



La salud
es de todos

Minsalud

REVISIÓN SISTEMÁTICA RÁPIDA INMUNIDAD ADQUIRIDA NATURALMENTE FRENTE A SARS-CoV-2

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

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

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

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

Entidad que solicita la evaluación

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

Fuente de financiación

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

Zakzuk J, López J, Estrada-Orozco K; Inmunidad adquirida naturalmente frente a SARS-CoV-2. Revisión sistemática rápida. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS

Carrera 49 A # 91-91

Bogotá, D.C., Colombia.

www.iets.org.co

contacto@iets.org.co

© Ministerio de Salud y Protección Social, 2020



Tabla de contenido

1.	Introducción.....	7
1.1.	Condición de salud	7
1.1.1.	Definición y epidemiología	7
1.1.2.	Agente y transmisión	8
1.1.3.	Inmunidad.....	9
1.1.4.	Respuesta de anticuerpos	10
1.1.5.	Respuesta mediada por células T.....	11
1.1.6.	Inmunidad de rebaño.....	11
2.	Alcance y objetivos.....	15
2.1.	Objetivo General.....	15
3.	Pregunta de la revisión.....	15
4.	Metodología.....	16
4.1.	Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura	16
4.1.1.	Criterios de elegibilidad	16
4.2.	Estrategias de búsqueda	17
4.2.1.	Métodos de búsqueda complementarios	18
4.3.	Gestión documental.....	18
4.4.	Tamización de referencias y selección de estudios	18
4.5.	Evaluación de calidad de la evidencia	19
4.6.	Extracción de datos	19
5.	Resultados	19
5.1.	Búsqueda, tamización y selección de resultados.....	19
5.2.	Calidad de la evidencia.....	20
5.3.	Síntesis de la evidencia	20
5.3.1.	Factores que pueden influir en el desarrollo de inmunidad	52
6.	Discusión.....	56
7.	Conclusión.....	60
8.	Referencias	62



Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.....	73
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.....	78
Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la revisión.	79
Anexo 4. Lista de estudios excluidos.....	84
Anexo 5. Evaluación de calidad de estudios de corte transversal con la lista de chequeo del Joanna Briggs Institute- JBI.	86
Anexo 6. Evaluación de calidad de estudios observacionales de cohorte con la lista de chequeo del Joanna Briggs Institute- JBI.....	89
Anexo 7. Evaluación de calidad de serie de casos con la lista de chequeo del Joanna Briggs Institute- JBI.	92



Lista de abreviaturas y siglas

AbN	Anticuerpos neutralizantes
AC	Asintomáticos convalecientes
CoV-2	Coronavirus tipo 2
IQR	Rango intercuartil
LT	Linfocitos T
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRNT	Prueba de neutralización por reducción de placa
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
suVNT	Método subrogado de neutralización usando ACE2
sVNT:	Ensayos de neutralización contra SARSCoV-2 pseudovirus
SCL	Sintomáticos convalecientes con enfermedad previa leve
SCS	Sintomáticos convalecientes con enfermedad previa moderada o severa
SLP:	Partículas lentivirales seudotipadas



1. Introducción

1.1. Condición de salud

1.1.1. Definición y epidemiología

La Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) corresponde a una pandemia que se registró por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China, causada por un coronavirus denominado nuevo coronavirus (2019-nCov) (1). La infección por este virus puede causar síndrome respiratorio agudo severo (SARS) en una fracción de la población expuesta y por lo tanto también se le ha denominado SARS-CoV2 (2). A noviembre 14 de 2020, se han registrado en el mundo 53.5 millones de casos y 1.3 millones de muertes (3). Desde el primer reporte de caso de COVID-19 en Colombia (6 de marzo 2020) hasta el 14 de noviembre de 2020, se ha registrado un total de 1.182.697 casos confirmados y 33.669 muertes (64.1% hombres y 35.9% mujeres). El número de casos activos es de 56.997, de los cuales el 68.8% recibe manejo ambulatorio, el 27.5% hospitalario y el 3.7% en unidad de cuidados intensivos (4).

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

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



La infección por SARS-CoV-2 puede presentarse a cualquier edad, aunque es menos probable en niños o adolescentes (5). Hay una asociación importante de la severidad y riesgo de muerte con la edad (13), así como con varias comorbilidades, entre estas: la hipertensión arterial, enfermedad coronaria, cáncer, diabetes y obesidad (14,15). De forma independiente a estos factores, se conoce poco sobre factores genéticos asociados al curso clínico de la enfermedad, aunque se han identificado varios genes relacionados con la respuesta inmune (16,17). También se han observado diferencias en parámetros inmunológicos entre los distintos grupos de infectados de acuerdo con la severidad de sus síntomas (18). Aún no está claro qué factores influyen en el desarrollo de inmunidad efectiva después de la infección (19).

1.1.2. Agente y transmisión

Los coronavirus son virus ARN grandes de cadena sencilla detectados en un amplio número de especies hospedadoras, incluyendo aves y mamíferos (20). Existen varias subfamilias de coronavirus: alfa, beta, gamma y delta. El SARS-CoV-2 pertenece al linaje B de los beta-coronavirus, y corresponde al séptimo coronavirus descrito que causa infección en humanos. Junto a SARS-CoV, MERS-CoV, esta nueva cepa puede causar síntomas severos, mientras que los otros 4 (HKU1, NL63, OC43 y 229E) se han vinculado solamente con desarrollo de síntomas leves (21,22).

El genoma del SARS-CoV-2 está compuesto por aproximadamente 30.000 nucleótidos, que codifican cuatro proteínas estructurales que incluyen la proteína spike (S), la proteína de la envoltura (E), la proteína de la membrana (M) y la proteína nucleocápside (N) y también varias proteínas accesorias o no estructurales (23,24). La glicoproteína Spike (S) o espiga, es una proteína transmembrana con un peso molecular de aproximadamente 150 kDa que se encuentra en la parte externa del virus. La proteína S forma homotrómeros que sobresalen en la superficie viral y facilita la unión de los virus de la envoltura a las células huésped por atracción con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) expresada en las células del tracto respiratorio inferior. Esta glicoproteína es escindida por la proteasa de tipo furina de la célula huésped en 2 subunidades, S1 y S2. S1 es responsable de la determinación del rango del virus del hospedador y el tropismo celular con la composición del dominio de unión al receptor, mientras que el S2 actúa para mediar la fusión del virus en la transmisión de las células del hospedador (25).



La proteína N es un componente estructural de SARS-CoV-2 cuya función principal es la de unirse al ARN del virus, formando la nucleocápside (26). Curiosamente, la localización de N en el retículo endoplásmico (ER) y la región de Golgi ha propuesto una función para ella en el ensamblaje y la gemación viral (27,28). Debido a que la proteína está unida al ARN, participa en procesos relacionados con el genoma viral, el ciclo de replicación viral y la respuesta celular de las células huésped a las infecciones virales (29). La proteína N también está fuertemente fosforilada y se sugiere que conduce a cambios estructurales que mejoran la afinidad por el ARN viral. Otra parte importante de este virus es la membrana o proteína M, una proteína estructural que juega un papel esencial en la determinación de la forma de la envoltura del virus. El último componente es la envoltura o proteína E, que es la proteína más pequeña en la estructura del SARS-CoV-2 que juega un papel en la producción y maduración de este virus (30).

1.1.3. Inmunidad

La inmunidad se define como la capacidad de un individuo de resistir la infección por un microorganismo patógeno (31). Este estado de protección depende principalmente de que se logre la memoria inmunológica, o la capacidad de los linfocitos de generar células de larga vida después del encuentro primario con un microorganismo o antígeno, que respondan de forma más rápida y eficiente frente a una segunda exposición antigénica (32).

En la inmunidad antiviral participan mecanismos propios de la respuesta innata, así como de la respuesta adaptativa. En cuanto a la inmunidad humoral, está determinada por la generación de anticuerpos con actividad neutralizante frente a antígenos del virus que bloquea la capacidad de infectar nuevas células. Por otra parte, en la respuesta celular, ambas poblaciones de linfocitos T participan activamente en el control de la infección, siendo los linfocitos T CD8+ o citotóxicos un eje principal al destruir las células infectadas por el virus y los linfocitos T CD4+ (o ayudadores) una fuente de citoquinas necesaria para el desarrollo de ambos tipos de respuesta (33).

En la infección por SARS-CoV-2, hay varios interrogantes sobre la generación de inmunidad tras la infección; por una parte, hay dudas sobre la capacidad de inducir inmunidad humoral puesto que se ha reportado en algunos estudios que no todos los individuos expuestos desarrollan anticuerpos detectables mediante las técnicas disponibles (34), mientras que en otros casos, se ha observado que la infección, principalmente cuando induce síntomas severos, se asocia a linfopenia (18,35), razón



por la cual existe la preocupación de que el virus induzca alteraciones en el desarrollo natural de la respuesta adaptativa (19).

1.1.4. Respuesta de anticuerpos

Hay interés en conocer si la respuesta de anticuerpos inducida por SARS-CoV-2 tiene la capacidad de inhibir eficientemente la infectividad del virus. Es importante tener en cuenta que para definir inmunidad humoral en términos efectivos, la determinación de anticuerpos específicos al virus no es suficiente (36) y algunos marcadores de respuesta inmune protectora, como los ensayos de neutralización, evalúan mejor este desenlace (37,38). Una de las preocupaciones con relación a la respuesta de anticuerpos, es que esta participe en la patogénesis de la enfermedad mediante un mecanismo de “aumento mediado por anticuerpo” en la que la presencia de anticuerpos sub-neutralizantes puede promover la entrada del virus a la célula, como se ha descrito para otros coronavirus (39). Se han detectado niveles altos de anticuerpos en los casos más severos (40), razón por la cual, la actividad patogénica o protectora debe determinarse.

Una prueba primaria de inmunidad frente a SARS-CoV-2 es la medición de la capacidad de neutralización del suero de pacientes expuestos (41). Esta puede estudiarse mediante la evaluación de la habilidad de los anticuerpos de inhibir la unión del dominio de unión al receptor a la proteína ACE2 *in vitro*, al cual se le denomina método subrogado de neutralización (suVNT), o mediante la medición de la neutralización de la infección de células con SARS-CoV-2 nativo o un virus reportero “seudotipado” que contenga la proteína espiga (S). En estas pruebas, se determina el nivel de infección (cuantificando el número de células infectadas, la producción de RNA viral o virus infectantes o el efecto citopático viral) después de incubar del virus con el suero o anticuerpo. Cuando la metodología empleada se basa en la medición del número de unidades formadoras de placa, que da cuenta del número de células infectadas por el virus, se le denomina prueba de neutralización por reducción de placa (PNRT). La actividad antiviral se mide comparando los niveles de infección en cultivos tratados y no tratados con los anticuerpos, y la eficacia usualmente se reporta con la concentración de anticuerpos requeridas para reducir la infección al 50% (IC50 o concentración inhibitoria para reducir el 50%) comparado con el cultivo control no tratado (41). No obstante, las formas de reporte son heterogéneas y pueden variar también en el punto de corte para definir neutralización (IC50, 80 o 90) (42,43).



1.1.5. Respuesta mediada por células T

Los linfocitos T proveen mecanismos efectores que participan en la respuesta protectora antiviral (33). Los linfocitos ayudadores o CD4+ producen citoquinas necesarias para la inducción de la producción de anticuerpos y recambio de isotipos por parte del linfocito B, además, son la fuente principal de IL-2 necesaria para la proliferación de linfocitos T CD8+ o citotóxicos (33).

La inducción de respuesta celular es considerada un marcador de inmunidad de importancia en la evaluación de la eficacia de las vacunas (36). Existen varias técnicas que permiten evaluar si se ha desarrollado una respuesta mediada por células que sea específica de antígeno. La técnica más usada es ELISPot, mediante la cual se determina en células mononucleares de sangre periférica, la producción de citoquinas, principalmente IFNgamma, la cual es típica del perfil Th1 que acompaña a la mayoría de las infecciones virales (36). Se espera que tras la adición de los antígenos virales o una mezcla de péptidos representativos, se induzca la activación de linfocitos de memoria que produzcan la citoquina y esto pueda evidenciarse mediante tinción en membrana de las células productoras (44).

También suele emplearse citometría de flujo para determinar específicamente linfocitos T que respondan a los antígenos virales y para definir el perfil de las células activadas, es decir, si son CD4+ o CD8+, así como su fenotipo de marcadores de memoria. En los ensayos de identificación puede hacerse uso de tetrámeros que identifican células específicas de antígeno de una manera bastante específica (45) o, indirectamente, se determina si hay activación mediante la expresión de marcadores de superficie (como el CD40L) o intracelulares, tales como la detección de citoquinas o de proliferación celular (33,44).

1.1.6. Inmunidad de rebaño

La inmunidad adquirida se establece a nivel del individuo ya sea a través de una infección natural con un patógeno o mediante la inmunización con una vacuna, y uno de sus efectos indirectos escalados a nivel de población es la denominada inmunidad de rebaño (46). La inmunidad colectiva o de rebaño ocurre cuando un virus no se puede propagar porque sigue encontrando personas que están protegidas contra la infección. Una vez que una proporción suficiente de la población ya no es susceptible, cualquier nuevo brote desaparece (47). Este efecto de la inmunidad a menudo se considera en el



contexto de los programas de vacunación, que tienen como objetivo establecer la inmunidad de rebaño para que aquellos que no pueden ser vacunados, incluidos los muy jóvenes e inmunodeprimidos, todavía estén protegidos contra la enfermedad (46).

El umbral de inmunidad colectiva se define como la proporción de individuos de una población que, habiendo adquirido inmunidad, ya no pueden participar en la cadena de transmisión. Si la proporción de individuos inmunes en una población está por encima de este umbral, los brotes actuales se extinguirán y se interrumpirá la transmisión endémica del patógeno (48).

Dependiendo de la prevalencia de inmunidad existente a un patógeno en una población, la introducción de un individuo infectado conducirá a diferentes resultados (49). En una población completamente virgen de infección, un patógeno se propagará a través de hospedadores susceptibles de manera incontrolada, luego de una exposición efectiva de hospedadores susceptibles a individuos infectados. Sin embargo, si una fracción de la población tiene inmunidad a ese mismo patógeno, la probabilidad de un contacto efectivo entre los huéspedes infectados y susceptibles se reduce, ya que muchos huéspedes son inmunes y, por lo tanto, no pueden transmitir el patógeno. Si la fracción de individuos susceptibles en una población es demasiado pequeña, entonces el patógeno no puede propagarse con éxito y su prevalencia disminuirá. El punto en el que la proporción de individuos susceptibles cae por debajo del umbral necesario para la transmisión se conoce como umbral de inmunidad colectiva (50). Por encima de este nivel de inmunidad, la inmunidad colectiva comienza a surtir efecto y los individuos susceptibles se benefician de la protección indirecta contra la infección (46).

En el modelo más simple, el umbral de inmunidad de rebaño depende de un solo parámetro conocido como R_0 , o el número de reproducción básico. R_0 se refiere al número promedio de infecciones secundarias causadas por un solo individuo infeccioso introducido en una población completamente susceptible (50). Si consideramos un patógeno hipotético con un R_0 de 4, esto significa que, en promedio, un hospedero infectado infectará a otros cuatro durante el período infeccioso, asumiendo que no existe inmunidad en la población. Matemáticamente, el umbral de inmunidad de rebaño se define por $1 - 1 / R_0$ (por ejemplo, si $R_0 = 4$, el umbral de inmunidad de rebaño correspondiente es 0,75) (50). Por tanto, cuanto más transmisible es un patógeno, mayor es su R_0 asociado y mayor es la proporción de la población que debe ser inmune para bloquear la transmisión sostenida(46). Un parámetro similar importante para comprender la inmunidad a nivel de población es el número de reproducción efectiva



(R_e o R_t). R_e se define como el número promedio de casos secundarios generados por un solo caso índice durante un período infeccioso en una población parcialmente inmune (51). A diferencia de R_0 , R_e no asume una población completamente susceptible y, en consecuencia, variará según el estado inmunológico actual de la población, que cambiará dinámicamente a medida que se desarrolle un brote o una campaña de vacunación (46). En última instancia, el objetivo de los programas de vacunación es reducir el valor de R_e por debajo de 1. Esto ocurre cuando la proporción de la población con inmunidad supera el umbral de inmunidad colectiva. En este punto, no se puede mantener la propagación de patógenos, por lo que hay una disminución en el número de individuos infectados dentro de la población (46).

