



REVISIÓN SISTEMÁTICA RÁPIDA

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS VACUNAS EN DESARROLLO CONTRA LA COVID-19

Diciembre de 2020



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

Autores

Veloza-Romero, Ana Jannet. Médica Cirujana, Esp. Terapias Alternativas, MSc (c) en Epidemiología Clínica, MSc (c) en Farmacología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

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

Rodríguez-Guevara, Camila. Terapeuta Ocupacional. MSc en Epidemiología. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS.

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

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

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

Entidad que solicita la evaluación

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

Conflictos de interés

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

Declaración de independencia editorial



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

Derechos de autor

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

Citación

Veloza-Romero AJ, Díaz-Corredor DM y Rodríguez-Guevara Camila. Eficacia y seguridad de las vacunas en desarrollo contra la COVID-19. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, 2020.

Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS
Carrera 49 A # 91-91
Bogotá, D.C., Colombia.
www.iets.org.co
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. Síntomas y factores de riesgo	8
1.1.4. Diagnóstico.....	9
1.1.5. Tratamiento	9
1.2. Intervención.....	10
1.2.1. Código ATC.....	10
1.2.2. Registro INVIMA e identificador único de medicamento (IUM).....	10
1.2.3. Información general de la tecnología a evaluar.....	10
2. Alcance y objetivos.....	13
2.1. Objetivo General.....	13
3. Pregunta de la revisión	13
4. Metodología.....	14
4.1. Criterios de elegibilidad y fuentes de evidencia de la literatura	14
4.1.1. Criterios de elegibilidad	14
Criterios de inclusión	14
Criterios de exclusión	15
4.2. Estrategias de búsqueda	15
4.2.1. Métodos de búsqueda complementarios	16
4.3. Gestión documental.....	16
4.4. Tamización de referencias y selección de estudios	16
4.5. Evaluación de calidad de la evidencia	17
4.6. Extracción de datos	17
5. Resultados	17
5.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados.....	17
5.2. Calidad de la evidencia.....	18



5.3. Síntesis de la evidencia	18
6. Discusión.....	32
7. Conclusiones.....	38
8. Referencias	39
9. Anexos	46
Anexo 1. Reportes de búsqueda de evidencia en bases electrónicas de datos.....	46
Anexo 2. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.	51
Anexo 3. Resumen de la evidencia de los ensayos clínicos incluidos	52
Anexo 4. Tabla de extracción de la información de ensayos clínicos en desarrollo sin resultados	74
Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la revisión.	105
Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la revisión.	107
Anexo 7. Evaluación de calidad de ensayos clínicos con la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.....	112
Anexo 8. Perfiles de evidencia GRADE.....	125



Lista de abreviaturas y siglas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
ATC	Sistema de clasificación anatómica, terapéutica, química
ADE	
CoV-2	Coronavirus tipo 2
COVID-19	Enfermedad ocasionada por el virus SARS CoV-2
DE	Desviación estándar
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ELISA	Ensayo de inmunoabsorbancia ligado a enzimas (Enzyme-linked immunosorbent assay)
ESPII	Emergencia de salud pública de importancia internacional
FDA	Foods and drugs administration
GMT	Media Geométrica de títulos de anticuerpos (<i>Antibody geometric mean titer</i>)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
HCS	Suero humano convaleciente (<i>human convalescent sera</i>)
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IgG	Inmunoglobulina G
IMC	Índice de masa corporal
INVIMA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos
IUM	Identificador único de medicamento
MIA	multiplexed immunoassay
mRNA	ARN mensajero
MSPS	Ministerio de Salud y Protección Social
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RoB	Herramienta para valoración del riesgo de sesgos de Cochrane
SARS	Síndrome respiratorio agudo severo
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
Th1 y Th2	Respuesta inmunológica dada por linfocitos T <i>helper</i> tipo 1 o 2
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VSR	Virus sincitial respiratorio
WHO	World Health Organization



1. Introducción

1.1. Condición de salud

1.1.1. Definición y epidemiología

La enfermedad por Coronavirus 2019 (Covid-19) se registró por primera vez en diciembre de 2019 en Wuhan, provincia de Hubei, China (1). El desarrollo de una enfermedad respiratoria altamente transmisible y de curso variable e impredecible orientó los esfuerzos hacia la identificación del agente y el estudio de los casos que permitieran el desarrollo de medidas adecuadas para contener su dispersión y dar mejor respuesta. Se demostró que la causa de estas afecciones era un nuevo coronavirus estructuralmente relacionado con el virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS), que años atrás ya había causado otras infecciones por coronavirus (SARS en 2002 y 2003, y síndrome respiratorio del Medio Oriente -MERS en 2012) en el mundo (2).

El 30 de enero de 2020, tras las crecientes tasas de notificación de casos en diversas localizaciones en China y la identificación de casos en otros 18 países, la Organización Mundial de la Salud OMS declaró que el brote por el nuevo coronavirus (2019-nCov) constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) (3). La última actualización no exhaustiva de la OMS, relacionada con la respuesta ante COVID-19 y fechada el 28 de agosto de 2020, indica que la OMS ha convocado a redes internacionales de expertos para abordar temas como la gestión clínica, los laboratorios y el área de virología, la prevención y control de infecciones, el desarrollo de modelos matemáticos, la seroepidemiología, así como la investigación y desarrollo no solamente de pruebas diagnósticas sino de tratamientos y vacunas. Esta misma publicación, pero esta vez con fecha 8 de septiembre, registra por OMS 34 vacunas candidatas contra la COVID-19 en proceso de evaluación clínica y 145 más en fase preclínica (4).

El seguimiento a la pandemia ha posibilitado saber su evolución global, y conforme con los reportes más recientes (diciembre 1º. de 2020), casi 62 millones de personas han sido confirmadas con COVID-19, causando una mortalidad mundial asociada a esta enfermedad equivalente a 1.4 millones de personas desde que se inició la epidemia en 191 países (5)(6). Para la región de las Américas las cifras más altas se concentran en Brasil, Argentina, Colombia, México y Perú (6). La epidemia de COVID-19 se inició en Colombia el 6 de marzo 2020, el número de casos diarios reportados a 1º de diciembre de 2020 son 1.324.792, 67.120 casos activos y 36934 fallecimientos (7). En cuanto a regiones, Bogotá, Amazonas, y Barranquilla reportan las más altas cifras de incidencia. Entre los casos activos, el 70% se encuentran en casa, el 26% en hospitalización general y el 3% en unidades de cuidado intensivo (UCI) (5).



La tasa de letalidad es variable entre países e incluso entre regiones en cada país. Se estima que la letalidad en Colombia no supera el 4% (6).

1.1.2. Agente y transmisión

Los coronavirus son virus con ácido ribonucleico (ARN) de cadena sencilla que pueden infectar a los humanos, pero también a una amplia variedad de animales. Fueron descritos por primera vez en 1966, tienen una morfología esférica con un núcleo central y proyecciones de superficie que se asemejan a una corona solar, de donde se deriva su nombre (8). Existen varias subfamilias de coronavirus: alfa, beta, gamma y delta. Los coronavirus alfa y beta aparentemente se originan de mamíferos, en particular murciélagos, e infectan a los seres humanos (8). El SARS-CoV-2 pertenece al linaje B de los beta-coronavirus, y está relacionado con los coronavirus de murciélago y con el SARS-CoV-1, el virus que causa el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (9).

El SARS-CoV-2, aparentemente logró hacer su transición de animales a humanos en el mercado de mariscos de Huanan en Wuhan, China, convirtiéndose de esta manera en una zoonosis, pero no se conoce la ruta exacta de transmisión (10). Entre los seres humanos el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través de gotitas respiratorias, liberadas cuando una persona infectada tose o estornuda, con mayor probabilidad de transmisión a personas a menos de 2 metros de distancia. Las gotitas respiratorias causan infección cuando se inhalan o se depositan en las membranas mucosas como las presentes en el borde interno de la nariz y la boca. Las personas infectadas asintomáticas también pueden transmitir el virus a otras personas (11). Se han descrito posibles formas de transmisión ligadas a la capacidad del virus de permanecer en el aire o en superficies, y otras más, como la diseminación fecal-oral que aún se encuentran en estudio (12).

Un aspecto importante en la transmisión es el hecho de que las personas son infecciosas incluso antes del inicio de los síntomas y a esta forma de transmisión se atribuyen hasta 40 a 50% de los casos (13)(14). De forma general, los análisis basados en datos de la fase inicial del brote estimaron el número de reproducción básica (R_0) del COVID-19 en 2.2 a 3.58 (15), lo cual significa que, en promedio, cada persona infectada propaga la infección a otras dos o tres personas, lo que genera su gran potencial de propagación (14).

1.1.3. Síntomas y factores de riesgo

Al igual que otros virus, el SARS-CoV-2 infecta las células epiteliales alveolares pulmonares utilizando endocitosis mediada por receptores a través de la enzima convertidora de angiotensina II (16)(17). A partir de ese momento se calcula un período de incubación de cuatro a cinco días, y habitualmente los pacientes sintomáticos exhibirán síntomas dentro de los 11.5 días posteriores a la infección (17), hay pacientes que han presentado síntomas incluso 2 días después de estar expuestos (12). Las manifestaciones clínicas más comunes



de la enfermedad incluyen fiebre y escalofrío, tos, malestar general, fatiga, dificultad respiratoria, cefalea, dolor muscular o corporal, disminución de la sensación del gusto y del sentido del olfato, congestión nasal o rinorrea y, de manera menos frecuentemente síntomas gastrointestinales (12). En algunos casos la infección progresa a enfermedad grave con disnea severa y neumonía (18).

El COVID-19 afecta todos los grupos de edad, pero de acuerdo con los estudios de las primeras cohortes afectadas, se ha establecido una mediana de edad de 47 años para los afectados (19). En Colombia, el mayor número de casos se ha reportado entre los 20 y los 49 años de edad (7). Se ha observado en general una mayor morbilidad y mortalidad entre los adultos mayores (≥ 60 años) e individuos con antecedente de enfermedades crónicas (como enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, hipertensión o diabetes) (20). Se ha sugerido que los niños podrían ser menos propensos a infectarse, tienden a mostrar síntomas más leves e incluso exhibir una infección con curso asintomático (21).

Aparte de los factores de riesgo ya nombrados, la evolución clínica de una persona infectada con SARS-CoV-2 puede ser variable respecto a diversos factores individuales de estado general de salud y respuesta inmune (22). Se han publicado estudios genómicos que exploraron los factores del agente y del huésped que predisponen a adquirir la infección por SARS-CoV-2 y además a su progresión (22)(23).

1.1.4. Diagnóstico

El diagnóstico de COVID-19 generalmente se basa en la detección de SARS-CoV-2 mediante la prueba de PCR de un hisopo nasofaríngeo u otra muestra (24). La linfopenia es un hallazgo frecuente en el hemograma y algunos biomarcadores inflamatorios (proteína C reactiva y citocinas relacionadas) tienen valores aumentados (25).

Según los datos iniciales de China, el 81% de las personas con COVID-19 tenían una enfermedad leve o moderada (incluidas las personas sin neumonía y las personas con neumonía leve), el 14% tenía una enfermedad grave y el 5% tenía una enfermedad crítica. Los pacientes con signos y síntomas leves, en general, no requieren una evaluación adicional a la clínica y, según el perfil de riesgo, es probable que la infección se resuelva sin mayores repercusiones. No obstante, algunos pacientes que tienen síntomas leves al inicio, posteriormente tendrán un deterioro clínico precipitado hacia la segunda semana de la infección sintomática (26).

1.1.5. Tratamiento

El nivel de gravedad clínica del paciente con COVID-19 es el que orienta las decisiones terapéuticas en la enfermedad. Los pacientes con enfermedad leve habitualmente se recuperan ambulatoriamente con el seguimiento de síntomas y cuidados generales. Los



pacientes que tienen una enfermedad moderada o grave generalmente reciben atención hospitalaria para observación, atención de soporte y manejo de condiciones como neumonía bacteriana, pues en el momento no hay tratamientos específicos aprobados para COVID-19 (8).

Una gran variedad de enfoques terapéuticos está actualmente en investigación y se realizan ensayos clínicos y otros estudios para probar tratamientos en los que se sugiere un efecto benéfico, estos se describirán más adelante.

1.2. Intervención

1.2.1. Código ATC

Las vacunas en desarrollo contra el virus SARS-CoV2 pertenecen a la categoría de vacunas virales, sin código ATC específico en el momento (27):

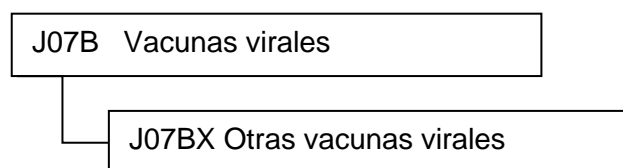


Figura 1. Clasificación ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system).

Fuente: Organización Mundial de la Salud (OMS)

1.2.2. Registro INVIMA e identificador único de medicamento (IUM)

La búsqueda en la base de datos SIVICOS del INVIMA no evidenció la existencia de registros sanitarios para vacunas contra el virus SARS-CoV-2 al 23 de noviembre de 2020 en Colombia (28). Sin embargo, el INVIMA aprobó el desarrollo del ensayo clínico fase III de la vacuna Ad26.COVS.2 de Janssen en Colombia, el cual se llevará a cabo en 15 centros de investigación a nivel nacional (29).

1.2.3. Información general de la tecnología a evaluar

La inducción de la inmunidad de rebaño a través de vacunación masiva ya ha sido descrita como una estrategia exitosa en la prevención de la expansión de muchas enfermedades infecciosas, logrando proteger a los grupos poblacionales más vulnerables, que no son capaces de desarrollar inmunidad (como las personas con inmunodeficiencias o con un sistema inmune debilitado debido a condiciones médicas debilitantes de base). Por eso, la vacunación representa una de las medidas más prometedoras para contrarrestar la pandemia por COVID-19 (30).



Es factible desarrollar varios tipos de vacunas contra SARS-CoV-2, que incluyen vacunas basadas en diferentes plataformas: virus completos (vivos atenuados, muertos), vacunas de subunidad proteica viral recombinante, vacunas basadas en ácidos nucleicos (ADN/plásmido, ARN), vacunas recombinantes, vacunas de partículas similares al virus, células dendríticas modificadas, células presentadores de antígenos artificiales, así como basadas o no en vectores (31)(32).

Existen enormes retos alrededor del desarrollo de las vacunas contra SARS-CoV-2, pues aún no se tiene plena comprensión del virus en medio de la urgencia mundial de frenar la expansión de la enfermedad; el menor tiempo de desarrollo de las vacunas candidatas debe ser considerado a la hora de evaluar su eficacia y seguridad, bajo la óptica adicional de la calidad que demuestren. Es adecuado también demostrar apropiadamente la respuesta inmune que generen, aspectos todos a verificar en los ensayos clínicos que se encuentran en curso. Para llevar a cabo ensayos clínicos estos deben pasar por diferentes fases: en la fase I se administra por primera vez un medicamento de investigación al ser humano, en dosis únicas o múltiples, en pequeños grupos para establecer parámetros farmacológicos iniciales en humanos. En la fase II se puede administrar en algunos casos medicamento o grupos pequeños de pacientes hospitalizados. En la fase III se administra medicamentos a grandes grupos de pacientes para definir la utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico y por último la fase IV se desarrolla cuando el medicamento ya cuenta con registro sanitario para la venta libre y el objetivo es obtener nueva información sobre seguridad durante el uso generalizado (33).

La vacunación o inmunización tiene una historia de desarrollo exitoso, así como su impacto a nivel mundial, salvando millones de vidas cada año. Las vacunas reducen los riesgos de adquirir una enfermedad al reforzar con las defensas naturales del cuerpo, y cuando se aplica una vacuna, el sistema inmune genera una respuesta. La vacunación es un componente clave de la atención primaria en salud y un derecho humano incontrovertible. Las vacunas también son críticas en la prevención de la aparición de brotes de enfermedades infecciosas (34).

La OMS ha jugado un rol clave por más de 50 años respecto de la definición de los materiales de referencia para biológicos de la misma organización, los cuales estandarizan los materiales y tecnologías biológicas y, además, desarrollaron guías y recomendaciones sobre la producción y control de biológicos. Dichas normas y estándares se basan en consensos científicos que se han alcanzado por medio de procesos internacionales de consulta, con el propósito de asegurar la calidad y seguridad de los medicamentos de origen biológico e incluso aplicable a las pruebas diagnósticas biológicas *in vitro* a nivel global (35).



1.3. Justificación de la presente revisión rápida

La rápida expansión del COVID-19 generó una máxima alerta sanitaria a nivel mundial al catalogarse como pandemia. El alto potencial de transmisión de este virus ha causado millones de afectados en 220 países al 08 de diciembre de 2020 (36), en donde la emergencia ha generado máximas exigencias a los sistemas de atención y ha causado, además de la morbilidad, una afectación importante en la productividad y cotidianidad con impactos económicos y sociales considerables sin antecedentes en la historia reciente (37)(38).

Las medidas más inmediatas adoptadas en los países corresponden a estrategias para disminuir el riesgo de exposición y transmisión viral (39). Aunque se estima que cerca de 81% de las personas con COVID-19 tienen cursos clínicos leves que no requieren hospitalización, algunos pueden tener una evolución severa y potencialmente mortal (40). Actualmente, no existe ningún tratamiento específico aprobado para COVID-19 y la atención de soporte sigue siendo el pilar de la terapia. En relación con encontrar un tratamiento farmacológico efectivo frente a COVID-19, se está desarrollando un gran ensayo clínico internacional denominado *Solidarity*, el cual fue lanzado por la OMS y sus aliados. Este estudio es uno de los más grandes a nivel internacional, reclutando casi 12000 pacientes en 500 instituciones hospitalarias y abarcando 30 países. El ensayo *Solidarity* evalúa el efecto de fármacos en tres importantes desenlaces en los pacientes con COVID-19: mortalidad, necesidad de asistencia ventilatoria y duración de la estancia hospitalaria (41).

En septiembre de 2020 la OMS y OPS presentaron la iniciativa denominada “Solidarity” relacionado con vacunas, un ensayo clínico a nivel mundial que tiene como objetivo desarrollar una evaluación rápida, eficiente y confiable de las vacunas candidatas que hasta el momento se encuentran en desarrollo contra SARS CoV-2, en términos de seguridad y eficacia para frenar la transmisión de la enfermedad en todo el mundo. Por la región de las Américas los países que participan en este ensayo clínico son Argentina, Brasil, Chile, Colombia, El Salvador y México (42).

Existen actualmente más de 100 candidatos de vacuna contra COVID-19 en desarrollo, con varios de ellos en la fase de ensayo clínico en humanos. La OMS se encuentra trabajando en colaboración con científicos y organizaciones de salud mundiales para incentivar el rápido desarrollo para dar respuesta a la pandemia. Cuando sea garantizada la seguridad y efectividad de una o más vacunas, el mecanismo COVAX de la OMS ayudará a facilitar



el acceso equitativo y la distribución de estas vacunas para garantizar la protección de las personas en todos los países, dando prioridad a las personas con mayor riesgo (43).

Este informe resume el conjunto de la evidencia global disponible en relación con las vacunas en desarrollo para prevenir el COVID-19 en personas sanas, con el fin de aportar información que de soporte técnico a la toma de decisiones en Colombia acerca de esta intervención en el contexto de la pandemia.

2. Alcance y objetivos

2.1. Objetivo General

Sintetizar la evidencia disponible para establecer la eficacia y seguridad de las vacunas en desarrollo para la prevención de la ocurrencia de COVID-19 en personas sanas, a fin de orientar la toma de decisiones en el marco de la pandemia por coronavirus en Colombia.

3. Pregunta de la revisión

Tabla 1. Pregunta de evaluación en estructura PICO¹

P	Individuos sanos de cualquier edad y sexo, candidatos a vacunación contra SARS-CoV-2 (coronavirus 19).
I	Vacunas sin restricción, en proceso de desarrollo
C	Placebo o cualquier comparador identificado, incluida la no intervención
O	<p>Desenlaces de eficacia:</p> <ul style="list-style-type: none">– Títulos de anticuerpos IgG contra SARS CoV-2– Anticuerpos neutralizantes– Respuesta inmunológica (celular y humoral)– Respuesta Th1/Th2 <p>Desenlaces de seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none">– Eventos adversos serios o no serios– Eventos adversos locales o sistémicos– Eventos adversos según su gravedad (leve, moderado, grave)

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

En individuos sanos de cualquier edad y sexo, candidatos a vacunación contra SARS-CoV-2 (coronavirus 19) ¿cuál es la eficacia y seguridad de las vacunas actualmente en desarrollo, comparadas con placebo o cualquier otra intervención identificada, incluida la no intervención?



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

Individuos sanos de cualquier edad y sexo, candidatos a vacunación contra SARS-CoV-2 (coronavirus 19).

Tecnología de interés

Vacunas en desarrollo fase I, II, III, con la finalidad de prevenir la infección por SARS CoV-2 en individuos sanos.

Comparadores

Placebo o cualquier comparador identificado, incluyendo la no intervención.

Desenlaces

Desenlaces de eficacia:

- Títulos de anticuerpos IgG contra SARS CoV-2
- Anticuerpos neutralizantes
- Respuesta inmunológica (celular y humoral)
- Respuesta Th1/Th2

Desenlaces de seguridad:

- Eventos adversos serios o no serios
- Eventos adversos locales o sistémicos
- Eventos adversos de acuerdo a su gravedad (leve, moderado, grave)

Tiempo



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

Estudios

- Formato de publicación: Publicación completa.
- Idioma de publicación: inglés y español.
- Fecha de publicación: Sin restricción. Considerando la intervención de interés, la evidencia generada correspondería al año en curso, sin que fuera necesario definir límites de fecha de publicación.
- Diseño: de acuerdo con el contexto y la pregunta de investigación y la probable disponibilidad de una amplia variedad de tipo de evidencia, se incluyeron con prioridad ensayos clínicos fase I, II, III.

Criterios de exclusión

Se excluyeron ensayos en desarrollo que se encontraban en etapa preclínica utilizando modelos *in vitro* o modelos animales y ensayos clínicos sin reporte de resultados.

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 y a lo propuesto por el Manual para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud (44)(45).

Para identificar publicaciones indexadas, se consultaron las siguientes fuentes:

- MEDLINE (plataforma PubMed)
- EMBASE (plataforma Ovid)
- Epistemonikos
- Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Ovid)
- LILACS (Biblioteca Virtual en Salud – BVS)
- WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal
- WHO COVID-19 global research database
- ClinicalTrials.gov
- European Union Clinical Trials Register



8. Se diseñó una estrategia de búsqueda genérica con base en los términos clave [(COVID 19) OR (SARS CoV-2); ((vaccine) OR (vaccines)) OR (immunization); (Immunogenicity, Vaccine) OR (Self Efficacy)) OR (Comparative Effectiveness Research)) OR (Effectiveness)) OR (Effectiveness Parameters)) OR (Clinical effectiveness)) OR (Efficacy)) OR (Outcome assessment)) OR (Safety)) OR (Patient Safety)) OR (Risk assessment)) OR (Adverse event)) OR (Adverse outcome)) OR (Side effect)) OR (Adverse reaction))]. 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 aplicarla a las diferentes fuentes de información (Anexos

Anexo 1).

4.2.1. Métodos de búsqueda complementarios

De manera complementaria se realizaron búsquedas en Google Scholar, utilizando la estrategia genérica planteada de búsqueda enfocada en identificar literatura gris. No se utilizaron fuentes adicionales para búsquedas complementarias.

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 cargado en Rayyan®, en donde se eliminaron las publicaciones duplicadas.

4.4. Tamización de referencias y selección de estudios

Una vez organizadas en Rayyan® se realizó el tamizaje por título y resumen. Inicialmente se realizó una calibración entre dos revisores evaluando independientemente el 20% de los artículos, correspondiente a 116 referencias. Se obtuvo un acuerdo en 110 y conflicto en 6, que posteriormente fueron resueltos por consenso entre los dos revisores. Las referencias fueron tamizadas por un revisor (DMD) de forma independiente, examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos y un segundo revisor (CRG) verificó los estudios excluidos, con el fin de evitar exclusiones de información relevante.

A partir del grupo de referencias preseleccionadas, dos revisores independientes (DMD y CRG) realizaron la selección de los estudios a partir de texto completo verificando que el



estudio cumpliera los criterios de elegibilidad (de inclusión y de no exclusión). Un tercer revisor (AJV), evaluó los artículos excluidos, resolviendo conflictos entre los dos revisores.

4.5. Evaluación de calidad de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios seleccionados fue evaluada de acuerdo al tipo de estudios incluidos, con la herramienta Riesgo de sesgos de Cochrane (RoB), la evaluación de la certeza en la evidencia se realizó a través de la metodología propuesta por GRADE (46).

4.6. Extracción de datos

Con el propósito de presentar una visión completa de la evidencia disponible en el momento y para el contexto evaluado, se extrajo la información y los resultados reportados a partir de todos los estudios seleccionados.

Las características de los estudios seleccionados fueron resumidas a partir de lo reportado en las publicaciones originales, empleando un formato estandarizado y evaluado por 3 revisores (DMD, CRG y AJV), además se hizo una auditoria del mismo por 2 revisores adicionales (AC, NO). La tabla de resumen de evidencia incluyó: autor, año de publicación, diseño del estudio, población, intervenciones, resultados (desenlaces) y conclusiones de los autores, y observaciones metodológicas respecto a riesgos de sesgo. Todo el proceso estuvo a cargo de dos revisores entre quienes se dividió la extracción (DMD, CRG y AJV), el cual se complementó con un control de calidad por 2 revisores adicionales (AC y NO)

5. Resultados

5.1. Búsqueda, tamización y selección de resultados

9. En el Anexos

Anexo 1 se describen en detalle las estrategias de búsqueda usadas en las diferentes bases bibliográficas. Se identificaron 569 referencias a partir de las búsquedas en las bases de datos Medline (n=9), Embase (n=4), Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL (n=179), LILACS (n=21), Epistemonikos (n=66), WHO COVID 19 (n=143), Clinical Trials (n=143) y European Union Clinical Trials Register (n=4). Adicionalmente se realizó una búsqueda complementaria en Google Scholar y se obtuvieron 10 referencias.

Se eliminaron 96 duplicados, 483 estudios se tamizaron por título y resumen, para obtener un total de 124 artículos que fueron analizados en texto completo. De estos artículos, fueron excluidos 106 por las siguientes razones: artículos sin resultados reportados, artículos de



revisión, por incluir pacientes enfermos (con COVID-19 o sus secuelas, pacientes con VIH), texto completo no disponible, porque la intervención no corresponde a la descrita en la pregunta de investigación o porque la intervención se refiere a un fármaco. Finalmente se identificaron e incluyeron en la síntesis para responder a la pregunta de investigación, 18 ensayos clínicos con resultados publicados de 11 vacunas. Los detalles de este proceso se resumen en el diagrama prisma Anexo 2.

