



## **REVISION SISTEMÁTICA RÁPIDA**

# **EVALUACIÓN DE AMPLIFICACIÓN DE LA INFECCIÓN MEDIADA POR ANTICUERPOS (*ANTIBODY- DEPENDENT ENHANCEMENT*) EN DIFERENTES PLATAFORMAS DE VACUNAS.**

**NOVIEMBRE 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**

Cortes-Palacio, Katherine. Médico. Especialista en epidemiología clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Díaz Corredor, Diana Milena. Bacterióloga, MSc. en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud IETS.

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

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

### **Revisores**

Gutiérrez-Clavijo, Juan Camilo. Químico Farmacéutico. Especialista en epidemiología. MsC en Salud Pública. MsC en Economía de la Salud y del Medicamento. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

Cárdenas-Villamil, Edwin Antonio. Médico. MsC Actualización En Infección Por El VIH. Dirección de Medicamentos y Tecnologías en Salud. Ministerio de Salud y Protección Social.

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

Este estudio técnico se realiza por solicitud del 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**

Cortes K, Diaz D, Cortes A, Estrada-Orozco K. Revisión sistemática rápida: Evaluación de amplificación de la infección mediada por anticuerpos (antibody- dependent enhancement) en diferentes plataformas de vacunas. 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)  
2020



## Tabla de contenido

Lista de abreviaturas y siglas .....	6
1. Introducción.....	7
1.1. Descripción de la condición: Amplificación de la infección mediada por anticuerpos (ADE - Antibody-dependent enhancement).....	7
1.2. Intervención: Plataformas de vacunas.....	9
1.2.1. Vacuna de subunidad proteica .....	9
1.2.2. Vacuna de virus inactivado.....	10
1.2.3. Vacuna viva atenuada .....	10
1.2.4. Vacuna de vectores virales.....	10
1.2.5. Vacunas de ADN.....	11
1.2.6. Vacunas de ARN.....	11
1.2.7. Vacuna de células presentadoras de antígenos.....	11
2. Alcance y objetivos .....	13
2.1. Objetivo General.....	13
3. Pregunta de la revisión .....	13
4. Metodología .....	14
4.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura .....	14
4.1.1. Criterios de elegibilidad .....	14
4.2. Estrategias de búsqueda .....	15
4.2.1. Métodos de búsqueda complementarios.....	16
4.3. Gestión documental .....	16
4.4. Tamización de referencias y selección de estudios .....	17
4.5. Evaluación de calidad de la evidencia .....	17
4.6. Extracción de datos.....	17
5. Resultados .....	17
5.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados .....	17
5.2. Calidad de la evidencia .....	18
5.3. Síntesis de la evidencia.....	18
6. Discusión .....	23
7. Recomendación.....	25
8. Bibliografía.....	26



<b>9. Anexos .....</b>	<b>29</b>
<b>1. Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases de datos electrónicas. .....</b>	<b>29</b>
<b>Anexo 2. Diagrama PRISMA .....</b>	<b>35</b>
<b>Anexo 3. Listas de chequeo .....</b>	<b>36</b>
<b>Anexo 4. Lista de artículos incluidos.....</b>	<b>38</b>
<b>Anexo 5. Lista de artículos excluidos y las causas de exclusión.....</b>	<b>38</b>



### Lista de abreviaturas y siglas

ADE	Amplificación de la infección mediada por anticuerpos, del inglés <i>Antibody-dependent enhancement</i>
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
DENV	Virus del dengue
Fab	Fragmento de unión a antígeno
Fc	Fragmento cristizable de la IgG
FcyR	Anticuerpos contra receptores Fc gamma
FI VRS	Vacuna inactivada en formalina contra virus sincitial respiratorio
IgG	Inmunoglobulina G
JE	Encefalitis japonesa, del inglés <i>Japanes encephalitis</i>
JEV	Virus de la encefalitis japonesa
MERS CoV	Síndrome respiratorio del oriente medio, del inglés <i>Middle East Respiratory Syndrome coronavirus</i>
mm	Milímetro
OMS	Organización Mundial de la Salud
ROBIS	Risk of Bias in Systematic Reviews
SARS CoV	Severe acute respiratory syndrome coronavirus
TBE	Encefalitis transmitida por garrapatas, del inglés <i>thick-borne encephalitis</i>
VAIE	Virus de la anemia infecciosa equina
VIF	Virus de la inmunodeficiencia felina
VIS	Virus de la inmunodeficiencia en simios
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VRS	Virus sincitial respiratorio



## 1. Introducción

### 1.1. Descripción de la condición: Amplificación de la infección mediada por anticuerpos (ADE - Antibody-dependent enhancement)

Los virus son los microorganismos infecciosos más pequeños (20 a 300 nm de diámetro), estos poseen un solo tipo de material genético (ADN o ARN), que se encuentra rodeado por una envoltura proteica que puede tomar diferentes formas variando de tamaño y complejidad (1). Requieren de una célula viva para su replicación, se adhieren a ella y mediante diferentes mecanismos penetran la célula liberando su material genético en el interior, allí utilizan toda la maquinaria de dicha célula para llevar a cabo su proceso de replicación. Posteriormente, la célula muere y las nuevas moléculas virales son liberadas de la célula para ir a infectar nuevas células (2).

La envoltura contiene diferentes proteínas de superficie que promueven la interacción con receptores celulares, facilitando la entrada a la célula y estructuras antigénicas que desencadenan en el huésped una respuesta inmune, con el fin de eliminar el virus (3). Los anticuerpos generados por esta respuesta inmune neutralizan el virus, posiblemente por la unión de varios anticuerpos que atacan por diferentes puntos o por la unión de una sola molécula de anticuerpo a un solo sitio del virus, siendo esta última teoría poco aceptada. Los virus con envoltura, pueden ser neutralizados al dirigir los anticuerpos a glicoproteínas virales que bloquean la fusión entre el virus y los receptores celulares, en virus sin envoltura, se puede promover la degradación citosólica de los viriones dentro de la célula y así evitar la replicación (3).

Bajo condiciones normales, los virus pueden ser reconocidos y eliminados a través de diferentes receptores, como el fragmento de unión a antígeno (Fab), inmunoglobulina G (IgG), el fragmento cristizable de la IgG (Fc) y anticuerpos contra receptores Fc gamma (FcγR), expresados por células del sistema inmunológico. Otras proteínas que ayudan a la respuesta del sistema inmune, como las citoquinas, inhiben la replicación viral y favorecen la activación del complemento, dando una actividad protectora a través de distintos mecanismos (4).

También se ha descrito, que los anticuerpos bajo ciertas circunstancias, pueden generar una pobre respuesta en el huésped, favoreciendo la infección viral, fenómeno conocido como amplificación de la infección mediada por anticuerpos (antibody dependent enhancement- ADE por sus siglas en inglés) (3). El ADE es una condición clínica, que se presenta como consecuencia de la producción de anticuerpos sub-neutralizantes o no neutralizantes que se unen a los virus; esta condición se puede presentar en circunstancias como: pacientes vacunados, personas que anteriormente desarrollaron una respuesta inmune primaria contra este virus u otro serotipo (reacción cruzada) o títulos muy bajos de anticuerpos que antes fueron potentes (4). ADE se puede desarrollar bajo 2 mecanismos cuando hay unión antígeno-anticuerpo:

- **Mayor captación de virus mediada por anticuerpos:** Los anticuerpos no neutralizantes, se unen a la superficie viral y transportan viriones dentro de los



macrófagos, infectando la célula de manera constante, aumentando la infección viral y la replicación efectiva.

- **Exceso de funciones efectoras mediada por anticuerpos:** Formación de complejos inmunes, que producen aumento de inflamación mediada por citoquinas y activación de la cascada del complemento de manera exagerada que exacerba la enfermedad (5).

Estos mecanismos generan que la enfermedad se presente de una forma más grave, aumentando la inflamación y presentando síntomas más agresivos que los que se presentarían en una infección primaria o secundaria. El ADE ha causado una gran preocupación para el diseño de vacunas y fármacos, siendo el motivo para que vacunas que ya se encuentran en fase I o II, no puedan ser utilizadas a nivel poblacional (6).

Se han diseñado diferentes modelos animales para poder predecir en fase preclínica la seguridad y eficacia de las vacunas en humanos, y el efecto que tiene el ADE. Se han utilizado ratones, hámsteres y macacos, sin embargo, los resultados de dichos estudios son muy variables en cuanto el efecto positivo o negativo que este puede generar, ya que existen diferentes factores que alteran los resultados en animales y hacen que estos no sean reproducibles en humanos, como la diferencia en la composición y respuesta del sistema inmunológico, específicamente en los receptores Fc y Fab (7).

Los virus desarrollan diferentes respuestas inmunológicas dependiendo del huésped (animal o humano) y de las proteínas virales que sean reconocidas; siendo difícil extrapolar el comportamiento de diferentes patógenos y la respuesta inmunológica que puedan presentar las vacunas y los efectos de ADE de animales a humanos (4,5,7).

El ADE se ha observado con el virus del dengue, virus del Zika, virus del Ébola, SARS-Cov y actualmente con el SARS-Cov 2 (7). Para el caso del dengue, en el año 2015 fue autorizada la comercialización de Dengvaxia, una vacuna recombinante tetravalente con virus vivo atenuado (8). En un estudio clínico fase III, se observó en niños entre 2 a 8 años mayor tasa de hospitalización en el grupo de pacientes vacunados y un aumento en el número de casos fatales, demostrando la dificultad de predecir el verdadero efecto de los anticuerpos inducidos por la vacuna, al aumentar la gravedad de la enfermedad como dengue grave y síndrome de choque. Estos efectos se han asociado con la presencia de anticuerpos contra diferentes serotipos de dengue o Zika que generan una reacción cruzada con baja neutralización replicándose en células mieloides que expresan el receptor FcγR (9–12).

Para SARS-Cov se han realizado estudios en animales con resultados muy controversiales, observando que los macrófagos infectados producen poca o ninguna inducción de interferón-β, lo que lleva a que la supresión viral de la respuesta inmune, de cómo resultado una replicación viral descontrolada en las células epiteliales respiratorias, resultando en altas cargas virales, mayor daño tisular e impulsando respuesta adaptativas patológicas (13,14).

En la familia de los *Lentivirus*, conformada por virus que causan enfermedades tanto en humanos como en animales, como el virus de la anemia infecciosa equina (VAIE), virus





de la inmunodeficiencia en simios (VIS), virus de la inmunodeficiencia felina (VIF) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), diferentes estudios se han realizado para poner a prueba la vacuna con resultados poco alentadores (15). Se ha observado que la vacuna causa mayor patogénesis, aumento de la entrada viral, mayor tasa de infección por VIH y mayor susceptibilidad de desarrollar la enfermedad en pacientes vacunados, todo relacionado estrechamente con ADE (16). Por esta razón, las vacunas que actualmente se desarrollan para SARS-Cov2 deben ser evaluadas cuidadosamente en el potencial efecto de ADE en los pacientes que reciben la vacuna.

Es así, que en los estudios que se han realizado para analizar el efecto de ADE en vacunas de diferentes virus, se ha concluido en la mayoría de ellos, que es muy difícil establecer mediante signos clínicos o pruebas inmunológicas la diferencia entre la enfermedad grave presentada de forma habitual y la potenciación mediada por anticuerpos o ADE (4–7) y su efecto se ha establecido principalmente en estudios in-vitro.

## **1.2. Intervención: Plataformas de vacunas**

Las vacunas son preparaciones que generan inmunidad mediante la producción de anticuerpos contra una enfermedad específica, destinada a ser utilizadas en personas que aún no han desarrollado la enfermedad, con el fin de prevenir la aparición de la misma (17). Proveen al sistema inmunológico las instrucciones para reconocer y generar movimiento de toda su línea celular de defensa contra el microorganismo que ha ingresado. El antígeno atenuado (la vacuna), no genera la enfermedad, pero si produce toda la respuesta inmunológica para generar anticuerpos; que posteriormente serán usados si el organismo entra en contacto con el patógeno objeto de la vacuna (18).

Las vacunas se desarrollan de acuerdo a diferentes procesos de fabricación, que han sido establecidos o utilizados para otros microorganismos exitosamente, seleccionando la mejor opción, de acuerdo a las exigencias y requerimientos del patógeno. El tipo de proceso bajo el cual es fabricada de forma estandarizada y segura la vacuna, se define como plataforma. Actualmente se han investigado nuevas plataformas en busca de mejores resultados en cuanto a eficacia y seguridad, que pueden brindar mejores opciones a las que se encuentran disponibles (19).