El concepto de inmunidad de rebaño tiene implicaciones prácticas en la distribución y cobertura poblacional de las vacunas. Varios científicos expertos en el tema enfatizan en que el costo, en términos de mortalidad, para alcanzar la inmunidad de rebaño por exposición natural es muy alto, lo que hace necesaria la vacunación como estrategia para lograr la cobertura total sin incrementar este desenlace (48,52,53).

1.2. Justificación de esta revisión rápida

La extensión pandémica de la enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) ha generado inmensas pérdidas humanitarias y económicas en todos los continentes. No se ha identificado un tratamiento para curar la infección por SARS-CoV-2 ni para su prevención en personas expuestas. Ante esto, se espera que el desarrollo de una vacuna genere inmunidad efectiva en los individuos que la reciban y con esto limitar la diseminación de la infección al alcanzar la denominada inmunidad de rebaño. No obstante, los estudios iniciales sobre los cambios en la respuesta inmune generada por el virus en las personas infectadas han generado preocupaciones sobre el desarrollo de inmunidad en la población expuesta. Se ha observado que no todos los individuos infectados que han sido confirmados por PCR, desarrollan anticuerpos contra antígenos del virus, lo cual puede ser un indicio de ausencia de memoria inmunológica(19). Sin embargo, debe tenerse en cuenta la evaluación de otros ejes de la inmunidad, como es la mediada por células T, para estudiar de manera completa este desenlace de protección inmune frente a la infección(44). Es necesario definir las tasas de inmunidad alcanzada en personas naturalmente expuestas y los factores asociados a este estado de protección de manera que se puedan hacer inferencias de utilidad para estimar el porcentaje de personas que deberían recibir la vacuna, con el objetivo de alcanzar la inmunidad de rebaño. La definición de inmunidad realmente efectiva no es sencilla, pero



se aceptan algunos desenlaces tales como los anticuerpos neutralizantes y la identificación de células de memoria específicas de antígeno(33,36). Este informe presenta el conjunto de la evidencia global disponible respecto a la inmunidad individual frente a SARS-CoV-2 en personas recuperadas de la infección, incluyendo pacientes que desarrollaron sintomatología (COVID-19) como aquellos que permanecieron asintomáticos. De igual manera, se recopila información sobre puntos de corte para alcanzar inmunidad de rebaño de acuerdo con el comportamiento epidemiológico de SARS-CoV-2.



2. Alcance y objetivos

2.1. Objetivo General

Sintetizar la mejor evidencia disponible para establecer la prevalencia de inmunidad post-exposición a SARS-CoV-2 y factores asociados, a fin de orientar la toma de decisiones en el marco de la pandemia por coronavirus en Colombia.

3. Pregunta de la revisión

En sujetos convalescientes con diagnóstico previo de infección por SARS-CoV-2 (coronavirus 19), ¿cuál es la prevalencia de inmunidad natural, celular y/o humoral, frente al virus y los factores asociados a su presentación?

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PEO

P	Sujetos convalecientes sin restricción de edad o sexo de cualquier país o población
E	Antecedente de exposición a SARS-CoV-2 y con diagnóstico de Covid-19, asintomáticos o sintomáticos de cualquier nivel de gravedad
O	<ul style="list-style-type: none">– Prevalencia de anticuerpos neutralizantes contra antígenos de SARS-CoV-2– Prevalencia de respuesta celular a antígenos derivados de SARS-CoV-2– Prevalencia de células T específicas de antígenos derivados de SARS-CoV-2– Factores asociados al desarrollo de inmunidad– Puntos de corte definidos para alcanzar inmunidad de rebaño

P: Población E: Exposición O: Desenlaces (del inglés “outcome”)



4. Metodología

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

4.1.1. Criterios de elegibilidad

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

Criterios de inclusión

Población

Sujetos convalecientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 (coronavirus 19) que presentaron COVID-19 de cualquier grado de gravedad o con formas asintomáticas de la enfermedad. Sin restricción de edad y sexo y de cualquier país o población.

Desenlaces

- Prevalencia de anticuerpos neutralizantes contra antígenos de SARS-CoV-2
- Prevalencia de respuesta celular a antígenos derivados de SARS-CoV-2
- Prevalencia de células T específicas de antígenos derivados de SARS-CoV-2
- Factores asociados al desarrollo de inmunidad
- Puntos de corte para alcanzar inmunidad de rebaño

Tiempo

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

Estudios

- Formato de publicación: estudios disponibles como publicación completa.
- Origen: De cualquier país u origen
- Idioma de publicación: inglés y español.
- Estado de publicación: estudios pre-publicados, publicados y en prensa.
- Fecha de publicación: sin restricción. Dada la población de interés, la evidencia generada correspondería al año en curso, por lo cual no se consideró necesario establecer límites de fecha de publicación.
- Diseño: de acuerdo con el contexto de la investigación y la probable disponibilidad de una amplia variedad de tipo de evidencia, se incluyeron abiertamente todos los



tipos de estudios. Por la naturaleza de los desenlaces, los estudios evaluados son observacionales primarios o integrativos. Para datos sobre inmunidad de rebaño se aceptaron modelaciones teóricas que permitan el cálculo del desenlace.

Criterios de exclusión

- Estudios que incluyan exclusivamente pacientes con enfermedad activa.
- Estudios que midan prevalencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en población general sin tener en cuenta un diagnóstico confirmatorio de la infección (Estudios de seroprevalencia).
- Ensayos clínicos de evaluación de inmunidad posterior a la administración de vacunas contra SARS-CoV-2.
- Estudios de reporte de caso.

4.2. Estrategias de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática y exhaustiva de literatura. Todo el proceso se acogió a los estándares de calidad internacional utilizados por la Colaboración Cochrane para revisiones rápidas (54) y a lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (55).

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE
- EMBASE
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud – BVS)
- Cochrane Database of Reviews

Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave “SARS-CoV-2”, “covid-19”, “immunity”, “cellular immunity” “neutralizing antibodies”, “humoral immunity” y “herd immunity”. La estrategia de búsqueda se compuso de vocabulario controlado (MeSH, Emtree y DeCS) y lenguaje libre, considerando sinónimos, abreviaturas, acrónimos, variaciones ortográficas y plurales. La sintaxis se complementó con expansión de términos controlados, identificadores de campo, truncadores, operadores de proximidad y operadores booleanos, sin límites agregados. Esta estrategia se adaptó para las diferentes fuentes de información. En el Anexo 1 se



describen en detalle las estrategias de búsqueda usadas en las diferentes bases bibliográficas.

4.2.1. Métodos de búsqueda complementarios

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

4.3. Gestión documental

Para cada búsqueda se generó un reporte, garantizando su reproducibilidad y transparencia. El listado con las referencias bibliográficas identificadas en las búsquedas electrónicas fue realizado en EndNote®, en donde se eliminaron las publicaciones duplicadas y se realizó una tamización inicial teniendo en cuenta el título de la publicación y el resumen si estaba disponible, aplicando los criterios de inclusión y exclusión para cada resultado evaluado.

4.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Las referencias fueron tamizadas por un revisor (JZ) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos. En caso de duda sobre el cumplimiento de los criterios de elegibilidad, se revisó el texto completo del estudio para orientar la decisión junto con un segundo revisor (JL). Antes del proceso de selección final, se llevó a cabo un ejercicio piloto con 30 resúmenes seleccionados para calibrar y probar el formulario de revisión con todo el equipo.

En la selección de resúmenes también se realizó un ejercicio piloto utilizando 5 artículos de texto completo para que el equipo de selección calibrara y probara el formulario de revisión. A partir del grupo de referencias preseleccionadas, se realizó la selección de estudios; para esto, un revisor (JZ) verificó que el estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión) mediante la revisión de cada publicación en texto completo. El segundo revisor revisó nuevamente si la lista de potenciales excluidos era válida (JL). Se usó un formulario de texto completo estandarizado (Google Forms) para la captura de la información.



4.5. Evaluación de calidad de la evidencia

La calidad de los estudios seleccionados fue evaluada, según el tipo de estudio, con las siguientes herramientas:

- Herramientas de evaluación crítica del Instituto Joanna Briggs (JBI) para su uso en revisiones sistemáticas de estudios de cohortes, transversales y serie de casos (56).

4.6. Extracción de datos

Se extrajeron resultados de todos los estudios seleccionados. Las características de los estudios incluidos fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando formatos estandarizados. Para las tablas de resumen de evidencia tanto de inmunidad celular como humoral se incluyeron las variables: autor, año de publicación, diseño del estudio, origen de la población, tamaño de la muestra, edad (media o mediana reportada), métodos de medición, resultados (desenlaces), antígenos estudiados, tiempos de convalecencia y conclusiones/observaciones de interés para identificar factores asociados a los desenlaces. Todo el proceso estuvo a cargo de un revisor (JF) y se complementó con un control de calidad por un segundo revisor (JZ).

5. Resultados

5.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados

Se identificaron 3.788 referencias a partir de las búsquedas en las bases de datos, Pubmed (n = 1.973), Embase (n = 1.786), LILACS (n = 18) y Cochrane Database (n = 11). De la búsqueda complementaria en Google Scholar y en Google se obtuvieron 2 referencias nuevas.

Después de remover duplicados, se obtuvieron 3.332 referencias. Se excluyeron 3.276 referencias tras la lectura de título y resumen, por no corresponder a los criterios establecidos de población, desenlaces de interés o tipo de publicación. Luego de analizar las 56 referencias restantes en texto completo, se excluyeron 12 por las siguientes razones: 8 por corresponder a estudios en pacientes con enfermedad activa, 2 por ser reportes de caso y dos estudios de modelación que después de leer el texto



completo no mostraron información precisa sobre el dato de inmunidad de rebaño a extraer

Finalmente se identificaron: 44 artículos científicos de texto completo, 37 publicados en revistas revisadas por pares científicos y 7 como prepublicación. Se identificaron 18 artículos relacionados con la evaluación de la inmunidad celular y 24 que aportaron información sobre inmunidad humoral (anticuerpos neutralizantes). Cuatro artículos aportaron información sobre ambos tipos de inmunidad. Se identificaron 6 publicaciones que reportan puntos de corte para lograr inmunidad de rebaño.

En el anexo 2 se describe el proceso de tamización de referencias y selección de estudios finales. En el anexo 3 se listan las referencias incluidas y el anexo 4 las referencias excluidas después de leer el texto completo.

5.2. Calidad de la evidencia

La calidad de la evidencia se evaluó con las herramientas para detectar riesgo de sesgo de JBI aplicadas a estudios observacionales (Ver Anexo 5, 6 y 7). Se logró puntuar de manera cualitativa 38 estudios con esta herramienta. Seis (artículos de inmunidad de rebaño) no se calificaron debido a que correspondían a artículos de revisión o modelación teórica. Se extrajeron 26 estudios de corte transversal, diez de corte longitudinal y dos series de casos. En general, los estudios son de buena calidad metodológica ya que, en la mayoría de la evidencia recolectada, se pudo observar una buena caracterización de la población de estudio, confirmación de la infección por PCR y metodologías estandarizadas para medición de los desenlaces. Sin embargo, dentro de las falencias identificadas con más frecuencia fue que el único criterio de inclusión reportado era el diagnóstico de molecular y no en todos los casos eran claros los criterios para definir convalecencia. Aunque en la evaluación de JBI no se tiene en cuenta la evaluación del tamaño de la muestra, cabe destacar que en ningún estudio se realizaron estimaciones que permitan inferir si contaban con precisión en estimadores.

5.3. Síntesis de la evidencia

A continuación, se presentan los resultados de los estudios seleccionados relacionados con información relevante sobre inmunidad celular (ver tabla 1) y en la tabla 2, las características de los estudios identificados sobre anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2. En la tabla 3 se presentan los estudios seleccionados por aportar información sobre puntos de corte para inmunidad de rebaño. El número global de



sujetos evaluados en el total de los estudios fue de 965 para inmunidad celular y de 1.926 para inmunidad humoral. La mayor parte de los estudios incluyó individuos sintomáticos entre los 40 y 60 años, mientras que en los asintomáticos este rango incluía sujetos de menor edad (hasta de 20 años).



Tabla 1 Prevalencia de inmunidad celular anti-SARS-CoV-2 en sujetos infectados

#	Autor/Año	Diseño	Población	Origen de la población	N	Edad	Método de detección	Antígenos	Tiempo de convalecencia	Inmunidad (n/N,%)	Observaciones
(57)	Ni <i>et al.</i> , 2020	Serie de casos	SCL, SCS	Beijing, China	14	Media 41.6 años	ELISPot IFNgamma +	N, S, Otros	8 sujetos recién dados de alta y 6 sujetos, 15 días después del alta	No es claro	Se detecta respuesta robusta de células T IFNgamma positiva, pero no se puede extraer un dato numérico. El tiempo de medición es en pacientes recién-recuperados (máximo 15 días después)
(58)	Schwarzkopf <i>et al.</i> , 2020	Transversal	SCL	Essen, Alemania	78	47 años (19–66)	ELISPot IFNgamma +	S, M, péptidos de la proteína S1 / S2 y un antígeno de la proteína S1 del SARS-CoV-2	24 a 154 días después del inicio de los síntomas de COVID-19	22/28 (79%) en el grupo con seropositividad al virus. 7/9 (78%) con respuesta baja de Ab	Se pudo detectar la inmunidad de las células T contra el SARS-CoV-2 en la mayoría de los SCL con PCR positivo al SARS-CoV-2 con anticuerpos IgG indetectables contra la proteína S1. En este grupo, la inmunidad de las células T se dirigió más fuertemente contra la proteína M que contra la proteína S1.



#	Autor/Año	Diseño	Población	Origen de la población	N	Edad	Método de detección	Antígenos	Tiempo de convalecencia	Inmunidad (n/N,%)	Observaciones
(59)	Kroemer <i>et al.</i> , 2020	Transversal	SCL, SCS	Francia	69	Promedio 54.1 años	ELISPOT IFN γ +, Citometría de flujo	N, S, M	Se midió en promedio 38 días (21-53 días) después del inicio de síntomas	Aproximadamente 70% en SCL y 95% en SCS.	Se apoya la generación respuesta celular de memoria post-infección por SARS-CoV-2. La severidad clínica de COVID-19 influye en la inmunidad.
(60)	Peng <i>et al.</i> , 2020	Transversal	SCL, SCS, Donadores de sangre 2019	Reino Unido	n= 42, 28 leves y 14 severos. 16 donantes entre 2017-2019	mediana: 46 años no expuestos, 53.8 años en SCL, 60.6 años en SCS.	ELISPOT IFN γ +, Citometría de flujo	N, S, M, E, ORF3A, ORF6	42.5 días post-síntomas en SCL y 41.5 días en los SCS.	Cerca de 90% por ELISPOT. Se hacen ensayos que confirman que se generan células T de memoria funcionales (CD4+ y CD8+) pero no hay % de inmunidad.	Se hacen ensayos que confirman que se generan células T de memoria funcionales (CD4+ y CD8+) pero no hay % de inmunidad. Los SCL tuvieron mayor frecuencia de células CD8+ de memoria s-SARSCOV2 que los que tuvieron enfermedad severa. El antígeno predominante fue proteína S. Sin embargo, se detectan péptidos inmunodominantes en proteínas no-Spike, NP, M y oRFs.