En el Anexo 3 se encuentra el resumen de la información de los 18 estudios incluidos en esta revisión que reportan resultados de 11 vacunas. Adicionalmente, se presentan los estudios en desarrollo de acuerdo a la fase clínica, que, aunque no se incluyeron como fuente de información para esta revisión por no contar con resultados publicados, el grupo desarrollador de la revisión, considera importante tener en cuenta esta información para futuras revisiones (Anexo 4). En el Anexo 5 se listan las referencias incluidas en la síntesis de la evidencia y en el Anexo 6 se listan las referencias excluidas de la lectura en texto completo.

5.2. Calidad de la evidencia

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó con la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane para ensayos clínicos (Anexo 7).

Dado que las publicaciones encontradas corresponden en algunos casos a varias publicaciones en diferentes fases de una misma vacuna o diferentes fases en un mismo artículo, la certeza en la evidencia se determinó solo para los resultados disponibles de las fases más avanzadas de la vacuna por medio de GRADE y el riesgo de sesgo para las fases previas. Los resultados para la evaluación de la calidad de la evidencia se presentan en detalle para cada estudio en el Anexo 8.

5.3. Síntesis de la evidencia

De las 11 vacunas que en este momento se encontraron con estudios clínicos (18 estudios) publicados, 2 tenían publicaciones hasta fase III (vacuna BNT162 mRNA de Pfizer/BioNTech y la Vacuna ChAdOx1 de la Universidad de Oxford) 8 en fases I/II (vacuna Ad26.COVS. S, vacuna Sputnik-V Gam-COVID-Vac, vacuna BBIBP-CorV, vacuna Ad5, vacuna SARS-CoV-2 inactivada, vacuna Coronavac y la vacuna NVX-CoV2373) y 1 en fase I (vacuna mRNA-1273). A continuación, se resumen los principales resultados obtenidos y la evaluación de calidad de dicha información: para las vacunas de acuerdo a la vacuna y la fase de desarrollo. La síntesis detallada de cada estudio incluido en esta revisión se encuentra en el Anexo 3.

Vacunas con estudios publicados en Fase I



Vacuna mRNA 1273

Vacuna mRNA-1273 de NIAID y Moderna	
Fase de desarrollo: Fase I preliminar	
Autor	Jackson y cols (47)
Población	45 adultos sanos de 18 a 55 años.
Características de la vacuna	Plataforma: ARN VA: IM Dosis: 2 dosis TAD: 28 días (días 1 y 29) Concentraciones: 25 µg, 100 µg, 250 µg
Comparador	Se incluyeron 41 muestras de sueros convalecientes solo para comparar la respuesta inmunológica de los participantes con la respuesta inducida por la infección por SARS CoV2
Tiempo de seguimiento	Hasta 57 días con análisis los días 1, 15, 29, 36, 43 y 57
Resultados	Eficacia: <ul style="list-style-type: none"> Los AcS IgG de unión S-2P aumentaron después de la primera vacunación, con seroconversión en todos los participantes al día 15. Después de la 2da dosis se identificó repuesta neutralizante en todos los participantes, mayor para las dos dosis más altas (100 ug y 250 ug). En el día 43 se detectó actividad neutralizante capaz de contrarrestar la infectividad del SARS CoV-2 en al menos un 80% (prueba PRNT). Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> Se reportaron con la administración de la segunda dosis 7/13 participantes (54%) en el grupo de 25µg, 15/15 participantes en el grupo de 100 µg y los 14/14 en el grupo de 250 µg. 3/14 de los participantes (21%) del grupo de 250 µg informaron uno o más eventos adversos graves o severos.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	Para los desenlaces de eficacia y seguridad evaluados se encontró un bajo riesgo de sesgo.
Fase de desarrollo: Fase I	
Autor	Anderson y cols (48)
Población	40 adultos mayores de 56 a 70 años, y más de 71 años
Características de la vacuna	Plataforma: ARN VA: IM Dosis: 2 dosis TAD: 28 días (días 1 y 29) Concentraciones: 25µg y 100µg escalonada
Comparador	Solo para evaluar inmunogenicidad se usaron sueros convalecientes.
Tiempo de seguimiento	Hasta 57 días con análisis los días 7, 14 y 57
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> En el día 43 y 57 hubo fuerte expresión de Acs medidos con GMT Respuesta de neutralización en todos los participantes 14 días después de la 2da dosis de vacuna (fue dependiente de la magnitud de la dosis). Respuesta de las células T: la dosis de 100 µg provoca respuesta de neutralización alta y células T CD4 TH1. Seguridad <ul style="list-style-type: none"> No se presentaron eventos adversos graves. Eventos adversos fueron leves (70) y moderados (1) para todas las concentraciones (entre 33% a 53%), de corta duración, asociados principalmente con la administración de la segunda dosis de la vacuna.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	La certeza en la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad fue moderada
Fuente de financiación	Moderna proporcionó mRNA-1273 para su uso en este ensayo, pero no proporcionó ningún apoyo financiero. Los empleados de Moderna colaboraron en el desarrollo del protocolo, contribuyeron significativamente a la aplicación Investigational New Drug (IND) y participaron en llamadas semanales del equipo de protocolo. El Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) finalmente tomó todas las decisiones con respecto al diseño y la implementación de los ensayos.



IM: Intramuscular; VA: Vía de administración; TAD: tiempo de administración de dosis; pv: partículas virales; GMT: media geométrica de títulos de anticuerpos; Acs: anticuerpos; EA: eventos adversos

Vacunas con estudios publicados en Fase I/II

Vacuna Ad26.COVS. S

Vacuna Ad26.COVS. S / Janssen	
Fase de desarrollo: Fase I/II	
Autor	Sadoff y cols (49)
Población	Población mayor de 18 años (18-55 años cohorte 1 a y b y >=65 años, cohorte 3) Línea de base con estado seropositivo para SARS-CoV-2 10 participantes
Características de la vacuna	Plataforma: vector viral no replicante VA: IM Dosis: 1 o 2 TAD: dosis separadas por 8 semanas Concentración: 5×10^{10} o 1×10^{11}
Comparador	Placebo
Tiempo de seguimiento	Eventos adversos: 28 días Reactogenicidad por 7 días después de la vacuna (EA serios a lo largo del estudio) Anticuerpos de unión específicos de Spike (S) se midieron mediante ELISA (día 29)
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> Después de una dosis única la tasa de seroconversión en wtVNA al día 29, después de la inmunización en cohorte 1a, alcanzó (para 5×10^{10}), el 92% con GMT de 214 (IC95%:177; 259) y para 1×10^{11}, 92% con GMT de 243 (IC95% 200;295). Cohorte 3: se reportó seroconversión de 100% (6/6) (GMT de 196 [95%CI: 69; 560]) para 5×10^{10}. Para el caso de 1×10^{11} se reportó 83% de seroconversión (5/6) (GMT de 127 [IC 95% <58; 327]). Seroconversión de anticuerpos S (ELISA): cohorte 1a: 99% (GMT de 528 [IC95%: 442; 630]) para 5×10^{10}. 695 (IC 95%: 596; 810)], para 1×10^{11}. Cohorte 3: 100% (GMT de 507 (IC95%: 181; 1418), 5×10^{10}; y 248 (95% CI: 122; 506) para 1×10^{11}. Seguridad <ul style="list-style-type: none"> Para las cohortes 1a y 1b conformada por 402 pacientes, 288/402 (72%) reportaron eventos adversos solicitados, 235/402 (58%) presentaron eventos locales grado 1 y grado 2, 3 participantes presentaron eventos adversos grado 3 (dolor/sensibilidad). El evento adverso más frecuente fue dolor en el sitio de inyección. En la cohorte 3 hubo información de 394 participantes, de los cuales el 46% reportaron eventos adversos solicitados, la mayoría fueron grado 1 y 2 (solo un participante reportó un evento grado 3 (hinchazón y eritema)
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	Baja certeza en la evidencia para eficacia por alto riesgo de sesgo debido al reporte de datos incompletos para este desenlace. Alta certeza en la evidencia para seguridad.
Fuente de financiación	Este proyecto fue patrocinado por Johnson y Johnson y financiado, en parte, por la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado del Departamento de Salud y Servicios Humanos bajo el contrato HHS0100201700018C.

IM: Intramuscular; VA: Vía de administración; TAD: tiempo de administración de dosis; pv: partículas virales; GMT: media geométrica de títulos de anticuerpos; Acs: anticuerpos; EA: eventos adversos

Vacuna Sputnik-V Gam-COVID-Vac

Vacuna Sputnik-V Gam-COVID-Vac / Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology	
Fase de desarrollo: Fase I	
Autor	Logunov y cols (50).
Población	36 adultos sanos entre 18 a 60 años, sin antecedentes de COVID-19
Características de la vacuna	Plataforma: vector viral (rAd26-S y rAd5-S). En presentaciones congeladas Gam Covid-Vac o liofilizadas Gam-COVID-Vac-Lyo VA: IM



	Dosis: 1 dosis TAD: N/A Concentración: 10 ¹¹ pv por dosis
Comparador	Para evaluar inmunogenicidad se usó plasma convaleciente a partir de muestras de sangre de 4817 personas
Tiempo de seguimiento	28 días, evaluaciones los días 0, 2, and 1.
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> • Evaluado los días 0 y 28 • Detección de anticuerpos IgG específicos para SARS-CoV-2 (seroconversión): Día 14: rAd26 88.9% rAd5-S:84.2% de los participantes Día 28: 100% con ambas vacunas • Respuesta celular: aumento de células T CD4 y CD8, y en la concentración de IFN-γ en células mononucleares de sangre periférica, en el 100% de los casos en el 100% al día 28 Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Evaluado a diario desde el día 0 al 28, no hubo EA graves, la mayoría de los EA reportados fueron leves y transitorios. • Se presentaron reacciones adversas sistémicas principalmente en el grupo de la vacuna Gram Covid-Vac: fiebre grado I (37 a 38,4°C) para rAd26 8/9 (89%), para rAd5 2/9 (22%), dolor de cabeza leve (grado I) para rAd26 6/9 (67%), para rAd5 3/9 (33%) en el grupo Gam-COVID-Vac-Lyo, para rAd26 se presentó hipertermia en 1/9 (11%), para rAd5 1/9 (11%) .Otros eventos como diarrea, rinorrea, pérdida del apetito, dolor de la orofaringe, irritación de la garganta y malestar general, se evidenciaron solamente en el grupo Gram Covid-Vac.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	Para los desenlaces de eficacia y seguridad se encontró bajo riesgo de sesgo.
Fase de desarrollo: Fase II	
Autor	Logunov y cols (50).
Población	40 adultos sanos mayores de 18 años, sin antecedentes de COVID-19
Características de la vacuna	Plataforma: vector viral (rAd26-S y rAd5-S). En presentaciones congeladas Gram Covid-Vac o liofilizadas Gam-COVID-Vac-Lyo VA: IM Dosis: 2 dosis TAD: día 0 rAd26y día 21 r Ad5-S Concentración: 10 ¹¹ pv
Comparador	Para evaluar inmunogenicidad se usó plasma convaleciente a partir de muestras de sangre de 4817 personas
Tiempo de seguimiento	28 días después de la 1ª dosis (día 42). Evaluaciones los días 0, 14, 28 y 42.
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación de estado inmune los días 0, 28 y 42. • Detección de anticuerpos IgG específicos para SARS-CoV-2 (seroconversión): Desde el día 21 fueron detectados en el 100% de los participantes vacunados. Respuesta celular: aumento de células T CD4 y CD8, y en la concentración de IFN-γ en células mononucleares de sangre periférica, en el 100% de los casos en el 100% al día 28. Seguridad <ul style="list-style-type: none"> • Evaluado a diario desde el día 0 al 42, no se informaron eventos adversos graves. la mayoría de los eventos adversos reportados fueron leves y transitorios los más comunes en ambos estudios: dolor en el sitio de la aplicación en 44 participantes (58%), hipertermia en 38 (50%), cefalea en 32 (42%), astenia en 21 (28%) y dolor muscular y articular en 18 participantes (24%). Se presentaron EA sistémicos principalmente en el grupo de la vacuna Gram Covid-Vac: fiebre grado I 19/20 (95%), dolor de cabeza leve 9/20 (45%); en el grupo Gam-COVID-Vac-Lyo, hipertermia 6/20 (30%), dolor de cabeza 5/20 (25%). Otros eventos como diarrea, rinorrea, pérdida del apetito, dolor de la orofaringe, irritación de la garganta y malestar general, se evidenciaron solamente en el grupo Gram Covid-Vac.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	La certeza en la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad fue baja, debido al alto riesgo de sesgo asociado a la no generación de aleatorización para realizar la asignación y al no cegamiento de los participantes, evaluadores y personal.
Fuente de financiación	Ministerio de Salud de la Federación de Rusia.



IM: Intramuscular; VA: Vía de administración; TAD: tiempo de administración de dosis; pv: partículas virales; GMT: media geométrica de títulos de anticuerpos; Acs: anticuerpos; EA: eventos adversos

Vacuna BBIBP-CorV

Vacuna BBIBP-CorV / Beijing Biological Products	
Fase de desarrollo: Fase I	
Autor	Shengli y cols (51)
Población	192 adultos saludables entre 18-80 años con serología negativa para COVID-19
Características de la vacuna	Plataforma: virus inactivado VA: IM Dosis: 2 dosis TAD: Días 0 y 28. Concentración: 2 µg, 4 µg y 8 µg
Comparador	Placebo
Tiempo de seguimiento	Todos los días durante los primeros 7 días después de cada vacunación. Posteriormente, se registraron los EA durante los siguientes 28 días (día 42).
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> Tasa de seroconversión (anticuerpos neutralizantes) En el grupo de 18-59 años alcanzó el 100% en las 3 dosis para el día 28, en los >60 años fue del 91% y el 100% al día 42 y en los participantes que recibieron placebo fueron negativos durante todo el ensayo. En el día 42 fueron significativamente inferiores en el grupo de 2 µg respecto a los de 8 µg y similares entre las dosis de 4 µg y 8µg. Seguridad <ul style="list-style-type: none"> Para el seguimiento a los 7 días post aplicación de la vacuna, en el grupo de 18 a 59 años, se registraron en total 30 eventos adversos en quienes la recibieron la vacuna (n=72, 42%) y 6 en quienes recibieron placebo (n=24, 25%), fueron todos de grado I. Para la concentración de 8 µg se reportó un evento adverso grado II.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	Para los desenlaces de eficacia y seguridad se encontró un bajo riesgo de sesgo.
Fase de desarrollo: Fase II	
Autor	Shengli y cols (51)
Población	448 adultos saludables entre 18-59 años.
Características de la vacuna	Plataforma: virus inactivado VA: IM Dosis: 2 dosis de 4 µg y 1 única dosis de 8 µg TAD: de 4 µg, 4 alternativas: 0 y 14, 0 y 21, 0 y 28, 1 día) Concentración: 4 µg y 8 µg
Comparador	Placebo
Tiempo de seguimiento	Todos los días durante los primeros 7 días después de cada vacunación. Posteriormente, se registraron los EA durante los siguientes 28 días.
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> Tasa de seroconversión (anticuerpos neutralizantes) Fueron detectados en todos los receptores de la vacuna, medidos por GMT fueron mayores respecto al placebo al día 28 después de la vacuna. Para el día 28 después de la última inoculación, se encontró que la producción de acs neutralizantes fue significativamente inferior en el grupo de única dosis (8 µg) vs las dosis de 4 µg, a su vez dentro de los grupos que recibieron 4 µg, fue significativamente inferior cuando la dosis fueron los días 0 y 14 vs 0 y 21 o 0 y 28 que fueron similares entre ellas. Seguridad <ul style="list-style-type: none"> Se notificó al menos una reacción adversa en los primeros 7 días después de cualquiera de las vacunas en 76 (23%) de los 336 receptores de la vacuna. La reacción adversa en el lugar de la inyección más común en el grupo que recibió la vacuna fue el dolor (53/336 (16%)), y fue mayor que en el grupo de placebo (4/112 (4%)) p = 0,008. La reacción adversa sistemática más común en el grupo que recibió la vacuna fue fiebre (7/336 (2%)). Un receptor de placebo en el grupo de 4 µg días 0 y 21 informó fiebre de grado 3. Todas las demás reacciones adversas fueron de gravedad leve o moderada.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	La certeza en la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad fue alta



Fuente de financiación	Programa Nacional de Proyecto de Investigación Clave de China, Megaproyectos Nacionales de China para las Principales Enfermedades Infecciosas, Megaproyectos Nacionales de China para la Creación de Nuevos Medicamentos y Plan de Ciencia y Tecnología de Beijing.
-------------------------------	--

IM: Intramuscular; VA: Vía de administración; TAD: tiempo de administración de dosis; pv: partículas virales; GMT: media geométrica de títulos de anticuerpos; Acs: anticuerpos; EA: eventos adversos

Vacuna Ad5

Vacuna Ad5/ CanSino Biological Inc	
Fase de desarrollo: Fase I	
Autor	Feng-Cai y cols (52).
Población	108 adultos sanos entre 18 a 60 años
Características de la vacuna	Plataforma: vector viral. VA: IM Dosis: 1 dosis grupos de baja y mediana concentración; 2 dosis grupo de alta concentración mismo día. TAD: N/A Concentración: Baja: 5×10^{10} pv Media: 1×10^{11} pv Alta: 1.5×10^{11} pv.
Comparador	N/A
Tiempo de seguimiento	28 días
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> Para el día 28, los resultados de acuerdo la prueba de ELISA de anticuerpos reportó un GMT de 615.8 (IC 95% 405.4 – 935.5) el grupo de dosis baja, 806.0 (IC 95% 528.2 – 1229.9) en el de dosis media y finalmente 1445.8 (IC 95% 935.5 – 2234.5) para el grupo de dosis alta con un valor de p de 0.0016. Seguridad <ul style="list-style-type: none"> Se evaluaron los eventos adversos 28 días después de la vacunación, en el grupo de dosis baja se registró algún evento adverso en 31 participantes (86%), 30 (83%) en el grupo de dosis media, 27 (75%) en el de dosis alta, para un total de 88 (81%).
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	Para los desenlaces de inmunogenicidad y seguridad evaluados se obtuvo bajo riesgo de sesgo.
Fase de desarrollo: Fase II	
Autor	Feng-Cai y cols (53)
Población	508 adultos sanos mayores de 18 años
Características de la vacuna	Plataforma: vector viral. VA: IM Dosis: 1 dosis TAD: N/A Concentración: 1×10^{11} pv y 5×10^{10} pv
Comparador	Placebo
Tiempo de seguimiento	28 días
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> La respuesta de anticuerpos específicos inducidos por la vacuna al día 28 en el grupo 1×10^{11} fue GMT 656,5 IC95% (575,2 a 749,2). La respuesta de anticuerpos específicos inducidos por la vacuna al día 28 en el grupo 5×10^{10} fue GMT 571 IC95% (467,6 a 697,3). Seguridad <ul style="list-style-type: none"> Los participantes que reportaron al menos una reacción adversa en el grupo 1×10^{11} fueron 183/253 (72%). En el grupo 5×10^{11} se presentó al menos una reacción en 96/129 (74%). Las reacciones grado 3 se presentaron con mayor frecuencia en el grupo 1×10^{11} 24/253 (9%) y en el grupo 5×10^{10} 1/129 (1%).



Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	La certeza en la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad fue alta
Fuente de financiación	Programa Nacional Clave de I + D de China, Proyecto Principal Nacional de Ciencia y Tecnología y CanSino Biologics.

IM: Intramuscular; VA: Vía de administración; TAD: tiempo de administración de dosis; pv: partículas virales; GMT: media geométrica de títulos de anticuerpos; Acs: anticuerpos; EA: eventos adversos

Vacuna SARS-COV-2 Inactivada

SARS-COV-2 inactivada / Chinese Academy of Medical Sciences y Institute of Biology (IMB)	
Fase de desarrollo: Fase II	
Autor	Che, Y. y cols (54)
Población	Hombres y mujeres sanos entre 18 a 59 años
Características de la vacuna	Plataforma: virus inactivado. VA: IM Dosis: 2 dosis TAD: 14 o 28 días. Concentración: media -100 (EU antígeno viral) y alta (150 EU antígeno viral).
Comparador	Placebo (hidróxido de aluminio)
Tiempo de seguimiento	28 días
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> Procedimiento 0,14 días: Los resultados indican que, las tasas de seroconversión de NAb en los grupos de dosis media y alta fueron para el día 14: 89% y 96% con GMT de 23 y 30, respectivamente; y de 92% y 96%, con GMT de 19 y 21, para el día 28 después de la inmunización. Anti-S IgG: aproximadamente 92% (dosis media) y 98% (dosis alta) de seroconversión para día 14 (GMT día 14: 1883 y 2370 para dosis media y dosis alta, respectivamente). A los 28 días tasa de seroconversión 99% (GMT día 28: 2295 para dosis media y 2432 dosis alta, respectivamente). Anti-N IgG tasa de seroconversión 57% para dosis media y 69% dosis alta para los 14 días. Tasa de seroconversión del 53% (dosis baja) y 56% (dosis alta), para día 28 (GMT día 14: 387,2 y 434,7 para dosis media y dosis alta, respectivamente) (GMT día 28: 341,4 y 380 para dosis media y dosis alta, respectivamente). Procedimiento 0, 28 días Las tasas de seroconversión para NAb para ambas dosis fueron del 95%, con GMT de 19, para ambos grupos de dosis para el día 28 después de la inmunización. Anti-S IgG: aproximadamente 92% (dosis media) y 89% (dosis alta) de seroconversión para día 28 días (GMT día 28: 937 para dosis media y 929 dosis alta, respectivamente). Anti-N IgG tasa de seroconversión 77% para dosis media y 68% para dosis alta, para día 28 (GMT día 28: 570 y 494 para dosis media y dosis alta, respectivamente). Seguridad <ul style="list-style-type: none"> La mayoría de estas reacciones fueron dolor leve, prurito y eritema en el sitio de aplicación. No se reportaron eventos adversos serios. Procedimiento 0,14 días Las tasas globales de reacciones adversas durante los 28 días de la inmunización fueron 24%, 27.3%, y 17.3%, en los grupos de dosis media, alta y placebo, respectivamente, dentro de los 7 días posteriores a cada inyección. Procedimiento 0, 28 días Frecuencia de reacciones adversas 26.7%, 19.3% y 12%, para los participantes en los grupos de las dosis media, alta y placebo, respectivamente, dentro del lapso de 7 días post vacunación.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	La certeza en la evidencia fue moderada para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo serio, debido a la falta de información en la aleatorización y en el ocultamiento de la asignación.
Fuente de financiación	National Key R&D Program of China (2020YFC0849700), del programa Chinese Academy of Medical Sciences



IM: Intramuscular; VA: Vía de administración; TAD: tiempo de administración de dosis; pv: partículas virales; GMT: media geométrica de títulos de anticuerpos; Acs: anticuerpos; EA: eventos adversos

Vacuna COVID-19 inactivada

Vacuna COVID-19 inactivada / Institute of Biological Products Co Ltd y Henan Provincial Center para Center for Disease Control and Prevention (CDC)	
Fase de desarrollo: Fase I	
Autor	Shengli y cols (55)
Población	Adultos sanos (mujeres no gestantes 60%) entre los 18 y 59 años sin historia previa SARS-Cov-2
Características de la vacuna	Plataforma: virus inactivado. VA: IM Dosis: 3 TAD: 0, 28 y 56 días Concentración: 2.5ug, 5ug y 10ug.
Comparador	Placebo (hidróxido de aluminio)
Tiempo de seguimiento	28 días
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> La respuesta de los anticuerpos neutralizantes 14 días después de la aplicación de las dosis después de las tres dosis, en relación al GMT (IC 95%) fue de 316 (IC 95% 218-457) para la dosis baja, 206 (IC 95% 123-343) para dosis media y, 297 (IC 95% 208-424) para dosis alta y finalmente 5 (IC 95% 5-5) para hidróxido de aluminio. Seguridad <ul style="list-style-type: none"> El total de eventos adversos registrados en el grupo de seguimiento de 0 a 28 días fueron 5 (20.8%) para el grupo de dosis baja, 4 (16.7%) en el de dosis media, 6 (25%) en la dosis alta y 3 (12.5%) en el grupo de control.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	En este estudio se encontró un bajo riesgo de sesgo para los desenlaces de eficacia y sesgo poco claro para seguridad
Fase de desarrollo: Fase II	
Autor	Shengli y cols (55)
Población	Adultos sanos (mujeres no gestantes 63%) entre los 18 y 59 años sin historia previa SARS-Cov-2
Características de la vacuna	Plataforma: virus inactivado. VA: IM Dosis: 2 TAD: 0 a 14 días o 0 a 21 días Concentración: 5 ug
Comparador	Placebo (hidróxido de aluminio)
Tiempo de seguimiento	28 días
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> En la fase II, para el grupo de 0 a 14 días después de la aplicación de las dos dosis en relación al GMT fue de 121 (IC 95% 95-154) y para 0 y 21 días la respuesta de los anticuerpos neutralizantes de 247 (IC 95% 176-345) para la dosis media. La tasa de seroconversión para ambos grupos (0 y 14, y 0 y 21 días) fue de 97.6% (IC 95% 67.7-100.0). Seguridad <ul style="list-style-type: none"> Se registraron para: grupo 0 a 14 días: 5 (6.0%) para dosis media, 4 (14.3%) para placebo; grupo 0 a 21 días: 16 (19.0%) para alta y 5 (17.9%) en el grupo control. El evento adverso más común fue dolor en el lugar de la inyección, seguido de fiebre.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	La certeza en la evidencia fue baja para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo muy serio debido al reporte selectivo de resultados en algunos subgrupos y datos incompletos.
Fuente de financiación	Este estudio fue apoyado por el Programa Nacional sobre el Proyecto de Investigación Clave de China (2020YFC0842100) y el Proyecto Principal de Ciencia y Tecnología del Desarrollo Nacional de Nuevos Medicamentos de China (2018ZX09734-004). La vacuna fue desarrollada y el estudio fue patrocinado por China National Biotec Group Co Ltd y el Wuhan Institute of Biological Products Co Ltd.