Existen diferentes plataformas de vacunas, convencionales o clásicas y de nueva generación. Las clásicas son las de virus inactivados, vivas atenuadas, de subunidad proteica y partículas similares a virus, las de nueva generación son a base de ARN o ADN, por vector viral y más recientemente por células presentadoras de antígenos (20).

El detalle de estas plataformas se presenta a continuación.

### **1.2.1. Vacuna de subunidad proteica**

Se basa en péptidos sintéticos o proteínas antigénicas recombinantes que potencian la respuesta inmunitaria protectora de larga duración, estas vacunas poseen baja inmunogenicidad y requieren adyuvantes para aumentar la respuesta de citocinas inmunomoduladoras y mejorar la vida media del material antigénico (18). Como ventajas



de este tipo de vacuna, no posee componentes vivos de la partícula viral, es segura y produce menos efectos adversos que otras vacunas, como limitantes, la memoria que otorga a respuestas futuras se encuentran aún en duda (21). Algunas de las vacunas que se están utilizando bajo esta plataforma son contra *Haemophilus influenzae tipo b*, Virus de la hepatitis B, Virus del papiloma humano, *Bordetella pertussis* y *Streptococcus pneumoniae* (22).

### 1.2.2. Vacuna de virus inactivado

Contienen el microorganismo completo pero inactivado, esta inactivación se puede realizar por diferentes métodos, ya sea químicos o físicos como: formaldehído, gutaraldehído, alditriol o 2,2 ditiodipiridina, B-propiolactona, aninoetiletilenolamina, pH, temperatura, luz ultravioleta e irradiación gamma (23). Estas vacunas requieren la estabilización de la estructura viral previamente, suministro de solvente y transporte en cadena de frío, es decir mayor infraestructura para su mantenimiento y producción, aumentando el costo final; además, requiere manipular grandes cantidades de virus y mantener integras las partículas inmunogénicas durante la inactivación, ya que estas podrían destruirse y producir una respuesta inmune deficiente o no quedar totalmente inactivas y generar brotes de la enfermedad después de la vacunación. Bajo esta plataforma, la vacuna posee mayor estabilidad, pero requiere varias dosis a lo largo del tiempo ya que su efectividad es baja (18,21,23) Las vacunas utilizadas con esta plataforma son contra: virus de la hepatitis A, virus de la influenza, Poliovirus y virus de la rabia (22).

### 1.2.3. Vacuna viva atenuada

Este tipo de vacunas fue de las primeras que se utilizaron. Es una forma debilitada del patógeno causante de la enfermedad, que produce una infección similar a la natural, que ayuda a prevenir la enfermedad a través de la creación de una respuesta inmunitaria fuerte y de alta duración, estimulando de manera eficiente la inmunidad humoral (24). Para garantizar la estabilidad de la vacuna, se requiere de refrigeración con infraestructura adecuada, ya que puede haber sustitución de nucleótidos durante la replicación viral, creando variables recombinantes después de la vacunación, requiere una evaluación preliminar a la aplicación de la vacuna en personas inmunosuprimidas o con trasplantes recientes (21). Las vacunas utilizadas basadas en esta plataforma son contra: virus de la fiebre amarilla, virus de la varicela zoster, virus de la viruela, rotavirus y virus causantes del sarampión- paperas- rubeola (22).

### 1.2.4. Vacuna de vectores virales

Esta plataforma es ampliamente utilizada ya que permite la producción a gran escala, utiliza un genoma viral externo para administrar el antígeno del virus de interés. Son específicas para llevar los genes a las células diana e inducir una respuesta inmune de manera eficiente, activando las células T humorales y citotóxicas, logrando la eliminación de las células infectadas por el virus, además de activar la inmunidad innata gracias a las propiedades adyuvantes (25).



Como ventajas se han descrito la entrega de genes altamente específicos en la célula diana con respuesta inmune potenciada a largo plazo y como mayor limitante se puede ver reducida la eficacia cuando el huésped posee inmunidad frente al vector debido a una infección previa (18,21).

#### **1.2.5. Vacunas de ADN**

Esta plataforma se desarrolla a partir de ADN plasmídico, se puede sintetizar o producir en bacterias que codifican antígenos virales, para producir una respuesta inmune específica tanto celular como humoral. El plásmido utilizado es propenso a degradarse en la fase extracelular bloqueando la entrada a la célula y así mismo al núcleo sin poder lograr la transcripción (26). Presenta baja inmunogenicidad, puede generar producción de anticuerpos contra sí mismo y puede causar daños a las células (21). Hasta el momento esta plataforma no ha sido autorizada para uso en humanos (26).

#### **1.2.6. Vacunas de ARN**

Es una plataforma que ha tenido gran avance en los últimos años, con un número elevado de datos preclínicos e inicio de ensayos en humanos, tiene un gran potencial de rápida fabricación, económica y alta capacidad de imitar la expresión del antígeno tal como se lleva a cabo en una infección natural (26). Es una vacuna no infecciosa donde la traducción del ARN mensajero (ARNm) se realiza en el citosol de la célula, evitando el riesgo de integración al genoma del huésped. Como limitantes se han reportado problemas de seguridad con reactogenicidad e inestabilidad en algunos casos (21).

#### **1.2.7. Vacuna de células presentadoras de antígenos**

Estas vacunas no afectan la célula con la inserción de algún patógeno, por el contrario, proteínas antigénicas son inyectada para estimular a las células presentadoras de antígenos y de esta manera estimular a las células T para que reconozca y generen la respuesta inmune, como ventajas, esta plataforma permite dirigir su protección ante varios blancos que se puedan identificar y producir en el patógeno, para generar esta misma respuesta en el huésped y aumentar la inmunogenicidad (27).

### **1.3. Justificación de esta revisión rápida**

La pandemia de SARS-Cov2, descubierto por primera en China, Wuhan a final de 2019, está imponiendo una carga significativa sobre los sistemas de salud en todo el mundo. Al 17 de noviembre de 2020 se habían reportado 54'576.428 casos y 1'319.792 muertes atribuidas a esta nueva enfermedad (28), lo cual ha generado impactado a nivel económico y social. A pesar de todas las medidas que se han implementado para frenar la transmisión, los casos siguen en aumento y la comunidad científica trabaja en busca de diferentes alternativas tanto para frenar como para controlar la transmisión. Diferentes actores están trabajando en encontrar la mejor opción para frenar el curso de la pandemia, dentro de estas opciones se perfila fuertemente el desarrollo de una vacuna, donde es relevante la consideración de las diferentes plataformas de vacunas que se encuentran disponibles (19).



La carrera por conseguir una vacuna efectiva en corto tiempo ha activado todas las rutas posibles para su realización. Sin embargo, se desconoce aún la magnitud que pueda tener esto en relación con la seguridad y eventos adversos, de acuerdo con el tipo de plataforma utilizada. Más aún, cuando no se conoce con plena certeza diversos procesos inmunológicos, tales como el fenómeno ADE, que ha sido reportado en estudios relacionados con vacunas de diferentes virus desde finales de los años sesenta, pero no se encuentra enteramente dilucidado hasta la fecha. Por tal razón, se realiza esta revisión con el fin de reunir y sintetizar la evidencia científica disponible sobre ADE en el contexto de inmunización en humanos y la relación con las plataformas de vacunas en enfermedades virales.



## 2. Alcance y objetivos

### 2.1. Objetivo General

Revisar de manera sistemática la evidencia disponible para establecer la aparición de amplificación de la infección mediada por anticuerpos (ADE) y los factores asociados de acuerdo con las diferentes plataformas de vacunas.

## 3. Pregunta de la revisión

*¿Cuál es la relación de las plataformas de vacunas virales respecto a la presencia de ADE en individuos de cualquier edad objetos de vacunación viral?*

**Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICO**

<b>P</b>	Individuos sanos de cualquier edad o sexo, objeto de vacunación frente a virus. Si la evidencia lo permite se recuperará información sobre los siguientes subgrupos: <ul style="list-style-type: none"><li>- Mayores de 60 personas con comorbilidades estables</li><li>- Población infantil</li><li>- Gestantes</li></ul>
<b>I</b>	Vacunas virales en las diferentes plataformas: <ul style="list-style-type: none"><li>• Plataformas clásicas<ul style="list-style-type: none"><li>○ Vacuna viva atenuada</li><li>○ Vacuna de virus inactivado</li><li>○ Vacuna de subunidades</li><li>○ Vacuna de partículas similares a virus</li></ul></li><li>• Plataformas de nueva generación<ul style="list-style-type: none"><li>○ Vacuna a base de vectores virales</li><li>○ Vacunas de ADN</li><li>○ Vacunas de ARN</li><li>○ Vacuna de células presentadoras de antígenos</li></ul></li></ul>
<b>C</b>	No vacunados Placebo Entre las diferentes plataformas
<b>O</b>	Evaluación de ADE medido con: <ul style="list-style-type: none"><li>• Títulos de anticuerpos neutralizantes después de finalizado el esquema</li><li>• Respuesta inmunológica (Respuesta celular y humoral)</li><li>• Recurrencia y exacerbación de la enfermedad</li><li>• Carga viral</li><li>• Eventos adversos serios</li><li>• Otros eventos adversos</li></ul>

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



#### **4. Metodología**

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

###### **4.1.1. Criterios de elegibilidad**

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

- **Criterios de inclusión**

**Población:**

Estudios realizados en humanos donde se estudien personas sanas de cualquier edad o sexo, objeto de vacunación.

**Tecnología de interés:**

Se consideraron todas las plataformas vacunales virales, las cuales se citan a continuación:

- Plataformas clásicas
  - Vacuna viva atenuada
  - Vacuna de virus inactivado
  - Vacuna de subunidades
  - Vacuna de partículas similares a virus
- Plataformas de nueva generación
  - Vacuna a base de vectores virales
  - Vacunas de ADN
  - Vacunas de ARN
  - Vacuna de células presentadoras de antígenos

**Comparadores:**

Se consideraron las siguientes comparaciones

- Individuos no vacunados
- Vacunación con placebo
- Entre las diferentes plataformas vacunales.



## **Desenlaces**

Evaluación de la presencia de ADE en individuos o suero de individuos expuestos a vacunas virales en cualquiera de las plataformas vacunales consideradas. Medidos por medio de:

- Títulos de anticuerpos neutralizantes después de finalizado el esquema
- Respuesta inmunológica (Respuesta celular y humoral)
- Recurrencia y exacerbación de la enfermedad
- Carga viral
- Eventos adversos serios
- Otros eventos adversos

## **Tiempo**

El tiempo de medición de los desenlaces se reportó de acuerdo con la información encontrada en los estudios.

## **Estudios**

Se consideraron estudios disponibles como resumen, prepublicación o publicación completa, en idioma inglés y español, con un límite de fecha de publicación desde el año 2015 a la actualidad. Se consideraron estudios tipo revisiones sistemáticas de la literatura con o sin metanálisis como fuente principal de información o en su defecto, ensayos clínicos aleatorizados, estudios analíticos observacionales, estudios descriptivos y revisiones narrativas si los primeros no estuvieron disponibles. Esta priorización se realiza de acuerdo a la jerarquización de mayor a menor nivel de la evidencia.

### **• Criterios de exclusión**

Se excluyeron estudios realizados en animales, realizados in vitro y aquellos con plataformas de vacunas evaluadas en microorganismos diferentes a virus.

### **4.2. Estrategias de búsqueda**

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura, de acuerdo con los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane para revisiones rápidas (29) y a lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud del IETS (30). Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas:

- Medline (Plataforma Ovid)
- Embase (Plataforma Ovid)
- Cochrane Database of Systematic Reviews (Plataforma Ovid)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (Plataforma Ovid)
- Clinical Trials



- Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud – BVS)

Se diseñó una estrategia de búsqueda con base en términos clave, vocabulario controlado (términos MeSH, dado que las búsquedas se corrieron en la plataforma Ovid y la biblioteca virtual en salud) y lenguaje libre, teniendo en cuenta sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales como se observa en la Tabla 2. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información. En el **anexo 1**, se especifica cada estrategia de búsqueda realizada de acuerdo con la base de datos consultada.