#	Autor/Año	Diseño	Población	Origen de la población	N	Edad	Método de detección	Antígenos	Tiempo de convalecencia	Inmunidad (n/N,%)	Observaciones
(61)	Le Bert	Transversal	SC, No expuestos	Ciudad de Singapur, Singapur	n=36 (26 SCL y 10 SCS) EC, n=37 no expuestos	Mediana 42 años (rango: 27-78)	ELISPot IFNgamma +, Citometría de flujo	N, No estructurales (NSP7 y NSP13 de ORF1)	2-28 días después de que se negativizara la PCR	100% hacia Antígeno N. Por FACS, 7/9 pacientes mostraron LT específica de Antígeno N. 33% de respuesta celular a NSP7/NSP13 En no expuestos, 19/37 de respuesta celular (27%)	La respuesta celular de memoria de pacientes con COVID-19 está dirigida proteínas estructurales preferencialmente. En personas no expuestas, la respuesta celular a SARS-CoV2 se da principalmente a antígenos no estructurales.
(62)	Sekine <i>et al.</i> , 2020	Transversal	SCL, SCS, Donadores de sangre 2020 (D2020), Donadores de	Suecia	SCS: 26, SCL: 40, CE: 30, D2020: 55, D2019: 28	51 años en EC	ELISPot IFNgamma +, Citometría de flujo, La	N, S, M, E	25-53 días	Respuesta celular (IFNg) SCS: 100%, SCL: 87%, Fam.	Se comprueba la funcionalidad de las células T de memoria en individuos convalecientes. La respuesta CD8+ es menos potente que la CD4+ para algunos Antígeno



#	Autor/Año	Diseño	Población	Origen de la población	N	Edad	Método de detección	Antígenos	Tiempo de convalecencia	Inmunidad (n/N,%)	Observaciones
			sangre 2019 (D2019), Contactos expuestos sin PCR confirmatoria (CE).				funcionalidad de las células T de memoria se evaluó como % CTVI o IFNg+			exp.: 67%, don. 2020: 46%. Respuesta de LT específica de Antígeno (LT CD4+ o CD8+) CTVI o IFNG +: SCS: 23/23 100%, SCS: 30/31 96%, Fam. exp.: 26/28 92, BD2020: 9/31, BD2019: 0/30 IgG+:99%, IgG-:41%	en el grupo C. Severos. Hay memoria de LT en pacientes seronegativos



#	Autor/Año	Diseño	Población	Origen de la población	N	Edad	Método de detección	Antígenos	Tiempo de convalecencia	Inmunidad (n/N,%)	Observaciones
(63)	Nelde <i>et al.</i> , 2020	Transversal	No infectados, SCL, SCS, Asintomáticos	Alemania	Individuos convalecientes (n = 180). Individuos no expuestos (n = 185)	Media 45,7 años	ELISPot IFNgamma +, Citometría de flujo, Péptidos de unión a HLA	ORF3A, ORF6, Otro	3-8 semanas después de finalizar los síntomas. Tiempo desde prueba positiva hasta toma de la muestra: 40,6 días	100% de respuesta celular (IFNg) en convalecientes a péptidos específicos de SARS-CoV2 y de reactividad cruzada. 81% de respuesta celular a péptidos de RC con otros coronavirus en los no - expuestos. Se detectaron LT CD4+ o	La diversidad de la respuesta de las células T del SARS-CoV-2 se asoció positivamente con síntomas leves de COVID-19, lo que proporciona evidencia de que la inmunidad requiere el reconocimiento de múltiples epítomos.



#	Autor/Año	Diseño	Población	Origen de la población	N	Edad	Método de detección	Antígenos	Tiempo de convalecencia	Inmunidad (n/N,%)	Observaciones
										CD8+ sSARS-CoV-2 en 56% de los que tenían serología negativa a Antígeno S y N.	
(64)	Keller <i>et al.</i> , 2020	Transversal	SCL, SCS, Asintomáticos convalecientes	Washington, USA	n=46 (38 leves, 7 moderados, 1 severo y 4 Asint.)	Mediana 34.5 años (rango: 20-69)	ELISPot IFNgamma+, Expansión de células T a partir de células mononucleares periféricas.	N, S, M, E	36 días después del inicio de los síntomas (rango 18-111 d).	Los péptidos de membrana, S y nucleocápside provocaron la producción de IFN-γ, en 27 (59%), 12 (26%) y 10 (22%) de los SC,	Se demuestra que la infección genera una respuesta de células T policlonal mediante una tecnología de expansión de células <i>in vitro</i> . Hubo mayor respuesta celular en los que tenían serología positiva.



#	Autor/Año	Diseño	Población	Origen de la población	N	Edad	Método de detección	Antígenos	Tiempo de convalecencia	Inmunidad (n/N,%)	Observaciones
										respectivamente.	
(65)	Zhang <i>et al.</i> , 2020	Serie de casos	SCS	Harbin, China	N=9	Media 51.7 años	ELISPot IFNgamma +, Secuenciación, Citometría de flujo	N, S, M, E	28 días	hacia la proteína S y M en todos los severos (100%) y en casi todos los leves (75 y 50%)	Además de demostrar que hay respuesta celular en pacientes convalecientes, se confirma con experimentos de secuenciación y CF su fenotipo de memoria y las características de expansión clonal.
(66)	Schub <i>et al.</i> , 2020	Transversal	SCL, Enfermos actuales y no infectados	Alemania	N=36	Media: 42.2 años	Citometría de flujo, LT CD4+ o CD8+ CD69 + funcionales: IFN γ +, IL-2+ o TNF α +	N, S, M	No se reporta. Se toman las muestras 42.5 días (IQR 16.5) después de inicio de los síntomas	N.D.	No permite obtener cifras de inmunidad en expuestos. Se concluye que la respuesta de LT es más fuerte en los pacientes severos que los convalescientes cuando se determina al mismo promedio de días desde el inicio de la enfermedad.
(67)	Tan <i>et al.</i> , 2020	Transversal	SCL, SCS	China	9 para los estudios de LT	N.R: 64.7% <60, y 35.3% ≥60 años	Citometría de flujo, Células CD4+ o	N, S	6-7 meses después	100%	Se demuestra en un grupo pequeño de pacientes recuperados que las células de memoria persisten por 6-7 meses.



#	Autor/Año	Diseño	Población	Origen de la población	N	Edad	Método de detección	Antígenos	Tiempo de convalecencia	Inmunidad (n/N,%)	Observaciones
							CD8+ IFNgamma +				
(68)	Kared <i>et al.</i> (pre-print)	Transversal	SCL	Baltimore, USA	N=30	Mediana: 42 años (IQR 29–53)	Citometría de masa basada en tetrámeros	N, S, M, E, ORF3A, ORF6, Otro	27-62 d después de resolverse los síntomas.	29/30 (96.6%) mostraron LT CD8+ de memoria específicos de Antígeno	Es un estudio cuya fortaleza es el mapeo de epítopes de alta cobertura y definición de células T de memoria CD8+ <i>bona fide</i> . Se evalúan 408 epítopes de todo el proteoma. Se detectan 52 epítopes únicos. El fenotipo de las células T identificadas tendía a ser de memoria.
(69)	Mazzoni <i>et al.</i>	Transversal	SCS, AC	Italia	N=30, 22 SCS y 8 asintomáticos	Mediana (IQR) en Asint: 29 (27.5-29) SCS: 85.5 (79-89)	Citometría de flujo CD3+ CD4+ o CD8+ CD154+	N, S, M	1 sem. para los SCS y 2 sem. en los Asint. Después de la PCR+	100% de inmunidad de LT CD4+ en todos los infectados	La respuesta celular fue más fuerte en los SCS que en los asintomáticos
(70)	Oja <i>et al.</i> , 2020	Transversal	No infectados, SCL, enfermos en UCI	Amsterdam, Holanda	56 en total, donde 21 eran conv. leves, 14 conv. prev.	SCL: media 43 años, SCS: 52 años,	Citometría de flujo, CD4+CD154+CD137+	N, S, M, E, ORF3A, ORF6	las muestras fueron tomadas con una	100% de LT CD4+ respondiendo a Antígeno S.	La infección por SARS-CoV2- genera LT CD4+ de memoria de forma dominante a la proteína S. Se evidencia funcionalidad de los LT por medio de producción de



#	Autor/Año	Diseño	Población	Origen de la población	N	Edad	Método de detección	Antígenos	Tiempo de convalecencia	Inmunidad (n/N,%)	Observaciones
					hospitalizados y el resto enfermos activos	controles: 52 años			mediana de 52 días (leve), 45 días (severos) después del inicio de los síntomas	Hay bajo % de respuesta en HC (no se reporta cifra exacta)	citoquinas intracelulares. Se sugiere presencia de células T de reactividad cruzada por respuesta en algunos controles no expuestos.
(71)	Rodda <i>et al.</i> (pre-print)	Cohorte	SCL	Washington, USA	N = 15	Mediana 47 años (IQR: 28-71)	Citometría de flujo, Tetrameros de epítopes a RBD, marcadores de activación: CD40L, CD69	S	1ª muestra: 20 días después del test por PCR+ y 35.5 días después de los síntomas . Segunda muestra: 86 días promedio después de los síntomas	A los 3 m, 86% por sVNT y 71% por ensayo de neutralización. No se reportan cifras, solo que se mantiene estable la funcionalidad de células T CD4+ o CD8+ de memoria detectadas	Este estudio longitudinal muestra que la generación de células T de memoria específica de Antígeno de SARS-CoV-2 se mantiene estable hasta los 3 meses post-infección.



#	Autor/Año	Diseño	Población	Origen de la población	N	Edad	Método de detección	Antígenos	Tiempo de convalecencia	Inmunidad (n/N,%)	Observaciones
										a los 20 d y luego a los 3 meses.	
(72)	Mateus <i>et al.</i>	Transversal	Convalecientes, No expuestos	California, USA	N=15	Media: 48 años (rango: 32-63 años)	Citometría de flujo	Péptidos de todo el genoma de SARS-CoV-2	No se reporta	No se reportan cifras	Se detectan células T de memoria específica de epítopes de SARS-CoV-2 tanto en no expuestos como en convalecientes. Los epítopes parecen ser de reactividad cruzada con otros coronavirus.
(73)	Dan <i>et al.</i> (pre-print)	Cohorte	Al final del seguimiento son todos convalecientes. Asintomáticos =4 Leve=167 Moderado=6 Severo=7	California y NY, USA	N=185 múltiples puntos de tiempo (2-4 veces): 38	19-81 [Mediana=40, IQR = 19.5]	Citometría de flujo para identificar CD8+, CD4+, Tfh y células B	Péptidos que incluyen todo el ORFeoma	6-240 (Mediana: 90.5, IQR 99)	% de pacientes con células CD4+ de memoria fue de 94%. A >6 meses: 89%. Para células CD8+ fue de 61% y 50% a estos puntos de tiempo,	Se detecta respuesta celular de larga vida. El % de pacientes con células de memoria para los 5 tipos medidos pasó de 59% a 1-2 meses a 40% a 6+ meses. El % de positivos a al menos 3 poblaciones de células de memoria fue 96% a los 5+ meses. No hay suficiente muestra para hacer comparaciones por severidad.



#	Autor/Año	Diseño	Población	Origen de la población	N	Edad	Método de detección	Antígenos	Tiempo de convalecencia	Inmunidad (n/N,%)	Observaciones
										respectivamente.	
(74)	Grifoni et al.	Transversal	No infectados, SCL, SCS, D2019	California, USA	Pacientes: 20. D2019: 20	En Pacientes: rango de 20–64 (media= 44 años); D2019: rango 20–66 (media = 31 años)	Citometría de flujo	N, S, M, ORF3A, nsp3, nsp4, and ORF8	Mínimo 3 semanas libre de síntomas	Se detectaron 70 y 100% de células T CD8+ y CD4+ en convalecientes, respectivamente. Se detectaron linfocitos T CD4+ en 40-60% de los no expuestos.	La alta frecuencia de células T específicas a antígenos de SARS-CoV-2 en personas no expuestas al virus sugiere respuesta de reactividad cruzada con virus circulantes previos.

Ab: Anticuerpo, SCL: Sintomáticos convalecientes con enfermedad previa leve, SCS: Sintomáticos convalecientes con enfermedad previa moderada o severa, RBD: receptor binding domain o dominio de unión al receptor. D2020: Donantes de sangre en 2020, D2019: Donantes de sangre en 2019, CE: Contactos expuestos sin PCR confirmatoria.



Tabla 2 Prevalencia de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 en sujetos infectados

Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
(57)	Ni <i>et al.</i>	Serie de casos	SCL, SCS	Beijing, China	N=14	Media 41.6 años	suVNT	8 recién dados de alta y 6, 15 d después	90% tenían IgG+ anti-RBD.(8/9) 89% pacientes mostraron actividad neutralizante	Se detectaron AbN frente a los Ag evaluados y hubo correlación positiva con la respuesta celular. El estudio indica respuesta protectora temprana posterior a la resolución de la infección.
(67)	Tan <i>et al.</i>	Transversal	SCL, SCS	China	N= 64, 52 casos y 12 no infectados	N.R: 64.7% <60, y 35.3>=60 años	sVNT	Varios puntos de tiempo. Se cuentan los días desde el inicio de los síntomas.	100% tenían IgG+ anti-RBD en los convalecientes. 100% de AbN en las muestras de 2 semanas. 100% 6-7 meses después	Es el estudio que demuestra la presencia de AbsN a mayor tiempo después del inicio de síntomas
(71)	Rodda <i>et al.</i> (pre-print)	Cohorte	SCL	Washington, USA	N = 15	Mediana 47 años (IQR: 28-71)	sVNT, PRNT	Primera muestra: 20 días después	100% eran IgG+ anti-RBD en la	La actividad neutralizante de los plasmas



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
								del test positivo por PCR y 35.5 días después de los síntomas. Segunda muestra: 86 días promedio 4 días después de los síntomas	primera y 2da visita. A los 3 m, 86% por sVNT y 71% por ensayo de neutralización	convalecientes se mantiene hasta por 3 meses post-infección.
(75)	Prévost <i>et al.</i> , 2020	Transversal	SCL	Quebec, Canadá	N= 106 79 enfermos: T1: 24 T2: 20 T3: 26 T4: 9 SCL: 27	Media de 55 años	VNT basado en detección de células infectadas por luminiscencia	SCL: 15 días después. Duración promedio de los síntomas (41 días) Días de inicio de la enfermedad en los enfermos activos: T1: 2-7 días T2: 8-14 días T3: 16-30 días T4: 31-43 días	La seropositividad IgG a RBD fue subiendo de 21, 85, 89, 89 a 100% en T1, T2, T3, T4 y SCL, respectivamente. La tasa de AbN (IC50) fue de 51.9% en los SCL. En T1, T2, T3 y T4 fue de 29, 65, 65 y 66%, respectivamente.	Permite comparar grupos con distintos días de curso de la enfermedad. La generación de inmunidad humoral es menor a la de seroconversión.



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
(76)	Ripperger <i>et al.</i> , 2020 (pre-print)	Tiene dos componentes: Transversal Cohorte	Comunidad en general y un grupo SCL confirmado por PCR	Pima, USA	N=5882, donde solo 73 (1.24%) fueron IgG+ a RBD. 29 de estos reportaron síntomas leves de COVID-19	Mediana de 40 años	ELISA RBD IgG PRNT90	No se determinó	Basados en un tamizaje por serología, el 82% de los sujetos que tuvieron serología positiva a RBD mostraron AbN. Se determinaron longitudinalmente hasta 120 días la actividad de AbN concluyéndose que se mantiene estable a través del tiempo.	La actividad neutralizante de los anticuerpos no se presenta en todos los seroconvertidos. Sin embargo, esta es duradera por varios meses (4 meses que es el punto final de seguimiento del estudio)
(77)	Crawford <i>et al.</i>	Cohorte	SCS, SCL, Asintomáticos	Seattle, USA	N=32, 6 asintomáticos, 21 SCL y 5 SCS	Mediana de 45.5 años	SLP	Es variable, pero en la mayoría de los pacientes se empezaron a tomar las muestras en el periodo de covalencia.	100% de AbN en convalecientes un mes después de inicio de la enfermedad. A >90 d, 27/32 (84%) todavía tenían AbN, aunque la	La presencia de AbN se mantiene a través del tiempo a pesar de que su intensidad se vaya reduciendo, esta sigue siendo efectiva.