IM: Intramuscular; VA: Vía de administración; TAD: tiempo de administración de dosis; pv: partículas virales; GMT: media geométrica de títulos de anticuerpos; Acs: anticuerpos; EA: eventos adversos



Vacuna CoronaVac

Vacuna CoronaVac Sinovac	
Fase de desarrollo: Fase I	
Autor	Zhang y cols (56)
Población	Adultos sanos entre 18 a 59 años.
Características de la vacuna	Plataforma: virus inactivado. VA: IM Dosis: 2 TAD: 0 y 14 días; 0 y 28 días. Concentración: 3 ug y 6 ug.
Comparador	Placebo
Tiempo de seguimiento	14 días después de la segunda dosis (día 28)
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> La tasa de seroconversión de anticuerpos neutralizantes para la fase I en el esquema de 0 y 14 días fue 11/24 que corresponde a un 45,8% (IC 95% 25,6 a 67,2) para el grupo de 3ug, de 12/24, es decir un 50% (IC 95% 29,1 -70.9) en el grupo de 6ug y 0 en grupo placebo (día 14). La tasa de seroconversión de anticuerpos neutralizantes para la fase I en el esquema de 0 y 28 días fue 20/24 que corresponde a un 83.3% (IC 95% 62.6-95.3) para el grupo de 3ug, de 19/24, es decir un 79.2% (IC 95% 57.9 -92.9) en el grupo de 6ug y 1/23 en el grupo placebo (día 28). Seguridad <ul style="list-style-type: none"> Incidencia de reacciones adversas en 0-14 días: 7/24 en el grupo de 3ug, 9/24 en 6 ug y 2/24 en placebo; para 0-28 días: 3/24 en el grupo de 3ug, 4/24 en 6 ug y 3/23 en placebo El esquema de vacunación de 0 y 28 días se encontró que para el grupo de 3ug, algún evento adverso, evento grado 1 y solicitado fueron los más prevalentes con un porcentaje de 12% para cada uno, comportamiento que se repite para el grupo de 6ug pero con un porcentaje de 17% en tanto que para el grupo control fue de un 14%
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	El Estudio tuvo un bajo riesgo de sesgo para los desenlaces de eficacia y seguridad.
Fase de desarrollo: Fase II	
Autor	Zhang y cols (56)
Población	Adultos sanos entre 18 a 59 años.
Características de la vacuna	Plataforma: virus inactivado. VA: IM Dosis: 2 TAD: 0 y 14 días; 0 y 28 días. Concentración: 3 ug y 6 ug.
Comparador	Placebo
Tiempo de seguimiento	14 días después de la segunda dosis (día 28)
Resultados	Eficacia Fase II. <ul style="list-style-type: none"> La tasa de seroconversión de anticuerpos neutralizantes (0-14 días) fue de 109/118 un 92,4% (IC 95% 86 -96,5) para el grupo de 3 ug, 117/119: 98,3% (IC 95% 94,1 -99,8) para el de 6ug, 2/60: 3,3% (IC 95% 0,4– 11,5) en el grupo de control (día 14) La tasa de seroconversión de anticuerpos neutralizantes fue de 114/117 un 97.4% (IC 95% 92.7 -99.5) para el grupo de 3 ug, 118/118 100% (IC 95% 96.9 -100) para el de 6ug, 0/59 0.0% (IC 95% 1.9 – 16.5) en el grupo de control (día 28) Seguridad Fase II <ul style="list-style-type: none"> Incidencia de reacciones adversas en 0-14 días: 40/120 en el grupo de 3ug, 42/120 en 6 ug y 13/60 en placebo; para 0-28 días: 23/120 en el grupo de 3ug, 23/120 en 6 ug y 11/60 en placebo Para el esquema de 0 y 28 días, el porcentaje de eventos adversos fue menor, con un porcentaje entre 15 a 17% para todos los grupos.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	La certeza en la evidencia fue alta para eficacia y seguridad



Fuente de financiación	Chinese National Key Research and Development Program y Beijing Science and Technology Program.
-------------------------------	---

IM: Intramuscular; VA: Vía de administración; TAD: tiempo de administración de dosis; pv: partículas virales; GMT: media geométrica de títulos de anticuerpos; Acs: anticuerpos; EA: eventos adversos

Vacuna NVX-CoV2373

Vacuna NVX-CoV2373 / Novavax	
Fase de desarrollo: Fase I/II	
Autor	Keech, C. y cols (57)
Población	Adultos sanos 18-59 años sin historia previa SARS-Cov-2 (hombres y mujeres no gestantes) Índice de Masa Corporal: 17 a 35 kg/m ² (25,1; DS 3.7)
Características de la vacuna	Plataforma: subunidad proteica VA: IM Dosis: 2 TAD: 0-21 días Concentración: 5 ug y 25 ug Grupos: A-Placebo B- 25 µg C-5 µg+Matrix-M1 D-25 µg+Matrix-M1 E-25 µg+Matrix-M1
Comparador	Placebo
Tiempo de seguimiento	Día 35
Resultados	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> Día 0: Las unidades ELISA de media geométrica de IgG anti-pico de ELISA (GMEU) variaron de 105 a 116 Día 21: respuestas para todos los regímenes con adyuvante (1984, 2626 y 3317 GMEU para los grupos C, D y E, respectivamente), y los aumentos de la media geométrica (GMFR) excedieron los inducidos sin adyuvante en un factor de al menos 10. Día 28: Dentro de los 7 días posteriores a la segunda vacunación, las GMEU de los grupos C y D habían aumentado aún más en un factor de 8 (a 15,319 y 20,429, respectivamente) sobre las respuestas observadas con la primera vacunación Día 35: las respuestas se habían duplicado nuevamente (a 63,160 y 47,521, de los grupos C y D respectivamente), logrando GMFR que eran aproximadamente 100 veces mayores que las observadas con rSARS-CoV-2. <p>Una sola vacuna con adyuvante alcanzó niveles de GMEU similares a los de pacientes asintomáticos (expuestos) con Covid-19 (1661)</p> <p>Una segunda vacunación con adyuvante logró niveles de GMEU que excedieron los del suero convaleciente de pacientes ambulatorios sintomáticos con Covid-19 (7420) por un factor de al menos 6 y se elevó a niveles similares a los del suero de convalecientes de pacientes hospitalizados con Covid-19 (53,391).</p> <p>Las respuestas en los regímenes de vacunas con adyuvante de dos dosis de 5 µg y 25 µg fueron similares.</p> <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> Después de la primera vacunación. Ausente o leve reactogenicidad local y sistémica (local: 96%, 89%, 84% y 88% de los participantes de los grupos A, B, C, D y E, respectivamente; sistémico: 91%, 92%, 96%, 68% y 89%) Dos participantes (grupo D y E), tuvieron eventos adversos graves: dolor de cabeza, fatiga y malestar. Después de la segunda vacunación. Ausente o leve reactogenicidad local y sistémica (local: 65%, 67% y 100% de los participantes; sistémica: 86%, 84%, 73%, 58% y 96%, ambos, de los grupos A, B, C, D y E, respectivamente) En el grupo D: 1 participante tuvo un evento local severo (sensibilidad)



	<ul style="list-style-type: none"> 8 participantes (uno o dos participantes en cada grupo), tuvieron eventos sistémicos severos, de los más comunes fueron: dolor articular y fatiga. Solo un participante, en el grupo D, tuvo fiebre por día 1. No se reportaron eventos adversos prolongado más allá de los 7 días posteriores a la segunda vacunación
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	La certeza en la evidencia es moderada para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo serio, debido a que no existe claridad sobre el ocultamiento en la asignación
Fuente de financiación	Novavax

IM: Intramuscular; VA: Vía de administración; TAD: tiempo de administración de dosis; pv: partículas virales; GMT: media geométrica de títulos de anticuerpos; Acs: anticuerpos; EA: eventos adversos

Vacunas con estudios publicados en Fase I/II/III

Vacuna BNT162 mRNA Pfizer/BioNTech

Vacuna mRNA BNT162 Pfizer/BioNTech	
Fase de desarrollo: Fase I	
Autor	Walsh y cols (58)
Población	195 adultos sanos de 18 a 85 años sin COVID-19 previo. No se incluyeron mujeres embarazadas
Características de la vacuna	Plataforma: ARN (BNT162b1 y BNT162b2). VA: IM Dosis: 2 dosis TAD: Días 0 y 21 Concentración: 10 µg, 20 µg, 30 µg, 100 µg.
Comparador	Placebo
Tiempo de seguimiento	Todos los participantes se observaron durante 4 horas después de la inyección para identificar eventos adversos inmediatos. Todos los demás participantes fueron observados durante 30 minutos, luego has 30 días después de recibir la segunda dosis para los desenlaces de seguridad. Para la inmunogenicidad, a los 7 días y 21 días después de la primera dosis, y a los 7 días (es decir, el día 28) y a los 14 días (es decir, el día 35) después de la segunda dosis.
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> La respuesta inmunológica entre las dos vacunas fue similar en los grupos y similares o superiores a los títulos en muestras de suero convaleciente. Ambas vacunas generaron una respuesta más baja en participantes de 65 a 85 años comparado con los participantes más jóvenes. Los títulos de anticuerpos neutralizantes más altos se obtuvieron en muestras entre los días 28 y 35 días Seguridad <ul style="list-style-type: none"> En los participantes de 18 a 55 años, se presentaron reacciones leves a moderadas, principalmente dolor en el lugar de la inyección, similar a lo reportado por los participantes de 65 a 85 años, presentándose en el 92% después de la primera dosis y 75% después de la segunda dosis. Las reacciones adversas sistémicas se presentaron en mayor proporción en los participantes de 18 a 55 años con BNT162b1, 75% presentaron fiebre mayor a 38°C. Tanto las reacciones sistémicas como locales dependieron de la dosis administrada observando más eventos después de 30µg. BNT162b2 se asoció con una menor incidencia y gravedad de reacciones sistémicas que BNT162b1, particularmente en adultos mayores.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	En este estudio para los desenlaces de eficacia y seguridad evaluados se obtuvo bajo riesgo de sesgo
Fase de desarrollo: Fase I/II (Vacuna BNT162b1)	
Autor	Mulligan y cols (59)
Población	45 adultos sanos de 18 a 55 años en Estados Unidos, no hispanos / no latinos.
Características de la vacuna	Plataforma: ARN (BNT162b2). VA: IM Dosis: 2 dosis (de 10 µg y 30 µg) o 1 dosis (de 100 µg) TAD: Días 0 y 21 para dos dosis y para 100 µg fue única dosis



	Concentración: 10 µg, 30 µg, 100 µg.
Comparador	Placebo
Tiempo de seguimiento	35 días
Resultados	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> Se alcanzaron GMT neutralizantes en suero sustancialmente mayores 7 días después de la segunda dosis de 10 µg y 30 µg, alcanzando 168-267. Los GMT neutralizantes aumentaron aún más 14 días después de la segunda dosis a 180 (nivel de dosis de 10 µg) y 437 (nivel de dosis de 30 µg), en comparación con 94 para el panel de sueros convalecientes humanos. <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> En los 7 días posteriores a la vacunación con las dosis 1 y 2, el dolor en el lugar de la inyección fue la reacción local de mayor frecuencia. Todas las reacciones locales fueron de intensidad leve o moderada, excepto un informe de dolor intenso después de la primera dosis de 100 µg de BNT162b1. Los eventos sistémicos más comunes informados en los 7 días posteriores a cada vacunación fueron fatiga leve a moderada y dolor de cabeza. Los informes de fatiga y dolor de cabeza fueron más comunes en los grupos de BNT162b1 que en el grupo de placebo. Además, las personas que recibieron BNT162b1 informaron escalofríos, dolor muscular y dolor en las articulaciones, pero no las personas que recibieron el placebo. Los eventos sistémicos aumentaron con el nivel de dosis y se informaron en un mayor número de participantes después de la segunda dosis (grupos de 10 µg y 30 µg). La mayoría de las reacciones locales y los eventos sistémicos alcanzaron su punto máximo el día 2 después de la vacunación y se resolvieron el día 7. No hubo ningún grado 4.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	Se encontró riesgo de sesgo poco claro para los desenlaces de eficacia, debido a la no claridad en el ocultamiento de la asignación, alto riesgo de sesgo en los desenlaces de seguridad por las mismas consideraciones que para eficacia, además de tener reporte de datos incompletos.
Fase de desarrollo: Fase I/II (Vacuna BNT162b1) Preliminar	
Autor	Sahin y cols (60)
Población	60 hombres y mujeres sanos entre 18 a 55 años residentes en Alemania. No mujeres embarazadas
Características de la vacuna	<p>Plataforma: ARN (BNT162b1).</p> <p>VA: IM</p> <p>Dosis: 2 dosis para todas las concentraciones, excepto para 60 ug que fue una sola.</p> <p>TAD: Días 0 y 21</p> <p>Concentración: 1ug, 10ug, 30ug, 50ug y 60ug</p>
Comparador	Placebo
Tiempo de seguimiento	43 días
Resultados	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> Concentración de anticuerpos IgG de unión a RBD y anticuerpos neutralizantes con GMT Se observa que los títulos tanto para anticuerpos IgG específicos como los neutralizantes fueron más altos el día 29 que el día 43 y de acuerdo a la dosis aumentaron los títulos hasta 50µg. Se observó que la vacuna BNT162b1 induce respuesta de células T CD4 y CD8 funcionales y proinflamatorias en casi todos los participantes con polarización Th1 de la respuesta auxiliar <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> Se evaluaron los eventos adversos sistémicos de forma general encontrando fiebre, escalofrío, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor en articulaciones, dolor en el lugar de la inyección y dentro de los eventos adversos locales se reportó dolor en el lugar de la inyección y sensibilidad. Al igual que en el ensayo de EE. UU., La mayoría de los eventos sistémicos informados en los grupos de 10 µg y 30 µg se debieron a la reactogenicidad, con un inicio típico dentro de las primeras 24 horas de la inmunización
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	Para los desenlaces de eficacia y seguridad evaluados se tuvo un alto riesgo de sesgo, debido al no ocultamiento de la asignación, aleatorización y poca claridad en el cegamiento en participantes y evaluadores este último impacta principalmente en la evaluación de EA.
Fase de desarrollo: Fase I/II (Vacuna BNT162b2)	
Autor	Sahin y cols (61)
Población	48 adultos sanos de 19 a 55 años de edad de Alemania
Características de la vacuna	<p>Plataforma: ARN (BNT162b2).</p> <p>VA: IM</p> <p>Dosis: 2 dosis</p> <p>TAD: Días 0 y 21</p>



	Concentración: 1ug, 10ug, 20ug y 30ug
Comparador	N/A
Tiempo de seguimiento	85 días
Resultados	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> Las respuestas de neutralización y de IgG de unión a antígeno provocadas por BNT162b2 en este estudio reflejaron en gran medida las observadas en el estudio reportado en Estados Unidos y por primera vez se tiene un seguimiento largo a 85 días La respuesta de células T se observó en el 94.1% de los participantes después de la segunda dosis de la vacuna. La respuesta de células T CD8 se observó en el 91.1% de los participantes. <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> El evento adversos local reportado principalmente fue el dolor en el lugar de la inyección leve a moderado (grado 1 y 2). Como eventos sistémicos se reportaron fatiga, dolor de cabeza y 2 participantes presentaron fiebre. El escalofrío fue el evento más común después de la segunda dosis. No se presentaron cambios significativos en los valores de laboratorio.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	En este estudio, en los desenlaces de eficacia y seguridad evaluados se tuvo un bajo riesgo de sesgo.
Fase de desarrollo: Fase I/II/III (Vacuna BNT162b2- Preliminar)	
Autor	Polack y cols (62)
Población	43448 adultos sanos de 16 años en adelante, se excluyeron participantes con antecedentes médicos de Covid-19, tratamiento con terapia inmunosupresora o diagnóstico de una enfermedad inmunosupresora.
Características de la vacuna	<p>Plataforma: ARN (BNT162b2).</p> <p>VA: IM</p> <p>Dosis: 2 dosis</p> <p>TAD: Días 0 y 21</p> <p>Concentración: 30ug</p>
Comparador	Placebo
Tiempo de seguimiento	Hasta 14 semanas después de la segunda dosis (mediana de seguimiento 2 meses) fueron seguidos los pacientes para la evaluación de eventos adversos.
Resultados	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> En 36,523 participantes que no tenían infección existente o previa, hubo 8 casos de COVID19 7 días después de la segunda dosis en el grupo de la vacuna y 162 entre el grupo placebo (eficacia del 95% IC95% (90.3-97.6)). Entre los participantes con y sin evidencia de infección de base, se observaron 9 casos de COVID19 7 días después de la segunda dosis de la vacuna y 169 en el grupo placebo, correspondiente a una eficacia del 94,6%IC95% (89.9-97.3). <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos locales: dolor en el lugar de la inyección: En los participantes de 16 a 55 años se presentó en el 78% después de la segunda dosis. Para los mayores de 55 años se presentó en el 66% después de la segunda dosis. Eventos adversos sistémicos: En los participantes 16 a 55 años presentaron fatiga en el 59% vs 23% en el grupo placebo, dolor de cabeza en el 51% vs 24% en el grupo placebo. En los mayores de 55 años 51% presento fatiga vs 17% en el grupo placebo y dolor de cabeza en el 39% vs el grupo placebo.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	La certeza en la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad fue baja debido a riesgo de sesgo alto, por reporte incompleto de datos y reporte selectivo de información.
Fuente de financiación	BioNTech SE

IM: Intramuscular; VA: Vía de administración; TAD: tiempo de administración de dosis; pv: partículas virales; GMT: media geométrica de títulos de anticuerpos; Acs: anticuerpos; EA: eventos adversos

Vacuna ChAdOx1

ChAdOx1 nCoV-19/Universidad de Oxford	
Fase de desarrollo: Fase I/II	
Autor	Folegatti y cols. (63)
Población	Se reclutaron adultos sanos entre 18 y 55 años en quienes se descartó la infección por SARS-CoV2 por laboratorio



Características de la vacuna	Plataforma: vector viral no replicante VA: IM Concentración 5x10 ¹⁰ partículas virales Dosis 1* TAD única dosis* *Excepto grupo 3 de 10 participantes no aleatorizados que recibieron refuerzo 28 días después.
Comparador	Placebo (Vacuna conjugada meningocócica de los grupos A, C, W e Y (MenACWY))
Tiempo de seguimiento	Hasta 56 días
Resultados	Eficacia <ul style="list-style-type: none"> Anticuerpos contra la proteína spike del SARS CoV-2 (medidos por ELISA). Los anticuerpos alcanzaron su pico (157 unidades ELISA, EU) hacia el día 28 post vacunación y permanecieron elevados hasta el día 56 en los participantes que recibieron una sola dosis (119 unidades ELISA, EU) y aumentó a una mediana de 639 EU (360-792) el día 56 en los diez participantes que recibieron una dosis de refuerzo Se observaron aumentos similares en los niveles de anticuerpos en suero tanto para la proteína de pico como para el dominio de unión al receptor el día 28 y después de una dosis de refuerzo cuando se midieron por MIA Seguridad <ul style="list-style-type: none"> Las reacciones adversas sistémicas frecuentemente reportadas fueron fatiga y cefalea, que para el caso del grupo de ChAdOx1 nCoV-19 alcanzó el 71% (n=40) de los participantes que recibieron acetaminofén (n=340) y el 70% (n=340) en quienes no lo recibieron, comparados con el grupo que recibió MenACWY (46% versus 48%, respectivamente). La cefalea se reportó en el grupo de ChAdOx1 nCoV-19 en el 68% y 61% (sin y con paracetamol) mientras que en el grupo control las frecuencias fueron 41% y 37% Otras reacciones adversas sistémicas fueron frecuentes en el grupo de ChAdOx1 nCoV-19: dolor muscular, malestar, escalofríos y sensación de fiebre. -No se presentaron eventos adversos serios en el grupo de ChAdOx1 nCoV-19, pero hubo un caso para el grupo MenACWY (diagnóstico de anemia hemolítica)
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	Riesgo de sesgo bajo para eficacia y seguridad
Fase de desarrollo: Fase II/III	
Autor	Voysey, 2020 (64)
Población	COV001 Reino Unido fase I/II: 1077 voluntarios sanos de 18-55 años COV002 Reino Unido fase II/III: 10673 individuos sanos con alto riesgo profesional de exposición como personal de salud y cuidadores en centros de salud, de 18 años o más. COV003 Brasil fase III: 10002 individuos mayores de 18 años o más con alto riesgo profesional de exposición como personal de salud y cuidadores en centros de salud, así como individuos con enfermedades pre-existentes pero estables. COV005 Sudáfrica (fase I/II): 2096 adultos sanos de 18 - 65 años de edad.
Características de la vacuna	Plataforma: vector viral no replicante VA: Concentración y dosis y TAD COV001 <u>ChAdOx1 nCoV-19</u> dosis de 5x10 ¹⁰ partículas virales (dosis estándar) COV002 <u>ChAdOx1 nCoV-19; 2 dosis:</u> Grupo 1: dosis baja/dosis estándar (LD/SD) Grupo 2: dosis estándar/ dosis estándar (SD/SD) -ChAdOx1 nCoV-19 dosis baja de 2.2x10 ¹⁰ partículas virales -ChAdOx1 nCoV-19 dosis de 5x10 ¹⁰ partículas virales (dosis estándar) COV003 <u>ChAdOx1 nCoV-19; 2 dosis (SD/SD):</u> -Dosis de 3.5 x10 ¹⁰ partículas virales -Dosis de 6.5 x 10 ¹⁰ partículas virales administración con hasta 12 semanas de diferencia COV005 <u>ChAdOx1 nCoV-19 2 dosis</u> <ul style="list-style-type: none"> Dosis de 3.5 x10¹⁰ partículas virales



	<ul style="list-style-type: none"> Dosis de 6.5×10^{10} partículas virales administradas con 4 semanas de diferencia <p>*Un pequeño subgrupo de 44 participantes recibió una vacuna de dosis media (21 en la primera dosis y 23 en la segunda dosis).</p>
Comparador	Placebo (Vacuna conjugada meningocócica de los grupos A, C, W e Y (MenACWY) o solución salina)
Tiempo de seguimiento	Para los desenlaces de seguridad la mediana de seguimiento fue de 3 a 4 meses. Para los desenlaces de eficacia fue de una mediana de seguimiento de 2 meses después de la segunda dosis.
Resultados	<p>Eficacia (Eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 contra COVID-19 confirmado por NAAT (prueba de amplificación de ácido nucleico))</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eficacia general (dos grupos): 70,4% (IC 95,8% 54-8-80,6) - Eficacia SD/SD: 62,1% (IC del 95% 41,0-75,7). - Eficacia: LD/SD: 90,0%. (67,4-97,0; por interacción $p=0.010$) <p>* La eficacia fue analizada a partir de COV002 y COV003, y la seguridad de la vacuna fue evaluada por los 4 ensayos.</p> <p>*11636 participantes en COV002 y COV003 fueron incluidos en el análisis (5807 recibieron ChAdOx1 nCoV-19; 5829 recibieron el control)</p> <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> - A partir de los 21 días posteriores a la primera dosis, hubo diez casos hospitalizados por COVID-19, todos en el grupo control; dos fueron clasificados como COVID-19 grave, incluyendo una muerte. -Se presentaron 175 eventos adversos graves en 168 participantes, 84 eventos en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 91 en el grupo control. Tres de estos eventos se clasificaron como posiblemente relacionados con una vacuna: uno en el grupo ChAdOx1 nCoV-19, uno en el grupo de control (MenACWY), y uno en un participante que permanece bajo ocultamiento de la asignación.
Certeza en la evidencia o riesgo de sesgo	La certeza en la evidencia fue baja para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo serio dado que el análisis se hizo por intención de tratar, pero los resultados no se muestran.
Fuente de financiación	Investigación e innovación del Reino Unido, Coalición para las innovaciones en la preparación ante epidemias, Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR), Centro de Investigación Biomédica de Oxford de NIHR, Red de Investigación Clínica de NIHR de Thames Valley y South Midland, y Centro Alemán de Investigación de Infecciones (DZIF), sitio asociado Gießen -Marburg-Langen.

IM: Intramuscular; VA: Vía de administración; TAD: tiempo de administración de dosis; pv: partículas virales; GMT: media geométrica de títulos de anticuerpos; Acs: anticuerpos; EA: eventos adversos

6. Discusión

Los ensayos clínicos, son fundamentales para el avance e implementación de nuevas intervenciones de tratamiento o medidas preventivas que contribuyan a disminuir el riesgo de infección (65). Una vacuna eficaz conlleva a una serie de desafíos ya que el tiempo promedio de desarrollo es de 10 años con una tasa de éxito de un 6% (66). Debido a la pandemia y al desarrollo de múltiples vacunas para minimizar la progresión de la enfermedad por SARS-CoV-2, ha incrementado el número de estudios alrededor del mundo, intentando realizar en tiempos muy cortos los ensayos clínicos necesarios para la aprobación de dichas vacunas. Tanto la OMS como la OPS han guiado este proceso de manera responsable, a pesar de la urgencia por obtener una vacuna pronto, y así dar solución a la pandemia, garantizando que la vacuna aprobada sea la más segura y eficaz para la población (42).



En la actualidad, aunque hay más de 100 vacunas candidatas, la información disponible es escasa dado al momento del desarrollo en que se encuentran, donde la mayoría no tienen resultados publicados. La proteína spike se ha considerado un objetivo clave para la creación de una vacuna con la cual inducir la producción de anticuerpos neutralizantes y respuesta inmunitaria de células T (67). Es así, que tan solo 11 vacunas fueron identificadas con estudios disponibles de evaluación clínica en fases I, II y III. Entre las que se analizaron se encuentran las propuestas por BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer, Novavax, China National Biotec Group Co. Ltda., MODERNA TX, Universidad de Oxford /AstraZeneca, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, SINOVAC, Janssen, Beijing Biological Products, CanSino Biological Inc, Institute of Biological Products Co Ltd y Henan Provincial Center para Center for Disease Control and Prevention (CDC).

La mayoría de resultados hasta el momento se encuentran con tiempos de seguimiento cortos lo que conlleva grandes limitaciones en la evaluación de los desenlaces de inmunogenicidad- eficacia y seguridad, dado que los reportes de estos se enfocan en eventos adversos durante la aplicación de la vacuna y en un lapso de algunos meses.

Todos los estudios que se están llevando a cabo se han desarrollado principalmente en adultos sanos, sin COVID-19 previo (excepto Pfizer que en uno de sus análisis preliminar fase III incluyó población con o sin infección previa), los niños menores de 18 años, (a pesar de ser una fuente de transmisión y una población que también es susceptible a la infección por SARS CoV2 con síntomas graves y que pueden presentar alguna condición de comorbilidad) no han sido contemplados en estos estudios (68).

