de los estudios identificados para la pregunta de investigación de la revisión?  
Si
- C. ¿Los revisores evitaron enfatizar los resultados con base en su significancia estadística?  
Si

Riesgo de sesgos en la revisión

Bajo

Justificación para el riesgo: La interpretación fue adecuada con la evidencia disponible y adicionalmente, fueron cautos en la misma

Nota: traducción libre realizada por funcionarios de la Subdirección de Evaluación de Tecnologías en Salud, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.



## Valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas con metaanálisis de comparaciones indirectas o metaanálisis en red (IQWiG)

Valoración de la calidad metodológica de revisiones sistemáticas con metaanálisis de comparaciones indirectas o metaanálisis en red

Herramienta adaptada al español a partir de:

**Estudio:** Tricco AC, Zarin W, Cardoso R, Veroniki A-A, Khan PA, Nincic V, et al. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccines in adults aged 50 and older: systematic review and network meta-analysis. BMJ [Internet]. 2018;363:k4029.

Criterio	Juicio
1. ¿Se ha establecido <i>a priori</i> la pregunta? <ul style="list-style-type: none"><li>Descripción clara de la pregunta.</li><li>Transferencia a una hipótesis estadística.</li><li>Explicación de las desviaciones a partir del plan establecido originalmente.</li></ul>	Si
2. ¿Se ha explicado suficientemente la justificación para el uso de una comparación indirecta?	Si
3. ¿Se ha explicado suficientemente la selección de un comparador común en lugar de una comparación directa?	Si
4. ¿Se ha realizado una revisión sistemática y exhaustiva de la literatura, y esta se ha descrito en detalle? <ul style="list-style-type: none"><li>¿Para la intervención de interés primario?</li><li>¿Para el comparador común?</li></ul>	Si
5. ¿Se han usado y descrito criterios de inclusión y exclusión inicialmente definidos?	Si
6. ¿Hubo un reporte completo de todos los datos relevantes de los estudios? <ul style="list-style-type: none"><li>Características de todos los estudios incluidos.</li><li>Evaluación de todos los estudios incluidos.</li><li>Gráficos de la red, descripción de la geometría de la red.</li><li>Para todos los desenlaces relevantes, comparaciones y subgrupos:<ul style="list-style-type: none"><li>Resultados individuales de todos los estudios (las estimaciones del efecto y sus correspondientes intervalos de confianza).</li><li>Estimaciones del efecto e intervalos de confianza a partir de los metaanálisis en parejas.</li></ul></li></ul>	Si
7. ¿Se han investigado los supuestos principales, y se han tratado adecuadamente los resultados de esta investigación? <ul style="list-style-type: none"><li>Similitud (transitividad).</li><li>Homogeneidad.</li></ul>	Si



<ul style="list-style-type: none"><li>Consistencia (coherencia).</li></ul>	
8. ¿Se han usado herramientas estadísticas adecuadas, y ellas se han descrito con suficiente detalle?  <ul style="list-style-type: none"><li>Uso de comparaciones indirectas ajustadas.</li><li>Tratamiento de estudios con múltiples grupos.</li><li>Detalles técnicos (especialmente, cuando se usan modelos bayesianos).</li><li>Código de programación.</li><li>Análisis de sensibilidad.</li></ul>	Si
9. ¿Se han descrito las limitaciones y estas se han discutido suficientemente?  <ul style="list-style-type: none"><li>Calidad y exhaustividad de la base de datos.</li><li>Incertidumbres metodológicas, análisis de sensibilidad.</li><li>Conflictos con los supuestos principales.</li></ul>	si
Valoración global de la calidad metodológica: Buena Calidad Metodológica	



## Anexo 5. Perfiles de evidencia GRADE

**Autor(es):** Juan Vargas

**Pregunta:** Vacunas virus vivo atenuado comparado con Vacuna recombinante con coadyuvante para Prevención de varicela / Zoster en mayores de 50 años

**Bibliografía:** Tricco 2018

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacunas virus vivo atenuado	Vacuna recombinante con coadyudante	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Reacción en el sitio de inyección												
11	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	4064/14798 (27.5%)	9081/31478 (28.8%)	RR 1.79 (1.05 a 2.34)	228 más por 1000 (de 14 más a 387 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Reacción sistémica												
9	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	4837/14798 (32.7%)	3251/14798 (22.0%)	RR 1.87 (0.88 a 2.86)	191 más por 1000 (de 26 menos a 409 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Reacción sistémica grave												
8	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	596/37307 (1.6%)	1842/14648 (12.6%)	RR 0.90 (0.61 a 1.28)	13 menos por 1000 (de 49 menos a 35 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Retiro debido a eventos adversos												
6	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	serio <sup>c</sup>	ninguno	45/17760 (0.3%)	2/150 (1.3%)	RR 2.82 (0.10 a 96.60)	24 más por 1000 (de 12 menos a 1000 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

**Muerte**



Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacunas virus vivo atenuado	Vacuna recombinante con coadyudante	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
7	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	no es serio	ninguno	837/36715 (2.3%)	593/14648 (4.0%)	<b>RR 0.94</b> (0.55 a 1.60)	<b>2 menos por 1000</b> (de 18 menos a 24 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