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
								La mediana de seguimiento fue de 104 días.	intensidad de la respuesta decayó en promedio 3.8 veces.	
(78)	Muecksch <i>et al.</i> , 2020	Cohorte	SCL	USA	N=97 con datos hasta 12 meses, 28 con datos hasta 3 meses	Media 44.2 años	sVNT	Visita 1: 40.8 días después de la PCR+ (24 – 61 days); Visita 2: 2 semanas después de la visita 1 (55 d post-PCR). Visita 3: 1 mes después, 69.8 días (55 – 95 d); Visita 4 (8 semanas después), 98.4 días (85 – 110) post-PCR	El porcentaje de pacientes que respondían pobremente con sus AbN (NT50 a una dilución <1:50) fue de 7.5% a 13.8%,	En la mayoría de los participantes se detectó una reducción de la actividad neutralizante, independientemente del valor inicial de neutralización.
(79)	Ding <i>et al.</i> 2020	Cohorte con dos tiempos de toma de muestra(6 y 10 semanas)	Convalecientes no especificado	Montreal, Canadá	25 convalecientes y 4 no infectados	No refieren	sVNT	Al menos 14 días después del inicio de síntomas	92% de pacientes fueron IgG+ anti-RBD. No reportan prevalencia de AbN.	La capacidad de los anticuerpos para unirse a la glicoproteína S en la superficie de las partículas de



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
										pseudovirus es necesaria pero no suficiente para mediar en la neutralización. La actividad neutralizante y los anticuerpos anti RBD disminuyen a través del tiempo.
(80)	Choe <i>et al.</i> /2020	Transversal	SCS, AC	Seúl, Corea del Sur	7 asintomáticos y 17 pacientes con neumonía por covid-19	Asintomaticos: 25 años (20–28); Neumonía por COVID19: 62 (24-86)	Neutralización con cepa BetaCoV/Korea/SNU01/2020 virus en células Vero	8 semanas según título	71% de los asintomáticos tenían IgG+ y AbN; 100% de los pacientes sintomáticos tenían AbN.	la media geométrica del título fue 78 en pacientes asintomáticos (n = 7), 256 en pacientes con neumonía sutil (n = 4) y 3158 en pacientes con neumonía aparente (n = 8; 4 casos leves y 4 graves). Son mas neutralizantes en la enfermedad sintomática.
(81)	Jiang <i>et al.</i> /2020	Longitudinal	AC, SC	Wuhan, China	214; 26 AC y 188 SC. Muestras de	No reportado	sVNT	No reportado	La tasa de IgG+ en asintomáticos	En el momento de la eliminación del virus, los títulos de



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
					sangre de 148 pacientes recuperados se archivaron en el momento de la eliminación del virus.				fue 85% y en SC de 94%. La tasa de neutralización fue significativamente menor en pacientes asintomáticos recuperados (57,4% versus 66,5%).	IgG / IgM y la capacidad de neutralización plasmática fueron significativamente menores en los AC que en los SC. Los títulos medios de IgG e IgM de todo el tiempo de muestreo puntos fueron significativamente mayores en SC que en AC.
(34)	Long <i>et al.</i> 2020	Cohorte con seguimiento hasta fase temprana de convalecencia	AC, convalecientes	Wanzhou, China	37 AC y 37 SC	41 años	sVNT.	8 semanas después del alta hospitalaria (esto es fase temprana de convalecencia)	% de IgG+ antiRBD fue de 60% en asintomáticos y de 87% en sintomáticos. Los asintomáticos, 93,3% (28/30) y 81,1% (30/37) tuvo una reducción en los	Los individuos asintomáticos tenían una respuesta inmune más débil a la infección por SARS-CoV-2 medida en anticuerpos



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
									niveles de IgG y AbN en la fase de convalecencia temprana. Mientras que los sintomáticos disminuyó en 96.8% (30/31) y 62.2% (23/37)	
(82)	Chen <i>et al.</i> 2020	Cohorte	SCL, SCS	Jiangsu, China	N=26	47 años	sVNT	21-28 días	92% de seroconversión en convalecientes. 80.7% de AbN	Las respuestas de IgA específicas de S1 y ECD se correlacionaron fuertemente con las actividades de neutralización en pacientes no graves, pero no en pacientes graves. Además, se demostró que las actividades neutralizantes de los sueros convalecientes disminuyeron significativamente



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
										durante el período comprendido entre los 21 días y los 28 días después del alta hospitalaria, acompañada de una caída sustancial en la respuesta de IgA específica de RBD.
(83)	Robbiani <i>et al.</i> 2020	Transversal	SCL, SCS	New York, USA	N=149	43 años	sNVT	39 días	78% de seroconversión en total. Los títulos fueron inferiores a 50 en el 33% de las muestras, inferiores a 1000 en el 79% de las muestras y solo el 1% de las muestras tiene títulos superiores a 5000.	La mayoría de las muestras de plasma de convalecencia obtenidas de individuos que se recuperan de COVID-19 no contienen niveles altos de actividad neutralizante.
(42)	Lee <i>et al.</i> 2020	Transversal	AC, CS	New York, USA	N=149	No especificado	(PRNT) en umbrales de rigurosidad moderada (PRNT50) y alta (PRNT90).	31–35 días	el número de sueros con títulos neutralizantes de al menos 160 fue	No todos los sueros con títulos altos contenían



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
									aproximadamente del 93% (PRNT50) y aproximadamente el 54% (PRNT90)	anticuerpos neutralizantes.
(84)	Iyer <i>et al.</i> 2020	Cohorte	convalecientes, CS pre-pandemia	Boston, USA	SC (n = 343) y donadores sanos (n = 1,515)	59 años	sVNT	122 días	Los anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 RBD se correlacionaron fuertemente con los títulos de anticuerpos neutralizantes anti-S, que demostraron poca o ninguna disminución durante 75 días desde el inicio de los síntomas. 92% de seroconversión en convalecientes.	Los anticuerpos dirigidos a RBD son excelentes marcadores de infecciones anteriores y recientes, que las mediciones diferenciales de isotipos pueden ayudar a distinguir entre infecciones recientes y más antiguas, y que las respuestas de IgG persisten durante los primeros meses después de la infección y están altamente correlacionadas con



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
										anticuerpos neutralizantes
(85)	Wajnberg <i>et al.</i> 2020	Longitudinal	SCL	New york, USA	N= 72,401 para ELISA IgG anti-RBD. Para los ensayos de neutralización n=120 y de seguimiento n=121	No reportado	ensayo cuantitativo de micro neutralización	al menos 30 días después de los síntomas	41% de seroconversión. El 50% de los sueros en el rango de títulos de 1:80 a 1: 160 tenían actividad neutralizante, el 90% en el rango de 1: 320 tenían actividad neutralizante y todos los sueros en el rango de 1: 960 a \geq 1: 2880 tenían actividad neutralizante.	Más del 90% de los seroconvertidores producen respuestas de anticuerpos neutralizantes detectables
(86)	Pengfei Wang <i>et al.</i> 2020	Transversal	SCL, SCS	New york, USA	n=35	48 años	sVNT y virus vivo	1 mes	El título medio de neutralización de pseudovirus fue ~ 5 veces mayor en el grupo Severo. El título medio de neutralización del	En pacientes recuperados más severos, los títulos de neutralización son mayores.



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
									virus vivo fue ~7 veces mayor	
(87)	Boppana <i>et al.</i> 2020 (pre-print)	Longitudinal	Contactos expuestos sin PCR confirmatoria, Convaleciente con síntomas leve o moderados-PCR confirmatoria	Filadelfia, USA	n=21	40 años	sVNT con sistema de luciferasa	38 días	No mencionado	Las respuestas de pTfh contra proteínas distintas de la proteína de pico pueden contribuir al desarrollo de anticuerpos neutralizantes y sugiere que la formación de respuestas de pTfh en la infección por SARS-CoV-2 puede retrasarse
(88)	Beaudoin-Bussièrès <i>et al.</i> 2020	Longitudinal (intervalos de un mes)	Convaleciente PCR+	Montreal, Canadá	n=31	46 años	SLP	Menos 6 semanas	Al mes: 96.8% de seroconversión. 71% a las 6 semanas de AbN y una disminución de 20% a 30% a las 10 semanas. Con disminución en la actividad	S evolucionaba en el tiempo. IgG e IgA a RBD disminuyó en la semana 6 y 10 La actividad de neutralización del plasma continúa disminuyendo después de la sexta



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
									neutralizante también	semana del inicio de los síntomas.
(89)	Bonsjak <i>et al.</i> 2020	Transversal	SCL, SCS	Hannover, Alemania	CL=40 CS=10 Controles sanos=12	48 años en los pacientes	suVNT	26 días	100% de seroconversión con anti-S1 en SCS y 94.6% en SCL. Con ambas pruebas de AbN 90% en SCL y 100% en SCS.	Los niveles de AbN se correlacionan con la duración y la gravedad de los síntomas clínicos, pero no con la edad del paciente.
(90)	Xiaoli Wang <i>et al.</i> 2020 preprint	Longitudinal.	SCL, SCS, AC	Beijing, China	12 eran pacientes hospitalizados y 58 eran pacientes convalecientes.	45.1 años (rango: 16-84)	ensayo de neutralización con virus mediante método de Reed Muench.	35 días	100% en convalecientes se seroconvirtieron. 51.1% tuvieron AbN.	Solo 8 fueron seguidos y evaluados durante otro tiempo después del alta hospitalaria. Los 8 convalecientes fueron seleccionados para estudiar los cambios longitudinales de los títulos de anticuerpos, incluidos 4 en el grupo leve y 4 en el



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
										grupo moderado Los pacientes con peor clasificación clínica presentaron mayor título de anticuerpos neutralizantes. Los anticuerpos neutralizantes se detectaron incluso en la etapa temprana de la enfermedad y se mostró una respuesta significativa en pacientes convalecientes.
(91)	Chen <i>et al.</i>	Transversal	SCL, SCS	Guangzhou, China	N=59 48 con síntomas y 11 asintomáticos	Mediana: 47 (IQR: 33–62)	sVNT	20 días después del inicio de los síntomas	AbN: Asintomático: 0% SCL: 25% Moderado: 47.1% Severo: 80%	Se reportan cifras más altas de AbN en los casos más severos.
(73)	Dan <i>et al.</i>	Cohorte	Asintomáticos=4 Leve=167 Moderado=6	California y NY, USA	N= 185	19-81 [Mediana= 40, IQR = 19.5]	sVNT	6-240 (Mediana: 90.5, IQR 99)	El porcentaje de sujetos seropositivos IgG	No todos los pacientes tuvieron prueba de PCR



Ref	Autor/Año	Diseño	Cohorte	Origen de la población	N	Edad	Método	Tiempo de convalecencia	inmunidad (n/N,%)	Observaciones
			Severo=7						anti S fue 98% (54/55) al mes. A los 6 -8 meses fue del 90% (36/40). El porcentaje de sujetos seropositivos para anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 (título> 20) a los 6 a 8 meses fue del 90% (36/40)	positiva, y las frecuencias de IgG se calcularon en base a los que tenían este resultado únicamente.
(92)	Ko et al (2020)	Transversal	Convalecientes sintomáticos y AC	Corea	70	AC: media de 25.2 años , SCL: 30,9 años y SCS 65,7 años	Ensayos con microneutralización	3 semanas	91.4% (64/70). se observaron AbN en el 93,9% del SCL y el 80,0% de los AC y en el 100% de SCS	La mayoría de los expuestos a SARS-CoV-2 desarrollan AbN, aunque los títulos son mayores en los casos más severos.

AbN Anticuerpos neutralizantes
AC Asintomáticos convalecientes
Ag Antígeno
sVNT: Ensayos de neutralización contra SARSCoV-2 pseudovirus
suVNT Ensayo de neutralización subrogado mediante ELISA



La salud
es de todos

Minsalud

PNRT:

Prueba de neutralización por reducción de placa



Tabla 3 Umbrales calculados para alcanzar inmunidad de rebaño

Ref.	Autor	Población/ parámetros fuentes de datos	Metodología	R_0 (o R_t)	% poblaci ón para alcanza r IR	Observacio nes
(93)	Aguas <i>et al.</i> (pre-print)	La modelación de transmisión fue basada en la dinámica de dos ciudades europeas (Inglaterra y Bélgica)	Modelo teniendo en cuenta coeficiente de variación individual determinado por la susceptibilidad y la conectividad	2.5	10-20%	Los resultados de estas modelaciones sustentan que la heterogeneidad de la población reduce el umbral de inmunidad de rebaño en el contexto de la infección natural.
(94)	Britton <i>et al.</i>	El R_0 empleado fue el promedio teórico que se ha calculado para SARS-CoV-2. Los	Modelo epidémico determinista SEIR (susceptible, expuesto, infeccioso, removido) que incluye la heterogeneidad atribuida a estratos de edad y nivel de actividad social	2.5	43%	En esta publicación se sustenta teóricamente que la adición de parámetros de heterogeneidad



		datos de número de contactos sociales es basado en un estudio en población holandesa.				dad propios de las poblaciones reduce el umbral para alcanzar inmunidad de rebaño.
(95)	Ansumali <i>et al.</i>	En la primera sección, aplicaron el método a ocho países (EUA, Brasil, Francia, Suiza, Italia, India, Irán y Japón), mientras que en la segunda sección analizaron la situación en Delhi,	Modelación (Delhi). Basado en modelación SAIR (Susceptible, asintomático, Infectado, Muerte),	2.8	25%	Propone una modelación de la dinámica de la transmisión de la infección por SARS-CoV-2 incluyendo el grupo de asintomáticos, encontrando que reduce el umbral para inmunidad de rebaño.



(96)	Anderson <i>et al.</i>	Los R_0 empleados están basados en el rango observado en la mayoría de los países del mundo antes de hacer la cuarentena.	Calculo a partir de la formula clásica con una eficacia de la vacuna del 80%	2.5-3.5 y eficacia de la vacuna 0.8	75–90%	Los resultados sustentan que si la efectividad de la vacuna no es 100%, el umbral para inmunidad de rebaño aumenta.
(97)	Vignesh <i>et al.</i>	Basado en datos de la población de Wuhan	Formula clásica teniendo en cuenta el R_0 calculado. El estudio calcula con la formula clásica el umbral de inmunidad de rebaño teniendo en cuenta un R_0 mayor establecido mediante análisis realizados en China.	5.7	82.5%	El umbral de inmunidad de rebaño es mayor que el esperado si se tiene en cuenta que su contagiosidad calculada inicialmente (R_0 2.5-3.5) puede estar sub-estimada.
(98)	Kwok <i>et al.</i>	Bahrain, Eslovenia, Qatar, España,	Formula clásica con estimado de números de reproducción efectiva de acuerdo con las	$R_t > 4$	77.9 – 85%	Se concluye que debe



		Dinamarca, Finlandia	cifras de casos en distintos países (Rt) en vez de R_0			particulariza rse los cálculos de este umbral de acuerdo con la población analizada teniendo en cuenta las diferencias notorias en las dinámicas de transmisión de SARS- CoV-2
		Austria, Noruega, Portugal, República Checa, Suecia, Estados Unidos, Alemania, Suiza, Brasil, Países bajos, Grecia, Francia, Israel, Reino Unido, Italia, Canadá, Islandia		Rt2-4	56.1 – 74.8 %	
		Irán, Australia, Bélgica, Malasia, Irak, Japón, Korea, Singapur, Kuwait		Rt 1- 2	5.66 – 50%	



5.3.1. Factores que pueden influir en el desarrollo de inmunidad

Edad

La mayoría de los estudios que han evaluado la relación entre la inmunidad celular tras la infección con la edad no han encontrado asociación con la intensidad de la respuesta (63,68). Algunos estudios han encontrado relación con los títulos de anticuerpos, pero la evidencia sobre la asociación entre edad y actividad neutralizante es menor. De las publicaciones analizadas de anticuerpos neutralizantes, muchos no tuvieron en cuenta esta variable (42,77,80,84,86–88) y son pocos los que la han estudiado su asociación con la actividad neutralizante. Varios estudios usaron la estrategia de emparejamiento entre los grupos de individuos para evitar la variable edad como un posible agente de confusión; sin embargo, no realizaron análisis para descartar su efecto (34,67,71,81). Ni *et al.* mencionan que no hay una asociación entre la edad y los anticuerpos neutralizantes, pero no descartan la posibilidad debido al tamaño de su muestra de estudio. Otros estudios no encontraron asociación a pesar de tener un tamaño muestral mayor (78). Prevost *et al.* reportaron que sus hallazgos de anticuerpos neutralizantes son independientes de la edad y el sexo de los sujetos (75). En tres estudios no se observó ninguna relación directa entre la edad avanzada (que tuvieron enfermedad más severa) con los niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, ni con su actividad neutralizante (76,82,89). En contraste, Robbianni *et al.* reportaron que la actividad neutralizante se asoció con la edad, la duración y la gravedad de los síntomas (83). Wang *et al.* observaron que los pacientes más jóvenes (16 a 30 años) necesitaban títulos de concentración de anticuerpos tres veces más altos para tener actividad neutralizante comparado con el grupo de mayor edad (1:70 en los más jóvenes vs. 1:220) y a través de un análisis multivariado estimaron que los pacientes de 31 a 45 años ($\beta=1,05$, $P=0,0125$), 46 a 60 ($\beta=1,06$, $P=0,03$) y 61 a 84 ($\beta=1,37$, $P=0,002$) tenían un nivel de anticuerpos neutralizantes más alto que aquellos de 16 a 30 años (90).