**Tabla 2. Términos utilizados en la estrategia de búsqueda**

Tipo de Términos	Términos
MESH	Viruses, Viral vaccines, antibody dependent enhancement, Vaccinne, Vaccines attenuated, Vaccines inactivated, Vaccines subunit, Vaccines DNA
Términos libres	Virus, Vaccine, ADE, Vaccine platform, Type of vaccine, Live-attenuated virus, Whole-inactivated virus, chimeric vaccine, Protein-subunit, conjugate, vaccines recombinant protein vaccine, viral vector vaccine, recombinant vector vaccines, DNA vaccines, mRNA vaccines

#### 4.2.1. Métodos de búsqueda complementarios

De manera complementaria se realizaron búsquedas en Google Scholar, utilizando la estrategia de búsqueda planteada, enfocada en identificar literatura gris. Adicionalmente, se llevó a cabo una búsqueda manual “en bola de nieve” mediante la revisión del listado de referencias bibliográficas de los estudios seleccionados y artículos de revisión.

#### 4.3. Gestión documental

Para cada una de las búsquedas se generó un reporte de resultados en cada base de datos especificando la estrategia utilizada y los resultados encontrados, garantizando así su reproducibilidad y transparencia, dichas estrategias se encuentran detalladas en el **anexo 1**. Se utilizó Rayyan® para la organización de las referencias bibliográficas identificadas en las búsquedas, se eliminaron duplicados y se llevó a cabo una revisión inicial por resumen y título, aplicando los criterios de inclusión y exclusión.





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

Una vez organizadas las referencias en Rayyan®, se realizó el tamizaje de referencias por título y resumen. Inicialmente se realizó una calibración para evaluar la claridad de los criterios de elegibilidad, entre dos revisores (KC y DD), evaluando independientemente el 20% de los estudios, que correspondió a 96 artículos. Se obtuvo acuerdo en 92 y conflicto en 4 artículos, que posteriormente fueron resueltos por consenso entre los 2 revisores. Las referencias restantes fueron tamizadas por un revisor (KC), de forma independiente y un segundo revisor (DD) verificó los estudios excluidos. Los conflictos fueron resueltos por consenso.

A partir del grupo de referencias seleccionadas, un revisor (KC) realizó la selección de los estudios en texto completo teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. El segundo revisor (DD), evaluó los artículos excluidos, resolviendo conflictos con el primer revisor.

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

Se consideraron las siguientes herramientas para evaluar la calidad de los estudios seleccionados, las cuales se aplicaron por un revisor (KC) y un segundo revisor (DD) realizó una validación de los juicios emitidos, previo a la extracción de datos:

- Revisiones sistemáticas: ROBIS (Risk of Bias in Systematic Reviews)
- Ensayos clínicos controlados aleatorizados: Riesgo de sesgos de Cochrane.
- Estudios de cohortes, casos y controles y transversales: Herramientas de evaluación del Joanna Briggs Institute.
- Revisiones narrativas: Evaluación de la evidencia con la escala SANRA

#### **4.6. Extracción de datos**

Las características de los estudios seleccionados en texto completo fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estandarizado que incluyó información de: autor, año de publicación, diseño del estudio, población, intervenciones (plataforma de vacuna), resultados (desenlaces), conclusiones de los autores y observaciones metodológicas respecto a riesgos de sesgo. Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor (KC) y se complementó con un control de calidad por un segundo revisor (DD).

### **5. Resultados**

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

Una vez realizada la búsqueda en bases electrónicas, literatura gris y por revisión de referencias, se encontraron un total de 595 artículos de los cuales se eliminaron 93



duplicados, 502 estudios se tamizaron a partir del título y resumen para obtener un total de 67 referencias las cuales fueron analizadas en texto completo. No se encontraron artículos tipo revisiones sistemáticas o ensayos clínicos que se ajustaran fielmente a la pregunta de investigación previamente planteada. Se seleccionaron e incluyeron 2 estudios primarios observacionales y 1 revisión narrativa relacionados con ADE y vacunas virales. Dicha revisión narrativa agrupó estudios observacionales relacionando ADE y vacunas, sin embargo, estos fueron realizados fuera de las fechas consideradas en esta revisión sistemática rápida, pero fueron considerados por el grupo investigador para nutrir la discusión frente al tema dada la ausencia de evidencia reciente sobre este tema. Los resultados de la búsqueda y tamización de referencias se resumen en el diagrama PRISMA del **anexo 2**.

## 5.2. Calidad de la evidencia

Dada la inclusión de 2 estudios observacionales, se utilizaron las listas de chequeo proporcionadas por el Joanna Briggs Institute, en este caso para estudios de corte transversal analítico, aplicadas por 2 revisores independientes (31). En el anexo 3, se presenta en detalle los resultados de la evaluación de calidad. Para el caso de la revisión de tipo narrativo se utilizó la escala SANRA para evaluar la calidad del reporte ante la ausencia de escalas para evaluar el riesgo de sesgo de este tipo de estudios (32).

## 5.3. Síntesis de la evidencia

De los ensayos clínicos revisados, ninguno tuvo como desenlace la evaluación de ADE, lo que refleja la necesidad de ampliar el alcance de la evaluación de este fenómeno en la elaboración de vacunas. Tampoco se encontró evidencia que relacionara la presencia de ADE condicionada al tipo de plataforma vacunal, ni evidencia que comparara diferentes plataformas para una vacuna viral en específico. Se revisaron dos estudios observacionales de tipo corte transversal analítico y una revisión narrativa que consideraron dentro de sus desenlaces la evaluación clínica o paraclínica de ADE, cuyas características principales se describen a continuación y en la Tabla 3.

En 2019, el grupo de Dobler y colaboradores (33), realizaron un estudio observacional, sobre una base nacional de datos epidemiológicos de Alemania, con limitaciones metodológicas relacionadas con la definición clara de los criterios de inclusión y los detalles de los sujetos del estudio y el entorno, en la cual identificaron e incluyeron casos reportados confirmados de encefalitis transmitida por garrapatas (TBE, *tick-borne encephalitis*), cuyo reporte es obligatorio en dicho país. Describieron y compararon el curso clínico y desenlaces de la infección por el virus de TBE entre casos de pacientes no vacunados y aquellos con antecedentes de vacunación.

Los autores del estudio evaluaron la hospitalización, síntomas neurológicos, mielitis y desenlaces fatales durante el período 2001 a 2018. Las vacunas disponibles en Alemania para TBE y consideradas en este estudio son FSME Immun® de Pfizer y la Encepur® de Glaxo Smith Kline, ambas vacunas inactivadas, en formaldehído, cepa Neudörfl y K-23 respectivamente. Se incluyeron 6073 casos notificados de TBE, en el 95.1% (n=5777) hubo disponibilidad de información sobre el estado vacunal de éstos,



donde sólo el 1.7% (100/5777) fueron vacunados. Al comparar a los pacientes no vacunados con los que recibieron al menos una vacuna, encontraron un OR 2,73, [IC del 95%: 0,79 a 9,50] respecto a un desenlace fatal, evidenciándose que no hubo diferencias entre grupos. Además, no se encontraron diferencias respecto a la presencia de síntomas neurológicos o mielitis, ((OR 0,86; [IC del 95%: 0,68 a 1,08]) y (OR 1,30; [IC del 95%: 0,74 a 2,27]) respectivamente). Los autores aclaran que no fue posible, con sus resultados, verificar la presencia de un claro fenómeno de ADE y no se exploró la asociación con plataformas vacunales (pues ambas consistían en una misma plataforma) o diferencias entre grupos con respecto a la vacuna utilizada.

Por su parte, el grupo de Saito y colaboradores (34), mediante un estudio observacional analítico con limitaciones metodológicas relacionadas con la definición clara de los criterios de inclusión, los detalles de los sujetos del estudio, el entorno y la identificación y control de factores confusores, analizaron 134 muestras de suero de 77 participantes adultos, antes y después de recibir una dosis única de vacuna contra encefalitis japonesa (JE, japanese encephalitis). La vacuna disponible fue JEBIK V® (vacuna inactivada derivada de cultivo celular). El objetivo principal fue determinar la actividad neutralizante y potenciadora de la infección (ADE) de los anticuerpos de reacción cruzada contra el virus del dengue (DENV) en adultos antes y después de la vacunación contra la JE.

Un total de 18 muestras de inmunización post-JE demostraron reactividad cruzada con DENV por medio de test de ELISA. En este estudio, no se detectaron anticuerpos neutralizantes de DENV después de la vacunación contra JE. Sin embargo, las muestras de suero sin diluir después de la vacunación contra la JE de 26 participantes, demostraron actividad ADE monotípica y heterotípica frente al DENV, es decir, actividad con la exposición repetida a un solo serotipo del virus así como entre los 4 diferentes serotipos del DENV, especificados de la siguiente manera: 10 muestras demostraron actividad ADE contra un solo serotipo, 4 muestras demostraron actividad ADE contra dos serotipos DENV y 12 demostraron actividad ADE contra tres o más serotipos DENV. También se observó actividad de ADE en muestras diluidas 1:10 de 35 de los receptores de la vacuna contra la JE (45%). El número de muestras de suero observadas con actividad ADE para cada uno de los cuatro serotipos de DENV, aumentó significativamente después de la vacunación contra la JE: DENV-1 ( $p = 0,03$ ), DENV-2 ( $p < 0,01$ ), DENV-3 ( $p < 0,01$ ) y DENV-4 ( $p < 0,01$ ). Los autores enfatizan la importancia de estos resultados en muestras sin diluir pues refieren que estos simulan con mayor fidelidad las condiciones in vivo. Concluyen que la vacunación contra JE indujo anticuerpos con reactividad cruzada contra DENV a niveles sub neutralizantes, estos anticuerpos poseen actividad potenciadora de la infección contra DENV. Los resultados también indicaron que la reactividad cruzada con DENV está asociada con altos niveles de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la JE y que la reactividad cruzada con DENV se ve facilitada aún más por la vacunación contra JE.

Alvin y colaboradores (4), mediante una revisión narrativa, analizaron diferentes experiencias clínicas para comprender el riesgo de ADE y sus implicaciones en el desarrollo de vacunas de diferentes agentes virales, este estudio se centró principalmente en las experiencias reportadas con el Virus Sincitial Respiratorio (VRS),



influenza y DENV demostrando la complejo que es predecir la asociación entre la vacuna y ADE, además de poder diferenciar de una enfermedad grave no relacionada.

Dentro de su revisión, describen un estudio reportado en 1969 que incluyó 274 niños menores de 2 años, divididos en 2 grupos, donde 101 fueron inmunizados con la vacuna FI VRS (vacuna inactivada en formalina contra virus sincitial respiratorio) y 173 pertenecieron al grupo control de pacientes no vacunados, posteriormente se observó un aumento de la enfermedad que requirió hospitalización en el 13.7% de los pacientes inmunizados, comparado con el 0,86% de los pacientes del grupo control. Los casos más graves se presentaron en 4 pacientes con neumonía grave y 1 paciente que requirió ventilación asistida prolongada.

En el caso de dengue se describe un estudio reportado con la vacuna Dengvaxia en niños de 2 a 8 años vacunados que presentaron tasas más altas de hospitalización asociado posiblemente a ADE, pero mencionan la dificultad de poder asegurar que esta fuese la causa.

Para Influenza en el año 2009, se encontró una asociación entre la presencia de reacción cruzada, presencia de anticuerpos poco neutralizantes y de baja avidez con el grupo de pacientes que habían recibido la vacuna previamente. Se realizó inmunopatología y CD4 en los pulmones de los casos fatales, encontrando la activación del complemento dependientes de anticuerpos por formación de inmunocomplejos que pudo haber generado este desenlace. La escala SANRA con la que se evaluó esta revisión narrativa no da cuenta del riesgo de sesgo, sin embargo, por la naturaleza de la revisión se considera que tiene alto riesgo de sesgo ya que no hay una búsqueda sistemática de la información, los artículos incluidos no tienen una evaluación formal de la calidad y son de fechas muy antiguas (60's) sin disponibilidad en texto completo, por tal razón, se considera un artículo de baja calidad.