De las vacunas que se encuentran con estudios publicados con resultados únicamente Fase I están la vacuna mRNA-1273 de Moderna basada en la plataforma de ARN (47,48). Con una moderada certeza en la evidencia, se encontró que a través 45 adultos sanos de 18 a 55 años con 2 dosis de aplicación en los días 1 y 29 (en un seguimiento de 57 días) hubo una respuesta de anticuerpos neutralizantes superiores a los comparados con sueros convalecientes y respuesta con dosis de 100ug, con presentación de eventos adversos leves o moderados asociados principalmente con la administración de la segunda dosis de la vacuna y sin presencia de eventos adversos serios. Cabe aclarar que, si bien esta vacuna en esta revisión cuenta con estudios publicados solo fase I, ya cuenta con aprobación de la FDA para uso en la población estadounidense. Sin embargo, a la fecha (18/12/2020), no se encontró ningún estudio fase III publicado, excepto por un informe de la FDA, el cual no se contempló por no cumplir con los criterios de elegibilidad planteados, pero que se consideran muy relevantes que en cuanto se publiquen, estos sean analizados y se actualice esta revisión.

En cuanto a las vacunas con estudios publicados en fases I/II tenemos la vacuna Ad26.COV2. S de Janssen, vacuna basada en la plataforma de vector viral (49). Con una certeza en la evidencia baja para los desenlaces de eficacia, debido al reporte incompleto



de resultados, la eficacia se evaluó en adultos sanos entre 18 a 60 años, sin antecedentes de COVID-19, a través de la inmunogenicidad generada vs placebo, encontrando que hay una posible respuesta de anticuerpos neutralizantes al día 29 de evaluación, en cuanto a la seguridad, con una certeza en la evidencia alta, se encontraron en su mayoría eventos adversos leves o moderados, en algunos casos se reportaron eventos adversos grado 3, relacionados con dolor/sensibilidad, hinchazón/eritema. De esta vacuna cabe destacar que la seguridad de los adenovirus ha sido bien establecida a dosis bajas y es susceptible de ser transferida a nuevas vacunas; sin embargo, esta plataforma no se ha usado nunca en grandes poblaciones de adultos mayores con fragilidad. El ensayo clínico fase II de Janssen solamente incluyó 15 participantes de 65 o más años, con bajas tasas de eventos adversos (36%) comparadas con las de las personas más jóvenes (64%) (69).

De la vacuna Sputnik-V Gam-COVID-Vac basada en la plataforma de vector viral, en forma congelada y liofilizada, con una certeza en la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad baja, debido al alto riesgo de sesgo asociado a la no generación de aleatorización para realizar la asignación y al no cegamiento de los participantes, evaluadores y personal, se encontró que en adultos sanos mayores de 18 años, sin antecedentes de COVID-19, en un seguimiento de hasta 42 días hubo un incremento de GMT de IgG específicas de SARS-CoV-2 de 14703 con Gam-COVID-Vac y 11143 Gam-COVID-Vac-Lyo. Se presentaron eventos adversos sistémicos principalmente en el grupo de la vacuna Gam Covid-Vac: fiebre grado I 19/20 (95%), dolor de cabeza leve 9/20 (45%); en el grupo Gam-COVID-Vac-Lyo, hipertermia 6/20 (30%), dolor de cabeza 5/20 (25%). Otros eventos como diarrea, rinorrea, pérdida del apetito, dolor de la orofaringe, irritación de la garganta y malestar general, se evidenciaron solamente en el grupo Gam Covid-Vac (50). Es importante mencionar, que esta vacuna ya está siendo usada dentro de la población rusa y según medios como prensa reportan su exportación a otros países, ya que cuenta con una eficacia del 92%. No obstante, esta eficacia no pudo ser corroborada por esta revisión, ya que el ensayo fase III publicado no se encontró en la búsqueda.

Cuatro vacunas fueron basada en la plataforma de virus inactivado como la vacuna BBIBP-CorV / Beijing Biological Products, se encontró que en la fase I, hubo mejor seroconversión en el grupos de 18 a 59 años al día 28 (100%) respecto a los de >60 años (91%), para la fase II en adultos saludables entre 18-59 años, hubo una tasa de seroconversión (anticuerpos neutralizantes) medidos por GMT mayores respecto al placebo al día 28 después de la vacuna, con mejor rendimiento para las dosis de 4 µg, se notificó al menos una reacción adversa en los primeros 7 días después de cualquiera de las vacunas en 76 (23%) de los 336 receptores de la vacuna. La reacción adversa en el lugar de la inyección más común, en el grupo que recibió la vacuna, fue el dolor (53/336 (16%)), y fue mayor que en el grupo de placebo (4/112 (4%)) $p = 0,008$. La reacción adversa sistemática más común en el grupo que recibió la vacuna fue fiebre (7/336 (2%)). Un receptor de placebo en el grupo de 4 µg días 0 y 21 informó fiebre de grado 3. Todas las demás reacciones adversas



fueron de gravedad leve o moderada. A mayor edad hubo menos eventos adversos, al aumentar la dosis no se generó mayor inmunogenicidad sino más eventos adversos. La certeza en la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad fueron altas.

Dos vacunas candidatas también con plataforma de virus inactivados con estudios publicados fase I/II, corresponden a la SARS-COV-2 inactivada de Chinese Academy of Medical Sciences y Institute of Biology (IMB) usada en hombres y mujeres sanos entre 18 a 59 años (54) y la Vacuna COVID-19 inactivada / Institute of Biological Products Co Ltd y Henan Provincial Center para Center for Disease Control and Prevention (CDC) usada en Adultos sanos entre los 18 y 59 años sin historia previa SARS-Cov-2 (55), esta última fue bien tolerada en todos los grupos de dosis bajo diferentes procedimientos de inyección sin eventos adversos graves relacionados con la vacuna. Por lo tanto, la vacuna inactivada en el estudio actual sugiere un perfil de seguridad relativamente mejor en comparación con las vacunas que utilizan otras plataformas. Sin embargo, estas comparaciones deben interpretarse con cautela dado el pequeño tamaño de la muestra en los estudios y que se produjeron pocos eventos adversos graves. Los títulos de anticuerpos comenzaron a aumentar después de la segunda inyección y lo hicieron aún más después de la tercera, lo que sugiere la necesidad de una inyección de refuerzo. Sin embargo, el intervalo óptimo entre la primera inyección y el momento de refuerzo, sigue sin estar claro, y se necesita el análisis completo de los datos del ensayo con un seguimiento extendido y otros grupos de intervención. Dentro de las limitaciones se plantea que el análisis interino no se planeó en el protocolo y concluyen que se requiere la información de un fase III. La certeza en la evidencia fue moderada para la vacuna SARS-COV-2 inactivada, en los desenlaces de eficacia y seguridad por riesgo de sesgo serio, debido a la falta de información en la aleatorización y en el ocultamiento de la asignación, mientras que en la del CDC la certeza en la evidencia fue baja para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo muy serio debido al reporte selectivo de resultados en algunos subgrupos y datos incompletos.

En cuanto a la última vacuna basada en virus inactivados, se encuentra CoronaVac de Sinovac (56). El cambio en la fabricación de lotes de vacunas para el ensayo de fase II probada en adultos sanos entre 18 a 59 años, resultó en un nivel más alto de antígeno de pico contenido en la vacuna que el que se utilizó en el ensayo de fase I. Aunque se planificó el cambio en el proceso de fabricación, no se anticipó la diferencia en la antigenicidad de las vacunas y podría potencialmente traer riesgos adicionales para los receptores de la vacuna. Afortunadamente, los perfiles de seguridad de las vacunas en los ensayos de fase I y II fueron similares, aunque las vacunas para el ensayo de fase II tenían una inmunogenicidad sustancialmente más fuerte que las vacunas para el ensayo de fase I. Las limitaciones de este ensayo incluyen el tamaño pequeño del ensayo, la diversidad étnica limitada (particularmente el bajo número de participantes negros y latinos), la edad más joven de los participantes, el corto período de seguimiento y el buen estado de salud de los participantes. Reconocen también que fue una limitante no incluir personas mayores o con



comorbilidades. Se concluye que CoronaVac fue bien tolerada e indujo respuestas humorales contra el virus, lo que soportó la aprobación de uso en emergencia en China y los estudios fase III. La certeza en la evidencia para los desenlaces evaluados fue alta.

Las vacunas tradicionales han involucrado con frecuencia organismos inactivados o virus atenuados. La principal ventaja de este tipo de vacunas es la similitud que genera con la infección naturalmente adquirida, lo cual desencadena, con alta probabilidad, una respuesta inmune más intensa y de más larga duración. No se sabe cuánto dura la inmunidad después de la infección por SARS-CoV-2, aunque los pocos casos de reinfección confirmada desde el inicio de la pandemia sugieren un alto nivel de inmunidad que se calcula es conferida por lo menos un año, e incluso puede durar mucho más tiempo. Este tipo de vacunas, sin embargo, son riesgosas en poblaciones inmunosuprimidas o con alteraciones del sistema inmune, incluyendo potencialmente a los adultos mayores con fragilidad (70).

Finalmente, de las vacunas con estudios publicados Fase I/II está la vacuna NVX-CoV2373 (57), que usó un enfoque tradicional mediante el uso de extractos de proteína purificados a partir del organismo agresor, en adultos sanos de 18-59 años sin historia previa SARS-CoV-2 (mujeres no gestantes), encontrando que después de una segunda vacunación con adyuvante, se logró niveles de GMEU que excedieron los del suero convaleciente de pacientes ambulatorios sintomáticos con Covid-19 (7420) por un factor de al menos 6 y se elevó a niveles similares a los del suero de convalecientes de pacientes hospitalizados con Covid-19 (53,391). En cuanto a la seguridad 8 participantes (uno o dos participantes en cada grupo), tuvieron eventos sistémicos severos, de los más comunes fueron: dolor articular y fatiga. Solo un participante, en el grupo D, tuvo fiebre por un día. No se reportaron eventos adversos prolongado más allá de los 7 días posteriores a la segunda vacunación. Las limitaciones de este ensayo incluyen el tamaño pequeño del ensayo, la diversidad étnica limitada (particularmente el bajo número de participantes negros y latinos), la edad más joven de los participantes, el período corto de seguimiento y la buena calidad de los participantes. La certeza en la evidencia fue moderada para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo serio, debido a que no existía claridad sobre el ocultamiento en la asignación.

Dos de las nuevas vacunas con plataforma ARNm con resultados Fase III preliminares son fabricadas por Pfizer la mRNA BNT162 (61) y la ChAdOx1 de Oxford/AstraZeneca (64), las cuales refieren poseer valores de eficacia por encima del 90%, para el caso de Pfizer con una muestra de 43,448 participantes donde se incluyeron personas sanas o con condiciones médicas crónicas estables y con patologías como VIH, Hepatitis B y Hepatitis C, se reporta una eficacia del 95% IC95% (90.3-97.6)) entre persona sin infección previa y del 94,6% IC95% (89.9–97.3) entre los participantes con y sin evidencia de infección de base, en cuanto a seguridad se presentaron eventos adversos locales y sistémicos, esto último en los participantes 16 a 55 años, donde presentaron fatiga en el 59% vs 23% en el grupo placebo, dolor de cabeza en el 51% vs 24% en el grupo placebo. En los mayores de



55 años 51% presento fatiga vs 17% en el grupo placebo y dolor de cabeza en el 39% vs el grupo placebo. La certeza en la evidencia para los desenlaces de eficacia y seguridad fue baja debido a riesgo de sesgo alto, por reporte incompleto de datos y reporte selectivo de información.

En cuanto a la vacuna de Oxford/AstraZeneca. El análisis interino de ChAdOx1 n CoV-19 se reportaron desenlaces de eficacia y seguridad. Es importante tener en cuenta para este estudio, los resultados reportados corresponden a cuatro ensayos clínicos llevados a cabo en tres países, y que corresponden a distintas fases. Los ensayos en fases más avanzadas II/III y III, los cuales fueron la fuente de información para los desenlaces de eficacia, para seguridad se incluyeron los cuatro mencionados.

Existen algunos aspectos importantes a considerar en la realización de este estudio e interpretación de sus resultados; por una parte, se utilizaron diferentes dosis de vacunas, entre los ensayos clínicos, para los grupos definidos como dosis estándar, dichas modificaciones fueron discutidas, aprobadas y realizadas en los protocolos. Los resultados por ensayo indican que la eficacia de la vacuna fue menor para el estudio realizado en Brasil (64,2%; IC95% 30,7 a 81,5) mientras que para Reino Unido (fase II/III: 73,5%; IC95% 55,5 a 80,6%) fue más cercana a la estimación total del estudio (70,4%; IC 95,8% 54,8–80,6).

En cuanto a los grupos descritos en relación a las concentraciones de dosis, se indica que se reportó una mayor eficacia de la vacuna en el grupo LD/SD comparado con la totalidad de pacientes que recibieron SD/SD (90% vs. 62,1%), los autores refieren que estos resultados, relacionados con la eficacia de una dosis baja como primera dosis, son diferentes con otros hallazgos del estudio, cuyos intervalos de confianza son muy amplios, por lo que se necesitan más datos para confirmar estos hallazgos. Se refiere también que este mismo comportamiento se ha visto con otras vacunas donde una dosis inicial baja puede conducir a respuestas más altas a una vacuna de refuerzo; se considera que es necesario más investigación para determinar el mecanismo que explica esta respuesta, aunque algunos aspectos que podrían explicarla son niveles más altos de anticuerpo neutralizante, niveles más bajos de inmunidad contra el vector viral, con menor contenido de antígeno derivado del vector en la primera dosis o funcionalidad diferencial del anticuerpo o inmunidad celular (1). Para los participantes que recibieron dos dosis estándar, la eficacia demostrada de la vacuna fue consistente entre Reino Unido con una eficacia del 60.3% y la eficacia demostrada en Brasil de 64.2%, Por otra parte, los tiempos de aplicación de las segundas dosis variaron entre los estudios, por ejemplo, en los estudios incluidos en el análisis de eficacia, el 53,2% recibieron las dosis de refuerzo al menos a las 12 semanas de la primera (COV002), mientras que en el otro estudio (COV003), el 61% de los participantes la recibieron dentro de las 6 primeras semanas siguientes a la primera. La certeza en la evidencia fue baja para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo serio dado que el análisis se hizo por intención de tratar, pero los resultados no se muestran.



Las ventajas teóricas de esta tecnología sobre otros tipos convencionales de vacuna incluyen las mejoras en su seguridad (pues no se involucran agentes infecciosos en su producción), bajo potencial de mutaciones, menor riesgo de degradación por antígenos in vivo y el potencial de rápida producción en masa a bajo costo, de forma tal que las reacciones *in vitro* rápidamente pueden generar un alto rendimiento del agente terapéutico. No obstante, poco se sabe acerca de la eficacia y seguridad de las vacunas de ARNm en adultos mayores, especialmente los de edad más avanzada o con fragilidad de base (70).

7. Conclusiones

Existen 133 ensayos clínicos en desarrollo para vacunas SARS CoV2, 116 aún sin resultados y 18 con resultados de fases muy preliminares de 11 vacunas.

Los estudios evaluados se encuentran aún en fases clínica preliminares I/II (9 vacunas), donde se ha evaluado inmunogenicidad y seguridad con resultados satisfactorios comparados con las líneas de base de los participantes, plasmas convalecientes o placebo. Sin embargo, los seguimientos fueron cortos siendo entre 28 a 57 días, las evaluaciones de inmunogenicidad fueron variables entre los estudios lo que dificulta realizar comparaciones directas entre ellas. En general los autores declaran un incremento en nivel de anticuerpos después de la vacunación medido 7, 14 y 28 días después, dependiendo del estudio, por lo que la certeza en los desenlaces a mediano y largo plazo es nula y es importante conocer los resultados de Fase III y IV.

En cuanto a los estudios reportados en fase III, los análisis son preliminares y de los resultados hasta el momento publicados, se encuentran con datos incompletos, y seguimientos muy cortos, y si bien la eficacia es superior al 60% con una certeza en la evidencia baja, hay incertidumbre en el seguimiento a mediano- largo plazo, sobre todo dado por el hecho de que estas vacunas por ejemplo la de Pfizer ya se está aplicando y las plataformas ARN no habían sido usadas previamente.

De las poblaciones incluidas en los estudios, dadas las fases de análisis se encuentran poblaciones sanas mayores de 18 años. No obstante, en los estudios fase III no cambia mucho este límite, excepto por Pfizer que incluye desde los 16, lo que es importante a tener en cuenta, pues las vacunas actuales no se han probado ni en niños menores de 18 años, mujeres embarazadas o adultos con comorbilidades.

La infección previa con COVID-19 no es abordada en los estudios evaluados, de hecho, es uno de los criterios de exclusión para probar las vacunas, excepto por Pfizer que los agrupa con los no infectados previamente, reportando una eficacia del 94.6%. Sin embargo, no es claro cuántos de estos fueron previamente expuestos a infección por COVID-19.



10. Referencias

1. Zu ZY, Di Jiang M, Xu PP, Chen W, Ni QQ, Lu GM, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Perspective from China [Internet]. Vol. 296, Radiology. Radiological Society of North America Inc.; 2020 [cited 2020 Dec 9]. p. E15–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32083985/>
2. Guarner J. Three Emerging Coronaviruses in Two Decades. Am J Clin Pathol. 2020 Mar;153(4):420–1.
3. OMS-Centro-de-Prensa. COVID-19: cronología de la actuación de la OMS [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/detail/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
4. OMS-Centro-de-Prensa. Cronología de la respuesta de la OMS a la COVID-19 [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/es/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
5. OMS. Weekly epidemiological update [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update---1-december-2020>
6. Johns-Hopkins-University. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. 2020. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
7. Instituto-Nacional-de-Salud. Reporte 01-12-2020 Coronavirus (COVID 19) en Colombia [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ins.gov.co/Noticias/Paginas/Coronavirus.aspx>
8. Cascella M, Cuomo A, et al. MR. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus. [Updated 2020 Oct 4] [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>
9. 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 Feb;382(8):727–33.
10. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. Vol. 25, Tropical medicine & international health : TM & IH. 2020. p. 278–80.
11. Centers-for-Disease-Control-and-Prevention. How to Protect Yourself & Others [Internet]. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html>
12. van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. Vol. 382, The New England journal of medicine. 2020. p. 1564–7.



13. Wei et al. WE. Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2—Singapore, January 23–March 16, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 69, 411. 2020.
14. He X, Lau EHY, Wu P, Deng X, Wang J, Hao X, et al. Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020 Sep;26(9):1491–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32770170>
15. Zhao S, Lin Q, Ran J, Musa SS, Yang G, Wang W, et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak. *Int J Infect Dis IJID Off Publ Int Soc Infect Dis*. 2020 Mar;92:214–7.
16. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020;579(7798):270–3. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
17. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020/03/05. 2020 Apr;181(2):271-280.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651>
18. 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* [Internet]. 2020/03/10. 2020 May;172(9):577–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150748>
19. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb;382(18):1708–20. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
20. 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* (London, England). 2020 Mar;395(10229):1054–62.
21. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Mar;382(13):1199–207.
22. Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, et al. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020 Apr;92(4):424–32.
23. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* (London, England). 2020 Feb;395(10224):565–74.
24. Sharfstein JM, Becker SJ, Mello MM. Diagnostic Testing for the Novel Coronavirus. *JAMA*. 2020 Apr;323(15):1437–8.



25. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. Vol. 58, Clinical chemistry and laboratory medicine. 2020. p. 1131–4.
26. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020 Apr;323(13):1239–42.
27. World-Health-Organization. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. 2020. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=P02CF01
28. Instituto-Nacional-de-Vigilancia-de-Medicamentos-y-Alimentos. Sistema de Tramites en Linea - Consultas Publicas. INVIMA [Internet]. 2020. Available from: http://consultaregistro.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
29. INVIMA. Invima aprueba el ensayo clínico para la fase III de la vacuna Ad26.COV2.S liderada por la farmacéutica Janssen - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://www.invima.gov.co/invima-aprueba-el-ensayo-clinico-para-la-fase-3-de-la-vacuna-ad26-cov2-s-liderada-por-la-farmaceutica-janssen>
30. Frederiksen LSF, Zhang Y, Foged C, Thakur A. The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity: Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies. Front Immunol [Internet]. 2020;11(July):1–26. Available from: [file:///C:/Users/dlpv8/Desktop/RSL rápida vacuna COVID 19 112020/REFS TEXTO COMPLETO/Refs Google Scholar/The Long Road Toward COVID-19 Herd Immunity_Vaccine Platform Technologies and Mass Immunization Strategies No incluir Rev Narrativa.pdf](file:///C:/Users/dlpv8/Desktop/RSL_rápida_vacuna_COVID_19_112020/REFS_TEXTO_COMPLETO/Refs_Google_Scholar/The_Long_Road_Toward_COVID-19_Herd_Immunity_Vaccine_Platform_Technologies_and_Mass_Immunization_Strategies_No_incluir_Rev_Narrativa.pdf)
31. Rego GNA, Nucci MP, Alves AH, Oliveira FA, Marti LC, Nucci LP, et al. Current clinical trials protocols and the global effort for immunization against sars-cov-2 [Internet]. Vol. 8, Vaccines. 2020. 1–44 p. Available from: [file:///C:/Users/dlpv8/Desktop/RSL rápida vacuna COVID 19 112020/REFS TEXTO COMPLETO/Refs Google Scholar/Current Clinical Trials Protocols and the Global Effort for Immunization against SARS-CoV-2 No incluir inventario vacunas.pdf](file:///C:/Users/dlpv8/Desktop/RSL_rápida_vacuna_COVID_19_112020/REFS_TEXTO_COMPLETO/Refs_Google_Scholar/Current_Clinical_Trials_Protocols_and_the_Global_Effort_for_Immunization_against_SARS-CoV-2_No_incluir_inventario_vacunas.pdf)
32. Iqbal Yattoo M, Hamid Z, Parray OR, Wani AH, UI Haq A, Saxena A, et al. COVID-19 - Recent advancements in identifying novel vaccine candidates and current status of upcoming SARS-CoV-2 vaccines [Internet]. Human Vaccines and Immunotherapeutics. Taylor and Francis Inc.; 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703064/>
33. Organización-Mundial-de-la-Salud. Vaccines and immunization [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1



34. Organización-Mundial-de-la-Salud. Estándares de inmunización [Internet]. 2020. Available from: https://www.who.int/immunization_standards/en/
35. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg* [Internet]. 2020/04/17. 2020 Jun;78:185–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305533>
36. WHO. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://covid19.who.int/table>
37. Fernandes N. Economic Effects of Coronavirus Outbreak (COVID-19) on the World Economy (March 22, 2020). IESE Bus Sch Work Pap No WP-1240-E.
38. Walker PGT, Whittaker C, Watson OJ, Baguelin M, Winskill P, Hamlet A, et al. The impact of COVID-19 and strategies for mitigation and suppression in low- and middle-income countries. *Science*. 2020 Jul;369(6502):413–22.
39. Weiss P, Murdoch DR. Clinical course and mortality risk of severe COVID-19. *Lancet* (London, England). 2020 Mar;395(10229):1014–5.
40. Organización-Mundial-de-la-Salud. “Solidarity” clinical trial for COVID-19 treatments [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
41. Organización-Mundial-de-la-Salud. COVID-19 vaccines [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
42. Organización Panamericana de la Salud. Ministerios de salud de los países seleccionados comienzan los preparativos para la Iniciativa de Ensayo clínico “Solidaridad” para vacunas contra COVID-19 - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2020. [cited 2020 Dec 5]. Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/1-10-2020-ministerios-salud-paises-seleccionados-comienzan-preparativos-para-iniciativa>
43. Berger ML, Sox H, Willke RJ, Brixner DL, Eichler H-G, Goettsch W, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017 Sep;26(9):1033–9.
44. Higgins et al. JP. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 343, d5928. 2011;



45. Díaz M. Mejía A., & Flórez I. PE. Manual metodológico para la elaboración de evaluaciones de efectividad, seguridad y validez diagnóstica de tecnologías en salud. 2014.
46. GRADE handbook [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
47. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. N Engl J Med. 2020;
48. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med [Internet]. 2020;1–12. Available from: file:///C:/Users/dlpv8/Desktop/RSL rápida vacuna COVID 19 112020/Arts DEF RSL vacuna Covid 19/Arts AJVR/Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults Registrar info en la matriz NCT04283461.pdf
49. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truysers C, Marit de Groot A, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. medRxiv [Internet]. 2020 Sep 25 [cited 2020 Dec 3];2020.09.23.20199604. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.09.23.20199604>
50. Logunov DY, Dolzhikova I V, Zubkova O V, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. Lancet [Internet]. 2020;396(10255):887–97. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
51. Shengli X, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020;1–13. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8)
52. Feng- Cai Z, Yu-Hua L, Yu-Hua G, Li-Hua H, Wen-Juan W, Jing-Xin L. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. 2020;(January):19–21.
53. Feng Cai Z, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet [Internet]. 2020;396(10249):479–88. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
54. Che Liu, X., et al. Y. Randomized, double-blinded and placebo-controlled phase II



trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults. 2020;1–44. Available from: [file:///C:/Users/dlpv8/Desktop/RSL rápida vacuna COVID 19 112020/Arts DEF RSL vacuna Covid 19/Arts AJVR/Randomized, double-blinded and placebo-controlled phase II trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults NCT 04412538.pdf](file:///C:/Users/dlpv8/Desktop/RSL_rápida_vacuna_COVID_19_112020/Arts_DEF_RSL_vacuna_Covid_19/Arts_AJVR/Randomized,_double-blinded_and_placebo-controlled_phase_II_trial_of_an_inactivated_SARS-CoV-2_vaccine_in_healthy_adults_NCT_04412538.pdf)

55. Shengli X, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(10):951–60.
56. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov [cited 2020 Dec 3]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920308434>
57. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;1–13.
58. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–13. Available from: [file:///C:/Users/dlpv8/Desktop/RSL rápida vacuna COVID 19 112020/Arts DEF RSL vacuna Covid 19/Arts AJVR/Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates art2_2 NCT04368728.pdf](file:///C:/Users/dlpv8/Desktop/RSL_rápida_vacuna_COVID_19_112020/Arts_DEF_RSL_vacuna_Covid_19/Arts_AJVR/Safety_and_Immunogenicity_of_Two_RNA-Based_Covid-19_Vaccine_Candidates_art2_2_NCT04368728.pdf)
59. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature* [Internet]. 2020;586(7830):589–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2639-4>
60. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* [Internet]. 2020;586(7830):594–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2814-7>
61. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanessian E, Kranz LM, Vormehr M, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. *medRxiv* [Internet]. 2020 Dec 11 [cited 2020 Dec 13];18(6):2020.12.09.20245175. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.12.09.20245175>
62. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Dec 10 [cited 2020 Dec 13]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33301246>



63. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10249):467–78. Available from: [file:///C:/Users/dlpv8/Desktop/RSL rápida vacuna COVID 19 112020/Arts DEF RSL vacuna Covid 19/Arts AJVR/Safety & immunogenicity ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2 Folegatti The Lancet NCT 04324606.pdf](file:///C:/Users/dlpv8/Desktop/RSL_rápida_vacuna_COVID_19_112020/Arts_DEF_RSL_vacuna_Covid_19/Arts_AJVR/Safety_&_immunogenicity_ChAdOx1_nCoV-19_vaccine_against_SARS-CoV-2_Folegatti_The_Lancet_NCT_04324606.pdf)
64. Voysey M, Ann S, Clemens C, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al. Articles Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil , South Africa , and the UK. :1–13.
65. Sathian B, Asim M, Banerjee I, Pizarro AB, Roy B, Van Teijlingen ER, et al. Impact of COVID-19 on clinical trials and clinical research: A systematic review. *Nepal J Epidemiol* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2020 Dec 2];10(3):878–87. Available from: </pmc/articles/PMC7538012/?report=abstract>
66. Korang SK, Juul S, Nielsen EE, Feinberg J, Siddiqui F, Ong G, et al. Vaccines to prevent COVID-19: a protocol for a living systematic review with network meta-analysis including individual patient data (The LIVING VACCINE Project). *Syst Rev*. 2020 Nov;9(1):262.
67. Dong Y, Dai T, Wei Y, Zhang L, Zheng M, Zhou F. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates [Internet]. Vol. 5, *Signal Transduction and Targeted Therapy*. Springer Nature; 2020 [cited 2020 Dec 2]. Available from: </pmc/articles/PMC7551521/?report=abstract>
68. Kamidani S, Rostad CA, Anderson EJ. COVID-19 vaccine development : a pediatric perspective. 2021;1–8.
69. Bos R, Rutten L, van der Lubbe JEM, Bakkers MJG, Hardenberg G, Wegmann F, et al. Ad26 vector-based COVID-19 vaccine encoding a prefusion-stabilized SARS-CoV-2 Spike immunogen induces potent humoral and cellular immune responses. *npj Vaccines* [Internet]. 2020;5(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41541-020-00243-x>
70. Soiza RL, Scicluna C, Thomson EC. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines in older people. *Age Ageing* [Internet]. 2020 Dec 2; Available from: <https://doi.org/10.1093/ageing/afaa274>



11. Anexos

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

Reporte de búsqueda electrónica No. #1

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Medline
Plataforma	Pubmed
Fecha de búsqueda	24-11-2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	<p>#1 (COVID 19) OR (SARS CoV-2) 77214 resultados</p> <p>#2 ((vaccine) OR (vaccines)) OR (immunization) 1392980</p> <p>#3 COVID 19 vaccine 830 resultados</p> <p>#4 (((((((((((Immunogenicity, Vaccine) OR (Self Efficacy)) OR (Comparative Effectiveness Research)) OR (Effectiveness)) OR (Effectiveness Parameters)) OR (Clinical effectiveness)) OR (Efficacy)) OR (Outcome assessment)) OR (Safety)) OR (Patient Safety)) OR (Risk assessment)) OR (Adverse event)) OR (Adverse outcome)) OR (Side effect)) OR (Adverse reaction)</p> <p>#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4 TOTAL: 9</p>
Referencias identificadas	9

Reporte de búsqueda electrónica No. #2

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Embase
Plataforma	Ovid
Fecha de búsqueda	24-11-2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ensayos clínicos
Estrategia de búsqueda	<p>#1 exp human/ or covid 19.mp.</p> <p>#2 limit 1 to covid-19</p> <p>#3 SARS CoV-2.mp. or exp SARS coronavirus/ or exp human/</p>



	<p>#4 coronavirus.mp. or exp Coronavirinae/ #5 or/1-4 [**Population]] #6 vaccine.mp. or exp vaccine/ or exp virus vaccine/ #7 immunization.mp. or exp immunization/ #8 or/6-7 [**Intervention] #9 immunogenicity.mp. or exp immunogenicity/ or exp vaccine immunogenicity/ #10 efficacy.mp. or exp efficacy parameters/ #11 exp relative biologic effectiveness/ or exp comparative effectiveness/ or effectiveness.mp. #12 exp adverse outcome/ or exp outcome assessment/ or exp outcome variable/ or exp clinical outcome/ or outcome.mp. or exp treatment outcome/ #13 exp patient safety/ or exp drug safety/ or exp "danger, risk, safety and related phenomena"/ or safety.mp. or exp product safety/ or exp safety/ [exp patient safety/ or exp drug safety/ or exp "danger, risk, safety and related phenomena"/ or safety.mp. or exp product safety/ or exp safety/] #14 adverse.mp. or exp adverse outcome/ or exp adverse event/ or exp adverse drug reaction/ #15 or/9-14 [**Outcomes] #16 5 and 8 and 15 #17 limit 16 to (human and exclude medline journals) #18 limit 17 to (phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial) TOTAL: 399</p>
Referencias identificadas	4

Reporte de búsqueda electrónica No. #3

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Epistemonikos
Plataforma	
Fecha de búsqueda	24/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Todos
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	<div>#1 (COVID 19) OR (SARS CoV-2)</div> <div>#2 ((vaccine) OR (vaccines)) OR (immunization)</div>



	<p>#3 (((((((((((Immunogenicity, Vaccine) OR (Self Efficacy)) OR (Comparative Effectiveness Research)) OR (Effectiveness)) OR (Effectiveness Parameters)) OR (Clinical effectiveness)) OR (Efficacy)) OR (Outcome assessment)) OR (Safety)) OR (Patient Safety)) OR (Risk assessment)) OR (Adverse event)) OR (Adverse outcome)) OR (Side effect)) OR (Adverse reaction)</p> <p>#4 #1 #2 #3</p> <p>#5 #1 #2</p>	66
Referencias identificadas	66	

Reporte de búsqueda electrónica No. #4

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL (plataforma Ovid)
Plataforma	Cochrane
Fecha de búsqueda	24/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta /2020/
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	<p>#1 ("COVID 19" OR "SARS CoV-2" OR "coronavirus"):ti,ab,kw</p> <p>#2 "vaccine" OR "vaccines" OR "immunization"</p> <p>#3 "Immunogenicity, Vaccine" OR "Self Efficacy" OR "Comparative Effectiveness Research" OR "Effectiveness" OR "Effectiveness Parameters" OR "Clinical effectiveness" OR "Efficacy" OR "Outcome assessment" OR "Safety" OR "Patient Safety" OR "Risk assessment" OR "Adverse event" OR "Adverse outcome" OR "Side effect" OR "Adverse reaction" OR "Pharmacovigilance"</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p> <p>TOTAL: 196</p>
Referencias identificadas	179

Reporte de búsqueda electrónica No. #5

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	LILACS



Plataforma	BVS	
Fecha de búsqueda	24/11/2020	
Rango de fecha de búsqueda	Todos	
Restricciones de lenguaje	Ninguna	
Otros límites	-	
Estrategia de búsqueda	#1 Infecciones por coronavirus #2 Inmunización #3 eficacia OR seguridad #4 #1 #2 #3 TOTAL:	13
Referencias identificadas	13	

Reporte de búsqueda electrónica No. #6

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	WHO COVID-19 global research database
Plataforma	https://www.who.int/clinical-trials-registry-platform
Fecha de búsqueda	24/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	vaccines OR vaccine OR immunization Interventional Studies COVID 19 OR SARS CoV-2 OR coronavirus TOTAL: 6822
Referencias identificadas	143

Reporte de búsqueda electrónica No. #7

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Clinical Trials
Plataforma	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/covid_view
Fecha de búsqueda	24/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-



Estrategia de búsqueda	vaccines OR vaccine OR immunization Interventional Studies COVID 19 OR SARS CoV-2 OR coronavirus TOTAL: 2942
Referencias identificadas	143

Reporte de búsqueda electrónica No. #8

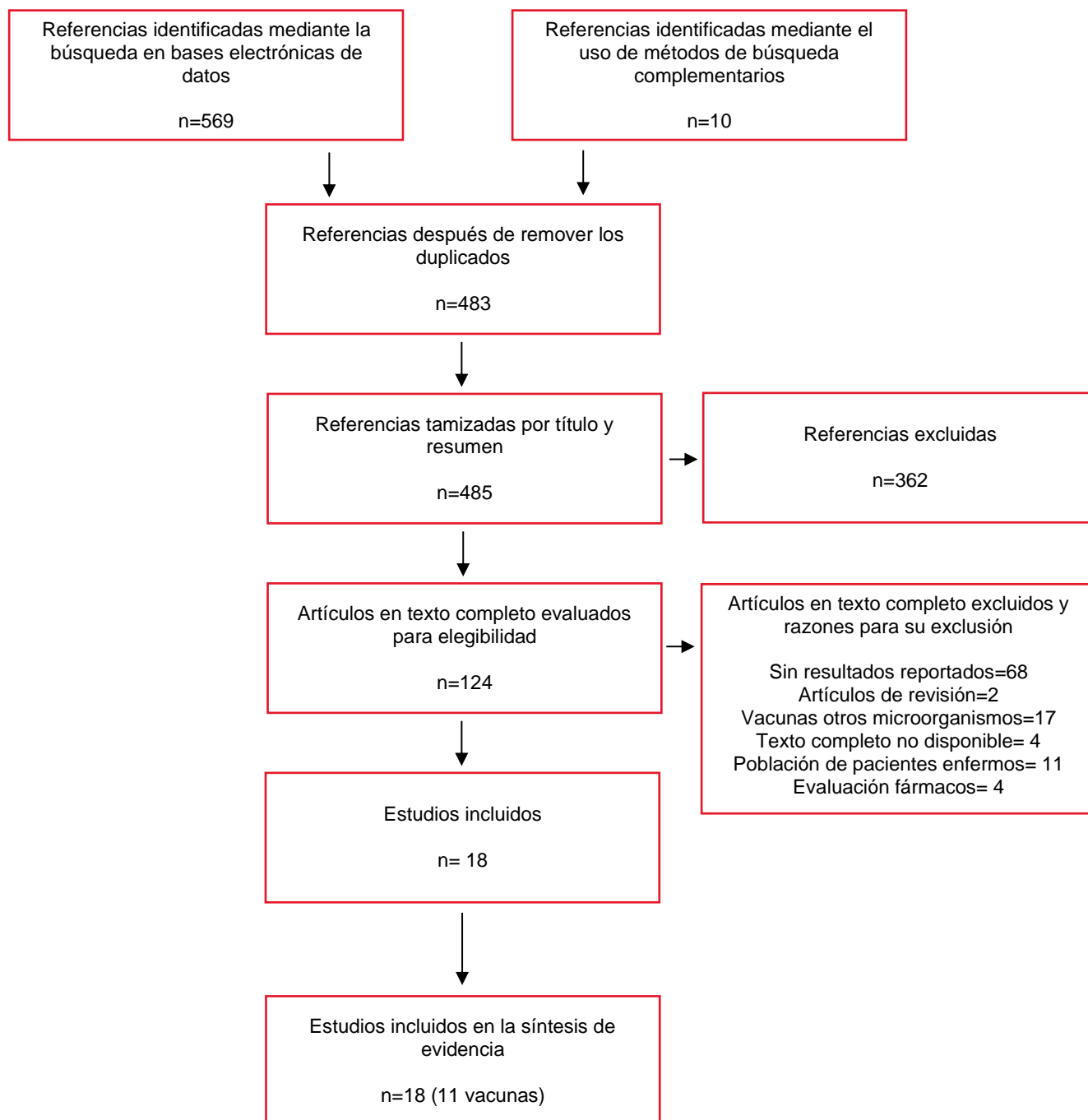
Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	European Union Clinical Trials Register
Plataforma	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Fecha de búsqueda	24/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Hasta 2020
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	Clinical trials for (vaccine OR vaccines OR immunization) AND (covid 19 OR SARS CoV-2 OR coronavirus) TOTAL: 4
Referencias identificadas	1

Reporte de búsqueda electrónica No. #9

Tipo de búsqueda	Nueva
Base de datos	Google académico
Plataforma	Google
Fecha de búsqueda	24/11/2020
Rango de fecha de búsqueda	Todos
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	-
Estrategia de búsqueda	<div> #1 (COVID) OR (SARS CoV-2) #2 ((vacuna) OR (vacunas)) OR (inmunización) #3 (eficacia) OR (seguridad) #4 #1 #2 #3 TOTAL: 797 </div>
Referencias identificadas	10



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





Anexo 3. Resumen de la evidencia de los ensayos clínicos incluidos

Vacuna mRNA-1273/ Moderna

Para la candidata a vacuna mRNA-1273 fabricada por NIAID/Moderna, que codifica la prefusión estabilizada de la proteína spike del SARS CoV-2 (S-2P), existen dos estudios reportados en la literatura, el reporte de Jackson describe los resultados preliminares a la fase I y el reporte de Anderson describe los resultados oficiales de la fase I. El estudio de Jackson y colaboradores (47), evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna mRNA-1273 en 45 adultos sanos de 18 a 55 años administrada por vía intramuscular (IM) el día 0 y día 29 del estudio a diferentes concentraciones (25µg, 100µg, 250µg) entre los diferentes grupos de pacientes, con 15 participantes por concentración mencionada y el estudio de Anderson y colaboradores (48), evaluó la seguridad e inmunogenicidad de la misma vacuna en un grupo de adultos mayores con al menos 56 años de edad, y constituyó una expansión de la población del estudio fase I previamente referido.

El estudio de Jackson y colaboradores (47), evaluó diferentes dosis crecientes de 25, 100 y 250µg, los participantes registraron las reacciones adversas locales y sistémicas por 7 días después de cada aplicación. De los 45 participantes, 3 (2 del grupo de 25µg y 1 del grupo de 250µg) no recibieron la segunda dosis, 1 debido a que presentó urticaria que se relacionó con la vacuna y 2 participantes debido a aislamiento por COVID19. Después de la administración de la primera dosis, se reportaron 5/15 participantes (33%) con eventos adversos sistémicos en el grupo de 25µg, 10/15 (67%) en el grupo de 100µg y 8/15 (53%) en el grupo de 250µg; con la administración de la segunda dosis se reportaron 7/13 participantes (54%) en el grupo de 25µg, 15/15 participantes en el grupo de 100µg y los 14/14 en el grupo de 250µg. Finalmente, 3/14 de los participantes (21%) del grupo de 250µg informaron uno o más eventos graves o severos. Ninguno de los participantes presentó fiebre después de la primera y segunda dosis en el grupo de 25µg; 6 participantes (40%) tuvieron fiebre en el grupo de 100µg y 8 (57%) en el grupo de 250µg post aplicación de la segunda dosis. Los eventos adversos más comunes en más de la mitad de los participantes fueron fatiga, escalofrío, cefalea, mialgia y dolor en el sitio de la inyección. Los eventos adversos locales fueron leves a moderados. Las alteraciones en los valores de laboratorio rutinario no revelaron patrones que generaran preocupación (47).

Respecto a la inmunogenicidad observada, se incluyeron 41 muestras de sueros convalecientes para comparar la respuesta inmunológica de los participantes con la respuesta inducida por la infección por SARS CoV2. Los anticuerpos IgG de unión S-2P aumentaron después de la primera vacunación, con seroconversión en todos los participantes al día 15 (por PsVNA), siendo evidente que la respuesta fue dependiente de la dosis, tanto para la primera como para la segunda aplicación de la vacuna mRNA-1273. Los anticuerpos neutralizantes fueron medidos al inicio del estudio confirmando que todos los pacientes se encontraban negativos antes de la vacunación, posterior a esto, se encontró respuesta de anticuerpos neutralizantes en menos de la mitad de los



participantes y para la segunda dosis de la vacuna, la respuesta más baja se obtuvo en el grupo de 25µg, y con respuesta más alta, pero similar entre los grupos de 100µg y 250µg. La respuesta a anticuerpos después de la primera dosis fue similar en el grupo 100µg, 250µg y en muestras de suero convaleciente; después de la segunda dosis la respuesta inducida por la vacunación fue mayor que la respuesta en muestras de suero convaleciente. La respuesta de anticuerpos neutralizantes fue medida a través de las pruebas PsVNA y PRNT, y la de anticuerpos de anclaje contra S-2P, con prueba de ELISA. En el día 43 se detectó actividad neutralizante capaz de contrarrestar la infectividad del SARS CoV-2 en al menos un 80% (prueba PRNT, con gran acuerdo frente a lo medido a través de PsVNA, pruebas que miden la respuesta humoral inducida por la vacuna mRNA-1273) (47).

La respuesta inmune celular de células T se evaluó para las muestras tomadas los días 1, 29 y 43. Las dosis de 25µg y 100µg generaron respuesta de células T CD4 con expresión de citocinas Th1. Los anticuerpos IgG de unión aumentaron rápidamente después de la vacunación, se midieron por medio del *antibody geometric mean titer* (GMT) en el día 57 encontrando (299,751 IC 95% 206,071 a 436,020 en el grupo de 25 µg) (782,719 IC95%, 619,310 a 989,244 en el grupo de 100µg) y (1,192,154 IC95%, 924,878 a 1,536,669 en el grupo de 250µg), superando los valores observados en las muestras de suero convaleciente. La respuesta de anticuerpos neutralizantes al día 57 medida por GMT fue de (80,7 IC 95% 51,0 a 127,7) en el grupo de 25µg, (231,8 IC 95% 163,2 a 329,3) en el grupo de 100µg y (270,2 IC95% 221,0 a 330,3) en el grupo de 250µg (47).

Con base en los resultados de este análisis interino, no es posible que con el seguimiento hasta el día 57 se haya evaluado la duración de las respuestas inmunes ya descritas. Considerando el perfil de reactogenicidad más favorable, y además porque se encontró una respuesta elevada de neutralización y de linfocitos T CD4 Th1 para la dosis de 100µg entre las tres evaluadas, los resultados avalan el avance de la vacuna mRNA-1273 hacia una etapa posterior del ensayo clínico (47). La certeza en la evidencia fue alta con riesgo de sesgo no serio.

En cuanto al ensayo clínico de fase I publicado por Anderson y colaboradores (48), revisó el escalamiento de dosis de la vacuna mRNA-1273 en adultos sanos de diferentes edades. El ensayo inicialmente había considerado personas sanas entre 18 y 55 años, y se expandió para incluir 40 adultos mayores sanos, los cuales se estratificaron de acuerdo con su edad (56 a 70 años, o con edad de 71 años o más), estos resultados se complementaron con los descritos inicialmente por Jackson y cols (47). Se sabe que la respuesta inmune a muchas otras vacunas disminuye en cuanto aumenta la edad (pues obstaculiza el desarrollo de inmunidad protectora), y los hace también susceptibles a las infecciones. Todos los pacientes fueron asignados secuencialmente para recibir dos dosis de la concentración de 25µg o de 100µg (considerando la alta reactogenicidad de la vacuna a concentración de 250µg en personas de 18 a 55 años), con 28 días de diferencia entre aplicaciones. Se presentan los resultados y su análisis para el día 57 como máximo, de una duración total de seguimiento prevista en 13 meses (48).



Los eventos adversos más comunes fueron cefalea, fatiga, mialgia, escalofríos y dolor en el sitio de la aplicación. Dos días después de la aplicación de la primera dosis, uno de los participantes del grupo de 56 a 70 años (concentración 100µg) presentó una paroniquia la cual fue tratada con trimetropim-sulfa, y 7 días después presentó un rash difuso maculopapular considerado sin relación con la vacunación, manejado con corticosteroides; sin embargo, este participante no recibió la segunda dosis de la vacuna. El único evento adverso severo consistió en una hipoglicemia detectada en un participante del grupo de 56 a 70 años (concentración 100µg), en quien se descartó la relación causal con la vacuna. No se reportaron eventos adversos serios, y se reportaron en total 70 eventos adversos leves y 1 moderado (17 fueron considerados relacionados con la vacuna), asociados fundamentalmente con la aplicación de la segunda dosis (48).

En este ensayo, la respuesta de anticuerpos por prueba contra la proteína spike del SARS CoV-2 (S-2P), el GMT para el día 57 en el subgrupo de 25µg fue 323,945 (IC 95% 182,202 a 575,958) para los participantes entre 56 y 70 años, y 1,128,391 (IC 95% 636,087 a 2,001,717) para los de 71 años o mayores. Estas respuestas fueron superiores a las observadas en las muestras de donantes de suero convaleciente GMT 138,901 (IC 95% 82,876 a 232,799). Para el caso del subgrupo que recibió la concentración de 100µg, las respuestas de anticuerpos anti S-2P excedieron con amplitud las medidas entre los participantes donantes de suero convaleciente: GMT 1,183,066 (IC 95% 379,698 a 3,686,201) para los participantes del grupo de 56 a 70 años, y GMT 3,638,522 (IC 95% 1,316,233 a 10,058,130) para los del grupo de participantes de 71 o más años. Se evidenciaron potentes respuestas de neutralización en todos los participantes 14 días después de la aplicación de la segunda dosis de la vacuna (día 43). La evaluación de la respuesta de las células T contra la proteína spike se realizó los días 1, 29 y 43. De las dosis evaluadas, la dosis de 100µg provoca respuesta de neutralización alta y células T CD4 de tipo Th1 en los participantes de ambos grupos de edad, así como en los que recibieron la dosis de 25µg y estaban en el grupo de 56 a 70 años. Las respuestas de células T CD8 a la S-2P se observaron solo a bajos niveles después de la segunda aplicación de la vacuna en los dos grupos de edad de los participantes que recibieron la concentración de 100µg (48). De acuerdo a lo anterior, la dosis de 100µg indujo títulos de anticuerpos neutralizantes y de unión más altos que la dosis de 25µg con eventos adversos leves a moderados, lo que respalda el posible uso de la dosis de 100µg en un ensayo de vacuna de fase III (48). La certeza en la evidencia fue alta con riesgo de sesgo no serio.

Vacuna Ad26.COV2.S /Janssen

En el estudio de Sadoff y colaboradores (49), después de obtener resultados óptimos con la vacuna AD26.COV2.S en el estudio preclínico con macacos Rhesus, se realizó un estudio fase I/II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en dosis única o dos dosis cada 8 semanas por vía intramuscular con 5×10^{10} o 1×10^{11} partículas virales por vacunación en adultos de 18 a 55 o > 65 años de edad. Se analizaron 3 cohortes de pacientes la cohorte 1a (375 participantes de 18 a 55 años donde se midió seguridad y eficacia), 1b (25 participantes de 18 a 55 años donde se midió solo seguridad) y cohorte



3 (394 participantes donde se midió seguridad y eficacia). Los participantes fueron asignados a recibir una o dos dosis de vacunas 5×10^{10} o 1×10^{11} o placebo así: 5×10^{10} para ambas dosis, 5×10^{10} /placebo, 1×10^{11} para ambas dosis y 1×10^{11} /placebo, placebo/ placebo.

Para las cohortes 1a y 1b conformada por 402 pacientes, 288/402 (72%) reportaron eventos adversos, 235/402 (58%) presentaron eventos locales grado 1 y grado 2 donde el más común fue dolor en el sitio de la inyección, 3 participantes presentaron eventos adversos grado 3. Dentro de los eventos adversos sistémicos se reportaron 258/402 (64%) en su mayoría grado 1 y grado 2 eventos adversos sistémicos grado 3 se reportaron en 46/402 (11%) participantes; los eventos adversos más frecuentes fueron fatiga, cefalea, mialgia y la fiebre se presentó en 76 (19%) participantes dentro de los 2 días posteriores a la vacunación. La cohorte 3 con 394 participantes, reporto eventos adversos locales en 108 (27%), la mayoría grado 1 y 2, solo 1 participante informo un evento grado 3. Se informaron eventos adversos sistémicos en 140 (36%) grado 1 y 2, 3 participantes reportaron grado 3 hinchazón y eritema. En las 3 cohortes se encontró que el evento adverso más frecuente fue dolor en el sitio de la inyección. Se observó que a mayor dosis, mayor reactogenicidad se presentó (49).

Al medir la respuesta de anticuerpos específicos para S el día 29 posterior a la vacunación, se detectó un aumento de GMT en la cohorte 1a a 528 (IC del 95%: 442; 630) para la dosis 5×10^{10} y 695 (IC del 95%: 596; 810) para la dosis 1×10^{11} . Para la cohorte 3 el día 29 posterior a la vacunación, se detectó un aumento a 507 (IC del 95%: 181; 1418) para la dosis 5×10^{10} y 248 (IC del 95%: 122; 506) para la dosis 1×10^{11} . Para los anticuerpos neutralizantes se observó una seroconversión en la cohorte 1a el día 29 de 92% para las 2 dosis y en la cohorte 3 se observó una seroconversión de 100% en la dosis 5×10^{10} y de 83% para a dosis 1×10^{11} (49).

En la cohorte 1a, el 76% (IC del 95%: 65; 86) y el 83% (IC del 95%: 73; 91) de los participantes tuvieron respuestas Th1 detectables para los receptores de la dosis 5×10^{10} y 1×10^{11} respectivamente. Para la cohorte 3 la detección de respuesta Th1 se midió solo en los primeros 15 participantes el 100% (IC del 95%: 54; 100) y el 67% (IC del 95%: 22; 96) para las dosis 5×10^{10} y 1×10^{11} respectivamente. La buena respuesta inmunológica después de una sola dosis de la vacuna fue demostrada con títulos de anticuerpos mayores a 100 independiente de la dosis administrada. La respuesta CD8 medida a los 15 días en la cohorte 1a fue de 0,07% (IC del 95%: 0,03; 10,19) y el 0,09% (IC del 95%: 0,05; 0,19) para las dosis 5×10^{10} y 1×10^{11} respectivamente. Para la cohorte 3 el 0,05% (IC del 95%: 0,02; 0,24) y el 0,07% (IC del 95%: 0,02; 0,14) para las dosis 5×10^{10} y 1×10^{11} respectivamente (49). La certeza en la evidencia es baja para eficacia con riesgo de sesgo muy serio y alta para seguridad con riesgo de sesgo no serio.