Sexo

Se ha explorado poco la relación entre sexo y desenlaces asociados a la respuesta celular anti-SARS-CoV-2 (63) sin encontrarse asociaciones entre ellos. Algunos estudios hicieron reclutamiento pareado por sexo para evitar factores de confusión, sin embargo, pocos estudios reportaron asociación con la variable sexo en relación con la actividad o presencia de anticuerpos neutralizantes. Tres estudios no encontraron tampoco asociación con este



factor (75,76,78). Wang *et al.* en su modelo univariado y multivariado, determinaron que el sexo no fue una variable que tuvo efecto sobre los anticuerpos neutralizantes. Finalmente, el único estudio que encontró diferencias en la actividad neutralizante de los anticuerpos fue el de Robbiani *et al.*, donde observaron una diferencia significativa entre hombres y mujeres ($P=0.0031$). La diferencia entre hombres y mujeres fue consistente con títulos más altos de IgG anti-RBD y anti-S en los hombres, y no pudo atribuirse a la edad, la gravedad de los síntomas, ni el momento de la recolección de muestras en relación con el inicio o la duración de los síntomas (83).

Severidad de COVID-19

Hay controversia en los hallazgos. Mientras que la mayoría de los estudios apuntan a que los pacientes que presentaron COVID-19 de forma más severa desarrollaron de forma más frecuente una respuesta adaptativa de tipo celular (59,66,69) comparado con los leves o asintomáticos, también se detectó que los pacientes con síntomas más leves tuvieron respuestas de células T más diversas (63) en término del número de epítopes reconocidos y de la polifuncionalidad (66). El estudio de Peng *et al.* mostró que la respuesta de células T CD8+ de memoria era más amplia y robusta en los pacientes que desarrollaron la enfermedad leve (99). Sekine *et al.* encontraron que la respuesta CD8+ es menos potente que la CD4+ para algunos antígenos en el grupo de convalecientes con enfermedad severa previa (62). Schub *et al.* encontraron que a pesar de que había un mayor número de LT específicos a SARS CoV-2 en los severos, había alteraciones marcadas en las propiedades funcionales y fenotípicas de los linfocitos (66).

Respecto a los estudios de anticuerpos neutralizantes en convalecientes de la COVID-19, la mayoría concuerdan que, una mayor severidad de la enfermedad genera una respuesta de anticuerpos más intensa (34,75,92,76,77,80,81,83,86,90,91) debido a que al comparar distintos grupos de la enfermedad (asintomáticos, síntomas leves, moderados o severos) han encontrado hallazgos que sustentan esta hipótesis. En resumen, de los 24 estudios incluidos para AbN, doce evaluaron la relación entre la intensidad de la respuesta (o frecuencia) y severidad. El 91.6% (11 de 12) encontró una asociación positiva entre severidad y robustez de la respuesta. Por ejemplo, Prevost *et al.* observaron que los neutralizadores (pacientes con neutralización detectable ID50 contra SARS-CoV-2) tenían respuestas de anticuerpos más fuertes y estaban más inclinados a presentar síntomas



respiratorios (75). El estudio de Robbiani *et al.* reportan que la actividad de neutralización se asocia con la gravedad de los síntomas dada por una escala (rango de 0-10) y además, las personas hospitalizadas con una duración más prolongada de los síntomas, mostraron niveles promedio de actividad neutralizante ligeramente más altos que las personas que no fueron hospitalizadas(83). Por el contrario, Chen *et al.* en Jiangsu, China, a pesar de que los títulos neutralizantes fueron más elevados en los severos (media geométrica 772; RIQ: 470-1463) comparado con los casos no severos (media geométrica 280; RIQ, 82,5-584,5) esta diferencia no alcanzó la significancia estadística ($p = 0,18$). Dado que en este mismo estudio, los niveles de IgG+ anti-SARS-CoV-2 fueron significativamente más altos en los convalecientes que tuvieron enfermedad grave, es probable que la falta de significancia se deba al pequeño tamaño de muestra, en el que solo hay 6 sujetos con enfermedad severa para el análisis de los AbN (82).

En relación con la presencia de AbN en asintomáticos, dos estudios mostraron que los asintomáticos presentaron una frecuencia de AbN menor que los que desarrollaron COVID-19 con tasas de 57-71%(80,81). Además, Chen *et al.* reportaron la capacidad más alta de NAb en sueros de pacientes sintomáticos (en su mayoría con enfermedad moderada) mientras que la tasa de AbN en los pacientes asintomáticos ($n=11$) fue de 0% cuando se evaluó mediante ensayo de neutralización pseudotipado (91). Estos autores también evalúan los AbN con el método subrogado (suVNT) y encuentran una tasa más alta de 27%, valor similar a los que fueron sintomáticos leves (25%). El estudio no reporta la manera como se calculan los puntos de corte para definir positividad; por lo tanto, no se puede evaluar si estas diferencias se deben a esta causa (91).

Duración de la respuesta inmune

Solo dos estudios evalúan longitudinalmente la respuesta celular (71,73). La pre-publicación de Dan *et al* presenta el tiempo de seguimiento de mayor duración (6 meses). Sus resultados sustentan que las células B de memoria específicas frente a S son más abundante a los 6 meses que al mes de medición. Por otro lado, las células T CD4 + específicas de SARS-CoV-2 y las células T CD8 + tienen una vida media de 3-5 meses y que en la mayoría de los pacientes con células T de memoria al mes post-infección, estas



permanecían detectables hasta los 6 meses (CD8+, 59% a 1-2 meses a 40% a 6+ meses y CD4+: 94% a 89%). Este mismo estudio aporta evidencia sobre la dinámica de los anticuerpos específicos a RBD, encontrándose que el porcentaje de pacientes seropositivos con AbN fue de 90% a los 6-8 meses de seguidos (73). Se resalta que después de 6 meses, el porcentaje de sujetos positivos a al menos 3 indicadores de memoria inmunológica (linfocito T CD4+, CD8+, B de memoria, anticuerpos IgA o IgG anti-RBD) fue de 96% (73). Los resultados de esta publicación son similares a los reportados por Tan *et al.* que observaron 100% de persistencia de memoria de anticuerpos o células T a los 6 meses de seguimiento (67).

Actualmente no existe evidencia respecto a los tiempos en los cuales decae la respuesta inmune humoral frente al SARS-Cov-2. Se estima, según estos estudios, que la respuesta decae en promedio al mes del inicio de los síntomas (75,82); sin embargo, otros hallazgos contradicen y sustentan que la respuesta puede incrementar o mantenerse estable durante aproximadamente 7 meses (67), dependiendo del antígeno evaluado (76) o las características clínicas de presentación de la COVID-19 (34). Ding *et al.* reportaron que en comparación con la semana 6 post infección, al medir nuevamente los anticuerpos a la semana 10 se evidenció una disminución en la capacidad de neutralizar el virus en los pacientes (79). Prevost *et al.* refiere que, aunque la mayoría de las personas desarrollan anticuerpos neutralizantes dentro de las 2 semanas posteriores a la infección, el nivel de actividad neutralizante disminuye significativamente con el tiempo. Los títulos de AbN disminuyeron significativamente después de 1 mes de infección o después de la resolución completa de los síntomas (75). Por otro lado, Rodda *et al.* y Ni *et al.*, observaron que no hubo cambio en los títulos ni en la actividad neutralizante en relación al tiempo (57,71) y Ripperger *et al.* demostraron que esta respuesta se mantiene estable o incrementa en relación al antígeno estudiado, teniendo el antígeno N menos potencial inmunogénico que el S2 o RBD(76).

Bošnjak *et al.* observó en los convalecientes que estuvieron gravemente afectados con una duración promedio de la enfermedad de 36 días comparado con los 10 días de los pacientes levemente afectados (3,5 veces mayor). Como los SCS produjeron títulos de anticuerpos totales y neutralizantes más elevados, estos datos indicaron que la duración de la enfermedad podría influir directamente en los títulos de anticuerpos. Esta hipótesis está



respaldada además por una asociación entre la duración de los síntomas y los anticuerpos IgG totales anti-SARS-CoV-2, pero no IgA, en pacientes convalcientes con enfermedad leve. Además, aunque más débil, también hubo una asociación entre la duración de los síntomas y los títulos de anticuerpos neutralizantes, según lo determinado para diferentes puntos de corte pVTN90 o concentración inhibitoria del 90% de infección ($r^2=0.2062$; $p=0.0047$) y pVTN50 o del 50% ($r^2=0.123$; $p=0.0282$). Estos datos son concordantes con los reportados por Robbiani *et al.* que encontraron una asociación entre la duración de los síntomas y la respuesta inmune medida por anticuerpos neutralizantes ($r = 0.1997$, $P = 0.0146$)(83,89).

6. Discusión

La aparición y propagación de la COVID-19 causada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha llevado a una crisis mundial de salud pública. Es necesario entender la respuesta inmune hacia el virus, para el diseño y la implementación de estrategias de prevención y control de la infección por SARS-CoV-2. La demostración de desarrollo de inmunidad frente al virus es la base fundamental para la aceptación de una vacuna como un método eficaz para controlar la epidemia. Por otro lado, es necesario también entender si colectivamente la generación de respuesta inmune puede impedir su propagación.

El estudio de la inmunidad antiviral con propósitos prácticos como la evaluación de la eficacia de las vacunas, se ha evaluado primariamente mediante ensayos de neutralización, considerándose también la prueba de oro para definir eficacia preliminar de las vacunas anti-SARS-CoV-2 en estos contextos de aprobación de emergencia (19). Según esta revisión rápida de literatura, se han publicado 23 artículos que han evaluado la presentación de AbN en personas convalcientes de COVID-19 o infectados previamente asintomáticos, encontrándose una prevalencia alta entre los expuestos a diferencia de lo que se había sugerido en los primeros estudios realizados (34) y por la experiencia con SARS-CoV-1 (100,101). Las cifras de positividad tienden a ser más altas en los casos más severos, aunque las tasas de respuesta neutralizante en los convalcientes leves y asintomáticos sigue siendo alta, con algunos estudios excepcionales que muestran lo contrario (80,81). Se ha observado persistencia de la actividad neutralizante a niveles efectivos que pueden conferir protección, aunque los títulos de anticuerpos disminuyan con el tiempo. La mayoría de los estudios sostienen que aproximadamente a los 3 meses post-infección se detectan



todavía anticuerpos neutralizantes. No obstante, genera interrogantes importantes el hecho de que la mayoría de los estudios detecten respuestas de anticuerpos neutralizantes o niveles anticuerpos específicos más intensos en los que tuvieron enfermedad severa.

En los estudios identificados se reportó la seroprevalencia en 16 artículos, determinada en su mayoría por presencia de anticuerpos IgG anti-RBD. En pacientes convalcientes sin especificar la severidad de su enfermedad, el estudio de Robbiani *et al.* reportó una de las frecuencias más bajas (78%) mientras que la mayoría de estudios reportan del 90 a 100% de presencia de anticuerpos (83). Dos estudios compararon la prevalencia en asintomáticos vs sintomáticos observado frecuencias entre 60-85% y 87-94%, respectivamente (34,81). De manera similar, Choe *et al.* reportan en pacientes asintomáticos una frecuencia de 71% (5/7) (80). El estudio de Wajnberg *et al.* reporta la frecuencia más baja debido a que en su fase de screening mencionan que 30.082 de 70.481 pruebas (41%) fueron positivas definidas como anticuerpos anti-S con títulos mayores de 1:80, sin embargo, ellos aclaran que en esta detección se incluyeron pacientes sin prueba PCR positiva y que su prueba de ELISA estandarizada en el mismo hospital, en muestras más pequeñas, pero con casos confirmados por PCR la tasa de seroconversión era mayor al 99%(85). Bošnjak *et al.* reportó seroprevalencia a la subunidad de la proteína S1 de 94.6% y 100% en pacientes leves y severos respectivamente (89).

En conclusión, la mayoría de los estudios reportan una seroprevalencia alta. La relación existente entre anticuerpos circulantes y aquellos con actividad neutralizante es buena. Aunque por lo general la frecuencia de positividad de AbN es menor que la de anticuerpos circulantes, la diferencia en positividad es en promedio 10% inferior en los estudios identificados.

Ha sido una preocupación el hecho de que la respuesta de anticuerpos no sea generalizada en todos los expuestos infectados como se esperaría frente a una infección. Por esto, el reconocimiento de la necesidad de caracterizar la respuesta celular ha ganado mayor fuerza, desarrollándose así técnicas de evaluación apropiadas (44). La más empleada ha sido la técnica de ELISPOT que determina células productoras de IFNgamma, las cuales se espera teóricamente estén representadas principalmente por linfocitos T. En esta



revisión rápida, se incluyeron 17 artículos científicos que identifican principalmente en pacientes recuperados de COVID-19, la presencia de respuesta celular robusta frente a antígenos de SARS-CoV-2. Los estudios presentan diferencias en el número de antígenos evaluados o el tipo de estímulo (antígenos recombinantes completos o péptidos), pero tienen en común el hecho de que mayoritariamente todas las personas que desarrollaron la enfermedad presentan después de un mes, infección células productoras de IFNgamma, una citoquina efectora asociada a inmunidad. Nueve estudios determinaron la presencia de respuesta celular mediante ELISPOT, de los cuales 8 reportaron frecuencia de inmunidad celular. Los porcentajes de inmunidad se reportaron en algunos estudios en todos los casos y en otros de forma separada de acuerdo a la severidad. La prevalencia de inmunidad celular por ELISPOT osciló entre 75-100% (58,59,61–63,99,102), correspondiendo las cifras más bajas a las reportadas en convalecientes con enfermedad leve previa (58,59). Solo el estudio de Keller *et al* mostro una frecuencia más baja (62%), y debe tenerse en cuenta que la metodología empleada para medir el desenlace correspondía a un procedimiento con fines terapéuticos que incluía la expansión de células desde sangre periférica para considerarse una respuesta positiva (64).

Los datos de inmunidad celular en asintomáticos son escasos. El estudio más representativo fue el de Sekine *et al*. en el cual se determinaron células productoras de IFNgamma en familiares expuestos de casos índice; en estos la positividad fue de 67%. Por otro lado, los estudios que reportaron inmunidad celular por citometría de flujo muestran cifras entre 94-100%, con lo cual se evidencia de forma más específica que estas células corresponden a linfocitos T de memoria (67–71,73)

El estudio de Sekine *et al*. mostró que dentro de los asintomáticos que convivieron con personas sintomáticas infectadas y confirmadas, aproximadamente el 93% tuvo una respuesta de células T a SARS-CoV-2 a pesar de que solo el 60% de los casos eran seropositivos, sugiriendo que los marcadores de respuesta celular son más sensibles para detectar memoria inmunológica que la presencia de anticuerpos (62).



Debe tenerse también en cuenta que la detección de células T específicas del virus no necesariamente indica protección, pues existe la posibilidad de que por el contrario estén vinculadas a la patogénesis de la infección. En este sentido, los estudios funcionales y los modelos de infección en primates no humanos pueden complementar la caracterización de la respuesta inmunitaria, para definir si estos marcadores de inmunidad realmente están confiriendo protección, tal como se ha demostrado para los anticuerpos neutralizantes (103).

El diseño de vacunas anti-SARS-CoV-2 están enfocadas en el desarrollo de inmunidad frente al antígeno S. No obstante, la caracterización del repertorio de epítopes T completo que incluye o todo el proteoma o antígenos representativos estructurales y no estructurales, han dejado ver la importancia de otras proteínas como blanco para el desarrollo de respuesta celular (61,99). Es interesante el hecho que, al comparar grupos de severidad, los SCL reconocen mayor diversidad de epítopes y tienen preferencia por antígenos distintos a los de las formas más severas (61). En la respuesta humoral, la mayoría de los estudios apoyan que la respuesta neutralizante a la proteína S es un buen marcador de inmunidad efectiva, además el estudio de Ripperger *et al.* evidencia que en comparación con la proteína N, la respuesta a S y RBD parece ser más persistente (76). Hay que tener en cuenta posibles mecanismos de reactividad cruzada con otros coronavirus.