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

Autor/Año/ País	Tipo de estudio	Población	Número de participantes	Vacuna reportada	Plataforma de vacuna	Comparador/control	Resultados y conclusiones de los autores	Fuente de financiación	Calidad metodológica
Dobler 2019 (33)  Alemania	Estudio observacional analítico - retrospectivo.  Pre-publicación	Pacientes adultos considerados casos confirmados de encefalitis por garrapatas (TBE) registrados en base de datos epidemiológica nacional de Alemania	6073	FSME-IM-MUN® (Pfizer)  Encepur® (GSK)	Vacuna inactivada  (virus cepa Neudorfl y K23)	Se compara pacientes no vacunados frente a pacientes que recibieron al menos una dosis de la vacuna	No se pudo verificar la existencia de un claro fenómeno de ADE. Es difícil evaluar si esto es un efecto real o si está confundido por otros factores / tendencias externas.	Agencia Japonesa de Investigación y Desarrollo y una subvención para la Investigación Científica del Ministerio de Educación, Cultura y Deportes, Ciencia y Tecnología de Japón y financiación de la Universidad de Nagasaki.	Baja calidad ya que no se definen claramente los criterios de inclusión, detalles clínicos de los sujetos incluidos.  Los autores tienen en cuenta el tipo de diseño de su estudio y son cautos en generar asociaciones causales basado en sus resultados.
Saito 2016 (34)  Japón	Estudio observacional analítico	Muestras de suero pre y post vacunación contra encefalitis japonesa (JE) de adultos sanos en Japón.	77	JEBIK V® (BIKEN)	Vacuna inactivada derivada de cultivo celular - Vero	Se compararon muestras de suero antes de la vacunación frente a muestras tomadas 3 a 5 semanas después de la vacunación.	La vacunación contra JE indujo anticuerpos de reacción cruzada de virus del dengue (DENV) y, a niveles subneutralizantes, estos anticuerpos de reacción cruzada de DENV poseen actividad potenciadora de la infección por DENV. Los resultados también indican que la reactividad cruzada con DENV se asocia con altos niveles de anticuerpos neutralizantes del virus de la JEV, la reactividad cruzada con DENV se ve facilitada aún más por vacunación contra la JE.	No es referida por el autor	Baja calidad, debido a que la condición clínica y demográfica de los sujetos incluidos no es suficientemente detallada. No se analizan factores de confusión y estrategias para manejarla. Se desconocen detalles de cómo fue realizada y por quien, la vacunación de los participantes.  Los análisis fueron realizados sobre muestras de suero de dichos pacientes en procedimientos ampliamente descritos y confiables.



Autor/Año/ País	Tipo de estudio	Población	Número de participantes	Vacuna reportada	Plataforma de vacuna	Comparador/ control	Resultados y conclusiones de los autores	Fuente financiación	de Calidad metodológica
Arvin 2020 (4)	Estudio de revisión narrativa	VSR  Niños menores de 2 años	274	FI VRS	Vacuna inactivada con formalina	Pacientes vacunados de 6 a 11 meses frente a pacientes no vacunados	Se presentaron más casos que requirieron hospitalización por bronquiolitis o neumonía relacionada con VSR en pacientes que había sido vacunados de 6 a 11 meses (10/101) que en pacientes que no habían sido vacunados (2/173). La experiencia clínica de FI VRS no estableció que la enfermedad después de la vacuna fuera generada por ADE.	No es referida por el autor	La calidad metodológica de este estudio se evaluó bajo la escala SANRA, donde se hace una evaluación de la calidad del reporte, pero no del riesgo de sesgo donde se encontró una puntuación de 7, donde la revisión reporta claramente la justificación del problema y la descripción de los objetivos, pero no se describe de una manera concisa la búsqueda bibliográfica, las referencias de las afirmaciones, la evidencia de calidad como las características de los estudios incluidos en la revisión.  Se considera de baja calidad por no tener métodos sistemáticos y reproducibles para recolectar la evidencia, ni evaluar la calidad de los estudios incluidos.
		Dengue	No se describe	Dengvaxia <sup>®</sup> (Sanofi Pasteur)	Vacuna atenuada tetravalente	Pacientes vacunados frentes a no vacunados	Se observó tasas más altas de hospitalización en niños de 2 a 8 años en pacientes que recibieron la vacuna y que inicialmente fueron seronegativos. Estos hallazgos se asocian posiblemente a ADE.		
		Influenza	No se describe	No se describe	No se describe	No hay grupo comparador	En personas vacunadas se encontró un aumento en la presencia de reacción cruzada, anticuerpos poco neutralizantes y de baja avidéz, relacionado con el aumento de inmunocomplejos en casos fatales.		



## 6. Discusión

La presencia de ADE se ha reportado en el estudio de diferentes vacunas virales, como un fenómeno que causa una progresión de la enfermedad con síntomas graves después de la sensibilización por vacunación, atribuyendo esta condición a la producción de anticuerpos de baja inmunidad o no neutralizantes, que deriva en un aumento la carga viral en los pacientes, hiperactividad de monocitos y macrófagos, activación del complemento y producción de citocinas (35).

Esta expresión inmunológica se ha descrito clínicamente desde los años 60, en niños que recibieron vacunas inactivadas contra virus sincitial respiratorio o vacunas contra el sarampión, y en la infección grave por el DENV en el contexto de una infección secundaria con un serotipo heterólogo (4). El grupo de Saito y colaboradores (34) demostraron este fenómeno en muestras no diluidas de suero de paciente con antecedente vacunal contra el virus de la encefalitis japonesa (JEV), y refieren que dichas muestras, al no diluirse reflejan mejor las condiciones in vivo. Estos investigadores, encontraron que el aumento de la aparición de anticuerpos de reacción cruzada de DENV fue más pronunciada en individuos con niveles más altos de actividad neutralizante de JEV. En consecuencia, el número de participantes sin actividad de reacción cruzada con DENV exhibieron niveles más bajos de actividad neutralizante de JEV(34).

Por su parte Dobler y colaboradores (33) intentaron establecer la relación entre la frecuencia de hospitalización, muerte y complicaciones neurológicas derivadas de la infección por encefalitis transmitida por garrapatas con el estado vacunal de adultos alemanes, en un intento más de determinar clínicamente el comportamiento del ADE. Sin embargo, no se pudo establecer una asociación estadística y clínicamente significativa para los desenlaces mencionados entre vacunados y no vacunados, lo cual se ve reflejado en la imprecisión de la medida de los desenlaces al obtener intervalos de confianza tan grandes y, además, consideraron una muestra de pacientes relativamente pequeña, dónde, de 5777 casos registrados sólo se tuvo conocimiento del estado vacunal en 100 de los pacientes. Otros autores, al igual que Dobler y su grupo, han intentado demostrar clínicamente la presencia de ADE asociada a enfermedades virales, tal como Katzelnick y colaboradores (10), que en un estudio de cohorte publicado en el 2017, donde se siguieron 6684 niños de Nicaragua entre 2004 a 2016, intentaron descifrar la presencia de ADE con el riesgo de desarrollar una forma grave de infección por dengue al exponerse nuevamente al virus pasada una primoinfección, concluyendo que aquellos niños que presentaban títulos de anticuerpos contra el virus entre 1:21 y 1:80 tenían un riesgo de dengue grave 7,64 veces mayor ([IC del 95%: 3.19 – 18.28]) en comparación con niños que no poseían títulos de anticuerpos (nãive) y aquellos con títulos mayores a 1:1280, cuyo riesgo de dengue grave era de 1,5 y 1.6% respectivamente. Es decir, que, al tiempo de seguimiento, los pacientes con títulos sin títulos detectables de anticuerpos o con una carga mayor a 1:1280 tuvieron menos riesgo de desarrollar una forma grave de dengue en comparación con aquellos cuyos títulos se mantuvieron entre 1:21 y 1:80 diluciones. Este estudio no se relacionaba con





la vacunación contra dengue o plataformas de vacunas sino con la magnitud de las formas de la enfermedad y los títulos de anticuerpos contra el virus, motivo por el cual no fue incluido dentro de los resultados de esta revisión sistemática, pero nos es un claro ejemplo de la existencia de diferentes escenarios en que puede evaluarse este fenómeno inmunológico.

El DENV, es uno de los virus más relacionados con ADE, investigadores colombianos (35) realizaron una revisión de los hallazgos sobre los mecanismos involucrados en el fenómeno de ADE y su contribución a la progresión hacia dengue grave, y discuten la importancia de considerar este fenómeno en el diseño, desarrollo e implementación de una vacuna para dengue, en tanto es capaz de afectar su eficacia y seguridad. Refieren, que en principio, los datos publicados sobre la vacuna CYD-TDV (Dengvaxia®), permiten inferir que las tasas de hospitalización no se reducen con el tiempo post-vacunación (como consecuencia de la reducción en los títulos neutralizantes con el paso del tiempo), lo cual puede proporcionar en el individuo un ambiente ideal para que una infección por DENV se potencie, y se desencadene una modulación de los mecanismos de inmunopatogénesis que en última instancia conducirán a dengue grave y todas sus características clínicas conocidas (35). Destacan además, la relación de ADE con otros miembros de la familia *Flaviviridae*, debido a la presencia de epítopes similares que pueden ser reconocidos por anticuerpos generados en una infección previa por un flavivirus, tales como el ZIKA y fiebre amarilla, entre otros, es decir, generación de reacciones cruzadas tal y como lo demostró el grupo de Saito y colaboradores (34).

Otra familia de virus vinculada con ADE es la *Coronaviridae*. Antes de la llegada de los brotes de SARS CoV y MERS CoV, ya se había documentado infección respiratoria en humanos de otros cuatro coronavirus (229E, HKU1, NL63 y OC43), con los cuales se analizaron anticuerpos de reactividad cruzada con SARS CoV (36). La seropositividad al SARS-CoV se detectó solo en pacientes que dieron positivo al virus mediante ARN, lo que indica que el SARS-CoV no parece ser reconocido por los anticuerpos generados en respuesta a infecciones anteriores por coronavirus, no obstante, el número de personas infectadas con SARS CoV y MERS CoV fue bastante bajo, por tanto no fue posible asegurar la ausencia de reactividad cruzada (36). Hallazgos similares se han reportado en pacientes con COVID 19, donde los niveles más altos de anticuerpos contra SARS CoV 2 se asociaron con enfermedad más severa (37). A pesar de que los mecanismos moleculares desencadenante de ADE no se han comprendido del todo, la reciente pandemia de SARS CoV 2 ha permitido utilizar los coronavirus como plataformas de estudio para ADE y su papel en diferentes escenarios como vacunación y en formas de tratamiento como el uso de plasma convaleciente (37).

Teniendo en cuenta lo anterior, al implementar una vacuna viral debe considerarse no sólo la efectividad y eficacia de esta. La amplificación de la respuesta inmune dependiente de anticuerpos, ADE, no es un evento nuevo, es un fenómeno estudiado desde hace más de seis décadas y, sin embargo, no se encuentra enteramente explicado, sus implicaciones en el campo de las vacunas tampoco han sido completamente entendidas y debería ser un punto sensible en el desarrollo de estas; se debe evaluar la probabilidad de aparición de ADE tras la inmunización, la posibilidad de reacciones cruzadas y la universalidad de la vacuna para diferentes serotipos





geográficamente distribuidos, sin generar amplificación de la enfermedad viral respectiva, esto en el contexto de su eficacia y seguridad (35). Además, la evidencia evaluada manifiesta una relación relevante con familias específicas de virus, y su estudio debería abarcar la inclusión de modelos animales, estudios in vitro y en humanos para lograr un mayor alcance en la comprensión de este fenómeno.

Aunque el objetivo de esta revisión era establecer la relación de ADE con las diferentes plataformas de vacunas en humanos, no se identificó literatura sobre esta relación. No obstante, el desarrollo de plataformas vacunales resulta ser un amplio campo de investigación. En este momento se encuentran en desarrollo 52,3% de vacunas de subunidad proteica, 21,13% de vacunas de RNA, 19,12% de vacunas de vectores virales, 9,6% de vacunas inactivadas, 9,6% de vacunas de partículas similares a virus, 8% de vacunas de DNA, 3,2% de vacunas de virus atenuado y 18,11% de otras plataformas para COVID-19 (21). Se debe reconocer que las plataformas vacunales merecen una evaluación exhaustiva sobre las investigaciones realizadas alrededor de su evolución, desarrollo, eficacia y seguridad. A medida que las tecnologías de la plataformas vacunales avancen por etapas sucesivas de desarrollo, será importante seguir su progreso, medir su velocidad de desarrollo y catalogar sus éxitos y fracasos (19). Queda por determinar si las nuevas plataformas de vacunas tienen una mayor inmunogenicidad en comparación con los enfoques de vacunación clásicos, principalmente en poblaciones de riesgo como adultos mayores de 60 años, gestantes, niños y en pacientes con comorbilidades estables, lo cual sería un interesante enfoque investigativo en subsiguientes estudios primarios e integrativos.