Vacuna Sputnik / Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology

La vacuna candidata fabricada por el Gamaleya *National Research Centre for Epidemiology and Microbiology* en Rusia, es una vacuna basada en vectores virales recombinantes que buscan generar una respuesta protectora de rápido desarrollo, similares a las desarrolladas para MERS-CoV y SARS-CoV, al lograr estimular la respuesta inmune tanto humoral como celular. La prevención de la infección por SARS CoV-2 puede lograrse a través del blanco constituido por la proteína spike (glicoproteína S), la cual interactúa con el receptor ACE2, el cual permite la entrada del virus a la célula. Bloquear esta interacción disminuye la internalización viral y la replicación. Así mismo, la protección contra el SARS CoV-2 también implica formar anticuerpos neutralizantes contra las regiones virales S2, el dominio N-terminal S1 y el S1 de unión al receptor; estos anticuerpos impiden la unión a ACE2 y previenen la fusión de membranas mediada por S2 o la entrada en la célula huésped, inhibiendo así la infección causada por el virus SARS CoV-2 (50).

El ensayo clínico de Logunov y colaboradores (50), se desarrolló en Rusia y reportó los resultados de dos ensayos clínicos fase I y fase II, realizados en 76 participantes sanos de 18 a 60 años. Se distribuyeron en 2 grupos cada uno conformado por 38 pacientes, en consideración a la presentación de la vacuna basada en vectores virales heterólogos (Adenovirus recombinante tipo 26 (rAd26) y un vector de adenovirus recombinante tipo 5 (rAd5)). En 1 grupo se evaluaron los resultados en términos de eficacia y seguridad de la presentación congelada de la vacuna (Gram Covid-Vac) y en el otro grupo la presentación liofilizada (Gam-COVID-Vac-Lyo). La dosis total administrada fue 10^{11} partículas virales, volumen de 0.5 mL para la congelada y con 1 ml de agua estéril para reconstituir en el caso de la liofilizada, cuya vía de administración fue intramuscular. En la fase I cada participante recibió 1 dosis de rAd26 (9 participantes) o rAd5 (9 participantes) y estuvieron en seguimiento por 28 días tanto el grupo de vacuna congelada como liofilizada. En la fase II se administró una dosis de rAd26 el día 0 y una dosis de rAd5 el día 21 (20 participantes) tanto el grupo de vacuna congelada como liofilizada. El estado inmunológico se valoró los días 0 y 28 para la fase I, y los días 0, 28 y 42 para la fase II. Los eventos adversos fueron registrados a diario entre el día 0 y 28, y para la fase II el seguimiento se prolongó hasta el día 42 (50).

Las reacciones adversas más comunes reportadas por ambos estudios clínicos fueron dolor en el sitio de la aplicación en 44 participantes (58%), hipertermia en 38 (50%), cefalea en 32 (42%), astenia en 21 (28%) y dolor muscular y articular en 18 participantes (24%). La mayoría de los eventos adversos reportados fueron leves y transitorios. Se presentaron reacciones adversas sistémicas principalmente en el grupo de la vacuna Gram Covid-Vac: fiebre grado I (37 a 38,4°C) para rAd26 8/9 (89%), para rAd5 2/9 (22%) y para el grupo que recibió ambos 19/20 (95%), dolor de cabeza leve (grado I) para rAd26 6/9 (67%), para rAd5 3/9 (33%) y para el grupo que recibió ambos 9/20 (45%); en el grupo Gam-COVID-Vac-Lyo, para rAd26 se presentó hipertermia en 1/9 (11%), para rAd5 1/9 (11%) y para el grupo que recibió ambos 6/20 (30%), dolor de



cabeza leve para rAd26 3/9 (33%), para rAd5 4/9 (44%) y para el grupo que recibió ambos 5/20 (25%). Otros eventos como diarrea, rinorrea, pérdida del apetito, dolor de la orofaringe, irritación de la garganta y malestar general, se evidenciaron solamente en el grupo Gram Covid-Vac (50).

Como reacciones adversas locales se evidenció principalmente dolor leve (grado I) en rAd26 7/9 (78%), rAd5 5/9 (56%) y para el grupo que recibió ambos 8/20 (40%) en el grupo de Gram Covid-Vac, mientras que para Gam-COVID-Vac-Lyo se presentó en rAd26 5/9 (56%), rAd5 7/9 (78%) y para el grupo que recibió ambos 12/20 (60%). No se informaron eventos adversos graves y en general los pacientes se encontraron clínicamente bien durante el desarrollo del estudio. Las alteraciones leves en los valores de laboratorio se confirmaron para todos los participantes que recibieron rAd26 9/9 (100%), rAd5 8/9 (89%) y para todos en el grupo que recibió ambos 20/20 (100%) en el grupo de Gram Covid-Vac, en tanto que para Gam-COVID-Vac-Lyo se presentó en rAd26 7/9 (78%), rAd5 6/9 (67%) y para el grupo que recibió ambos en 18/20 (90%), el resto de los participantes no presentaron alteraciones en los valores. En el estudio no se describe bajo qué criterios se determinaron los grados de severidad de cada uno de los eventos adversos presentados (50).

Para el desenlace de eficacia medido como inmunogenicidad, se midieron los títulos de anticuerpos contra proteína spike de tipo IgG por la prueba de ELISA, los títulos de anticuerpos neutralizantes y la respuesta mediada por células. Para comparar la inmunidad post vacunación que se forma durante la infección por SARS CoV-2, se obtuvo plasma convaleciente a partir de muestras de sangre de 4817 personas procedente de Moscú que se habían recuperado de COVID-19 (entre marzo 29 y agosto 11 del 2020). La detección de anticuerpos IgG específicos para SARS-CoV-2 para la fase I como la fase II se observan en la tabla 1 y tabla 2 (50).

Tabla 1. Seroconversión de anticuerpos IgG específicos de unión al receptor con la aplicación de las vacunas por separado en la fase I.

Día	rAd26	rAd5
Día 14	88,9%	84,2%
Día 21	100%	100%

Tabla 2. Anticuerpos IgG específicos de unión al receptor. Después de las 1 dosis con Ad26 y el refuerzo con Ad5 en la fase II.

Día	Gam-COVID-Vac (GMT)	Gam-COVID-Lyo (GMT)
Día 21	1629	951
Día 28	3442	5322
Día 42	14703	11143

La respuesta celular general mostro un aumento en la formación de células T CD4 y CD8, y en la concentración de interferón- γ en células mononucleares de sangre



periférica, en el 100% de los casos. Se observó una respuesta mediada por células en todos los participantes el día 28, con una mediana de proliferación celular de 2,5 % de CD4 y 1,3% de CD8 para la presentación congelada (Gam-COVID-Vac) y una mediana de proliferación celular de 1.3% CD4 + y 1.1% CD8 + con la formulación liofilizada (Gam-COVID-Vac-Lyo)(50). De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio los autores concluyen que la vacuna COVID-19 heteróloga basada en vectores rAd26 y rAd5 es segura e induce una fuerte respuesta inmunitaria celular y humoral obteniendo títulos de anticuerpos elevados y una seroconversión del 100% de los participantes. tiene un buen perfil de seguridad e indujo fuertes respuestas inmunes humorales y celulares en los participantes, sin embargo, se necesita más investigación sobre la efectividad de esta vacuna para la prevención de COVID-19. La certeza en la evidencia para el ensayo fase II en eficacia y seguridad fue baja por riesgo de sesgo muy serio (50).

Vacuna BBIBP-CorV / *Beijing Biological Products*

La vacuna candidata BBIBP-CorV, fabricada por Beijing Biological Products en China, es una vacuna basada en virus inactivado, fundamentándose en la madurez de esa tecnología que ha sido ampliamente usada en la prevención y el control de enfermedades infecciosas emergentes, incluyendo la influenza y la enfermedad por el virus de la polio. El ensayo clínico se enfocó en el escalamiento de dosis (Fase I) y se realizó en un centro único en la provincia de Henan, China en voluntarios sanos entre 18 y 80 años, los cuales fueron a la vez sub divididos en dos grupos, uno de 18 a 59 años y otro de participantes con al menos 60 años de edad, sumando en total 192, 96 en cada grupo según las edades ya referidas. La fase II del estudio fue aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, se realizó en 448 participantes de 18 a 59 años. Los participantes en la fase I fueron en su mayoría mujeres (53%), con media de edad 53.7 +/- 15.6 años. En la fase II la mayoría también fueron mujeres (n=448, 55%), con un promedio de edad de 41.7 años (11% de 18 a 29 años, 31% de 30 a 39 años, 32% de 40 a 49 años y 26% de 50 a 59 años). El tiempo de seguimiento fueron 28 días post aplicación de la dosis, con el propósito general de evaluar seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad (51).

En el estudio de Shengli y colaboradores (51), se realizó una asignación a diferentes grupos de acuerdo con la concentración administrada de la vacuna (2µg, 4µg u 8µg) o al grupo placebo (proporción 1:1:1:1). Durante la fase I esta vacuna fue administrada como primera dosis por vía intramuscular el día 0 y 28 de acuerdo con la concentración asignada, y en el caso del grupo placebo, recibieron solución salina con adyuvante de hidróxido de aluminio (que está presente como adyuvante también en la vacuna), en el mismo volumen que el administrado a quienes recibieron la vacuna. Para la fase II, se generaron 4 alternativas para dos aplicaciones de la vacuna a las siguientes dosis: 4µg los días 0 y 14, 0 y 21 o 0 y 28, o una única dosis de la vacuna en concentración 8µg, versus placebo (proporción 3:1).

La reacción adversa local más común fue dolor en el sitio de la inyección presentada en 34 (24%) de los receptores de la vacuna después de cualquiera de las vacunas, en



comparación con 3 (6%) de los receptores de placebo. Entre el grupo receptor de la vacuna de 18 a 59 años ($n = 72$), además del dolor 9 (38%) en el grupo de 2 μg , 7 (29%) en el grupo de 4 μg y 9 (38%) en el grupo de 8 μg , otra reacción presentada a nivel local fue hinchazón (2 (3%) y picazón (1 (1%). Para los receptores de la vacuna en el grupo de 60 años o más, además del dolor 1 (4%) en el grupo de 2 μg , 4 (17%) en el grupo de 4 μg y 4 (17%) en el grupo de 8 μg , presentaron fue la induración en el lugar de la inyección (2 (3%). En la fase 2 la reacción adversa local más común fue dolor en el sitio de la inyección 53 (16%) y la reacción sistémica más común fue fiebre 7 (2%) (51).

En el grupo de 18 a 59 años, fase I, la seroconversión al día 14 fue evidente en 19/24 (79%) en la concentración de 2 μg , en 21/24 (87%) en la concentración de 4 μg , y en 23/24 (96%) en la concentración de 8 μg . La tasa de seroconversión alcanzó el 100% en los 3 grupos para el día 28, y en los participantes que recibieron placebo los anticuerpos neutralizantes fueron negativos durante todo el ensayo. Respecto del grupo de participantes con 60 años o más, 8/23 (4%) en el grupo de 2 μg , así como 11/24 en cada uno de los grupos de 4 μg y 8 μg lograron seroconversión para el día 14; para el día 28 lo hicieron 21/23 (91%) en el grupo de 2 μg , 22/24 en el grupo de 4 μg y 22/23 (96%) en el grupo de 8 μg . En la fase 2, los anticuerpos neutralizantes se detectaron en todos los receptores de la vacuna después de la inoculación en el grupo de 8 μg día 0, y en el grupo de 4 μg en los diferentes esquemas de vacunación (0, 14 y 21 días, 0 y 28 días); para los que recibieron la vacuna a concentración de 2 μg , la seroconversión se alcanzó al día 42. La inmunogenicidad fue menor para la dosis única de 8 μg comparada con el resto de los esquemas de dos dosis, lo cual sugiere que es recomendable la aplicación de dos dosis de la vacuna (51). La certeza en la evidencia fue alta para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo no serio.

Vacuna Ad5/ CanSino Biological Inc

Para la vacuna COVID-19 vectorizada con adenovirus recombinante tipo 5 (Ad5), se encontraron 2 estudios reportados en la literatura del autor Feng-Cai y colaboradores (52,53). El estudio fase I donde se evaluaron 3 dosis de vacuna (5×10^{10} , 1×10^{11} y 1.5×10^{11} partículas virales), etiqueta abierta, unicéntrico, no aleatorizado un vector de Ad5 vacuna contra el COVID 19 en Wuhan, China, incluyeron adultos entre 18 a 60 años asignados a uno de los tres grupos de dosis para recibir la inyección de la vacuna vía intramuscular (52). El estudio fase II donde se evaluaron 2 dosis (vacuna 1×10^{11} o 5×10^{11}), fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de la vacuna COVID-19 con vector de Ad5 se realizó en un solo centro en Wuhan, China en adultos sanos de 18 años o más (53).

Para el estudio fase I, los desenlaces primarios fueron eventos adversos en los 7 días posteriores a la vacunación, la seguridad se evaluó sobre los 28 días después de la vacunación. Adicionalmente, la inmunogenicidad, se determinó por los anticuerpos específicos IgG, las respuestas de anticuerpos neutralizantes inducidas por la vacunación y la respuesta de los linfocitos T. Se incluyeron 108 participantes distribuidas



de acuerdo a la dosis administrada, de dosis baja (n=36), dosis media (n=36) y de dosis alta (n=36) (52).

Se informó una reacción adversa dentro de los primeros 7 días después de la vacunación en 30 (83%) de los participantes en el grupo de dosis media y 27 (75%) en el grupo de dosis alta. La reacción adversa más común fue dolor en el sitio de aplicación de la inyección, reacciones adversas sistemáticas como fiebre 50 (46%), fatiga 47 (44%), dolor de cabeza 42 (39%) y dolor muscular 18 (17%). La mayoría de estas fueron leves o moderadas. Se evaluaron los eventos adversos 28 días después de la vacunación, en el grupo de dosis baja se registró algún evento adverso en 31 participantes (86%), 30 (83%) en el grupo de dosis media, 27 (75%) en el de dosis alta, para un total de 88 (81%). En relación a la presencia de eventos grado 3 el cual se considera cuando el participante tiene fiebre ≥ 38.5 °C se presentaron 2 casos (6%) en el grupo de dosis baja, 2 (6%) en el de dosis media, 6 (17%) en el de dosis alta, para un total de 10 (9%). No se evidenció ningún evento grave dentro de los 28 días posteriores a la vacunación (52).

En relación con la inmunogenicidad, tanto los anticuerpos específicos IgG como los anticuerpos neutralizantes aumentaron significativamente el día 14 y alcanzaron su nivel máximo 28 días después de la vacunación. La célula T específica alcanzó su punto más alto a los 14 días posteriores a la aplicación de la vacuna. Para el día 28, los anticuerpos IgG reportaron un GMT de 615.8 (IC 95% 405.4 – 935.5) el grupo de dosis baja, 806.0 (IC 95% 528.2 – 1229.9) en el de dosis media y finalmente 1445.8 (IC 95% 935.5 – 2234.5) para el grupo de dosis alta. Por otro lado, los anticuerpos neutralizantes para SARS-CoV-2 para el día 28 registraron un GMT de 14.5 (IC 95% 9.6 -21.8) para los de dosis baja, 16.2 (IC 95% 10.4 – 25.2) en el grupo de dosis media y finalmente 34.0 (IC 95% 22.6-50.1) para los de dosis baja. Los autores concluyen que la vacuna COVID-19 vectorizada con adenovirus recombinante tipo 5 (Ad5), es tolerable y la inmunogenicidad a los 28 días después de la vacunación justifican una mayor investigación (52). La certeza en la evidencia es alta para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo no serio.

Posteriormente, este mismo autor Feng-Cai y colaboradores (53), publicó el ensayo fase II, aleatorizado, que evaluó la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna vectorizada con adenovirus tipo (Ad5) no replicante, en adultos sanos mayores de 18 años, con resultados negativos para VIH (Virus de Inmunodeficiencia Adquirida) y para la infección por SARS-CoV-2. En relación a los criterios de exclusión, mujeres embarazadas o que se encontraran lactando, así como personas con enfermedades mentales no hicieron parte del estudio (53). La intervención consistió en administrar a los participantes una inyección con diferentes dosis de la vacuna 1×10^{11} en 253 participantes o 5×10^{11} en 129 o placebo a 126 administrado por vía intramuscular.

Los participantes que reportaron al menos una reacción adversa en el grupo 1×10^{11} fueron 183/253 (72%) tales como fatiga 34%, fiebre 16%, dolor de cabeza 28%, dolor en el sitio de la inyección 57%. En el grupo 5×10^{11} se presentó al menos una reacción en 96/129 (74%), entre ellos: fatiga 42%, fiebre 32%, dolor de cabeza 29%, dolor en el



sitio de la inyección 56%. Las reacciones de induración, inflamación, fiebre, fatiga, dolor muscular, dolor articular y disnea grado 3 se presentaron con mayor frecuencia en el grupo 1×10^{11} 24/253 (9%) y en el grupo 5×10^{11} 1/129 (1%). La clasificación de los eventos se reportó de acuerdo a la escala emitida por el departamento de alimentos y medicamentos del estado de China (53).

Respecto a la inmunogenicidad, la respuesta de anticuerpos específicos inducidos por la vacuna el día 14 en el grupo 1×10^{11} (253 participantes) obtuvo un GMT absoluto de 94.5 (IC95% 80,5 a 110,8) y en el grupo 5×10^{11} (129 participantes) el GMT fue 85.1 (IC95% 66 a 109,7). La respuesta de anticuerpos específicos inducidos por la vacuna al día 28 en el grupo 1×10^{11} fue GMT 656,5 (IC95% 575,2 a 749,2) y en el grupo 5×10^{11} fue GMT 571 (IC95% 467,6 a 697,3). La seroconversión de anticuerpos el día 28 en el grupo 1×10^{11} fue 244/253 (96%) y en el grupo 5×10^{11} fue 125/129 (97%). La respuesta de anticuerpos neutralizantes reportó un GMT en el grupo 1×10^{11} de 19,5 (IC95% 16,8 - 22,7) y en el grupo 5×10^{11} fue 18,3 (IC95% 14,4 a 23,3) (53).

Adicionalmente, es importante señalar que antes de la vacunación 266 participantes (52%) tenían pre-existencia de anticuerpos neutralizantes anti Ad5; aquellos que tenían niveles bajos de estos anticuerpos fue dos veces más alto el resultado de la prueba que aquellos que tenían pre-existencias altas. Por otro lado, realizaron una aproximación a un análisis estratificado, concluyendo que la edad genera un impacto negativo en la inmunogenicidad, ya que aquellos participantes > de 55 años fueron asociados a una menor respuesta de anticuerpos en ambas dosis de la vacuna, particularmente en anticuerpos neutralizantes. Sin embargo, los anticuerpos específicos IgG y los anticuerpos neutralizantes para el día 28 fueron significativamente más alto que en el grupo placebo. Los autores concluyen que vacuna COVID-19 vectorizada con adenovirus recombinante tipo 5 (Ad5) es tolerable y genera inmunogenicidad a los 28 días después de la vacunación. Así mismo muestran que los resultados sugieren una inmunización de dosis única de la vacuna vectorizada Ad5 a 5×10^{11} apropiada para adultos sanos. Por otro lado, encontraron que las personas mayores tienen una respuesta inmune significativamente menor pero mayor tolerabilidad a la vacuna (53). La certeza en la evidencia es alta para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo no serio.

SARS-COV-2 inactivada / Chinese Academy of Medical Sciences y Institute of Biology (IMB)

El estudio clínico de fase II publicado por Che y colaboradores (54), ejecutaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con adyuvante (Al (OH)3), para evaluar la inmunogenicidad y seguridad de la vacuna inactivada SARS-CoV-2 desarrollada por el Institute of Medical Biology (IMB) y Chinese Academy of Medical Services (CAMS). La población fueron voluntarios de 18 a 59 años, reclutaron en total 1130 adultos, de los cuales resultaron 750 elegibles fueron asignados a los grupos de dosis media o alta de la vacuna o al grupo placebo en proporción 2:2:1. Los participantes elegibles se dividieron en dos grupos, 375 que residían en Geiju a quienes se les aplicó las dos dosis en el día 0 -14 y los otros 375 vivían en Mile se les aplicó las dosis en los



días 0-28. Para cada grupo se realizó una aleatorización para dosis media (100 EU antígeno viral) y alta (150 EU antígeno viral). Las vacunas fueron aplicadas en dos instituciones médicas, tras lo cual se hizo observación clínica por 28 días, tomando las muestras de sangre en los días 0, 14 y 28 según describe más en detalle el protocolo. El control se realizó con placebo. Un total de 742 adultos fueron incluidos en el análisis de inmunogenicidad y de seguridad.

Los resultados indican que para el día 28 días, las tasas de seroconversión en los grupos de dosis media y alta en comparación al placebo fueron de 92% y 96%, con GMT de 19 y 21 respectivamente. La respuesta de anticuerpos obtenida por ELISA sugirió tasas de seroconversión para anticuerpos anti-S similares a los de los anticuerpos neutralizantes con GMTs de 1883 y 2370 en los grupos de dosis media y alta, respectivamente, para el procedimiento de 0 y 14 días en el día 14 post inmunización, en tanto que para los datos analizados en el día 28 se obtuvieron tasas más altas de seroconversión con GMTs de 2295 y 2432. La detección del anticuerpo anti-N sugirió aproximadamente un 60% de seroconversión con GMT de 387 y 434 para el día 14 y aproximadamente un 50% de seroconversión con GMY de 342 y 380 para el día 28 (54).

La monitorización de seguridad se enfocó en las reacciones clínicas adversas que ocurrieron en los siguientes 7 días después de cada inoculación y a los 28 días después de ambas inmunizaciones. En el esquema de 0 y 14 días se observaron reacciones adversas 24%, 27.3% y 17.3% para los participantes en los grupos de las dosis intermedia, alta y placebo, respectivamente, dentro del lapso de 7 días post vacunación. En el esquema de 0 y 28 días, estos valores fueron 26.7%, 19.3% y 12%, respectivamente. La mayoría de estas reacciones fueron dolor leve, prurito y eritema en el sitio de aplicación. Las reacciones adversas sistémicas inducida 7 días después de la primera y segunda inmunización, que fueron principalmente fatiga leve y fiebre, se reportaron en el 10%, 13% y 14.7% de los individuos pertenecientes a los grupos de dosis intermedia, alta y placebo, respectivamente, en el esquema de 0 y 14 días; en el esquema de tratamiento 0 y 28 días, estas frecuencias fueron 13.3%, 8% y 9.3%, en el mismo orden antes descrito. Las tasas globales de reacciones adversas durante los 28 días de la inmunización fueron 24%, 27.3%, y 17.3% en el esquema 0 y 14 días, así como 27.3%, 19.3%, y 12% para el esquema de 0 y 28 días, en los grupos que recibieron dosis intermedia, alta y placebo, en ese orden en cada caso (54). La certeza en la evidencia es moderada para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo serio.

Vacuna COVID-19 inactivada / Institute of Biological Products Co Ltd y Henan Provincial Center para Center for Disease Control and Prevention (CDC)

Shengli y colaboradores (55), realizaron un análisis interino del ensayo clínico que evalúa el efecto de la vacuna inactivada COVID 19 contra el SARS-Cov-2 en relación a los desenlaces de seguridad e inmunogenicidad; fue diseñado por Wuhan Institute of Biological Products Co Ltd y Henan Provincial Center para Center for Disease Control and Prevention (CDC) y corresponde a un ensayo clínico, controlado, aleatorizado, doble ciego, placebo-control, fase I y II. La población elegible fueron adultos sanos entre



los 18 y 59 años sin historia previa SARS-Cov-2. En la fase I, la intervención consistió en aplicar tres concentraciones de la vacuna (2.5ug, 5ug y 10ug) en tres momentos diferentes (0, 28 y 56 días). En la fase II se aplicó solo la concentración de 5ug en dos grupos, el primero cuando se aplicó la vacuna para el día 0 y el 14, el segundo para el día 0 y 21. El comparador fue placebo (hidróxido de aluminio) y la razón fue 3:1.

En la fase I, se eligieron un total de 96 personas con un promedio de edad de 41.2 años (DE 9.6) y 58 participantes eran mujeres (60.4%); cada uno de los grupos de acuerdo a su dosificación tenían 24 participantes. Para la fase II, se eligieron 224 personas quienes tenían una edad promedio de 43.5 años (DE 9.1) y 142 eran mujeres (63.4%), cada uno de los grupos (0-14 días; 0-21 días) estaba conformado por 84 personas incluyendo al control (55).

Para el desenlace de seguridad, en la fase I, el total de eventos adversos registrados en el grupo de seguimiento de 0 a 28 días fueron 5 (20.8%) para el grupo de dosis baja, 4 (16.7%) en el de dosis media, 6 (25%) en la dosis baja y 3 (12.5%) en el grupo de control. En la fase II, se registraron 5 (6.0%) para dosis baja, 4 (14.3%) para media, 16 (19.0%) para alta y 5 (17.9%) en el grupo control. El evento adverso más común fue dolor en el lugar de la inyección, seguido de fiebre. No se observaron reacciones adversas graves.

Para inmunogenicidad, en la fase I, la respuesta de los anticuerpos neutralizantes 14 días después de la aplicación de las dosis después de las tres dosis, en relación al título de la media geométrica (IC 95%) fue de 316 (IC 95% 218-457) para la dosis baja, 206 (IC 95% 123-343) para dosis media y, 297 (IC 95% 208-424) para dosis alta y finalmente 5 (IC 95% 5-5) para hidróxido de aluminio. La tasa de seroconversión en el grupo de baja dosis fue de 100.0 (IC 95% 60.0-100.0), en la dosis media de 95.8 (IC 95% 56.7-100.0), en la dosis alta de 100.0 (IC 95% 60.0-100.0) y en el grupo control de cero (0). Para la respuesta específica de anticuerpos de unión IgG al antígeno completo del SARS-Cov-2, el título de la media geométrica (IC 95%) de 415 (IC 95% 288-597) para la dosis baja, 349 (IC 95% 258-472) para la dosis media, 311 (IC 95% 229-422) para la dosis baja y 10 (IC 95% 10-10) para el grupo control (55).

En la fase II, para el grupo de 0 a 14 días después de la aplicación de las dos dosis en relación al título de la media geométrica fue de 121 (IC 95% 95-154) y para 0 y 21 días la respuesta de los anticuerpos neutralizantes de 247 (IC 95% 176-345) para la dosis media. La tasa de seroconversión para ambos grupos (0 y 14, y 0 y 21 días) fue de 97.6% (IC 95% 67.7- 100.0). Para la respuesta específica de anticuerpos de unión IgG al antígeno completo del SARS-Cov-2, el título de la media geométrica (IC 95%) fue de 215 (IC 95% 157-296) para la misma dosis media (55). La certeza en la evidencia es baja para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo muy serio.