El concepto de umbral de inmunidad de rebaño, que se refiere a la fracción de la población que necesita ser inmune para prevenir un brote de una epidemia afectante, ha sido un centro de atención para la investigación durante la pandemia de la COVID-19. Cuando no hay reactividad cruzada, la inmunidad colectiva puede generarse a través de la infección natural con el patógeno o la vacunación. Existe evidencia de reactividad cruzada entre SARS-CoV-2 y otros coronavirus circulantes que opera mayormente a nivel de respuesta de células T; sin embargo, no hay datos concluyentes sobre su efecto protector. Se puede decir que hay un interés global en lograr la inmunidad de rebaño a través de la vacunación, existiendo varias vacunas ya en fase III que siguen en estudio y muchos países preparando estrategias de adquisición, distribución y cobertura. En un escenario en donde no hay inmunidad previa y todos los individuos son igualmente susceptibles y contagiosos, el rango de umbral para inmunidad de rebaño calculado oscila entre 50-67% (teniendo en cuenta un R_0 de 2-3).



Kwok *et al.* muestran que esta situación es variable entre los países si se tiene en cuenta el R_T o la tasa de reproducción efectiva (98). Sin embargo, otros autores tienen en cuenta la heterogeneidad de los parámetros que se utilizan para estos cálculos y lo incluyen en sus modelos de predicción con resultados distintos que tienden a estimar umbrales más bajos. Ansumali *et al.*, incluyen en la modelación el grupo de los asintomáticos, que no se tiene en cuenta en las modelaciones previas y concluyen que la inmunidad colectiva podría teóricamente ocurrir, cuando el porcentaje de infectados sea tan bajo como el 25% (95). Britton *et al.*, hace ejercicios secuenciales para demostrar el papel de la heterogeneidad en los cálculos de este umbral y concluye que al tener en cuenta diferentes estratos de edad y de contacto social, el umbral teórico con la fórmula clásica se reduce hasta 47% (con un R_0 de 2.5) (94). El estudio de Aguas *et al.* teniendo en cuenta la variabilidad individual en la susceptibilidad como variable incluida en el modelo también indica que este umbral podría ser inferior al 20% (93). Las interpretaciones sobre este umbral deben variar si se espera alcanzar naturalmente o mediante la vacunación. El artículo de Anderson *et al.* hace recordar que los cálculos mayormente divulgados están basándose en vacunas 100% efectivas y que, si esta tasa es menor, el umbral a alcanzar será superior al 60-72% (96). Cabe recordar que todas estas modelaciones son teóricas y basadas en supuestos que van cambiando de acuerdo con la dinámica de la infección, un proceso que a su vez depende de las estrategias de control implementadas, la estructura de la pirámide poblacional y la forma de interacción social de los individuos (52,98)

7. Conclusión

Tras esta revisión detallada y actualizada de la literatura, se concluye que la evidencia global respecto a la prevalencia de inmunidad natural, tanto de tipo humoral como celular, frente a SARS-CoV-2 en personas previamente infectadas es alta, reportándose en la mayoría de los estudios valores entre el 75-100%. No hay evidencia concluyente de que la infección confiera inmunidad de larga vida más allá de los 6 meses.

Hay diferencias en cuanto a los factores asociados al desarrollo de inmunidad humoral y celular. En cuanto a inmunidad humoral, fue más clara la relación positiva entre gravedad de la enfermedad e intensidad de la actividad neutralizante. Por el contrario, en la inmunidad



celular, aunque varios estudios mostraron mayor prevalencia de inmunidad en los casos más severos, la caracterización detallada de los linfocitos T de memoria sustenta que los pacientes con enfermedad leve reconocen un mayor número de epítopes (amplitud) y son más polifuncionales (diversas citoquinas).

Los puntos de corte calculados clásicamente para inmunidad de rebaño pueden sobreestimar este umbral, teniendo en cuenta que la heterogeneidad de la población puede reducir la cifra necesaria de individuos inmunes para alcanzar inmunidad colectiva.

De cara al proceso de adquisición de vacunas es necesario que se reconozcan los elementos expuestos sobre inmunidad natural, reconociendo que tras la exposición la posibilidad de adquirir la misma es alta, y que esto contribuiría a inmunidad de rebaño. No es posible determinar con certeza a partir de la literatura disponible si hay factores propios del individuo como sexo, edad o la gravedad de la enfermedad que se asocien a diferentes niveles de inmunidad, por lo que no debería ser un elemento que se use estrictamente para priorizar el acceso a inmunidad secundaria a vacunas.



8. Referencias

1. Zu ZY, Jiang M Di, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a perspective from China. *Radiology*. 2020;200490.
2. Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, Haagmans BL, et al. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group. *bioRxiv*;
3. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(5):533–4.
4. Instituto Nacional de Salud. Coronavirus Colombia [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 14]. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/paginas/coronavirus.aspx>
5. Salzberger B, Buder F, Lampl B, Ehrenstein B, Hitzenbichler F, Holzmann T, et al. Epidemiology of SARS-CoV-2. *Infection*. 2020;1–7.
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77(6):683–90.
7. World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
8. Wassie GT, Azene AG, Bantie GM, Dessie G, Aragaw AM. Incubation Period of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus 2 that Causes Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2020;93.
9. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020;172(9):577–82.
10. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, Oteo J, Hernán MA, Pérez-Olmeda M, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study. *Lancet*. 2020;396(10250):535–44.
11. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of a SARS-CoV-2 outbreak in the Italian municipality of Vo'. *Nature*. 2020;584(7821):425–9.



12. Salje H, Kiem CT, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* (80-) [Internet]. 2020;369(6500):208–11. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007105901&from=export>
13. O'Driscoll M, Dos Santos GR, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007139152&from=export>
14. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama*. 2020;323(11):1061–9.
15. Gupta S, Hayek SS, Wang W, Chan L, Mathews KS, Melamed ML, et al. Factors associated with death in critically ill patients with coronavirus disease 2019 in the US. *JAMA Intern Med*. 2020;180(11):1436–46.
16. Hu J, Li C, Wang S, Li T, Zhang H. Genetic variants are identified to increase risk of COVID-19 related mortality from UK Biobank data. *medRxiv*. 2020;
17. Anastassopoulou C, Gkizarioti Z, Patrinos GP, Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics* [Internet]. 2020;14(1). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007044681&from=export>
18. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;
19. Hellerstein M. What are the roles of antibodies versus a durable, high quality T-cell response in protective immunity against SARS-CoV-2? *Vaccine X* [Internet]. 2020;6. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007839957&from=export>
20. Weiss SR, Leibowitz JL. Coronavirus pathogenesis. In: *Advances in virus research*. Elsevier; 2011. p. 85–164.



21. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;
22. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, Drosten C. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. In: *Advances in virus research*. Elsevier; 2018. p. 163–88.
23. Bonam SR, Muller S, Bayry J, Klionsky DJ. Autophagy as an emerging target for COVID-19: lessons from an old friend, chloroquine. *Autophagy* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005457315&from=export>
24. Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;
25. Huang Y, Yang C, Xu X, Xu W, Liu S. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antivirus drug development for COVID-19. *Acta Pharmacol Sin*. 2020;1–9.
26. de Haan CAM, Rottier PJM. Molecular interactions in the assembly of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2005;64:165–230.
27. Tooze J, Tooze S, Warren G. Replication of coronavirus MHV-A59 in sac- cells: determination of the first site of budding of progeny virions. *Eur J Cell Biol*. 1984 Mar;33(2):281–93.
28. Klumperman J, Locker JK, Meijer A, Horzinek MC, Geuze HJ, Rottier PJ. Coronavirus M proteins accumulate in the Golgi complex beyond the site of virion budding. *J Virol*. 1994 Oct;68(10):6523–34.
29. McBride R, van Zyl M, Fielding BC. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein. *Viruses*. 2014 Aug;6(8):2991–3018.
30. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020;14(4):407–12. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005646508&from=export>
31. Janeway JA, Travers P, Walport M et al. *Immunobiology. The immune system in health and disease*. 2001;
32. Farber DL, Netea MG, Radbruch A, Rajewsky K, Zinkernagel RM. Immunological memory: lessons from the past and a look to the future. *Nat Rev Immunol*.



- 2016;16(2):124–8.
33. Harari A, Dutoit V, Cellerai C, Bart P, Du Pasquier RA, Pantaleo G. Functional signatures of protective antiviral T-cell immunity in human virus infections. *Immunol Rev.* 2006;211(1):236–54.
 34. Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;
 35. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection—Challenges and Implications. *N Engl J Med.* 2020;
 36. Plotkin SA, Plotkin SA. Correlates of vaccine-induced immunity. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):401–9.
 37. Addetia A, Crawford KHD, Dingens A, Zhu H, Roychoudhury P, Huang M-L, et al. Neutralizing Antibodies Correlate with Protection from SARS-CoV-2 in Humans during a Fishery Vessel Outbreak with a High Attack Rate. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2020;58(11). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L632676026&from=export>
 38. Brown RCH, Kelly D, Wilkinson D, Savulescu J. The scientific and ethical feasibility of immunity passports. *Lancet Infect Dis.* 2020;
 39. Zhao J, Alshukairi AN, Baharoon SA, Ahmed WA, Bokhari AA, Nehdi AM, et al. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T cell responses. *Sci Immunol.* 2017;2(14).
 40. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L631367949&from=export>
 41. Khoury DS, Wheatley AK, Ramuta MD, Reynaldi A, Cromer D, Subbarao K, et al. Measuring immunity to SARS-CoV-2 infection: comparing assays and animal models. *Nat Rev Immunol.* 2020;
 42. Lee WT, Girardin RC, Dupuis AP, Kulas KE, Payne AF, Wong SJ, et al. Neutralizing antibody responses in COVID-19 convalescent sera. *medRxiv.* 2020;
 43. Muecksch F, Wise H, Batchelor B, Squires M, Semple E, Richardson C, et al. Longitudinal analysis of serology and neutralizing antibody levels in COVID19



- convalescents. J Infect Dis [Internet]. 2020; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633331572&from=export>
44. Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T cell immunity: Specificity, function, durability, and role in protection. Sci Immunol [Internet]. 2020;5(49). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007113096&from=export>
 45. Stryhn A, Kongsgaard M, Rasmussen M, Harndahl MN, Østerbye T, Bassi MR, et al. A Systematic, Unbiased Mapping of CD8+ and CD4+ T Cell Epitopes in Yellow Fever Vaccinees. Front Immunol [Internet]. 2020;11. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L632834010&from=export>
 46. Randolph HE, Barreiro LB. Herd Immunity: Understanding COVID-19. Immunity. 2020;52(5):737–41.
 47. Aschwanden C. The false promise of herd immunity for COVID-19. Nature. 2020 Nov;587(7832):26–8.
 48. Omer SB, Yildirim I, Forman HP. Herd Immunity and Implications for SARS-CoV-2 Control. JAMA. 2020 Oct;
 49. Fine P, Eames K, Heymann DL. “Herd Immunity”: A Rough Guide. Clin Infect Dis. 2011 Apr;52(7):911–6.
 50. Anderson RM, May RM. Vaccination and herd immunity to infectious diseases. Nature. 1985;318(6044):323–9.
 51. Delamater PL, Street EJ, Leslie TF, Yang YT, Jacobsen KH. Complexity of the Basic Reproduction Number ($R(0)$). Emerg Infect Dis. 2019 Jan;25(1):1–4.
 52. Brett TS, Rohani P. Transmission dynamics reveal the impracticality of COVID-19 herd immunity strategies. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2020;117(41):25897–903. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008351734&from=export>
 53. Horton R. Offline: COVID-19—a reckoning. Lancet (London, England). 2020;395(10228):935.
 54. Garritty C, Gartlehner G, Kamel C, King VJ, Nussbaumer-Streit B, Stevens A, et al. Interim guidance from the cochrane rapid reviews methods group. Cochrane Rapid



- Rev. 2020;2020.
55. Díaz M, Peña E, Mejía A, Florez I. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2014.
 56. Joanna Briggs Institute (JBI). Critical Appraisal Tools [Internet]. The University of Adelaide. Available from: <http://joannabriggs-webdev.org/research/critical-appraisal-tools.html>
 57. Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, et al. Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. Immunity. 2020;
 58. Schwarzkopf S, Krawczyk A, Knop D, Klump H, Heinold A, Heinemann FM, et al. Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2-Specific IgG.
 59. Kroemer M, Spehner L, Vettoretti L, Bouard A, Eberst G, Flourey SP, et al. COVID-19 patients display distinct SARS-CoV-2 specific T-cell responses according to disease severity. J Infect. 2020;4816.
 60. Peng Y, Mentzer AJ, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. Nat Immunol [Internet]. 2020; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006073100&from=export>
 61. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. Nature. 2020;584(7821):457–62.
 62. Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, et al. Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. Cell. 2020;183(1):158–68.
 63. Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, Maringer Y, Salih HR, Roerden M, et al. SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. Nat Immunol. 2020;1–12.
 64. Keller MD, Harris KM, Jensen-Wachspress MA, Kankate V, Lang H, Lazarski CA, et al. SARS-CoV-2 specific T-cells Are Rapidly Expanded for Therapeutic Use and Target Conserved Regions of Membrane Protein. Blood. 2020;



65. Zhang F, Gan R, Zhen Z, Hu X, Li X, Zhou F, et al. Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection in severe versus mild individuals. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;
66. Schub D, Klemis V, Schneitler S, Mihm J, Lepper PM, Wilkens H, et al. High levels of SARS-CoV-2-specific T cells with restricted functionality in severe courses of COVID-19. *JCI insight.* 2020;5(20).
67. Tan Y, Liu F, Xu X, Ling Y, Huang W, Zhu Z, et al. Durability of neutralizing antibodies and T-cell response post SARS-CoV-2 infection. *Front Med.* 2020;1–6.
68. Kared H, Redd AD, Bloch EM, Bonny TS, Sumatoh H, Kairi F, et al. CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals target epitopes from the entire SARS-CoV-2 proteome and show kinetics of early differentiation. *bioRxiv.* 2020;
69. Mazzoni A, Maggi L, Capone M, Spinicci M, Salvati L, Colao MG, et al. Cell-mediated and humoral adaptive immune responses to SARS-CoV-2 are lower in asymptomatic than symptomatic COVID-19 patients. *Eur J Immunol.* 2020;
70. Oja AE, Saris A, Ghandour CA, Kragten NAM, Hogema BM, Nossent EJ, et al. Divergent SARS-CoV-2-specific T and B cell responses in severe but not mild COVID-19 patients. *Eur J Immunol.* 2020;
71. Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PM, Thouvenel C, et al. Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *medRxiv.* 2020;
72. Mateus J, Grifoni A, Tarke A, Sidney J, Ramirez SI, Dan JM, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* (80-) [Internet]. 2020;370(6512). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2008425306&from=export>
73. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Faliti C, Ramirez SI, et al. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. *bioRxiv.* 2020;
74. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. 2020;181(7):1489-1501.e15. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006057606&from=export>



rom=export

75. Prévost J, Gasser R, Beaudoin-Bussi res G, Richard J, Duerr R, Laumaea A, et al. Cross-sectional evaluation of humoral responses against SARS-CoV-2 Spike. *bioRxiv Prepr Serv Biol.* 2020;
76. Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, et al. Detection, prevalence, and duration of humoral responses to SARS-CoV-2 under conditions of limited population exposure. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2020;
77. Crawford KHD, Dingens AS, Eguia R, Wolf CR, Wilcox N, Logue JK, et al. Dynamics of neutralizing antibody titers in the months after SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* 2020;
78. Muecksch F, Wise H, Batchelor B, Squires M, Semple E, Richardson C, et al. Longitudinal analysis of clinical serology assay performance and neutralising antibody levels in COVID19 convalescents. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2020;
79. Ding S, Laumaea A, Benlarbi M, Beaudoin-Bussi res G, Gasser R, Medjahed H, et al. Antibody Binding to SARS-CoV-2 S Glycoprotein Correlates with but Does Not Predict Neutralization. *Viruses.* 2020;12(11):1214.
80. Choe PG, Kang CK, Suh HJ, Jung J, Kang E, Lee SY, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 at 8 weeks postinfection in asymptomatic patients. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(10):2484.
81. Jiang C, Wang Y, Hu M, Wen L, Wen C, Wang Y, et al. Antibody seroconversion in asymptomatic and symptomatic patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Transl Immunol.* 2020;9(9):e1182.
82. Chen Y, Tong X, Li Y, Gu B, Yan J, Liu Y, et al. A comprehensive, longitudinal analysis of humoral responses specific to four recombinant antigens of SARS-CoV-2 in severe and non-severe COVID-19 patients. *PLoS Pathog.* 2020;
83. Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, et al. Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. *Nature.* 2020;
84. Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, et al. Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2 spike protein in COVID-19 patients. *Sci Immunol.* 2020;5(52).
85. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. *Science* (80-).