## 7. Recomendación

La conciencia sobre el riesgo de una nueva pandemia ha puesto de manifiesto la necesidad de inversión sobre la creación de nuevas formas más rápidas y confiables para la producción de vacunas. La emergencia del SARS CoV (*severe acute respiratory syndrome coronavirus*) en 2002, el fatal brote de MERS CoV (*Middle East Respiratory Syndrome coronavirus*) en el 2012, la pandemia de H1N1 en 2009 y la epidemia de Ébola entre 2013 y 2016 (38), han impulsado esfuerzos encaminados en la identificación de nuevos virus zoonóticos con potencial epidémico y a la par, estimulando la producción de vacunas y plataformas vacunales, tanto así que en la coyuntura actual de la pandemia por COVID 19, según la OMS se encuentran 212 vacunas contra este virus en fase de desarrollo, muchas de estas sobre plataformas vacunales de nueva generación (39). Sin embargo, se tienen disponibles pocos datos preexistentes en humanos sobre la seguridad y eficacia de estas nuevas plataformas para vacunas (20).

De igual forma, a pesar de existir reportes desde finales de los años sesenta (4) sobre la potenciación de enfermedades virales mediadas por anticuerpos en el contexto de reactividad cruzada, diferentes serotipos y en el escenario de vacunas, no se comprende con exactitud su papel en este último cuando se analiza en humanos, situación que se refleja en los ensayos clínicos evaluados en fase de tamizaje de la presente revisión, encontrando evidencia de este fenómeno sólo en estudios observacionales analíticos,



sin relación con las plataformas vacunales tradicionales como en las de nueva generación.

En conclusión, es necesario realizar estudios más amplios encaminados a la detección en principio de este fenómeno inmunológico en el desarrollo de las vacunas, así como estudios de eficacia y seguridad de las plataformas vacunales y la presencia de ADE en diferentes familias de virus, principalmente flavivirus, cuyas enfermedades significan una gran carga socioeconómica y en salud a los países localizados en regiones tropicales y subtropicales como el nuestro (40).

Después de realizar esta revisión de la evidencia científica disponible, se concluye que es escasa la información sobre ADE relacionado con las plataformas vacunales, la poca información disponible se basa en estudios observacionales y revisiones narrativas con alto riesgo de sesgo. A pesar de que existen estudios relacionados con vacunas de diferentes virus, no es claro el mecanismo por el cual se produce y la poca evidencia sobre ADE se ha observado en estudios preclínicos donde la respuesta inmunológica de los animales en muchos casos es diferente a los humanos.

## 8. Bibliografía

1. Collao X, Faúndes N. Patogenia de las infecciones virales I. Boletín Micológico. 2019;34(1):43.
2. Pellett PE, Mitra S, Holland TC. Basics of virology. Handb Clin Neurol. 2014;123:45–66.
3. Taylor A, Foo SS, Bruzzone R, Vu Dinh L, King NJC, Mahalingam S. Fc receptors in antibody-dependent enhancement of viral infections. Immunol Rev [Internet]. 2015;268(1):340–64.
4. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. Nature. 2020;584(7821):353–63.
5. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nat Microbiol [Internet]. 2020;5(10):1185–91.
6. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, Chen J, Geng Q, et al. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. J Virol [Internet]. 2020;94(5).
7. Eroshenko N, Gill T, Keaveney MK, Church GM, Trevejo JM, Rajaniemi H. Implications of antibody-dependent enhancement of infection for SARS-CoV-2 countermeasures. Nat Biotechnol [Internet]. 2020;38(7):789–91.
8. OMS. Inmunización, vacunas y productos biológicos. 2017.
9. Katzelnick LC, Bos S, Harris E. Protective and enhancing interactions among



- dengue viruses 1-4 and Zika virus. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2020;43:59–70.
10. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science* [Internet]. 2017;358(6365):929–32.
  11. Kawiecki AB, Christofferson RC. Zika Virus-Induced Antibody Response Enhances Dengue Virus Serotype 2 Replication In Vitro. *J Infect Dis* [Internet]. 2016;214(9):1357–60.
  12. Dans AL, Dans LF, Lansang MAD, Silvestre MAA, Guyatt GH. Controversy and debate on dengue vaccine series-paper 3: final response to review of a licensed dengue vaccine: inappropriate subgroup analyses and selective reporting may cause harm in mass vaccination programs. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2018;95:142.
  13. Cardozo T, Veazey R. Informed consent disclosure to vaccine trial subjects of risk of COVID-19 vaccines worsening clinical disease. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2020;e13795.
  14. Chen JM. Live unattenuated vaccines for controlling viral diseases, including COVID-19. *J Med Virol* [Internet]. 2020; Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1096-9071](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1096-9071)
  15. Mascola JR, Mathieson BJ, Zack PM, Walker MC, Halstead SB, Burke DS. Summary Report: Workshop on the Potential Risks of Antibody-Dependent Enhancement in Human HIV Vaccine Trials. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1993;9(12):1175–84.
  16. Huisman W, Martina BEE, Rimmelzwaan GF, Gruters RA, Osterhaus ADME. Vaccine-induced enhancement of viral infections. *Vaccine*. 2009;27(4):505–12.
  17. Kamal A, Mitrut P, Docea A, Sosoi S, Kamal C, Mitrut R, et al. Uble therapy with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis c. a pharmacogenetic guide for predicting adverse events. *Farmacia*. 2017;65(6):877–84.
  18. Calina D, Docea AO, Petrakis D, Egorov AM, Ishmukhametov AA, Gabibov AG, et al. Towards effective COVID-19 vaccines: Updates, perspectives and challenges (Review). *Int J Mol Med*. 2020;46(1):3–16.
  19. Adalja AA, Watson M, Cicero A, Inglesby T. Vaccine platforms: State of the field and looming challenges. 2019;25. Available from: [http://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs\\_archive/pubs-pdfs/2019/190423-OPP-platform-report.pdf](http://www.centerforhealthsecurity.org/our-work/pubs_archive/pubs-pdfs/2019/190423-OPP-platform-report.pdf)
  20. van Riel D, de Wit E. Next-generation vaccine platforms for COVID-19. *Nat Mater* [Internet]. 2020;19(8):810–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41563-020-0746-0>
  21. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 Vaccine: A comprehensive status report. *Virus Res*. 2020;288:1–12.
  22. Vaccines. Tipos de vacunas. 2020.



23. Delrue I, Verzele D, Madder A, Nauwynck HJ. Inactivated virus vaccines from chemistry to prophylaxis: Merits, risks and challenges. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(6):695–719.
24. Wareing MD, Tannock GA. Live attenuated vaccines against influenza; an historical review. *Vaccine*. 2001;19(25–26):3320–30.
25. Ewer KJ, Lambe T, Rollier CS, Spencer AJ, Hill AVS, Dorrell L. Viral vectors as vaccine platforms: From immunogenicity to impact. *Curr Opin Immunol* [Internet]. 2016;41(Figure 1):47–54.
26. Wallis J, Shenton DP, Carlisle RC. Novel approaches for the design, delivery and administration of vaccine technologies. *Clin Exp Immunol*. 2019;196(2):189–204.
27. Graham BS. Advances in antiviral vaccine development. *Immunol Rev*. 2013;255(1):230–42.
28. Ministerio de Salud y Protección Social. Coronavirus (Covid 19). 2020; Available from: [https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19\\_copia.aspx](https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PET/Paginas/Covid-19_copia.aspx)
29. Garritty C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021 Feb;130:13–22.
30. 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.
31. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. 2017.
32. Baethge C, Goldbeck-Wood S, Mertens S. SANRA—a scale for the quality assessment of narrative review articles. *Res Integr Peer Rev* [Internet]. 2019 Dec 26 [cited 2020 Dec 29];4(1):5.
33. Dobler G, Kaier K, Hehn P, Bohmer MM, Kreusch TM, Borde JP. Tick-borne encephalitis virus vaccination breakthrough infections in Germany - A retrospective analysis from 2001-2018. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2019; Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexa&NEWS=N&AN=630275775>
34. Saito Y, Moi ML, Takeshita N, Lim C-K, Shiba H, Hosono K, et al. Japanese encephalitis vaccine-facilitated dengue virus infection-enhancement antibody in adults. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2016;16(1):578. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med13&NEWS=N&AN=27756212>
35. Cáceres Munar BA, Castellanos Parra JE, Rodríguez Panduro MH. Antibody-dependent enhancement in the immunopathogenesis of severe dengue, implications for the development and use of vaccines. *Acta Biol Colomb*. 2019;24(3):439–51.



36. Cloutier M, Nandi M, Ihsan AU, Chamard HA, Ilangumaran S, Ramanathan S. ADE and hyperinflammation in SARS-CoV2 infection- comparison with dengue hemorrhagic fever and feline infectious peritonitis. Cytokine [Internet]. 2020;136:155256.
37. Lee WS, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. Nat Microbiol [Internet]. 2020;5(10):1185–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5>
38. Bausch DG. West Africa 2013 ebola: From virus outbreak to humanitarian crisis. In: Current Topics in Microbiology and Immunology. 2017.
39. WHO. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines-15 October 2020. Who. 2020.
40. Araujo SC, Pereira LR, Alves RPS, Andreato-Santos R, Kanno AI, Ferreira LCS, et al. Anti-flavivirus vaccines: Review of the present situation and perspectives of subunit vaccines produced in escherichia coli. Vaccines [Internet]. 2020;8(3):1–30. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/8/3/492/pdf>

## 9. Anexos

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

Tipo de búsqueda	Nueva														
Base de datos	Medline														
Plataforma	Ovid														
Fecha de búsqueda	12/11/2020														
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años														
Restricciones de lenguaje	Ninguna														
Otros límites	Solo humanos.														
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>#</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>exp Viral Vaccines/</td><td>112209</td></tr><tr><td>2</td><td>(viral adj5 vaccine*).ti,ab.</td><td>5816</td></tr><tr><td>3</td><td>exp vaccines, attenuated/ or exp vaccines, combined/ or exp vaccines, inactivated/ or exp vaccines, subunit/ or exp vaccines, synthetic/ or exp vaccines, live, unattenuated/</td><td>53055</td></tr></table>			#	Búsquedas	Resultados	1	exp Viral Vaccines/	112209	2	(viral adj5 vaccine*).ti,ab.	5816	3	exp vaccines, attenuated/ or exp vaccines, combined/ or exp vaccines, inactivated/ or exp vaccines, subunit/ or exp vaccines, synthetic/ or exp vaccines, live, unattenuated/	53055
#	Búsquedas	Resultados													
1	exp Viral Vaccines/	112209													
2	(viral adj5 vaccine*).ti,ab.	5816													
3	exp vaccines, attenuated/ or exp vaccines, combined/ or exp vaccines, inactivated/ or exp vaccines, subunit/ or exp vaccines, synthetic/ or exp vaccines, live, unattenuated/	53055													



	4	(Vaccine adj5 platform).ti,ab.	1176
	5	(Type* adj5 vaccine*).ti,ab.	11767
	6	(Whole adj5 inactivated adj5 virus).ti,ab.	684
	7	(Live adj5 attenuated virus).ti,ab.	412
	8	(chimeric adj5 vaccine).ti,ab.	771
	9	(conjugate adj5 vaccines).ti,ab.	4100
	10	(Protein adj5 subunit adj5 vaccine).ti,ab.	324
	11	(recombinant adj5 protein adj5 vaccine).ti,ab.	927
	12	(viral adj5 vector adj5 vaccine).ti,ab.	189
	13	(recombinant adj5 vector adj5 vaccines).ti,ab.	187
	14	exp vaccines, dna/ or exp vaccines, virus-like particle/	10342
	15	(mRNA adj5 vaccine).ti,ab.	249
	16	(DNA adj5 vaccine).ti,ab.	7665
	17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	153140
	18	exp Antibody-Dependent Enhancement/	320
	19	(antibody adj2 dependent adj2 enhancement).ti,ab.	795
	20	ADE.ti,ab.	3093
	21	18 or 19 or 20	3596
	22	18 and 21	320
	23	limit 22 to last 5 years	154
	24	limit 23 to "humans only (removes records about animals)" [Limit not valid in Journals@Ovid; records were retained]	128
Referencias identificadas	128		

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	12/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna



Otros límites	Solo humanos.		
Estrategia de búsqueda	#	Búsquedas	Resultados
	1	exp Viral Vaccines/	155134
	2	(viral adj5 vaccine*).ti,ab.	5472
	3	exp vaccines, attenuated/ or exp vaccines, combined/ or exp vaccines, inactivated/ or exp vaccines, subunit/ or exp vaccines, synthetic/ or exp vaccines, live, unattenuated/	334458
	4	(Vaccine adj5 platform).ti,ab.	1331
	5	(Type* adj5 vaccine*).ti,ab.	10792
	6	(Whole adj5 inactivated adj5 virus).ti,ab.	622
	7	(Live adj5 attenuated virus).ti,ab.	385
	8	(chimeric adj5 vaccine).ti,ab.	778
	9	(conjugate adj5 vaccines).ti,ab.	3758
	10	(Protein adj5 subunit adj5 vaccine).ti,ab.	292
	11	(recombinant adj5 protein adj5 vaccine).ti,ab.	867
	12	(viral adj5 vector adj5 vaccine).ti,ab.	196
	13	(recombinant adj5 vector adj5 vaccines).ti,ab.	181
	14	exp vaccines, dna/ or exp vaccines, virus-like particle/	15095
	15	(mRNA adj5 vaccine).ti,ab.	278
	16	(DNA adj5 vaccine).ti,ab.	7585
	17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	338155
	18	exp Antibody-Dependent Enhancement/	762
	19	(antibody adj2 dependent adj2 enhancement).ti,ab.	815
	20	ADE.ti,ab.	3670
	21	18 or 19 or 20	4416
	22	18 and 21	762
	23	limit 22 to ("humans only (removes records about animals)" and last 5 years)	353
Referencias identificadas	353		



Tipo de búsqueda	Nueva																																																															
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews - CENTRAL																																																															
Plataforma	Ovid																																																															
Fecha de búsqueda	12/11/2020																																																															
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años																																																															
Restricciones de lenguaje	Ninguna																																																															
Otros límites	Ninguno.																																																															
Estrategia de búsqueda	<table><tr><th>#</th><th>Búsquedas</th><th>Resultados</th></tr><tr><td>1</td><td>exp Viral Vaccines/</td><td>5186</td></tr><tr><td>2</td><td>(viral adj5 vaccine*).ti,ab.</td><td>405</td></tr><tr><td>3</td><td>exp vaccines, attenuated/ or exp vaccines, combined/ or exp vaccines, inactivated/ or exp vaccines, subunit/ or exp vaccines, synthetic/ or exp vaccines, live, unattenuated/</td><td>3595</td></tr><tr><td>4</td><td>(Vaccine adj5 platform).ti,ab.</td><td>41</td></tr><tr><td>5</td><td>(Type* adj5 vaccine*).ti,ab.</td><td>1738</td></tr><tr><td>6</td><td>(Whole adj5 inactivated adj5 virus).ti,ab.</td><td>50</td></tr><tr><td>7</td><td>(Live adj5 attenuated virus).ti,ab.</td><td>33</td></tr><tr><td>8</td><td>(chimeric adj5 vaccine).ti,ab.</td><td>53</td></tr><tr><td>9</td><td>(conjugate adj5 vaccines).ti,ab.</td><td>494</td></tr><tr><td>10</td><td>(Protein adj5 subunit adj5 vaccine).ti,ab.</td><td>20</td></tr><tr><td>11</td><td>(recombinant adj5 protein adj5 vaccine).ti,ab.</td><td>117</td></tr><tr><td>12</td><td>(viral adj5 vector adj5 vaccine).ti,ab.</td><td>13</td></tr><tr><td>13</td><td>(recombinant adj5 vector adj5 vaccines).ti,ab.</td><td>6</td></tr><tr><td>14</td><td>exp vaccines, dna/ or exp vaccines, virus-like particle/</td><td>163</td></tr><tr><td>15</td><td>(mRNA adj5 vaccine).ti,ab.</td><td>37</td></tr><tr><td>16</td><td>(DNA adj5 vaccine).ti,ab.</td><td>555</td></tr><tr><td>17</td><td>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16</td><td>8493</td></tr><tr><td>18</td><td>exp Antibody-Dependent Enhancement/</td><td>1</td></tr><tr><td>19</td><td>(antibody adj2 dependent adj2 enhancement).ti,ab.</td><td>12</td></tr><tr><td>20</td><td>ADE.ti,ab.</td><td>192</td></tr></table>	#	Búsquedas	Resultados	1	exp Viral Vaccines/	5186	2	(viral adj5 vaccine*).ti,ab.	405	3	exp vaccines, attenuated/ or exp vaccines, combined/ or exp vaccines, inactivated/ or exp vaccines, subunit/ or exp vaccines, synthetic/ or exp vaccines, live, unattenuated/	3595	4	(Vaccine adj5 platform).ti,ab.	41	5	(Type* adj5 vaccine*).ti,ab.	1738	6	(Whole adj5 inactivated adj5 virus).ti,ab.	50	7	(Live adj5 attenuated virus).ti,ab.	33	8	(chimeric adj5 vaccine).ti,ab.	53	9	(conjugate adj5 vaccines).ti,ab.	494	10	(Protein adj5 subunit adj5 vaccine).ti,ab.	20	11	(recombinant adj5 protein adj5 vaccine).ti,ab.	117	12	(viral adj5 vector adj5 vaccine).ti,ab.	13	13	(recombinant adj5 vector adj5 vaccines).ti,ab.	6	14	exp vaccines, dna/ or exp vaccines, virus-like particle/	163	15	(mRNA adj5 vaccine).ti,ab.	37	16	(DNA adj5 vaccine).ti,ab.	555	17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	8493	18	exp Antibody-Dependent Enhancement/	1	19	(antibody adj2 dependent adj2 enhancement).ti,ab.	12	20	ADE.ti,ab.	192
#	Búsquedas	Resultados																																																														
1	exp Viral Vaccines/	5186																																																														
2	(viral adj5 vaccine*).ti,ab.	405																																																														
3	exp vaccines, attenuated/ or exp vaccines, combined/ or exp vaccines, inactivated/ or exp vaccines, subunit/ or exp vaccines, synthetic/ or exp vaccines, live, unattenuated/	3595																																																														
4	(Vaccine adj5 platform).ti,ab.	41																																																														
5	(Type* adj5 vaccine*).ti,ab.	1738																																																														
6	(Whole adj5 inactivated adj5 virus).ti,ab.	50																																																														
7	(Live adj5 attenuated virus).ti,ab.	33																																																														
8	(chimeric adj5 vaccine).ti,ab.	53																																																														
9	(conjugate adj5 vaccines).ti,ab.	494																																																														
10	(Protein adj5 subunit adj5 vaccine).ti,ab.	20																																																														
11	(recombinant adj5 protein adj5 vaccine).ti,ab.	117																																																														
12	(viral adj5 vector adj5 vaccine).ti,ab.	13																																																														
13	(recombinant adj5 vector adj5 vaccines).ti,ab.	6																																																														
14	exp vaccines, dna/ or exp vaccines, virus-like particle/	163																																																														
15	(mRNA adj5 vaccine).ti,ab.	37																																																														
16	(DNA adj5 vaccine).ti,ab.	555																																																														
17	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	8493																																																														
18	exp Antibody-Dependent Enhancement/	1																																																														
19	(antibody adj2 dependent adj2 enhancement).ti,ab.	12																																																														
20	ADE.ti,ab.	192																																																														





	21	18 or 19 or 20	197
	22	17 and 21	4
	23	limit 22 to last 5 years	1
Referencias identificadas	1		

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	BVS
Fecha de búsqueda	12/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno.
Estrategia de búsqueda	(vaccines) AND (Antibody-Dependent Enhancement)
Referencias identificadas	3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinical trials
Plataforma	Clinicaltrials.gov
Fecha de búsqueda	Start date from 12/11/2015 to 12/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Studies with Results   Phase 2, 3, 4   Study Protocols
Estrategia de búsqueda	Viral vaccine
Referencias identificadas	71

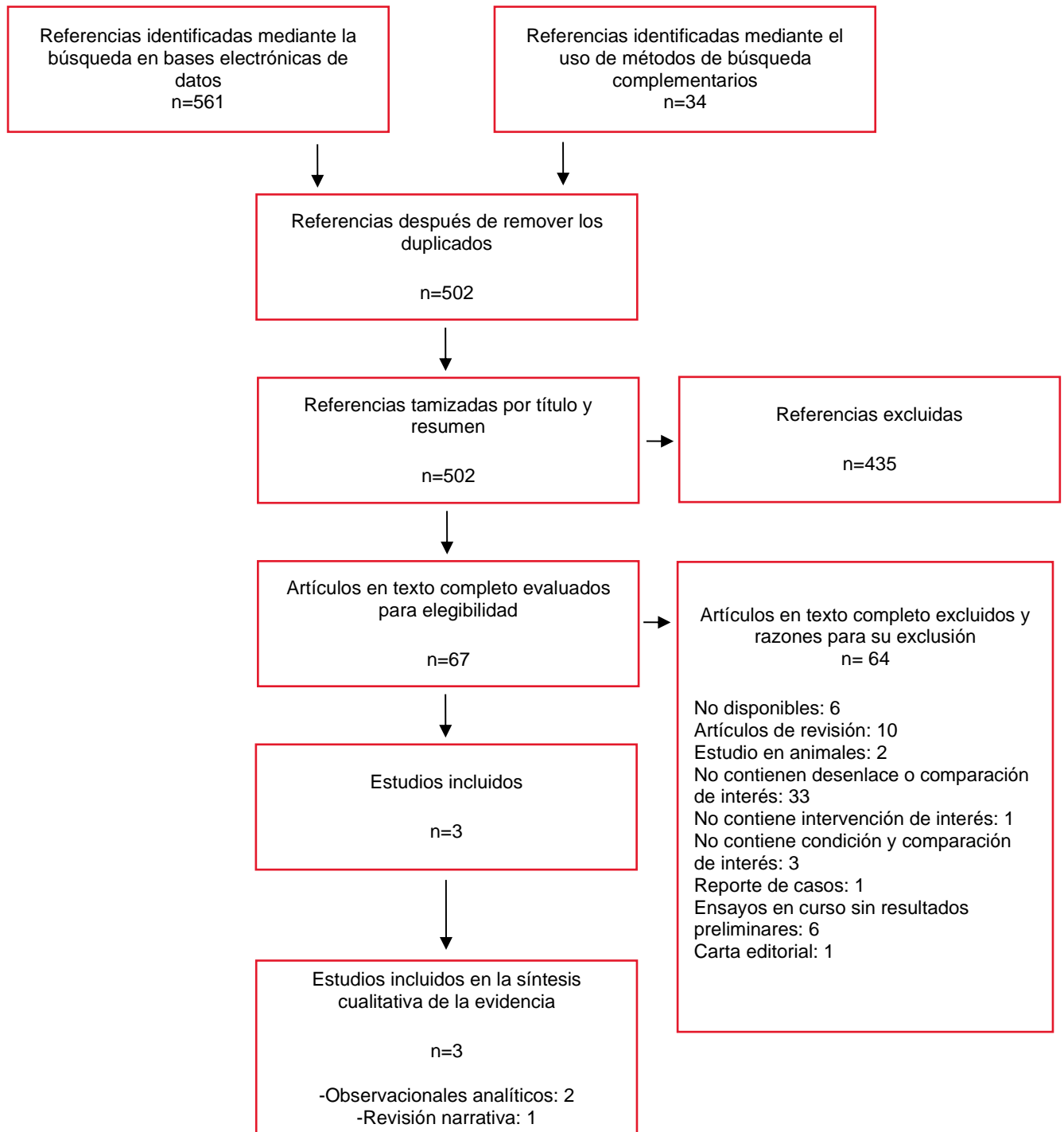
Tipo de búsqueda	Nueva
------------------	-------



Base de datos	Google scholar
Plataforma	Google scholar
Fecha de búsqueda	12/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 5 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Solo humanos
Estrategia de búsqueda	(vaccines) AND (Antibody-Dependent Enhancement)
Referencias identificadas	5



## Anexo 2. Diagrama PRISMA





### Anexo 3. Listas de chequeo

Lista de chequeo para la evaluación crítica de estudios analíticos transversales - Joanna Briggs Institute		
Evaluado por: Katherinne Cortes y Diana Diaz. Noviembre 16 -2020		
Criterio	Dobler 2019 (33)	Saito 2016 (34)
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	Poco claro	Poco claro
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?	Poco claro	No
3. ¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	Si	Si
4. ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la afección?	Si	Si
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	Si	No
6. ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a los factores de confusión?	Si	No
7. ¿Se midieron los resultados de manera válida y confiable?	Si	Si
8. ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?	Si	Si
Valoración general:	Incluido	Incluido



**Lista de chequeo para la evaluación crítica revisiones narrativas - SANRA**

**Evaluado por: Diana Díaz. Diciembre 29 -2020**

<b>Criterio</b>	<b>Arvin 2020 (4)</b>
1. Justificación de la importancia del artículo para los lectores	2
2. Declaración de objetivos concretos o formulación de preguntas	2
3. Descripción de la búsqueda bibliográfica	1
4. Referencias	1
5. Razonamiento científico	0
6. Presentación adecuada de los datos	1
Puntaje total	7