Vacuna CoronaVac / Sinovac

Zhang y colaboradores (56), reportó un ensayo clínico de CoronaVac, vacuna inactivada fase I/II doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Para la fase I, se analizó la



dosis-escalonada asignada de forma secuencial 1:1 con una aleatorización no específica para uno de dos esquemas. La fase II inició 7 días después de finalizar el seguimiento de la fase I en la relación a la primera aplicación; al igual que para la fase I fueron reclutados y asignados 1:1 con una aleatorización no específica. Los participantes fueron asignados secuencialmente a 2 esquemas de vacunación (0 y 14 días y 0 y 28 días con diferentes dosis 3 μ g y 6 μ g) y al interior del grupo se aleatorizó para administrar la vacuna o placebo. Los criterios de elegibilidad para participar en el estudio eran adultos sanos entre 18 a 59 años.

Para la fase I en el esquema de 0 y 14, así como para el esquema de 9 y 28 días, fueron reclutados 72 participantes, asignados de forma aleatoria 24 para el grupo de la dosis de 3 μ g, 12 para el grupo control; 24 para el grupo de 6 μ g y 12 para el grupo control. Para la fase II, en el esquema de 0 y 14 días de vacunación y para el esquema de 0 y 28 días se eligieron para cada uno de ellos, 300 participantes de los cuales 120 pertenecen al grupo de 3 μ g, otros 120 para el grupo de 6 μ g y 60 para el grupo control. La vía de aplicación de la vacuna fue Intramuscular (56).

En la fase I, para el grupo de vacunación de 0 y 14 días, los eventos adversos fueron reportados por 7/24 (29%) en el grupo de 3 μ g, 9/24 (38%) en el grupo de 6 μ g y 2/24 (8%) en el grupo placebo en el grupo de vacunación de 0 a 14 días, para el otro grupo de 0 a 28 días se reportó 3/24 (13%) en el grupo de 3 μ g, 4/24 (17%) en el grupo de 6 μ g y 3/23 (13%) en el grupo placebo (56).

El síntoma más común fue dolor en el lugar de la inyección reportado en el grupo de 0 a 14 días en 4/24 (17%) en el grupo de 3 μ g, 5/14 (21%) en el grupo de 6 μ g y 1/24 (4%) en el grupo placebo. En el grupo de 0 a 28 días se reportó en 3/24 (14%) en el grupo de 3 μ g, 6 μ g y placebo. En la fase II, para el esquema de 0 y 14 días, en el grupo de 3 μ g algún evento adverso tiene una calificación de 33%, seguido por evento grado I con 32% al igual que para eventos solicitados; para el grupo de 6 μ g, se con un porcentaje de 35% para algún evento y evento grado 1 y de 33 % para el evento solicitado; para el grupo control se mantiene esta tendencia, pero con un 20% para cada uno de ellos. Finalmente, en el esquema de vacunación de 0 y 28 días, el porcentaje de eventos adversos fue menor, con un porcentaje entre 18,3 a 19,2% para todos los grupos (56).

La tasa de seroconversión de anticuerpos neutralizantes para la fase I en el esquema de 0 y 28 días fue 20/24 que corresponde a un 83.3% (IC 95% 62.6-95.3) para el grupo de 3 μ g, de 19/24, es decir un 79.2% (IC 95% 57.9 -92.9) en el grupo de 6 μ g y de 1/23, lo que corresponde a 4.4% (IC 95% 0.1- 22.0) con valor de p de 1.00. Para los anticuerpos IgG específicos, también para el día 28 se observó en el grupo de 3 μ g que 24/24 participantes presentaron un cambio en relación a la línea base, es decir el 100% (IC 95% 85.8 -100), así mismo se presentó para el grupo de 6 μ g, en el grupo control fue 0/23 (IC 95% 0.0- 14.8) con un valor de p de 1.00 (56). Para la fase II, la tasa de seroconversión de anticuerpos neutralizantes para el día 28 fue de 114/117 un 97.4% (IC 95% 92.7 -99.5) para el grupo de 3 μ g, 118/118 100% (IC 95% 96.9 -100) para el de 6 μ g, 0/59 0.0% (IC 95% 0.0 – 6.1) para el grupo de 3 μ g, 118/118 100% (IC 95% 96.9 -



100) para el de 6 μ g, 0/59 0.0% (IC 95% 1.9 – 16.5) en el grupo de control con un valor de p de 1.00. Para los anticuerpos IgG específicos, también para el día 28 se observó en el grupo de 3 μ g 116/117 participantes presentaban algún cambio, lo que corresponde a un 99.2% (IC 95% 95.3-100), para el grupo de 6 μ g 117/117, es decir un 100% (IC 95% 96.9-100) y finalmente 4/59, es decir un 6.8% (IC95% 1.9 -16.5) (56). Para fase I se obtuvo un bajo riesgo de sesgo y para fase II la certeza en la evidencia es alta para eficacia y seguridad.

Vacuna NVX-CoV2373 / Novavax

La vacuna candidata NVX-CoV2373, cuya fabricación está a cargo de Novavax, contiene una matriz de adyuvante M1 junto con la vacuna de nanopartícula recombinante para SARS CoV-2 (rSARS CoV-2), cuyo ensayo clínico reportado por Keech y colaboradores (57), se desarrolló en dos centros en Australia. Este ensayo fue fase I y II aleatorizado controlado con placebo para evaluar la seguridad e inmunogenicidad en dosis de 5 μ g y 25 μ g con y sin adyuvante Matrix-M1 que recibieron la vacunación el día 0 y 21, con observadores que desconocen la asignación de los 131 participantes. De ellos, 23 recibieron placebo (grupo A), 25 recibieron dosis de 25 μ g de rSARS-CoV-2 (grupo B), 29 recibieron dosis de 5 μ g de rSARS-CoV-2 más Matrix-M1, incluidos tres centinelas (grupo C), 28 recibieron dosis de 25 μ g de rSARS-CoV-2 más Matrix-M1, incluidos tres centinelas (grupo D), y 26 recibieron una dosis única de 25 μ g de rSARS-CoV-2 más Matrix -M1 seguido de una dosis única de placebo (grupo E). Se descontinuaron 2 participantes en el grupo de placebo (grupo A) que retiraron el consentimiento (no relacionado con ningún evento adverso) y 1 en el grupo de 25 μ g rSARS-CoV-2 + Matrix-M1 (grupo D) que tuvo un evento adverso no solicitado (leve celulitis; ver más abajo). La toxicidad se reportó de acuerdo a la escala de la Administración de alimentos y Medicamentos (FDA).

No se observaron eventos adversos graves y la reactogenicidad estuvo ausente o fue leve para la primera dosis (local: 100%, 96%, 89%, 84% y 88% de los participantes de los grupos A, B, C, D y E, respectivamente; sistémico: 91%, 92%, 96%, 68% y 89%) y para la segunda dosis local: 100%, 100%, 65%, 67% y 100% de los participantes, respectivamente; sistémico: 86%, 84%, 73%, 58% y 96%). Un participante del grupo D reportó dolor a la palpación como evento local severo y 8 participantes reportaron dolor articular y fatiga como eventos sistémicos severos y solo 1 participante del grupo D reportó fiebre de 38,1°C (57).

Los anticuerpos IgG anti-Spike varió la GMT en el día 0 de 105 a 116, para el día 21 la respuesta aumentó en los grupos que se incluyó adyuvante (1984, 2626, 3317 en los grupos C, D, E) excediendo la respuesta al ser comparada con los que no recibieron adyuvante. El día 28 aumentó a 15319 y 20429 en el grupo C y D y el día 35 ya la respuesta se había duplicado GMT 63160 y 47521. Los anticuerpos neutralizantes mostraron un comportamiento similar a los anticuerpos anti-Spike, el día 21 mostraron un aumento en los grupos con adyuvante (5,2, 6,3 y 5,9 en los grupos C, D, E) al día 35 habían aumentado (195 y 165 para C y D). Al ser comparados estos resultados con



plasma convaleciente se observó 4 a 6 El aumento en el GMT. La respuesta de células T en 16 participantes del grupo A a D seleccionados al azar mostró que los adyuvantes indujeron la respuesta de CD4+ polifuncionales específicas de antígenos (IFN- γ , IL-2 y TNF), aumento la respuesta Th1 sesgada y en Th2 fue mínima (57). La certeza en la evidencia es moderada para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo serio.

Vacuna ARN Pfizer/BioNTech

Para la vacuna candidata de ARN fabricada por Pfizer/BioNTech, se encuentran descritos en la literatura 5 estudios. El reporte de Walsh y cols. fase I, donde se comparan 2 tipos de vacuna BNT162b1 Y BNT162b2, el estudio descrito por Mulligan y cols. y Shain y cols. fase I/II donde se evalúan a diferentes niveles de dosis la vacuna BNT162b1, el estudio de Shain y cols. fase I/II donde se evalúa la vacuna BNT162b2 a diferentes niveles de dosis y el estudio de Polack y cols. fase III preliminar para la vacuna BNT162b2 (58–62).

Resultados fase I/II

En el ensayo realizado por Walsh y colaboradores (58), en Alemania y Estados Unidos, controlado con placebo y ciego al observador fase I, se evaluaron 2 vacunas de mRNA BNT162b1 que codifica el dominio de unión al receptor de SARS CoV-2 y BNT162b2 que codifica la longitud completa del SARS CoV2 a diferentes dosis (10 μ g, 20 μ g, 30 μ g y 100 μ g) o placebo en adultos sanos de 18 a 55 años y de 65 a 85 años. Se administraron 2 dosis de vacuna intramuscular a los 0 y 21 días. Se seleccionaron 195 participantes asignados a 13 grupos con 15 integrantes cada uno, en cada uno de los grupos 12 participantes recibieron vacuna y 3 placebo. un grupo de participantes de 18 a 55 años fue asignado a recibir dosis de 100 μ g de BNT162b1 o placebo.

Los eventos adversos locales se reportaron por grupo de edad, tanto para BNT162b1 como BNT162b2. En los participantes de 18 a 55 años, se presentaron reacciones leves a moderadas, principalmente dolor en el lugar de la inyección, similar a lo reportado por los participantes de 65 a 85 años, presentándose en el 92% después de la primera dosis y 75% después de la segunda dosis. Las reacciones adversas sistémicas se presentaron en mayor proporción en los participantes de 18 a 55 años con BNT162b1, 75% presentaron fiebre mayor a 38°C. Tanto las reacciones sistémicas como locales dependieron de la dosis administrada observando más eventos después de 30 μ g. Las reacciones sistémicas para BNT162b2 fueron más leves, 17% y 8% de los participantes de 18 a 55 y 65 a 85 respectivamente presentaron fiebre después de la segunda dosis de BNT162b2 a 30 μ g. No se informaron eventos adversos graves (58).

Después de 1 mes de recibir la segunda dosis, para la vacuna BNT162b1 50% de los participantes de 18 a 55 años que habían recibido la dosis de 30 μ g notificaron eventos



adversos que los investigadores consideraron relacionados con la vacuna o el placebo, en comparación con 8% de los que recibieron placebo, 17% de los participantes de 65 a 85 años que recibieron 30µg también notificaron eventos adversos relacionados con la vacuna, estos eventos no se encuentran descritos específicamente en el estudio. Para la vacuna BNT162b2 25% de los participantes de 18 a 55 años que recibieron 30µg notificaron eventos adversos que se consideraron relacionados con la vacuna. Ningún participante de 65 a 85 años que recibió 30µg informó un evento adverso relacionado (58).

La respuesta inmunológica entre las dos vacunas fue similar en los grupos, se midió la concentración de anticuerpos IgG recombinantes de unión a S1 y anticuerpos neutralizantes al 50% para SARS CoV2 al día 1 antes de la vacuna, día 21, 28 y 35. Para la concentración de IgG recombinante se obtuvo para la vacuna BNT162b1 en participantes de 18 a 55 años al día 35 GMT: 5120 (10µg), 7480 (20µg) y 13940 (30µg) y en entre 65 a 85 años GMT: 1527 (10µg), 6399 (20µg) y 4798 (30µg). Para la vacuna BNT162b2 en participantes de 18 a 55 años al día 35 GMT: 4717 (10µg), 7367 (20µg) y 8147 (30µg) y en entre 65 a 85 años GMT: 3560 (10µg), 2656 (20µg) y 6014 (30µg). Los participantes que habían sido asignados a recibir la dosis de 100µg de BNT162b1 solo recibieron una dosis, la segunda dosis no se administró debido a la alta reactogenicidad en los participantes. Ambas vacunas generaron una respuesta más baja en participantes de 65 a 85 años comparado con los participantes más jóvenes. Los títulos de anticuerpos neutralizantes más altos se obtuvieron en muestras entre los días 28 y 35 (58).

El ensayo de Mulligan y colaboradores (59), fase I/II de la vacuna BNT162b1, se realizó en 45 adultos sanos de 18 a 55 años en Estados Unidos, distribuidos en 3 grupos de acuerdo a la dosis (10µg, 30µg, 100µg), cada grupo con 12 participantes vacunados y 3 que recibieron placebo. Se aplicaron 2 dosis intramuscular los días 1-21 para los grupos 10µg y 30µg y el grupo 100µg solo recibió 1 dosis.

Entre los resultados de seguridad se reportó como eventos adversos locales, el dolor en el lugar de la inyección siendo el más frecuente, después de la primera dosis se observó en 7/12 (58%) en el grupo de 10µg, 12/12 (100%) en el grupo de 30µg, 12/12 (100%) en el grupo de 100µg y para el grupo placebo 2/9 (22,2%). Después de la segunda dosis se observó en 10/12 (83%) en el grupo de 10µg, 12/12 (100%) en el grupo de 30µg, para el grupo de 100µg no se administró segunda dosis y para el grupo placebo en el 16.7%. Dentro de los eventos sistémicos se reportó fatiga leve a moderada y dolor de cabeza y solo para los que recibieron la vacuna BNT162b1 se reportó escalofrío, dolor muscular y dolor en las articulaciones las cuales aumentaron con el nivel de dosis administrado. Se reportó fiebre mayor a 38°C después de la primera dosis en 1/12 (8,3%) en el grupo de 10µg, 1/12 (8,3%) en el grupo de 30µg y 6/12 (50%) en el grupo de 100µg; después de la segunda se reportó fiebre mayor a 38°C en 1/12 (8,3%) en el grupo de 10µg, 9/12 (75%) en el grupo de 30µg, para el grupo de 100µg no se administró segunda dosis. Los eventos relacionados con la vacuna se reportaron en 3/12 (25%) en el grupo de 10µg y en 6/12 (50%) en el grupo de 30µg y 100µg. De acuerdo a los



resultados de laboratorio se observó disminución grado 3 en el recuento de linfocitos 1/12 (8,3%) en el grupo de 10µg, 1/11 (9,1%) en el grupo de 30µg y 4/12 (33%) en el grupo de 100µg, esta disminución después de la primera dosis fue transitorio y volvió a la normalidad 6 a 8 días después de la vacunación (59).

La inmunogenicidad se midió mediante la concentración de anticuerpos IgG y anticuerpos neutralizantes al día 1 de la vacuna, día 21, 28 y 35. Se obtuvo un GMT de anticuerpos IgG a los 28 días de 4813 (10µg), 27872 (30µg) y 1778 (100µg) y a los 35 días de 5880 (10µg), 16166 (30µg) y 1260 (100µg). Para los anticuerpos neutralizantes se obtuvo un GMT a los 28 días de 168 (10µg), 267 (30µg) y 10 (100µg) y a los 35 días de 180 (10µg), 437 (30µg) y 33 (100µg). Los GMT aumentaron significativamente tanto para anticuerpos IgG como para los neutralizantes a los 35 días en dosis de 10µg y 30µg observando este aumento desde la aplicación de la segunda dosis (59).

Sahin y colaboradores (60), reportan el segundo ensayo fase I y II de la vacuna BNT162b1, donde se evaluó la respuesta de anticuerpos y células T, realizado en Alemania y complementario al estudio de Mulligan y cols., fue un ensayo no cegado y no aleatorizado en individuos sanos entre 18 a 55 años. Se incluyeron 60 participantes distribuidos en 5 grupos de acuerdo a la dosis administrada (1µg, 10µg, 30µg, 50µg y 60µg) cada grupo con 12 participantes vacunados. Se aplicaron 2 dosis intramuscular los días 1 y 21, excepto para el grupo de 60µg donde se administró una sola dosis. 2 participantes de los grupos 10 y 50µg detuvieron su participación en el estudio por razones no relacionadas con la vacuna.

Se evaluaron los eventos adversos sistémicos de forma general encontrando fiebre, escalofrío, dolor de cabeza, dolor muscular, dolor en articulaciones, dolor en el lugar de la inyección y dentro de los eventos adversos locales se reportó dolor en el lugar de la inyección y sensibilidad. En el grupo de 30µg se identificó reactogenicidad local grave en 2/12 (16,7%), reactogenicidad sistémica grave (dolor de cabeza, escalofríos, fatiga o dolor muscular) 6/12 (50%) y 1/12 (8,3%) con fiebre. Se evidencio un aumento de la PCR y disminución en el recuento de linfocitos (60).

La inmunogenicidad se midió mediante la concentración de anticuerpos IgG y anticuerpos neutralizantes al día 7, 21, 29 y 43. Para el día 29 se reportaron GMT para anticuerpos IgG específicos de 2015 (1µg), 9107 (10µg), 17051 (30µg), 25006 (50µg) y 1058 (60µg) y para el día 43 de 3920 (1µg), 6707 (10µg), 12431 (30µg), 18286 (50µg) y 755 (60µg). Para los anticuerpos neutralizantes se obtuvo un GMT para el día 29 de 36 (1µg), 158 (10µg), 308 (30µg), 578 (50µg) y 20 (60µg) y para el día 43 de 62 (1µg), 126 (10µg), 157 (30µg), 333 (50µg) y 17 (60µg). Se observa que los títulos tanto para anticuerpos IgG específicos como los neutralizantes fueron más altos el día 29 que el día 43 y de acuerdo a la dosis aumentaron los títulos hasta 50µg (60).

La respuesta de células T en el 95,2% del total de vacunados con dosis de 1µg a 50µg presentaron respuesta específica de unión al receptor. Para el grupo de 60µg la tasa de inmunogenicidad fue del 55,6% y la fuerza de respuesta fueron menores en este grupo.



La fuerza en la respuesta de CD4 se correlacionó positivamente con los títulos IgG específicos y neutralizantes secretando IFN γ , IL2 o ambos. La respuesta de CD8 se relacionó positivamente con la respuesta de CD4 inducida por la vacuna mas no por los títulos de anticuerpos neutralizantes, secretando IFN γ y IL2. Se observó que la vacuna BNT162b1 induce respuesta de células T CD4 y CD8 funcionales y proinflamatorias en casi todos los participantes con polarización Th1 de la respuesta auxiliar (60).

Otro estudio reportado por Sahin y colaboradores (61), ensayo fase I/II esta vez para la vacuna BNT162b2, donde se evaluó la seguridad y la eficacia en términos de respuesta de anticuerpos y células T, realizado en Alemania. Fue un ensayo no cegado en individuos sanos de 19 a 55 años donde se incluyeron 48 participantes distribuidos en 4 grupos de acuerdo a la dosis administrada (1 μ g, 10 μ g, 20 μ g, 30 μ g) cada grupo con 12 participantes vacunados. Se aplicaron 2 dosis intramuscular los días 1-22. 2 individuos fueron descontinuados antes de la dosis de refuerzo (1 de 1 μ g y 1 de 10 μ g). El seguimiento se realizó hasta el día 85 después de la primera dosis.

El evento adversos local reportado principalmente fue el dolor en el lugar de la inyección leve a moderado (grado 1 y 2). Como eventos sistémicos se reportaron fatiga, dolor de cabeza y 2 participantes presentaron fiebre. El escalofrío fue el evento más común después de la segunda dosis. No se presentaron cambios significativos en los valores de laboratorio (61).

La inmunogenicidad se midió en el aumento de anticuerpos IgG de unión al receptor S y anticuerpos neutralizantes los días 1, 7, 21, 29, 43, 50 y 85. Para anticuerpos IgG de unión a S, aumentaron en todas las cohortes de dosis en un rango de GMT de 49 – 1161. A los 29 días se observó una fuerte respuesta de GMT 691 y 8279. A los 85 días aumento en un rango de 1394 a 2991. Los anticuerpos neutralizantes al 50% contra SARS CoV2 se midieron al día 29 con un GMT de 169 (10 μ g), 195 (20 μ g), 312 (30 μ g) y una respuesta minima para 1 μ g. Al día 43 se observó un GMT de 108 (10 μ g) y 166 (30 μ g) que continuaron estables hasta el día 85 120 (10 μ g) y 181 (30 μ g). La respuesta de neutralización y de IgG de unión a antígeno provocadas por BNT162b2 en este estudio reflejaron en gran medida las observadas en el estudio reportado en Estados Unidos y por primera vez se tuvo un seguimiento largo a 85 días (61).

La respuesta de células T se observó en el 94.1% de los participantes después de la segunda dosis de la vacuna BNT162b2 que generó una respuesta de células T CD4 poliepitóticas (de novo o amplificación) dirigidas contra porciones N y C terminales de S en el SARS CoV2. La respuesta de células T CD8 se observó en el 91.1% de los participantes. La producción de citocinas de células TCD4 y CD8 en respuesta a los grupos de péptidos que comprende S completo de SARS CoV2 excedió la respuesta contra el grupo de péptidos RBD, lo que confirma aún más la naturaleza poliepitótica de la respuesta de células T provocadas por BNT162b2 (61).

Resultados preliminares Fase III



El estudio de Polack y colaboradores (62), describe los hallazgos de la fase II/III actualmente en reclutamiento y parte de una fase global I/II/III del ensayo que evalúa la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna BNT162b2 controlado con placebo y ciego al evaluador, realizado en 43.448 participantes de diferentes partes del mundo administrada a una dosis de 30µg en 2 momentos, dosis inicial con refuerzo a los 21 días. Se incluyeron individuos de 16 años en adelante sanos y con condiciones médicas crónicas estables, así como personas con infección por VIH, hepatitis B y hepatitis C. Como criterios de exclusión, personas con antecedentes médicos de Covid-19, tratamiento con terapia inmunosupresora o diagnóstico de enfermedad inmunosupresora. Se realizó un seguimiento máximo a 14 semanas después de la segunda dosis (mediana de seguimiento 2 meses) para la evaluación de eventos adversos. Adicionalmente, se incluyó un grupo de pacientes de 12 a 16 años. Es importante declarar que Pfizer fue responsable del diseño, ejecución del ensayo clínico, recopilación e interpretación de datos y redacción del manuscrito. BioNTech fue el patrocinador del ensayo, fabricante material del ensayo clínico (BNT162b2) y contribuyó a la interpretación de datos y redacción del manuscrito.

La reactogenicidad solo fue reportada en 8183 (18,8%) participantes donde el dolor en el sitio de la inyección se presentó en la mayoría de los individuos, el 11% presentó dolor severo. En los participantes de 16 a 55 años se presentó en el 83% después de la primera dosis y en el 78% después de la segunda dosis. Para los mayores de 55 años se presentó en el 77% después de la primera dosis y en el 66% después de la segunda dosis. La reactogenicidad sistémica se reportó en mayor proporción en los participantes de 16 a 55 años después de la segunda dosis. Estos sujetos presentaron fatiga en el 59% frente a 23% en el grupo placebo, dolor de cabeza en el 51% frente a 24%. En los mayores de 55 años 51% presentó fatiga frente a 17% en el grupo placebo y dolor de cabeza en el 39% frente a 14% en el grupo placebo. La fiebre fue reportada en el 16% de los participantes de 16 a 55 años y en 11% de los mayores de 55 años. Los eventos adversos se evaluaron en 43252 participantes, observando 64 (0,3%) con linfadenopatía. Se presentaron 6 muertes, con una tasa de mortalidad de 0,009% en el grupo de participantes vacunados y del 0,018% en el grupo placebo, los investigadores reportaron que no estuvieron relacionada con la vacuna (62).

La eficacia se midió en pacientes que después de la vacunación no presentaron infección por COVID 19. En 36,523 participantes que no tenían infección existente o previa (sin evidencia serológica o virológica de la infección por SARS CoV2), se observaron 8/18,198 (0,04%) casos de COVID-19, 7 días después de la segunda dosis administrada en el grupo de la vacuna y 162/18,325 (0,88%) entre el grupo placebo. De acuerdo a estos resultados se reportó una eficacia del 95% (IC95% 90,3% a 97,6%), la durabilidad de la respuesta inmune está en curso, los datos no fueron reportados en este estudio. Entre los participantes con y sin evidencia de infección previa, se observaron 9/19,965 (0,045%) casos de COVID19 7 días después de la segunda dosis de la vacuna y 169/20,172 (0,83%) en el grupo placebo, correspondiente a una eficacia del 94,6% (IC95% 89,9% a 97,3%) (62). La certeza en la evidencia es baja certeza para eficacia y seguridad con riesgo de sesgo muy serio.



Vacuna ChAdOx1/ Universidad de Oxford

La vacuna candidata ChAdOx1, cuya fabricación es supervisada por el equipo de investigación de la Universidad de Oxford en el Reino Unido, es una vacuna basada en un vector viral con replicación deficiente, que expresa la proteína spike del virus SARS CoV-2.

El reporte preliminar del ensayo fase I/II fue reportado por Folegatti y colaboradores (63), que comparó la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 con la vacuna conjugada contra meningococo (MenACWY). Su diseño fue multicéntrico, aleatorizado, simple ciego para los participantes y controlado con otra vacuna, de fase I/II, con voluntarios sanos entre 18 y 55 años. Para el grupo de la vacuna ChAdOx1 el 49% fueron mujeres (n=543), y para el grupo de la vacuna MenACWY el 51% (n=534), con media de edad 34 y 36 años, respectivamente. Según el protocolo, en el grupo 1 se incluyó 44 participantes que recibieron la vacuna ChAdOx1 y el mismo número la vacuna MenACWY, para seguimiento intensivo; en el grupo 2, una muestra total de 412 voluntarios, con hasta 62 previstos para que recibieran una dosis de refuerzo a las 8 semanas; en el grupo 3 la aplicación de dos dosis de la vacuna ChAdOx1 separadas por 4 semanas entre ellas (n=10); y en el grupo 4 una muestra total de 580 voluntarios, con máximo de 112 participantes que recibieran paracetamol en la visita del día 0 (número total a reclutar 1090 adultos sanos).