- 2020;
86. Wang P, Liu L, Nair MS, Yin MT, Luo Y, Wang Q, et al. SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses are more robust in patients with severe disease. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2091–3.
 87. Boppana S, Qin K, Files JK, Russell RM, Stoltz R, Bibollet-Ruche F, et al. SARS-CoV-2-specific peripheral T follicular helper cells correlate with neutralizing antibodies and increase during convalescence. *medRxiv.* 2020;
 88. Beaudoin-Bussi eres G, Laumaea A, Anand SP, Pr evost J, Gasser R, Goyette G, et al. Decline of Humoral Responses against SARS-CoV-2 Spike in Convalescent Individuals. *MBio.* 2020 Oct;11(5).
 89. Bo njak B, Stein SC, Willenzon S, Cordes AK, Puppe W, Bernhardt G, et al. Low serum neutralizing anti-SARS-CoV-2 S antibody levels in mildly affected COVID-19 convalescent patients revealed by two different detection methods. *Cell Mol Immunol.* 2020;1–9.
 90. Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, et al. Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis.* 2020;
 91. Chen X, Pan Z, Yue S, Yu F, Zhang J, Yang Y, et al. Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020;5(1). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006047095&from=export>
 92. Ko J-H, Joo E-J, Park S-J, Baek JY, Kim WD, Jee J, et al. Neutralizing antibody production in asymptomatic and mild COVID-19 patients, in comparison with pneumonic COVID-19 patients. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(7):1–13. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004734662&from=export>
 93. Aguas R, Corder RM, King JG, Goncalves G, Ferreira MU, Gomes MGM. Herd immunity thresholds for SARS-CoV-2 estimated from unfolding epidemics. *medRxiv.* 2020;
 94. Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science* (80-) [Internet]. 2020;369(6505):846–9. Available from:



<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007534818&from=export>

95. Ansumali S, Kaushal S, Kumar A, Prakash MK, Vidyasagar M. Modelling a pandemic with asymptomatic patients, impact of lockdown and herd immunity, with applications to SARS-CoV-2. *Annu Rev Control*. 2020 Oct;
96. Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *Lancet* (London, England). 2020 Nov;
97. Vignesh R, Shankar EM, Velu V, Thyagarajan SP. Is Herd Immunity Against SARS-CoV-2 a Silver Lining? *Front Immunol* [Internet]. 2020;11. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633081986&from=export>
98. Kwok KO, Lai F, Wei WI, Wong SYS, Tang JWT. Herd immunity – estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. *J Infect* [Internet]. 2020;80(6):e32–3. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2005548295&from=export>
99. Peng Y, Mentzer A, Liu G, Yao X, Yin Z, Dong D, et al. Broad and strong memory CD4 + and CD8 + T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent COVID-19 patients. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. 2020;
100. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, Tian X-Y, Na D-Y, Zhang L-Y, et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(10):1562.
101. Tang F, Quan Y, Xin Z-T, Wrammert J, Ma M-J, Lv H, et al. Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J Immunol*. 2011;186(12):7264–8.
102. Zhang B, Yue D, Wang Y, Wang F, Wu S, Hou H. The dynamics of immune response in COVID-19 patients with different illness severity. *J Med Virol* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006935607&from=export>
103. Deng W, Bao L, Liu J, Xiao C, Liu J, Xue J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science* (80-) [Internet].



La salud
es de todos

Minsalud

2020;369(6505):818–23.

Available

from:

<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007534812&from=export>



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

Reporte de búsqueda electrónica No. #1

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	20/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	<p>#1 ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND ("t lymphocytes"[MeSH Terms] OR "t lymphocytes"[All Fields] OR "t cell"[All Fields]), 763</p> <p>#2 ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND (("neutralisation"[All Fields] OR "neutralise"[All Fields] OR</p>



"neutralised"[All Fields] OR "neutralises"[All Fields] OR "neutralising"[All Fields] OR "neutralization"[All Fields] OR "neutralizations"[All Fields] OR "neutralize"[All Fields] OR "neutralized"[All Fields] OR "neutralizer"[All Fields] OR "neutralizers"[All Fields] OR "neutralizes"[All Fields] OR "neutralizing"[All Fields]) AND "antibod**"[All Fields]), 833

#3 ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND ("immunity, herd"[MeSH Terms] OR ("immunity"[All Fields] AND "herd"[All Fields]) OR "herd immunity"[All Fields] OR ("herd"[All Fields] AND "immunity"[All Fields])), 225

#4 ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND ("immunity, cellular"[MeSH Terms] OR ("immunity"[All Fields] AND "cellular"[All Fields]) OR "cellular immunity"[All Fields] OR ("cellular"[All Fields] AND "immunity"[All Fields])), 320

#5 ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR ("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory



	syndrome coronavirus 2"[All Fields] OR "ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR (("coronavirus"[All Fields] OR "cov"[All Fields]) AND 2019/11/01:3000/12/31[Date - Publication])) AND ("immunity, humoral"[MeSH Terms] OR ("immunity"[All Fields] AND "humoral"[All Fields]) OR "humoral immunity"[All Fields] OR ("humoral"[All Fields] AND "immunity"[All Fields])), 185
Referencias identificadas	1973 (sin duplicado entre líneas)

Reporte de búsqueda electrónica No. #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Embase
Fecha de búsqueda	20/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	<p>#1,('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'sars-related coronavirus' OR 'coronavirus disease 2019') AND ('cellular immunity'/exp OR 'cellular immunity')",265</p> <p>#2,('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'sars-related coronavirus' OR 'coronavirus disease 2019') AND ('neutralizing antibody'/exp OR 'neutralizing antibody')",620</p> <p>#3,('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'sars-related coronavirus' OR 'coronavirus disease 2019') AND ('humoral immunity'/exp OR 'humoral immunity')",1052</p> <p>#4,('severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'sars-</p>



	related coronavirus' OR 'coronavirus disease 2019') AND ('herd immunity'/exp OR 'herd immunity')",281 #5,"#1 OR #2 OR #3 OR #4",1786
Referencias identificadas	1786 (sin duplicado entre líneas)

Reporte de búsqueda electrónica No. #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS
Plataforma	Biblioteca Virtual en Salud
Fecha de búsqueda	20/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	(inmunidad celular) AND ((2019-ncov) OR (SARS-cov-2)), 1 (inmunidad humoral) AND ((2019-ncov) OR (SARS-cov-2)), 2 (inmunidad colectiva) AND ((2019-ncov) OR (SARS-cov-2)), 1 covid-19 AND inmunidad, 18
Referencias identificadas	18

Reporte de búsqueda electrónica No. #4

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Database of Systematic Reviews
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	20/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-



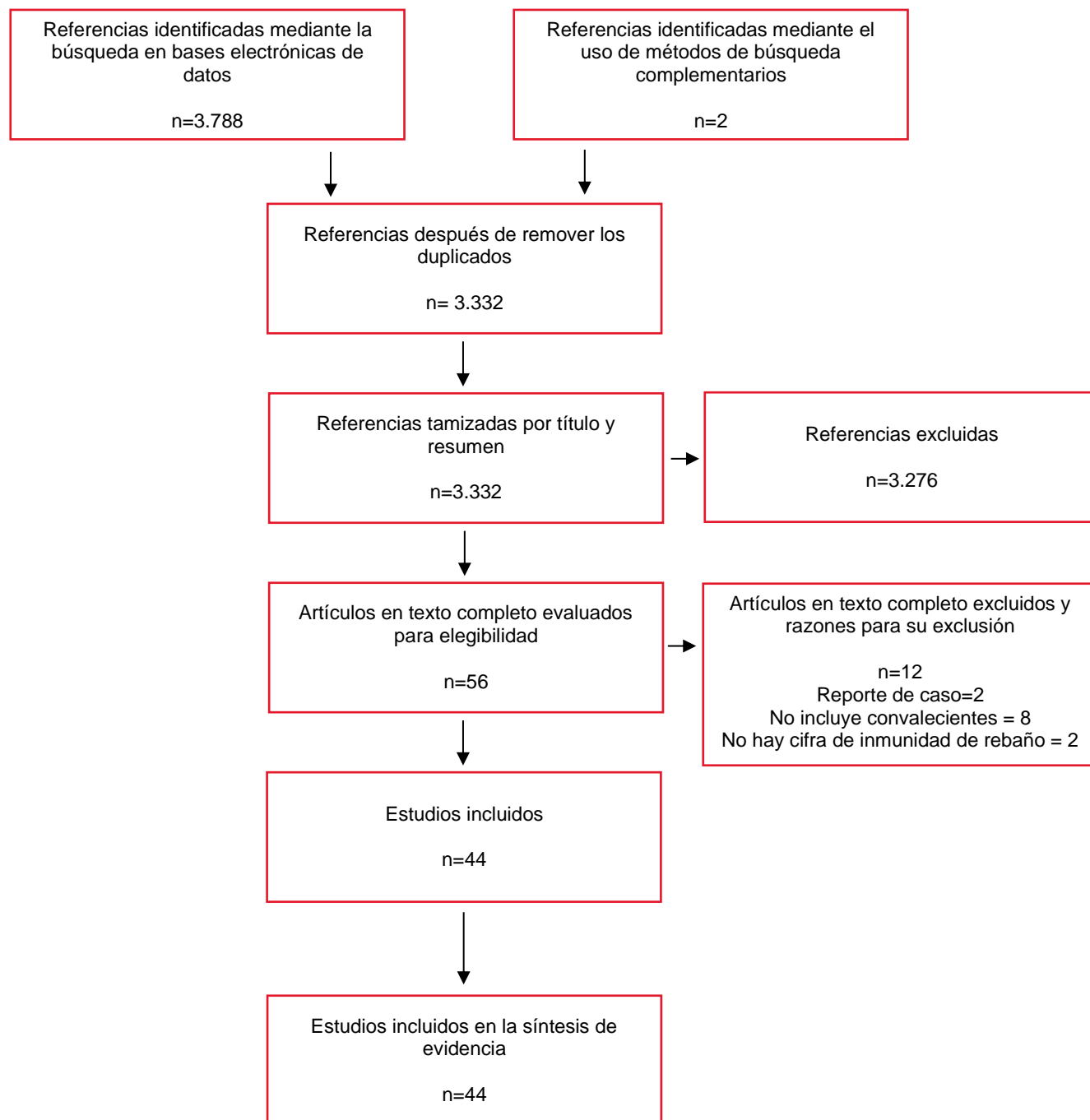
Estrategia de búsqueda	#1 (immunity and (covid-19 or sars*)).mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text], 11 #2 (herd immunity and (covid-19 or sars*)).mp. [mp=title, short title, abstract, full text, keywords, caption text], 1
Referencias identificadas	11

Reporte de búsqueda electrónica No. #5

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google Scholar
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	9/07/20
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	(sars-cov-2 AND immunity)
Referencias identificadas	2



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





Anexo 3. Listado de estudios incluidos en la revisión.

- Ni L, Ye F, Cheng ML, Feng Y, Deng YQ, Zhao H, *et al.* Detection of SARS-CoV-2-Specific Humoral and Cellular Immunity in COVID-19 Convalescent Individuals. Immunity. 2020;
- Schwarzkopf S, Krawczyk A, Knop D, Klump H, Heinold A, Heinemann FM, *et al.* Cellular Immunity in COVID-19 Convalescents with PCR-Confirmed Infection but with Undetectable SARS-CoV-2-Specific IgG.
- Kroemer M, Spehner L, Vettoretti L, Bouard A, Eberst G, Flourey SP, *et al.* COVID-19 patients display distinct SARS-CoV-2 specific T-cell responses according to disease severity. J Infect. 2020;4816.
- Peng, Y., Mentzer, A. J., Liu, G., Yao, X., Yin, Z., Dong, D., ... & López-Camacho, C. (2020). Broad and strong memory CD4+ and CD8+ T cells induced by SARS-CoV-2 in UK convalescent individuals following COVID-19. Nature immunology, 1-10.
- Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K, Tham CYL, Hafezi M, Chia A, *et al.* SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. Nature. 2020;584(7821):457–62.
- Sekine T, Perez-Potti A, Rivera-Ballesteros O, Strålin K, Gorin J-B, Olsson A, *et al.* Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. Cell. 2020;183(1):158–68.
- Nelde A, Bilich T, Heitmann JS, Maringer Y, Salih HR, Roerden M, *et al.* SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. Nat Immunol. 2020;1–12.
- Keller MD, Harris KM, Jensen-Wachspress MA, Kankate V, Lang H, Lazarski CA, *et al.* SARS-CoV-2 specific T-cells Are Rapidly Expanded for Therapeutic Use and Target Conserved Regions of Membrane Protein. Blood. 2020;
- Zhang F, Gan R, Zhen Z, Hu X, Li X, Zhou F, *et al.* Adaptive immune responses to SARS-CoV-2 infection in severe versus mild individuals. Signal Transduct Target Ther. 2020;
- Schub D, Klemis V, Schneitler S, Mihm J, Lepper PM, Wilkens H, *et al.* High levels of SARS-CoV-2-specific T cells with restricted functionality in severe courses of COVID-19. JCI insight. 2020;5(20).



- Tan Y, Liu F, Xu X, Ling Y, Huang W, Zhu Z, *et al.* Durability of neutralizing antibodies and T-cell response post SARS-CoV-2 infection. *Front Med.* 2020;1–6.
- Kared H, Redd AD, Bloch EM, Bonny TS, Sumatoh H, Kairi F, *et al.* CD8+ T cell responses in convalescent COVID-19 individuals target epitopes from the entire SARS-CoV-2 proteome and show kinetics of early differentiation. *bioRxiv.* 2020;
- Mazzoni A, Maggi L, Capone M, Spinicci M, Salvati L, Colao MG, *et al.* Cell - mediated and humoral adaptive immune responses to SARS - CoV - 2 are lower in asymptomatic than symptomatic COVID - 19 patients. *Eur J Immunol.* 2020;
- Oja AE, Saris A, Ghandour CA, Kragten NAM, Hogema BM, Nossent EJ, *et al.* Divergent SARS - CoV - 2 - specific T and B cell responses in severe but not mild COVID - 19 patients. *Eur J Immunol.* 2020;
- Rodda LB, Netland J, Shehata L, Pruner KB, Morawski PM, Thouvenel C, *et al.* Functional SARS-CoV-2-specific immune memory persists after mild COVID-19. *medRxiv.* 2020;
- Mateus J, Grifoni A, Tarke A, Sidney J, Ramirez SI, Dan JM, *et al.* Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science* (80-) [Internet]. 2020;370(6512). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7311634/>
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Faliti C, Ramirez SI, *et al.* Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for greater than six months after infection. *bioRxiv.* 2020;
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, *et al.* Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. 2020;181(7):1489-1501.e15
- Prévost J, Gasser R, Beaudoin-Bussi  res G, Richard J, Duerr R, Laumaea A, *et al.* Cross-sectional evaluation of humoral responses against SARS-CoV-2 Spike. *bioRxiv Prepr Serv Biol.* 2020;
- Ripperger TJ, Uhrlaub JL, Watanabe M, Wong R, Castaneda Y, Pizzato HA, *et al.* Detection, prevalence, and duration of humoral responses to SARS-CoV-2 under conditions of limited population exposure. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* 2020;