#### Anexo 4. Lista de artículos incluidos

1. Saito Y, Moi ML, Takeshita N, Lim C-K, Shiba H, Hosono K, et al. Japanese encephalitis vaccine-facilitated dengue virus infection-enhancement antibody in adults. BMC Infect Dis [Internet]. 2016;16(1):578. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med13&NEWS=N&AN=27756212>
2. Dobler G, Kaier K, Hehn P, Böhmer MM, Kreusch TM, Borde JP. Tick-borne encephalitis virus vaccination breakthrough infections in Germany: a retrospective analysis from 2001 to 2018. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2020;26(8):1090.e7-1090.e13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.12.001>
3. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. Nature [Internet]. 2020;584(7821):353–63. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medc&NEWS=N&AN=32659783>

#### Anexo 5. Lista de artículos excluidos y las causas de exclusión

1. Ana-Sosa-Batiz F, Johnston APR, Hogarth PM, Wines BD, Barr I, Wheatley AK, et al. Antibody-dependent phagocytosis (ADP) responses following trivalent inactivated influenza vaccination of younger and older adults. Vaccine [Internet]. 2017;35(47):6451–8. Available from: <http://www.elsevier.com/locate/vaccine>  
**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés
2. Bergman H, Buckley BS, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V, et al. Comparison of different human papillomavirus (HPV) vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database Syst Rev. 2019;2019(11).  
**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés
3. Capeding MR, Laot TM, Boaz M, Wartel TA, Crevat D. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine during a five-year follow-up period. Trials Vaccinol. 2015;4(December):19–23.  
**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés
4. Capeding MR, Alberto E, Feser J, Mooney J, Tang Y, Audet SA, et al. Immunogenicity and safety of concurrent or sequential administration of live, attenuated SA 14-14-2 Japanese encephalitis vaccine (CD-JEV) and measles-mumps-rubella vaccine in infants 9–12 months of age in the Philippines: A non-inferiority Phase 4 random. Vaccine X [Internet]. 2020;6:100074. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2020.100074>.  
**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés
5. Collins ND, Sanborn M, Walls S, Hang J, Gromowski G, Koren M, et al. Assessing risk for dengue live attenuated vaccine virus antibody dependent enhancement in individuals primed with a purified inactivated dengue vaccine. Am J Trop Med Hyg [Internet]. 2019;101(5 Supplement):451–2. Available from:



[http://www.ajtmh.org/docserver/fulltext/14761645/101/5\\_Suppl/tropmed-abstract2019.pdf?expires=1578619537&id=id&accname=12015&checksum=B23647414FE34DF4313450CD7B04AB07](http://www.ajtmh.org/docserver/fulltext/14761645/101/5_Suppl/tropmed-abstract2019.pdf?expires=1578619537&id=id&accname=12015&checksum=B23647414FE34DF4313450CD7B04AB07)

**Razón de exclusión:** No disponible

6. Cunningham AL, Heineman TC, Lal H, Godeaux O, Chlibek R, Hwang SJ, et al. Immune responses to a recombinant glycoprotein e herpes zoster vaccine in adults aged 50 years or older. *J Infect Dis*. 2018;217(11):1750–60.

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

7. Demina A V, Edri A, Fridman L, Rouvinski A, Lobel L, Hertz T. TBE vaccine and post TBE disease Abs drive antibody dependent enhancement of Zika infection. *J Immunol* [Internet]. 2018;200(1 Supplement 1). Available from: [http://www.jimmunol.org/content/200/1\\_Supplement/182.9](http://www.jimmunol.org/content/200/1_Supplement/182.9)

**Razón de exclusión:** No disponible

8. Domnich A, Arata L, Amicizia D, Puig-Barberà J, Gasparini R, Panatto D. Effectiveness of MF59-adjuvanted seasonal influenza vaccine in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(4):513–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.011>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

9. Dubey AP, Agarkhedkar S, Chhatwal J, Narayan A, Ganguly S, Wartel TA, et al. Immunogenicity and safety of a tetravalent dengue vaccine in healthy adults in India: A randomized, observer-blind, placebo-controlled phase II trial. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(2):512–8.

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

10. Duong TN, Thiem VD, Anh DD, Cuong NP, Thang TC, Huong VM, et al. A Phase 2/3 double blinded, randomized, placebo-controlled study in healthy adult participants in Vietnam to examine the safety and immunogenicity of an inactivated whole virion, alum adjuvanted, A(H5N1) influenza vaccine (IVACFLU-A/H5N1). *Vaccine* [Internet]. 2020;38(6):1541–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.059>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

11. Durbin AP, Kirkpatrick BD, Adams D, Tibery CM, Grier PL, Sabundayo BP, et al. Use of the dengue human challenge model to characterize the clinical and immunological response to sequential heterotypic dengue infection. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2016;95(5 Supplement 1):387. Available from: [http://www.ajtmh.org/submit/abstract/14761645/95/5\\_Suppl/ASTMH16AbstractBook.pdf?itemId=/content/journals/10.4269/ajtmh.abstract2016&mimeType=pdf&containerId=/content/journals/14761645](http://www.ajtmh.org/submit/abstract/14761645/95/5_Suppl/ASTMH16AbstractBook.pdf?itemId=/content/journals/10.4269/ajtmh.abstract2016&mimeType=pdf&containerId=/content/journals/14761645)

**Razón de exclusión:** No disponible

12. Essink B, Fierro C, Rosen J, Figueroa AL, Zhang B, Verhoeven C, et al. Immunogenicity and safety of MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine versus standard and alternate B strain MF59-adjuvanted trivalent influenza vaccines in older adults. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(2):242–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.021>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés



13. Giraldo-Garcia AM, Castano-Osorio JC. Effects of Flavivirus Cross-Reactivity (Zika and Dengue) on the Development of Vaccines for Use in Pregnancy. *Curr Trop Med Reports* [Internet]. 2019;6(4):223–30. Available from: <http://www.springer.com/medicine/internal/journal/40475>  
**Razón de exclusión:** Artículo de revisión.
14. Gromowski GD, Kuklis CH, Chen Q, Barvir DA, La Barrera RD, Li T, et al. Characterization of sera from dengue inactivated vaccine primed volunteers that had improved neutralizing antibody responses after live attenuated dengue vaccine boosting. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2018;99(4 Supplement):508. Available from: [http://www.ajtmh.org/docserver/fulltext/14761645/99/4\\_Suppl/tropmed-abstract2018.pdf?expires=1555047060&id=id&accname=12015&checksum=81160026DD083BF102C66BCBC433A8AE](http://www.ajtmh.org/docserver/fulltext/14761645/99/4_Suppl/tropmed-abstract2018.pdf?expires=1555047060&id=id&accname=12015&checksum=81160026DD083BF102C66BCBC433A8AE)  
**Razón de exclusión:** No disponible
15. Groome MJ, Fairlie L, Morrison J, Fix A, Koen A, Masenya M, et al. Safety and immunogenicity of a parenteral trivalent P2-VP8 subunit rotavirus vaccine: a multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020;20(7):851–63. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30001-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30001-3)  
**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés
16. Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(13):1195–206.  
**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés
17. Gubler DJ, Halstead SB. Is Dengvaxia a useful vaccine for dengue endemic areas? *BMJ* [Internet]. 2019;367:l5710. Available from: <http://www.bmj.com/>  
**Razón de exclusión:** Artículo de revisión.
18. Halstead SB. Dengvaxia sensitizes seronegatives to vaccine enhanced disease regardless of age. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(47):6355–8. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med14&NEWS=N&AN=29029938>  
**Razón de exclusión:** Carta editorial
19. Halstead SB, Dans LF. Dengue infection and advances in dengue vaccines for children. *The Lancet Child and Adolescent Health*. 2019.  
**Razón de exclusión:** Artículo de revisión.
20. Halstead SB, Russell PK. Protective and immunological behavior of chimeric yellow fever dengue vaccine. *Vaccine* [Internet]. 2016;34(14):1643–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.004>  
**Razón de exclusión:** Artículo de revisión.
21. Carroll DM, Strayer L, Nardone N, Pacek LR, Kozink R V, Tessier K, et al. Accepted Corresponding Author : an us cr ip t Ac c ep te d us cr t. 2019;1–31  
**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés





22. De Jong W, Aerts J, Allard S, Brander C, Buyze J, Florence E, et al. IHIVARNA phase IIa, a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial to evaluate the safety and immunogenicity of iHIVARNA-01 in chronically HIV-infected patients under stable combined antiretroviral therapy. *Trials*. 2019;20(1):1–10.

**Razón de exclusión:** Ensayos en curso sin resultados preliminares

23. Jordan E, Lawrence SJ, Meyer TPH, Schmidt D, Schultz S, Mueller J, et al. Broad Antibody and Cellular Immune Response from a Phase 2 Clinical Trial with a Novel Multivalent Poxvirus-Based Respiratory Syncytial Virus Vaccine. *J Infect Dis*. 2020;

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

24. Karthik K, Senthilkumar TMA, Udhayavel S, Raj GD. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2020; Available from: <http://www.tandfonline.com/loi/khvi20>

**Razón de exclusión:** Artículo de revisión.

25. Katzelnick LC, Gresh L, Halloran ME, Mercado JC, Kuan G, Gordon A, et al. Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science* [Internet]. 2017;358(6365):929–32. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med14&NEWS=N&AN=29097492>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

26. Khandia R, Munjal A, Dhama K, Karthik K, Tiwari R, Malik YS, et al. Modulation of Dengue/Zika Virus Pathogenicity by Antibody-Dependent Enhancement and Strategies to Protect Against Enhancement in Zika Virus Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2018;9:597. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med15&NEWS=N&AN=29740424>

**Razón de exclusión:** Artículo de revisión.

27. Kuczera D, Assolini JP, Tomiotto-Pellissier F, Pavanelli WR, Silveira GF. Highlights for Dengue Immunopathogenesis: Antibody-Dependent Enhancement, Cytokine Storm, and Beyond. *J Interferon Cytokine Res* [Internet]. 2018;38(2):69–80. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med15&NEWS=N&AN=29443656>

**Razón de exclusión:** Artículo de revisión.

28. Lan PT, Toan NT, Thang HA, Thang TC, Be L Van, Thai DH, et al. A phase 2/3 double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of a seasonal trivalent inactivated split-virion influenza vaccine (IVACFLU-S) in healthy adults in Vietnam. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2019;15(12):2933–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1613127>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

29. Langerak T, Mumtaz, N. T, V. I., van Gorp EC, Martina BE, Rockx B, Koopmans MP. ADE Review: The possible role of cross-reactive dengue virus antibodies in Zika virus pathogenesis. *PLoS Pathog*. 2019;15(4):e1007640.



**Razón de exclusión:** Artículo de revisión.

30. Lee B, Dickson DM, Alam M, Afreen S, Kader A, Afrin F, et al. The effect of increased inoculum on oral rotavirus vaccine take among infants in Dhaka, Bangladesh: A double-blind, parallel group, randomized, controlled trial. Vaccine [Internet]. 2020;38(1):90–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.088>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

31. Leo YS, Wilder-Smith A, Archuleta S, Shek LP, Chong CY, Leong HN, et al. Immunogenicity and safety of recombinant tetravalent dengue vaccine (CYD-TDV) in individuals aged 2–45 y: Phase II randomized controlled trial in Singapore. Hum Vaccines Immunother. 2012;8(9):1259–71.

**Razón de exclusión:** Ensayos en curso sin resultados preliminares

32. M. L, L. Z, C. Z, X. W, W. H, J. S, et al. Dengue immune sera enhance Zika virus infection in human peripheral blood monocytes through Fc gamma receptors. PLoS One [Internet]. 2018;13(7):e0200478. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med15&NEWS=N&AN=30044839>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

33. Luo F, Liao FL, Wang H, Tang H Bin, Yang ZQ, Hou W. Evaluation of Antibody-Dependent Enhancement of SARS-CoV Infection in Rhesus Macaques Immunized with an Inactivated SARS-CoV Vaccine. Virol Sin [Internet]. 2018;33(2):201–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12250-018-0009-2>

**Razón de exclusión:** Estudio en animales

34. Madan A, Segall N, Ferguson M, Frenette L, Kroll R, Friel D, et al. Immunogenicity and safety of an AS03-adjuvanted H7N9 pandemic influenza vaccine in a randomized trial in healthy adults. In: Journal of Infectious Diseases. 2016.