#### Explicaciones

- a. Algunos de los estudios primarios tienen riesgo de sesgo en el cegamiento del personal de los estudios y la mayor parte de los estudios tienen otros tipos de riesgos de sesgos según RoB  
b. La evidencia se obtuvo de metaanálisis en red que por definición hace comparaciones indirectas  
c. Los intervalos de confianza son muy amplios

**Autor(es):** David Díaz Baez

**Pregunta:** Vacunas virus vivo atenuado comparado con Vacunas virus inactivado para Prevención de Poliomieltis

**Bibliografía:** Ciapponi 2019

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacunas virus inactivado	Vacunas virus atenuado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

#### Eventos adversos graves (clasificados por MedDRA) - IPV-OPV en comparación con OPV (seguimiento: rango 5 meses a 16 meses)

8	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	48/1000 (4.8%)	24/1000 (4.2%)	<b>RR 0.88</b> (0.46 a 1.70)	<b>0 menos por 1000</b> (de 2 menos a 3 más)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	---	--------------	---------

#### Eventos adversos graves (clasificados por MedDRA) - IPV-OPV en comparación con IPV (evaluado con : (> 1 síntoma relacionado con el fármaco del estudio o no))

6	ensayos aleatorios	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	94/1000 (9.4%)	87/1000 (8.7%)	<b>RR 0.92</b> (0.60 a 1.43)	<b>7 menos por 1000</b> (de 35 menos a 37 más )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	----------------	----------------	---------------------------------	--	--------------	---------

CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

#### Explicaciones

- a. la mayoría de los estudios tienen un riesgo de sesgo poco claro con respecto a la generación de secuencias aleatorias y el ocultamiento de la asignación.



La salud  
es de todos

Minsalud

b. los límites del intervalo de confianza incluyen un aumento o reducción clínicamente importante del efecto.



**Autor(es):** Juan Vargas

**Pregunta:** Vacunas virus vivo atenuado comparado con Virus inactivado para Encefalitis Japonesa en menores de 2 años

**Bibliografía:** Wang 2015

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Vacunas virus vivo atenuado	Virus inactivado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

**Efectos adversos - virus vivo vs inactivo células de riñón**

4	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	39/394 (9.9%)	55/413 (13.3%)	RR 1.23 (0.71 a 2.13)	31 más por 1000 (de 39 menos a 150 más )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	--------------------	-------------	--------------------	---------	---------------	----------------	-----------------------	--	--------------	---------

**Efectos adversos virus vivo vs inactivo células Vero**

3	ensayos aleatorios	no es serio	serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	62/1011 (6.1%)	123/1288 (9.5%)	RR 0.74 (0.49 a 1.12)	25 menos por 1000 (de 49 menos a 11 más )	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
---	--------------------	-------------	--------------------	-------------	--------------------	---------	----------------	-----------------	-----------------------	---	--------------	---------

**CI:** Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo

**Explicaciones**

a. Llama la atención que al comparar con virus vivo atenuado la vacuna recombinante en células Vero y en células de riñón tengas asociaciones en diferente dirección

b. Los intervalos de confiada son amplios





**Análisis parcial de productos Componente 2 del Contrato 9677-MECOV19-1009-2020, siguiendo lo establecido en el párrafo 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, la estructura PICO es clara y coherente con la pregunta de investigación planteada.

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

Si, teniendo en consideración el objetivo y la pregunta planteadas se propone una secuencia de prioridad según la fuerza de la evidencia partiendo de las revisiones sistemáticas hasta llegar a los estudios descriptivos.

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

Si, se utiliza una estrategia de búsqueda ajustada a las consideraciones para revisiones rápidas, cumpliendo las consideraciones a nivel de bases de datos, idioma, términos controlados y libres utilizados, y estrategias por cada base utilizada, y la consulta en literatura gris así como en agencias regulatorias y centros de farmacovigilancia.

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

Parcial. En la selección por título y resumen y la posterior selección por lectura de texto completo no se indicó la realización de un piloto con ambos revisores para aclarar criterios y uso de la herramienta, tampoco se menciona la revisión independiente por pares del 20% de los títulos/resumen, recomendaciones de la guía Cochrane para revisiones rápidas. Para la lectura de texto completo no se menciona si se realizó o no un piloto. Se recomienda aclarar estos puntos y de ser necesario sustentar las variaciones a las recomendaciones.

Respuesta IETS: De acuerdo, no era claro en el texto, pero si se realizó, por lo tanto se aclara en el texto como fue hecho todo este proceso (numeral 4.4.).

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



Si, se utiliza una herramienta estandarizada, un investigador extrae y otro revisa el proceso, y la extracción está delimitada a las variables de la estructura de la pregunta de investigación.

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

Si, corresponde al Anexo 3.

**¿Se describen los estudios incluidos en detalle adecuado?**

Si, se describen los métodos y la información de los estudios captados con suficiente detalle.

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

Si, se utilizan las herramientas adecuadas para evaluar las revisiones sistemáticas encontradas, así como para evaluar el nivel de certeza de la evidencia.

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

Si, en la Tabla 3.

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

Si, tanto el riesgo de sesgos como el nivel de certeza de la evidencia se ven reflejados en la discusión.

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

Si, aunque no se realiza metanálisis ni análisis de heterogeneidad cuantitativo, se discuten las implicaciones de las diferencias entre estudios y del nivel de certeza de evidencia.

**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-MECOV19-1009-2020 por solicitud del Fondo de gestión del riesgo de desastres.