- Crawford KHD, Dingens AS, Eguia R, Wolf CR, Wilcox N, Logue JK, *et al.* Dynamics of neutralizing antibody titers in the months after SARS-CoV-2 infection. medRxiv. 2020;
- Muecksch F, Wise H, Batchelor B, Squires M, Semple E, Richardson C, *et al.* Longitudinal analysis of clinical serology assay performance and neutralising antibody levels in COVID19 convalescents. medRxiv Prepr Serv Heal Sci. 2020;
- Ding S, Laumaea A, Benlarbi M, Beaudoin-Bussi res G, Gasser R, Medjahed H, *et al.* Antibody Binding to SARS-CoV-2 S Glycoprotein Correlates with but Does Not Predict Neutralization. Viruses. 2020;12(11):1214.
- Choe PG, Kang CK, Suh HJ, Jung J, Kang E, Lee SY, *et al.* Antibody responses to SARS-CoV-2 at 8 weeks postinfection in asymptomatic patients. Emerg Infect Dis. 2020;26(10):2484.
- Jiang C, Wang Y, Hu M, Wen L, Wen C, Wang Y, *et al.* Antibody seroconversion in asymptomatic and symptomatic patients infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS - CoV - 2). Clin Transl Immunol. 2020;9(9):e1182.
- Long QX, Tang XJ, Shi QL, Li Q, Deng HJ, Yuan J, *et al.* Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. Nat Med. 2020; 26(8):1200
- Chen Y, Tong X, Li Y, Gu B, Yan J, Liu Y, *et al.* A comprehensive, longitudinal analysis of humoral responses specific to four recombinant antigens of SARS-CoV-2 in severe and non-severe COVID-19 patients. PLoS Pathog. 2020;
- Robbiani DF, Gaebler C, Muecksch F, Lorenzi JCC, Wang Z, Cho A, *et al.* Convergent antibody responses to SARS-CoV-2 in convalescent individuals. Nature. 2020;
- Lee WT, Girardin RC, Dupuis AP, Kulas KE, Payne AF, Wong SJ, *et al.* Neutralizing antibody responses in COVID-19 convalescent sera. medRxiv. 2020;
- Iyer AS, Jones FK, Nodoushani A, Kelly M, Becker M, Slater D, *et al.* Persistence and decay of human antibody responses to the receptor binding domain of SARS-CoV-2
- Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, *et al.* Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. Science (80-). 2020



- Wang P, Liu L, Nair MS, Yin MT, Luo Y, Wang Q, *et al.* SARS-CoV-2 neutralizing antibody responses are more robust in patients with severe disease. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2091–3.
- Boppana S, Qin K, Files JK, Russell RM, Stoltz R, Bibollet-Ruche F, *et al.* SARS-CoV-2-specific peripheral T follicular helper cells correlate with neutralizing antibodies and increase during convalescence. *medRxiv.* 2020;
- Beaudoin-Bussi res G, Laumaea A, Anand SP, Prévost J, Gasser R, Goyette G, *et al.* Decline of Humoral Responses against SARS-CoV-2 Spike in Convalescent Individuals. *MBio.* 2020 Oct;11(5).
- Bo njak B, Stein SC, Willenzon S, Cordes AK, Puppe W, Bernhardt G, *et al.* Low serum neutralizing anti-SARS-CoV-2 S antibody levels in mildly affected COVID-19 convalescent patients revealed by two different detection methods. *Cell Mol Immunol.* 2020;1–9.
- Wang X, Guo X, Xin Q, Pan Y, Hu Y, Li J, *et al.* Neutralizing antibodies responses to SARS-CoV-2 in COVID-19 inpatients and convalescent patients. *Clin Infect Dis.* 2020;
- Chen X, Pan Z, Yue S, Yu F, Zhang J, Yang Y, *et al.* Disease severity dictates SARS-CoV-2-specific neutralizing antibody responses in COVID-19. *Signal Transduct Target Ther [Internet].* 2020;5(1).
- Ko J-H, Joo E-J, Park S-J, Baek JY, Kim WD, Jee J, *et al.* Neutralizing antibody production in asymptomatic and mild COVID-19 patients, in comparison with pneumonic COVID-19 patients. *J Clin Med [Internet].* 2020;9(7):1–13.
- Aguas R, Corder RM, King JG, Goncalves G, Ferreira MU, Gomes MGM. Herd immunity thresholds for SARS-CoV-2 estimated from unfolding epidemics. *medRxiv.* 2020;
- Britton T, Ball F, Trapman P. A mathematical model reveals the influence of population heterogeneity on herd immunity to SARS-CoV-2. *Science (80-) [Internet].* 2020;369(6505):846–9.
- Ansumali S, Kaushal S, Kumar A, Prakash MK, Vidyasagar M. Modelling a pandemic with asymptomatic patients, impact of lockdown and herd immunity, with applications to SARS-CoV-2. *Annu Rev Control.* 2020 Oct;
- Anderson RM, Vegvari C, Truscott J, Collyer BS. Challenges in creating herd immunity to SARS-CoV-2 infection by mass vaccination. *Lancet (London, England).* 2020 Nov;
- Vignesh R, Shankar EM, Velu V, Thyagarajan SP. Is Herd Immunity Against SARS-CoV-2 a Silver Lining? *Front Immunol [Internet].* 2020;11.



- Kwok KO, Lai F, Wei WI, Wong SYS, Tang JWT. Herd immunity – estimating the level required to halt the COVID-19 epidemics in affected countries. J Infect [Internet]. 2020;80(6):e32–3.



Anexo 4. Lista de estudios excluidos

#	Título	Razón de exclusión	Autor
1	SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19	Incluye exclusivamente pacientes con enfermedad activa.	Braun et al.
2	Robust T Cell Response Toward Spike, Membrane, and Nucleocapsid SARS-CoV-2 Proteins Is Not Associated with Recovery in Critical COVID-19 Patients	Incluye exclusivamente pacientes con enfermedad activa.	Thieme et al.
3	SARS-CoV-2-specific T cell responses and correlations with COVID-19 patient predisposition	Incluye exclusivamente pacientes con enfermedad activa.	Sattler et al.
4	Phenotype and kinetics of SARS-CoV-2-specific T cells in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome	Incluye exclusivamente pacientes con enfermedad activa.	Weiskopf et al.
5	Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China	Incluye exclusivamente pacientes con enfermedad activa.	Xu et al.
6	Analysis of humoral immune responses in SARS-CoV-2 infected patients	Incluye exclusivamente pacientes con enfermedad activa.	Henss et al.
7	Distinct antibody responses to SARS-CoV-2 in children and adults across the COVID-19 clinical spectrum	Incluye exclusivamente pacientes con enfermedad activa.	Weisberg et al.
8	Antibody response in a family with COVID-19	Reporte de caso	Henriksen et al.
9	Rapid Generation of Neutralizing Antibody Responses in COVID-19 Patients	Incluye exclusivamente pacientes con enfermedad activa.	Suthar et al.



10	Antibody responses after COVID-19 infection in patients who are mildly symptomatic or asymptomatic in Bangladesh	Incluye exclusivamente pacientes con enfermedad activa.	Shirin et al.
11	Transmission dynamics reveal the impracticality of COVID-19 herd immunity strategies	No aporta una cifra umbral de inmunidad rebaño	Brett et al
12	Epidemiological Impact of SARS-CoV-2 Vaccination: Mathematical Modeling Analyses	No aporta una cifra umbral de inmunidad rebaño	Makhoul et al



Anexo 5. Evaluación de calidad de estudios de corte transversal con la lista de chequeo del Joanna Briggs Institute- JBI.

Criterio	Schwarzkopf <i>et al.</i>	Kroemer <i>et al.</i>	Le Bert	Peng <i>et al.</i>	Sekine <i>et al.</i>	Nelde <i>et al.</i>
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión? ¹	Si	No	No	No	No	Si
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y lugar de estudio?	No ²	Si	Si	No	Si	Si
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	Si	Si	Si	Sí	No ⁵	Si
4. ¿Se emplearon criterios objetivos y estandarizados para la medición de la condición?	Si	Si	Si	Sí	No claro	Si
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	Si ³	No	Si ⁴	No	Si	Si
6. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	No	No aplica	No	No Aplica	No	Si
7. ¿Se midieron los desenlaces en una forma valida?	Si	Si	Si	Sí	Si	Si
8. ¿Se utilizó el análisis estadístico apropiado? ¹	Si	Si	Si	Sí	Si	Si

¹No se reportan las frecuencias de respuesta de células T de forma clara. ²Falta más información sobre la condición clínica de los pacientes incluidos. ³Por seleccionar donadores de plasma, los autores prefirieron escoger pacientes AB+. Esto puede reducir la validez externa del estudio al comportarse el grupo sanguíneo como un factor asociado a la inmunidad. ⁴El rango inferior de días de convalecencia es bajo (dos días). Es posible que esto afecte la detección de memoria inmunológica. No se evalúa la correlación entre días de convalecencia e intensidad de la respuesta celular. ⁵Se incluyen pacientes sin prueba de PCR confirmatoria aunque hay criterios de nexa epidemiológico y síntomas para considerar que han tenido COVID-19.



Criterio	Keller <i>et al.</i>	Schub <i>et al.</i>	Tan <i>et al.</i>	Kared <i>et al.</i>	Mazzoni <i>et al.</i>	Oja <i>et al.</i>	Mateus <i>et al.</i>	Chen <i>et al.</i>	Grifoni <i>et al.</i>
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión? ¹	No	No	No	No	No	No ²	No	No	Sí
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y lugar de estudio?	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	Sí	Sí	No claro ¹	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Sí
4. ¿Se emplearon criterios objetivos y estandarizados para la medición de la condición?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Sí
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No
6. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	No aplica	No aplica	No	No aplica	No aplica	No aplica	Sí	No aplica	No aplica
7. ¿Se midieron los desenlaces en una forma valida?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Sí
8. ¿Se utilizó el análisis estadístico apropiado? ¹	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si	Sí

¹No se define si la infección fue confirmada objetivamente.

²Se recogen muestras de donadores de plasma convaleciente, pero no se establecen criterios de inclusión más allá de haber tenido COVID-19.



Criterio	Prevost <i>et al.</i>	Ripperger <i>et al.</i>	Ding <i>et al.</i>	Choe <i>et al.</i>	Jiang <i>et al.</i>	Robbiani <i>et al.</i>	Lee <i>et al.</i>	Pengfei Wang <i>et al.</i>	Bonsjak <i>et al.</i>	Ko <i>et al.</i>
1. ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión?	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Se describieron en detalle los sujetos del estudio y lugar de estudio??	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No (7)	Sí	Sí	Sí
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿Se emplearon criterios objetivos y estandarizados para la medición de la condición?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
5. ¿Se identificaron factores de confusión?	Sí	Sí	Sí (1)	Sí (2)	Sí (3)	No	Sí (8)	No	No	No
6. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	Sí	Sí	No	No	No	No aplica	No	No aplica	No aplica	No aplica
7. ¿Se midieron los desenlaces en una forma válida?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Se utilizó el análisis estadístico apropiado? ¹	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

1. Se seleccionó un grupo de convalecientes sin aclarar su condición clínica previa. 2. No se especifica el diagnóstico molecular y solo describen la selección de los casos por sintomatología clínica. 3. Se designó el estudio como retrospectivo analítico de una cohorte. 4. Se hizo el match de sintomáticos y asintomáticos por edad, sexo y comorbilidad. 5. El estudio se realizó en un solo grupo. Pacientes convalecientes de COVID19 categorizados por previa severidad. Con diferencias en edad. 6. Tamaño de la muestra muy pobre. 7. No cuenta con tablas o material suplementario que describa la información de los pacientes. 8. El tamaño de muestra es muy heterogéneo y no es claro. No permite saber cuántas muestras se usaron en cada procedimiento.



Anexo 6. Evaluación de calidad de estudios observacionales de cohorte con la lista de chequeo del Joanna Briggs Institute- JBI.

Criterio	Rodda <i>et al.*</i>	Muecksch <i>et a</i>	Crawford <i>et al.</i>	Long <i>et al.</i> 2020	Chen <i>et al.</i> 2020	Iyer <i>et al.</i>	Dan <i>et al.</i>
1. ¿Fueron los dos grupos similares y reclutados de la misma población?	Sí	No aplica	No aplica	Sí (4)	No (5)	Sí	No aplica
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar personas a los dos grupos expuestos y no expuestos?	Sí	No aplica	No aplica	Sí	Sí	Sí	No aplica
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	No	Sí	Sí	No	Sí (6)	No	No
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Si
6. ¿Los grupos / participantes estaban libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	No aplica	No	No	No	No	No	No
7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y confiable?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si
9. ¿Se completó el seguimiento y,	No aplica	No	No	Sí	Sí	Sí	Si



Criterio	Rodda <i>et al.*</i>	Muecksch <i>et a</i>	Crawford <i>et al.</i>	Long <i>et al.</i> 2020	Chen <i>et al.</i> 2020	Iyer <i>et al.</i>	Dan <i>et al.</i>
de no ser así, se describieron y exploraron los motivos de la pérdida del seguimiento?							
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	No aplica	No	No	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica
11. ¿Se utilizó el análisis estadístico apropiado?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Si

Criterio	Wajnberg <i>et al.</i> 2020	Boppana <i>et al.</i>	Beaudoin-BusSières <i>et al.</i> 2020	Xiaoli Wang <i>et al.</i> 2020
1. ¿Fueron los dos grupos similares y reclutados de la misma población?	Sí	Sí	Sí	Sí
2. ¿Se midieron las exposiciones de manera similar para asignar personas a los dos grupos expuestos y no expuestos?	Sí	Sí	Sí	Sí
3. ¿Se midió la exposición de manera válida y confiable?	Sí	Sí	Sí	Sí
4. ¿Se identificaron factores de confusión?	No	Sí (6)	No	No
5. ¿Se establecieron estrategias para tratar los factores de confusión?	Sí	No	Sí	Sí
6. ¿Los grupos / participantes estaban libres del resultado al comienzo del estudio (o en el momento de la exposición)?	No	No	No	No



7. ¿Se midieron los resultados de forma válida y confiable?	Sí	Sí	Sí	Sí
8. ¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se produjeran los resultados?	Sí	Sí	Sí	Sí
9. ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y exploraron los motivos de la pérdida del seguimiento?	Sí	Sí	Sí	No
10. ¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	No aplica	No aplica	No aplica	No
11. ¿Se utilizó el análisis estadístico apropiado?	Sí	Sí	Sí	Sí



Anexo 7. Evaluación de calidad de serie de casos con la lista de chequeo del Joanna Briggs Institute- JBI.

Criterio	Zhang et al.	Ni et al.
1. ¿Hubo criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	No	No
2. ¿Se midió la afección de manera estándar y confiable para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	Si	SI
3. ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición para todos los participantes incluidos en la serie de casos?	Si	Si
4. ¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?	No aplica	No aplica
5. ¿La serie de casos incluyó por completo a los participantes?	No aplica	No aplica
6. ¿Hubo informes claros de la demografía de los participantes en el estudio?	No	Si
7. ¿Hubo un informe claro de la información clínica de los participantes?	Si	Si
8. ¿Se informaron claramente los resultados o los resultados del seguimiento de los casos?	Si	Si
9. ¿Hubo informes claros de la información demográfica del sitio (s) / clínica (s) de presentación?	No	No



La salud
es de todos

Minsalud



MINSALUD



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



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



(+571) 3770100



contacto@iets.org.co



@ietscolombia



[ietscolombia](https://www.youtube.com/user/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 siguen la estructura P (población) E (exposición) O (desenlace), la cual es además la indicada para revisiones de estudios de exposición epidemiológica.

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

Si, se justifica la amplitud de tipo de estudios considerados debido al contexto de realización y la diversidad de información disponible, así mismo, se excluyen los estudios de caso que poco pueden aportar a nivel de evidencia debido a su limitación metodológica inherente, frente a otro tipo de investigaciones tanto primarias como integrativas.

¿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?

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

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



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

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

Parcial. Se indican brevemente en el flujograma PRISMA, pero se recomienda la inclusión de una tabla como anexo listando los 14 estudios excluidos y las razones de exclusión.

¿Se describen los estudios incluidos en detalle adecuado?

Si, para los estudios de prevalencias se describen los métodos y la información de los estudios captados con suficiente detalle. Sin embargo, para los estudios de modelamiento para alcanzar la inmunidad de rebaño, se recomienda ampliar un poco la información suministrada por la tabla resumen respectiva.

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

Si, se indica que utilizan herramientas de evaluación crítica del Instituto *Joanna Briggs* (JBI) para su uso en revisiones sistemáticas de estudios de cohortes, transversales y serie de caso, las cuales corresponden a los tipos de estudios encontrados; se detallan los componentes de las herramientas en forma de anexo.

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

No, la tabla con los estudios incluidos no presenta esta información; no obstante, se trata de estudios observacionales y no de intervenciones terapéuticas, estos últimos son a los que más se les debe indicar la fuente de financiamiento por conflictos de interés con la industria y potenciales sesgos respecto a sus resultados; por consiguiente, se considera que para esta revisión este punto podría ser opcional.

¿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.