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

35. Wilcox DM, Consultant AP, Investigator G. Downloaded from [https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/5/suppl\\_1/S394/5206725](https://academic.oup.com/ofid/article-abstract/5/suppl_1/S394/5206725) by guest on 24 October 2019 S394 • OFID 2018: 5 ( Suppl 1 ) • Poster Abstracts. 2018;89(March 2016):2018.

**Razón de exclusión:** No disponible - abstract

36. Martín-Acebes MA, Saiz JC, de Oya NJ. Antibody-dependent enhancement and Zika: Real threat or phantom menace? Front Cell Infect Microbiol. 2018;8(FEB):2014–7.

**Razón de exclusión:** Artículo de revisión.

37. Moehling KK, Zimmerman RK, Nowalk MP, Jeng Lin C, Martin JM, Alcorn JF, et al. A randomized controlled trial of antibody response to 2018–19 cell-based vs. egg-based quadrivalent inactivated influenza vaccine in children. Vaccine [Internet]. 2020;38(33):5171–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.023>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace de interés.



38. Montecillo-Aguado MR, Montes-Gomez AE, Garcia-Cordero J, Corzo-Gomez J, Vivanco-Cid H, Mellado-Sanchez G, et al. Cross-reaction, enhancement, and neutralization activity of dengue virus antibodies against zika virus: A study in the mexican population. *J Immunol Res* [Internet]. 2019;2019:7239347. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jir/>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

39. Park J, Archuleta S, Oh MLH, Shek LPC, Jin J, Bonaparte M, et al. Immunogenicity and safety of a dengue vaccine given as a booster in Singapore: a randomized Phase II, placebo-controlled trial evaluating its effects 5–6 years after completion of the primary series. *Hum Vaccines Immunother* [Internet]. 2020;16(3):523–9. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1661204>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

40. Perrett KP, Halperin SA, Nolan T, Carmona Martínez A, Martinón-Torres F, García-Sicilia J, et al. Impact of tetanus-diphtheria-acellular pertussis immunization during pregnancy on subsequent infant immunization seroresponses: follow-up from a large randomized placebo-controlled trial. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(8):2105–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.104>

**Razón de exclusión:** No contiene intervención de interés.

41. Pleguezuelos O, Dille J, de Groen S, Oftung F, Niesters HGM, Islam MA, et al. Immunogenicity, safety, and efficacy of a standalone universal influenza vaccine, Flu-V, in healthy adults a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(7):453–62.

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

42. Pleguezuelos O, James E, Fernandez A, Lopes V, Rosas LA, Cervantes-Medina A, et al. Efficacy of FLU-v, a broad-spectrum influenza vaccine, in a randomized phase IIb human influenza challenge study. *npj Vaccines*. 2020;5(1):1–9.

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

43. Rathi N, Desai S, Kawade A, Venkatramanan P, Kundu R, Lalwani SK, et al. A Phase III open-label, randomized, active controlled clinical study to assess safety, immunogenicity and lot-to-lot consistency of a bovine-human reassortant pentavalent rotavirus vaccine in Indian infants. *Vaccine* [Internet]. 2018;36(52):7943–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.006>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

44. Robertson CA, Mercer M, Selmani A, Klein NP, Jeanfreau R, Greenberg DP. Safety and Immunogenicity of a Full-dose, Split-virion, Inactivated, Quadrivalent Influenza Vaccine in Healthy Children 6-35 Months of Age: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2019;38(3):323–8

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

45. Salamanca de la Cueva I, Pahud B, Huang L-M, Leonardi M, Garcia-Sicilia J, Céspedes J, et al. Immunogenicity and Safety of Porcine Circovirus-Free Human Rotavirus Vaccine in Healthy Infants: A Phase 3 Randomized Trial. *J Infect Dis*. 2020;1(Xx Xxxx):1–10.



**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

46. Sanchez L, Matsuoka O, Inoue S, Inoue T, Meng Y, Nakama T, et al. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in Japanese adults  $\geq 65$  years of age: a randomized controlled clinical trial. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2020;16(4):858–66. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1677437>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

47. Santonja C, Pielasinski U, Polo J, Kutzner H, Requena L. Immunohistochemical Demonstration of Parvovirus B19 Viral Protein 2 in Periflexural Exanthema in an Adult, Supporting Antibody-Dependent Enhancement as Means of Endothelial Uptake of the Virus. Am J Dermatopathol [Internet]. 2018;40(2):e19–24. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med15&NEWS=N&AN=28700372>

**Razón de exclusión:** Reporte de caso.

48. Silas PE, Zissman EN, Gardner J, Helian S, Lee AW, Platt HL. A double-blind, randomized, multicenter, controlled study to evaluate the immunogenicity, safety, and tolerability of varicella vaccine (VARIVAX<sup>TM</sup>) passage extension 34 (PE34) process administered concomitantly with measles, mumps, and rubella vaccine (M-M. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2020;00(00):1–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1743122>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

49. Statler VA, Albano FR, Airey J, Sawlwin DC, Graves Jones A, Matassa V, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children 6–59 months of age: A phase 3, randomized, noninferiority study. Vaccine [Internet]. 2019;37(2):343–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.07.036>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

50. Song JY, Choi MJ, Noh JY, Choi WS, Cheong HJ, Wie SH, et al. Randomized, double-blind, multi-center, phase III clinical trial to evaluate the immunogenicity and safety of MG1109 (egg-based pre-pandemic influenza A/H5N1 vaccine) in healthy adults. Hum Vaccines Immunother [Internet]. 2017;13(5):1190–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2016.1263410>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

51. Treanor J, Sherwood J, Cramer JP, Le Cam Bouveret N, Lin S, Baehner F, et al. A phase 2 study of the bivalent VLP norovirus vaccine candidate in older adults; impact of MPL adjuvant or a second dose. Vaccine [Internet]. 2020;38(36):5842–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.011>

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

52. Tricou V, Sáez-Llorens X, Yu D, Rivera L, Jimeno J, Villarreal AC, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent dengue vaccine in children aged 2–17 years: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020;395(10234):1434–43.

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés



53. Van Damme P, Dionne M, Leroux-Roels G, Van Der Meeren O, Di Paolo E, Salaun B, et al. Persistence of HBsAg-specific antibodies and immune memory two to three decades after hepatitis B vaccination in adults. *J Viral Hepat.* 2019;26(9):1066–75.

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

54. Doorn E, Pleguezuelos O, Liu H, Fernandez A, Bannister R, Stoloff G, et al. Evaluation of the immunogenicity and safety of different doses and formulations of a broad spectrum influenza vaccine (FLU-v) developed by SEEK: Study protocol for a single-center, randomized, double-blind and placebo-controlled clinical phase IIb trial. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1–9.

**Razón de exclusión:** Ensayos en curso sin resultados preliminares

55. Vesikari T, Kirstein J, Devota Go G, Leav B, Ruzycky ME, Isakov L, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety evaluation of an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza virus vaccine compared with non-adjuvanted influenza vaccine in children: a multi-centre, randomised controlled, observer-blinded, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2018;6(5):345–56. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30108-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30108-5)

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés

56. Vesikari T, Langley JM, Langley JM, Smith B, van Damme P, Leroux-Roels I, et al. LB13. Trivalent Hepatitis B (HepB) Vaccine Yields Superior Seroprotection Rates in Adults: Results from the Phase 3 Double-Blind, Randomized Study Comparing Immunogenicity and Safety of a 3-Dose Regimen of Sci-B-Vac™ and Engerix B® (PROTECT). *Open Forum Infect Dis.* 2019;

**Razón de exclusión:** No disponible - abstract

57. Flingai S, Plummer EM, Patel A, Shrestha S, Mendoza JM, Broderick KE, et al. Protection against dengue disease by synthetic nucleic acid antibody prophylaxis/immunotherapy. *Sci Rep.* 2015;

**Razón de exclusión:** Estudio en animales

58. Flipse J, Smit JM. The Complexity of a Dengue Vaccine: A Review of the Human Antibody Response. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015;9(6):e0003749. Available from:

<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med12&NEWS=N&AN=26065421>

**Razón de exclusión:** Artículo de revisión.

59. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés.

60. Claey's C, Chandrasekaran V, García-Sicilia J, Prymula R, Díez-Domingo J, Brzostek J, et al. Anamnestic immune response and safety of an inactivated quadrivalent influenza vaccine in primed versus vaccine-naïve children. *Pediatr Infect Dis J.* 2019;38(2):203–10.

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés.



61. Beran J, Lickliter JD, Schwarz TF, Johnson C, Chu L, Domachowske JB, et al. Safety and Immunogenicity of 3 Formulations of an Investigational Respiratory Syncytial Virus Vaccine in Nonpregnant Women: Results from 2 Phase 2 Trials. In: Journal of Infectious Diseases. 2018.

**Razón de exclusión:** No contiene desenlace y comparación de interés.

62. Takeda vaccines inc. Immunogenicity and safety of TDV administered with a yellow fever vaccine in adults. NCT Number: NCT03342898.

**Razón de exclusión:** Ensayos en curso sin resultados preliminares

63. Takeda vaccines inc. Lot-to-lot consistency of 3 lots of TDV in non-endemic country (ies) for dengue. Phase 3. NCT Number: NCT03423173.

**Razón de exclusión:** Ensayos en curso sin resultados preliminares

64. Takeda vaccines inc. Immunogenicity and safety of TDV co-administered with a Hepatitis A virus vaccine. Phase 3. NCT Number: NCT03525119.

**Razón de exclusión:** Ensayos en curso sin resultados preliminares



La salud  
es de todos

Minsalud



MINSALUD



[www.minsalud.gov.co](http://www.minsalud.gov.co)



Carrera 13 No. 32-76, piso 1  
Bogotá, D.C., Colombia



@MinSaludCol



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



Carrera 49 a No. 91 - 91  
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



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



@ietscolombia



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)





**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, tanto la pregunta de investigación como los criterios de inclusión, claramente reflejan los cuatro elementos PICO establecidos:

- Población: Individuos sanos de cualquier edad o sexo, objeto de vacunación frente a virus.
- Intervención: Vacunación viral con cualquier plataforma.
- Comparador: No vacunados, placebo, o entre plataformas vacunales.
- Desenlace: Ocurrencia de amplificación de la infección mediada por anticuerpos, determinado por diferentes medios.

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

No, se menciona que se incluirán revisiones sistemáticas con o sin metanálisis, y si no están disponibles se incluirán estudios observacionales analíticos o descriptivos, no se menciona que se incluirán estudios clínicos aleatorizados o no aleatorizados si no se dispone directamente de revisiones sistemáticas (puede que existan estudios clínicos muy recientes no considerados en las revisiones encontradas), no se deja explícita la justificación para lo anterior. Se4 incluyeron revisiones narrativas las cuales no estaban consideradas, debería indicarse como criterio de inclusión. Se recomienda incluir en la sección respectiva los estudios de intervención mencionados y dejar explícitamente y brevemente el sustento del orden de priorización de tipo de estudios incluidos.

**Respuesta IETS:** De acuerdo, en el tipo de estudios incluidos, se aclara que si se evaluaron los ensayos clínicos aleatorizados de hecho se hizo búsqueda en clinical trials y las revisiones narrativas.

**¿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.





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

Si, la selección por título y resumen y la posterior selección por lectura de texto completo siguen las pautas para revisiones rápidas, teniendo en consideración el uso de un formato para manejo de referencias, el pilotaje del proceso, la revisión independiente por pares del 20% de los títulos/resumen, y la revisión de los trabajos excluidos por un par con la resolución de las diferencias encontradas.

**¿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 los desenlaces establecidos.

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

Si, el anexo 5 contiene el listado de los estudios excluidos tras lectura de texto completo y la debida justificación.

**¿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?**

Parcialmente, utilizan herramientas de evaluación para los estudios observacionales; no obstante, refieren que no existen herramientas para revisiones narrativas, no obstante, en literatura existen algunas, se sugiere evaluar la pertinencia de su uso para la revisión narrativa captada.

**Respuesta IETS:** Se incluye la escala de SANRA para la evaluación de la evidencia de la revisión narrativa incluida, esta escala no evalúa riesgo de sesgo solo hace una evaluación crítica del reporte.

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



No, se sugiere incluir la fuente de financiación de los estudios o dejar explícito que el artículo no lo menciona.

Respuesta IETS: En la tabla de artículos incluidos se adiciona una columna donde se describe las fuentes de financiación en caso que el autor la describa y si no, en la misma tabla se describe que el autor no la refiere.

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

Si, se tienen en cuenta las limitaciones metodológicas fruto de la evaluación de cada estudio en la síntesis narrativa.

**¿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 recurre a las limitaciones metodológicas y de objetivos encontradas en los estudios para entender los resultados observados.

**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.