Se reclutaron adultos sanos entre 18 y 55 años (n=543), en quienes se descartó la infección por SARS-CoV2 por laboratorio, y se asignaron aleatoriamente en proporción 1:1, para recibir ChAdOx1nCov-19 a dosis de 5×10^{10} partículas virales o MenACWY como inyección única intramuscular. La mediana de edad fue de 35 años (RIC 28 a 44 años), y la mitad fueron mujeres (50,2%). Se permitió en dos de los cinco sitios una enmienda al protocolo consistente en la administración de acetaminofén profiláctico antes de la vacunación. A 10 participantes asignados al grupo ChAdOx1nCov-19 no aleatorizado no cegado se les administró una segunda dosis de refuerzo 28 días después de la primera dosis. Los desenlaces primarios que se evaluaron fueron la eficacia (medidas como el número de casos de COVID-19 sintomático confirmado virológicamente) y la seguridad de la vacuna por la ocurrencia de eventos adversos serios. Los desenlaces secundarios incluyeron seguridad, reactogenicidad y perfiles de inmunogenicidad de ChAdOx1 nCoV-19, la eficacia contra la necesidad de atención hospitalaria de COVID-19, muertes y seroconversión contra proteínas no spike (63).

Los resultados primarios fueron reportados así: la ocurrencia de signos y síntomas de reactogenicidad local y sistémica 7 días después de la vacunación; la ocurrencia de eventos adversos no deseados 28 días después de la vacunación; cambios desde el día cero (línea de base) hasta el día 28 en las mediciones de seguridad apoyadas con exámenes de laboratorio; y la inmunogenicidad celular y humoral de ChAdOx1nCov-19. Los resultados de seguridad se describen como frecuencias (%) con intervalos de confianza 95% por un modelo binomial exacto. Para el caso de los resultados inmunológicos y los análisis se presentaron solamente de forma descriptiva. El análisis



se hizo por intención a tratar. El efecto del acetaminofén administrado se ajustó a través de regresión logística presentando los resultados como odds ratio ajustados. El modelo se ajustó por edad, sexo, ocupación, tabaquismo e índice de masa corporal. La relación entre las respuestas en los diferentes ensayos se analizó por medio de regresión lineal. Los análisis de eficacia aún no se han realizado y no se incluyen en el artículo (63).

Las reacciones adversas sistémicas más frecuentemente reportadas fueron fatiga y cefalea, que para el caso del grupo de ChAdOx1 nCoV-19 alcanzó el 71% (n=40) de los participantes que recibieron acetaminofén (n=340) y el 70% (n=340) en quienes no lo recibieron, comparados con el grupo que recibió MenACWY (46% versus 48%, respectivamente para el consumo previo o no de acetaminofén). En cuanto a la cefalea, para el grupo de ChAdOx1 nCoV-19 que recibió acetaminofén, se presentó en el 68%, y para quienes no lo recibieron, en un 46%; en cuanto al grupo MenACWY, la cefalea fue referida por el 37% de quienes recibieron acetaminofén y en el 41% de los que no lo recibieron. La severidad e intensidad de las reacciones locales y sistémicas fue más alta en el primer día después de la vacunación. Los eventos adversos presentados en los siguientes 28 días de la vacunación fueron considerados posibles probables o definitivamente relacionados con ChAdOx1 nCoV-19, sin embargo, fueron calificados como leves o moderados en intensidad y se resolvieron durante el periodo de seguimiento. Así mismo fueron calificados los hallazgos anormales en las pruebas de laboratorio, cuyos valores retornaron espontáneamente a la normalidad. No se presentaron eventos adversos serios en el grupo de ChAdOx1 nCoV-19, pero hubo un caso para el grupo MenACWY (63).

En el grupo ChAdOx1 nCoV-19 los anticuerpos contra la proteína spike del SARS CoV-2 (medidos por ELISA) alcanzaron su pico (157 unidades ELISA, EU) hacia el día 28 post vacunación y permanecieron elevados hasta el día 56 en los participantes que recibieron una sola dosis, y aumentaron hasta una mediana de 639 EU en el día 56 en los 10 participantes que recibieron una segunda dosis de refuerzo (63).

El análisis interino reportado por Voysey y colaboradores (64), de cuatro estudios controlados y aleatorizados llevados a cabo en Brasil (fase III), Sudáfrica (fase I/II) y Reino Unido (fase I/II y fase II/III), fue publicado por la Universidad de Oxford (64), en donde dan cuenta de los resultados preliminares de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19. Se reporta que 23.848 participantes fueron reclutados 11636 participantes en los ensayos de Reino Unido (fase II/III: 7548 individuos) y Brasil (fase III; 4088 individuos) fueron incluidos en el análisis de eficacia, mientras que los cuatro ensayos se tuvieron en cuenta para el análisis de seguridad. El control usado fue la vacuna conjugada meningocócica de los grupos A, C, W e Y (MenACWY) o solución salina. Los datos se recogieron entre el 23 de abril y el 4 de noviembre.

El resultado de eficacia fue reportado como aquellos individuos con resultado positivo para la infección por virus SARS-CoV-2 posterior a la aplicación de la vacuna con síntomas como: temperatura mayor o igual a 37,8°C, tos, dificultad para respirar o anosmia (pérdida del olfato) o disgeusia (pérdida del gusto). Del total de participantes,



5807 recibieron ChAdOx1 nCoV-19 y 5829 recibieron el control. Para los ensayos incluidos en el análisis de eficacia se identificaron dos grupos: el grupo 1 (LD/SD): que recibió dosis baja (2.2×10^{10} partículas virales), y la segunda dosis correspondió a una dosis estándar (5×10^{10} partículas virales); mientras que el grupo 2: recibió dosis estándar, seguido de otra dosis estándar (SD/SD) (5×10^{10} partículas virales para el ensayo de Reino Unido y de 3,5 y 6.5×10^{10} para el ensayo de Brasil) (64).

La eficacia general (dos grupos) se reportó para el 70,4% (IC95% 54,8–80,6), para el grupo de LD/SD: 90,0%. (IC95% 67,4–97,0; por interacción $p=0,010$) y para el grupo de SD/SD: 62,1% (IC del 95% 41,0-75,7). A partir de los 21 días posteriores a la primera dosis, hubo diez casos hospitalizados por COVID-19, todos en el grupo control; dos fueron clasificados como COVID-19 grave, incluyendo una muerte (64).

En cuanto a seguridad, se registraron los eventos adversos serios, se presentaron 175 eventos adversos graves en 168 participantes, 84 eventos en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 91 en el grupo control. Tres de estos eventos se clasificaron como posiblemente relacionados con una vacuna: uno en el grupo ChAdOx1 nCoV-19, uno en el grupo de control (MenACWY), y uno en un participante que permanece bajo ocultamiento de la asignación (64). La certeza en la evidencia es baja para eficacia y seguridad por riesgo de sesgo serio.



Anexo 4. Tabla de extracción de la información de ensayos clínicos en desarrollo sin resultados

Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04450004	I	ECA, fase 1, parcialmente ciego y con rango de dosis para evaluar la seguridad.	Medicado VLP/ VLP de origen vegetal con adyuvante GSK o Diñabas das.	Inc. Adultos sanos de 18 a 55 años de edad	Vacuna: COVID-19 de partículas similares al coronavirus # de participantes:180 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:3,75 u Tiempo c/dosis:0-21 días	Vacuna IM	31/12/2020
ChiCTR2000039112	I	Ensayo clínico de fase Ib. para evaluar la seguridad, tolerancia e inmunogenicidad	People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech. ARN/ ARN-M	Adultos sanos de 18 a 55 años de edad	# De participantes: 120 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: baja, media y alta. Tiempo c/dosis: 0 a 14 días, 0a 28 días.	Placebo	30/06/2021
ChiCTR2000034112	I	Ensayo clínico de fase I para evaluar la seguridad, la tolerancia y la inmunogenicidad	People's Liberation Army (PLA) Academy of Military Sciences/Walvax Biotech. ARN/ ARN-M	Adultos sanos de 18 a 80 años	# De participantes: 68 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: baja, media y alta. Tiempo c/dosis: 0 a 14 días, 0a 28 días.	Placebo	30/06/2021
ISRCTN17072692	I	Ensayo controlado aleatorio	Imperial College LNP-nCoVsaRNA	London Adultos sanos de 18 a 45 años	# de participantes:320 VA:IM # Dosis:3 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:SD	Placebo	31/07/2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04334980	I	Intervencionista (ensayo clínico)	Symvivo DNA/ bacTRL-Spike	Adultos sanos de 18 años o mas	Vacuna: biológico (bacTRL- Spike) # de participantes:12 VA: Oral # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis: NA	NA	27/10/2021
NCT04591717	I	Intervencionista (ensayo clínico)	ImmunityBio, Inc. & NantKwest Inc./Non-Replicating Viral Vector/ hAd5 S+N 2nd Generation Human Adenovirus Type 5 Vector (hAd5) Spike (S) + Nucleocapsid (N)	Adultos sanos normales de 18 a 55 años	Vacuna: biológico- vacuna hAd5-S-Fusion + N-ETSD # de participantes:35 VA:SC # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 a 21 días	NA	19/11/2021
NCT04528641	I	Intervencionista (ensayo clínico)	ReiThera/LEUKOCARE/Univercells Non-Replicating Viral Vector/ Replication defective Simian Adenovirus (GRAd) encoding S	Adultos sanos normales de 18 a 85 años	Vacuna: biológico- GRAd- COV2 # de participantes:90 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:NA	NA	21/07/2021
NCT04528641	I	Intervencionista (ensayo clínico)	CanSino Biological Inc./Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China. Non-Replicating Viral Vector/ Ad5-nCoV	Adultos sanos de 18 años o más	Vacuna: biológico- Ad5- nCoV # de participantes:144 VA:IM/mucosal # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 a 28 días	NA	31/07/2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04563702	I	Intervencionista (ensayo clínico)	Vaxart Non-Replicating Ad5 adjuvant Oral Vaccine platform	Adultos sanos entre 18 años a 54 años	Vacuna: biológico- VXA- CoV2-1 # de participantes:48 VA: oral # Dosis:2 Concentración dosis:baja y alta Tiempo c/dosis:0 a 28 días	NA	Octubre de 2021
NCT04569383	I	Ensayo de fase I abierto	Ludwig-Maximilians - University of Munich Non-Replicating MVA-SARS-2-S	Hombres y mujeres adultos sanos de 18 a 55 años	Vacuna: biológicos- MVA- SARS-2-S vacunaciones # de participantes:30 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis: 0 y 28 días	NA	Mayo de 2021
NCT04453852	I	Estudio de fase 1 de aleatorizado y controlado	Vaxine Pty Ltd Protein Subunit/ Recombinant spike protein with Advax™ adjuvant	Hombres o mujeres adultos sanos on 18 años de edad o mas	Vacuna: biológicos # de participantes:40 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis: NA	Placebo	7/07/2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04453852	I	ECA, fase I, controlado, aleatorizado, con asignación paralela, triple ciego.	Vaxine Pty Ltd Proteína de pico recombinante/ con adyuvante Advax-SM	Hombres y mujeres adultos de 18-65 años	Vacuna:COVID19 recombinant spike protein with Advax-SM adjuvant # de participantes:40 VA:SD # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis: SD	Placebo	Fecha de finalización: 21/07/2021
ISRCTN51232965	I	Intervencionista (ensayo clínico)	University of Queensland/CSL/Seqirus s Protein Subunit/ Molecular clamp stabilized Spike protein with MF59 adjuvant	Hombres y mujeres adultos sanos de 18 a 55 años	Vacuna: biológica # de participantes:216 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 28 días	Placebo	22/09/2021
NCT04497298	I	ECA, aleatorizado, asignación paralela, placebo-control.	Institut Vector/ Vector	Pasteur Hombres y mujeres adultos sanos de 18 a 55 años	Vacuna:COVID-19 vaccine candidate (TMV-083) # de participantes:90 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 28 días	Placebo	Noviembre de 2020



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04497298	I	Intervencionista (ensayo clínico)	Institut Pasteur/ Themis Bioscience GmbH Viral TMV 083 Vector/	Población sana mayor de 18 a 55 años	Vacuna: biológico TMV 083 # de participantes:90 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 28 días	Placebo	Noviembre de 2020
NCT04627675	I	ECA no aleatorizado, de asignación paralela sin enmascaramiento.	Providence Health & Services Vacuna de ADN plasmático Proteína/ Con o sin la combinación de plásmido IL-12p70 electroporado)	Hombres y mujeres adultos sanos > 18 años	Vacuna:CORVax # de participantes:36 VA:SD # Dosis:4 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis: 0 y 4 semanas	SD	Mayo de 2021
NCT04569786	I	ECA aleatorizado, asignación secuencial, doble ciego, placebo- control.	Merck Sharp & Dohme Corp. Vector Vector recombinante (rVSV)	Hombres y mujeres adultos sanos > 18 años	Vacuna:V590 (Vacuna Covid-19) # de participantes:252 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis: NA	Placebo	13/12/2021
RPCEC00000340	I	ECA, fase I, abierto, secuencial, adaptativo y mono céntrico.	Instituto Finlay de Vacunas Conjugado monovalente/ Unión al receptor ACE 2 de la proteína S1 de (RBD) a toxoide tetánico.	Hombres y mujeres adultos sanos entre 19 a 59 años	Vacuna:FR - 2 anti SARS- Cov-2 # de participantes:40 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis: 0 y 28 días	SD	19/04/2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04445194	I	ECA, controlado, doble aleatorizado, doble ciego.	Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd. Nueva vacuna L20:M20recombinante contra el coronavirus/ Células CHO	Hombres y mujeres adultos de 18-59 años	Vacuna: Vacuna contra el coronavirus (CHO cell) # de participantes: 50 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 30 días	Placebo	21/07/2020
NCT04550351	I	ECA, controlado, doble aleatorizado, doble ciego.	Anhui Zhifei Longcom Biologic Pharmacy Co., Ltd. ARN recombinante/ Recombinante célula CHO	Hombres o mujeres con al menos 60 años de edad	Vacuna: Biológico # de participantes: 50 VA: IM # Dosis: 3 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0, 1 y 2 meses	Placebo	31/12/2021
NCT04636333	I	ECA, fase I, controlada, doble ciego.	Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention Nueva vacuna recombinante contra el coronavirus/ Células CHO	Hombres y mujeres mayores de 18 años.	Vacuna: Vacuna SARS- CoV-2 Células CHO # de participantes: 216 VA: # Dosis: 2 a 3 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 14 días; 0 y 28 días.	Placebo	4/12/2020



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04530656	I	ECA, fase I, aleatorizado, placebo- control, doble ciego.	Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention Nueva vacuna recombinante contra el coronavirus/ Células Sf9	Hombres y mujeres mayores de 18 años.	Vacuna: Vacuna SARS- CoV-2 (Sf9 Cell) # de participantes: 168 VA:IM # Dosis:2 a 3 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 14 días;0 y 28 días.	Placebo	28/10/2020
ChiCTR2000034825	I	Ensayo clínico (Intervencionista)	Jiangsu Provincial Center for Disease Prevention and Control/BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH ARN/ BNT162b1	Población adultos sanos de 18 a 55 años	Vacuna:BNT162b1 # de participantes:144 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis: diferentes dosis Tiempo c/dosis:0 y 21 días	Placebo	31/12/2020
NCT04449276	I	Ensayo clínico (Intervencionista)	CureVac AG/ Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) RNA/ CVnCoV Vaccine	Población 18 a 60 años	Vacuna: biológico-vacuna CVnCoV # de participantes:284 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 29 días	Placebo	Octubre de 2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04545749	I	Ensayo clínico (Intervencionista)	COVAXX/ United Biomedical Inc., Asia RNA/ UB-612	Población adultos sanos de 20 a 55 años	Vacuna: biológico/ UB-612 # de participantes:60 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis: diferentes dosis Tiempo c/dosis:0 y 28 días	SD	31/12/2020
NCT04566276	I	Ensayo clínico (Intervencionista)	Chulalongkorn University/ Center of Excellence for Vaccine Trial (Vaccine Trial Centre), Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University RNA/ ChulaCov19	Población adultos sanos entre 18 a 75 años	Vacuna: biológico:-vacuna de ARNm de ChulaCov19 # de participantes:96 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis: diferentes dosis Tiempo c/dosis:0 y 28 días	Placebo	Marzo de 2021
NCT04405908	I	Intervencionista (ensayo clínico)	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax Protein Subunit/ Native like Trimeric subunit Spike Protein vaccine	Hombres o mujeres adultos sanos on 18 años de edad o 75 años	Vacuna: Biológico SCB- 2019 con y sin adyuvante. # de participantes:150 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis: diferentes dosis Tiempo c/dosis:0 y 21 días	Placebo	20/10/2020



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04591184	I	Ensayo clínico (Intervencionista)	Entos Pharmaceuticals Inc. / Canadian Institutes of Health Research (CIHR) DNA/ Covigenix VAX-001	Adultos sanos de 18 a 84 años	Vacuna: biológico-covigenix VAX-001 # de participantes:72 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 14 días	Placebo	Febrero de 2021
NCT04495933	I	Ensayo clínico (Intervencionista)	La Universidad de Queensland/ Syneos Protein Vacuna Sclamp MF59	Población adultos sanos mayores de 18 años	Vacuna: Vacuna Sclamp MF59 con adyuvante SARS-CoV # de participantes:216 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días	Placebo	Septiembre de 2021
NCT04522089	I	Ensayo clínico (Intervencionista)	Ad immune Corporation Protein Subunit/ AdimrSC-2f	Población adultos de 20 a 60 años	vacuna: Biológico: AdimrSC-2f # de participantes:70 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis: diferentes dosis. Tiempo c/dosis:NA	NA	20/03/2021
NCT04487210	I	Ensayo clínico (Intervencionista)	Medigen Vaccine Biologics Corp. Protein Subunit/ MVC-COV1901	Población adultos 20 a 50 años	Vacuna: biológico- MVC- COV1901 # de participantes:45 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis: diferentes dosis Tiempo c/dosis:0 y 29 días	NA	30/06/2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04639466	I	Ensayo clínico (Intervencionista)	City of Hope Medical Center Viral COH04S1	Población adultos sanos de 18 a 55 años	Vacuna:biológico- COH04S1 # de participantes:129 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días	Placebo	10/11/2022
ChiCTR2000030906	I	Un ensayo clínico de fase I para la vacuna recombinante del nuevo coronavirus (2019- COV) (vector adenoviral)	Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, PLA of China/ CanSino Biologics Inc. Non-Replicating Viral Vector/ AD5	Población adultos de 18 a 60 años	Vacuna: biológico Ad5. # de participantes:108 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis: diferentes dosis Tiempo c/dosis:NA	SD	SD
NCT04299724	I	Ensayo clínico, in grupo de asignación, etiqueta abierta, de un solo centro.	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute Artificial antigen presenting cells (aAPCs)/ Pathogen-specific aAPC	Hombres o mujeres entre los 6 meses y los 80 años	Vacuna: biológico # de participantes: 100 VA:SC # Dosis:3 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0, 14 y 28 días.	SD	31/12/2023
NCT04619628	I	Ensayo clínico, paralelo, cuádruple cegamiento.	Codagenix, Biotecnológica/ Virus vivo atenuado	Inc Hombres o mujeres de 18 a 30 años	Vacuna: biológico # de participantes:48 VA:intranasal # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 14 días.	Placebo	Junio de 2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna			Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)	
NCT04523571	I	ECA, triple cegamiento.	BioNTech ARN/ ARNm	SE	/	Fosun	Hombres o mujeres de 18 a 85 años	Vacuna: biológico # de participantes:144 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 14 días.	Placebo	Agosto de 2021
NCT04283461	I	ECA, etiqueta abierta, metacéntrico.	NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) ARN/ Nanopartícula lípida (LNP) de ARNm encapsulado			Hombres o mujeres no embarazadas a partir de los 18 años	Vacuna: biológico # de participantes:155 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 29 días.	SD	25/11/2021	
NCT04469179	I	ECA, etiqueta abierta.	Beijing Institute of Biotechnology & CanSino Biologics Inc. Vector viral de adenovirus 5/ Vector viral para SARS-CoV-2			Hombres o mujeres de 18 a 60 años	Vacuna: biológica # de participantes:89 VA:IM? # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:NA	SD	Septiembre de 2020	
NCT04471519	I	Aleatorizado, de grupos paralelos, ciego cuádruple	Bharat Biotech International Limited Viral/ Virión completo inactivado			Hombres o mujeres de 18 a 55 años	Vacuna: biológica # de participantes:755 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis: 0 y 14 días	Placebo	Junio 30 de 2021	



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04546841	I	Ensayo Clínico no aleatorizado, no cegado, asignación secuencial	Universi+B4ty Hospital Tuebingen Multipéptidos/ Péptidos	Hombres o mujeres de 18 a 55 años, mujeres no embarazadas ni lactando	Vacuna: biológica # de participantes:36 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis: NA	SD	20/12/2021
NCT04470609	I y II	Un ensayo de fase Ib / IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical SciencesInactivada	Hombres y mujeres ≥60 años	Vacuna: Vacuna contra el SARS-CoV-2# de participantes: 471VA:IM# Dosis: 2Concentración dosis:baja, media y alta.Tiempo c/dosis:0-28 días	Placebo	Noviembre de 2021
NCT04530357	I y II	Estudio de fase i aleatorizado, ciego, controlado con placebo y estudio aleatorizado de fase abierta de fase ii de la vacuna inactivada QAZCOVID- IN@-COVID-19 en voluntarios adultos sanos de 18 años y mayores	Research Institute for Biological Safety Problems, Rep of Kazakhstan Inactivada	Voluntarios adultos sanos de 18 años y mayores	Vacuna: QazCovid-in@ - vacuna inactivada COVID- 19 # de participantes:244 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días	Placebo	25/11/2020
ChiCTR2000039462	I y II	Un ensayo clínico de fase II aleatorizado, doble ciego, controlado en paralelo con placebo	Beijing Minhai Biotechnology Co., Ltd. Inactivada	Personas sanas de 18 años o más.	Vacuna: vacuna # de participantes:1000 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días	Placebo	SD



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04336410	I y II	Ensayo clínico fase I/IIa	Inovio pharmaceuticals/international vaccine ADN Institute	Adultos sanos de 19-64 años	Vacuna: INO-8400 # de participantes:160 VA:ID # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días	Placebo	Julio de 2021
NCT04336410	I y II	Ensayo de etiqueta abierta, no aleatorizado, no controlado fase I/II	Inovio pharmaceuticals/international vaccine ADN Institute	Personas sanas de 18 años o más.	Vacuna: INO-8400 # de participantes:120 VA:ID # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días	NA	Julio de 2021
NCT04463472	I y II	Ensayo de etiqueta abierta, no aleatorizado, no controlado fase I/II	Osaka university/AnGes / Takara Bio ADN-vacuna de plásmido de ADN - adyuvante	Adultos voluntarios de 20-65 años	Vacuna: AG0301-COVID- 19 # de participantes:30 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 14 días	NA	31/07/2021
NCT04527081	I y II	Ensayo de etiqueta abierta, no aleatorizado, no controlado fase I/II	Osaka university/AnGes / Takara Bio ADN-vacuna de plásmido de ADN - adyuvante	Adultos voluntarios de 20-65 años	Vacuna: AG0302 # de participantes:30 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 14 días	NA	30/09/2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
CTRI / 2020/07/026352	I y II	Un estudio clínico prospectivo, aleatorizado, adaptativo, de fase I / II	Cadila Healthcare Limited ADN-Vacuna de plásmido de ADN	Personas desde los 12 años de cualquier genero	Vacuna: nCov Vaccine # de participantes:1048 VA:ID # Dosis:3 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0,28 y 56 días	Placebo	SD
NCT04445389	I y II	el estudio es un ensayo clínico de fase 1 / 2a	Genexine Consortium ADN/Vacuna ADN (GX-19)	Adultos de 18-50 años	Vacuna: Vacuna de ADN que expresa el antígeno de la proteína S del SARS-CoV-2 # de participantes:210 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días	Placebo	17/03/2021
NCT04473690	I y II	Ensayo clínico, ciego al observador, placebo-control.	Kentucky Bioprocessing, Inc Subunidad proteica	Adultos de 18-49 años	Vacuna: KBP-COVID-19 # de participantes:180 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días	Placebo	25/04/2021
NCT04537208	I y II	Este es un estudio de prevención de grupo paralelo.	Sanofi Pasteur/GSK Subunidad proteica (producción de baculovirus)	Adultos sanos mayores de 18 años	Vacuna: SARS-CoV-2 con adyuvante. # de participantes:440 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días	Placebo	Octubre de 2020



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
CTRI/2020/11/029032	I y II	Una fase I prospectiva y abierta, aleatorizada, seguida sin problemas por un estudio de fase II para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la nueva vacuna Covid-19 de Biological E que contiene el dominio de unión al receptor del SARS-CoV-2 para protección contra la enfermedad Covid-19 cuando se administra por vía intramuscular en un programa de dos dosis (0, 28D) a voluntarios sanos.	biological E Subunidad proteica -subunidad proteica adyuvante	Participantes de cualquier sexo entre ≥ 18 y ≤ 55 años de edad en la fase I y ≥ 18 a ≤ 65 años de edad en la fase II en el momento de la primera vacunación.	Vacuna: BECOV2D, BECOV2C, BECOV2B y BECOV2A.. # de participantes:360 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:0,5 ml Tiempo c/dosis:0 y 28 días	SD	SD
NCT04608305	I y II	Ensayo clínico aleatorizado fase II	Israel Institute for Research/Weizmann Science Vector viral replicate	Adultos sanos entre 18 a 55 años	Vacuna: IIBR-100 # de participantes:1040 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:NA	Placebo	8/06/2022
NCT04480957	I y II	Ensayo clínico fase 2 Aleatorio, doble ciego	Arcturus/Duke-NUS ARN -ARN-M	Adultos sanos entre 21 a 80 años	Vacuna: ARCT-021 # de participantes:92 VA:IM # Dosis:SD Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:SD	Placebo	Enero de 2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
ACTRN12620000817943	I y II	Un estudio aleatorizado de fase 1/2 aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrica para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna COVID-19 en adultos sanos	SpyBiotech/Serum Institute of India VLP -RBD-HBsAg VLPs	Adultos sanos entre 18 a 79 años	Vacuna: RBD SARS-CoV-2 HBsAg VLP. # de participantes:280 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días	Placebo	SD
RPCEC00000332	I y II	Estudio Fase Iy II, aleatorizado, controlado, adaptativo, a doble ciego y multicéntrico.	Instituto Finlay de Vacunas Instituto Finlay de Vacunas- Dominio de unión al receptor (d- RBD) de la proteína S1)	Adultos sanos entre 19 a 80 años	Vacuna:FINLAY-FR-1 # de participantes:676 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días	Vacuna antimeningocócica VA-MENGOC- BC@	SD
NCT04398147	I y II	ECA fase I y II, aleatorizado, placebo-control, cuádruple cegamiento.	CanSino Biologics Inc Vector-Adenovirus Tipo 5 vector	Adultos sanos entre 18 a 85 años	Vacuna: Ad5-nCoV # de participantes:696 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis	Placebo	30/12/2021
NCT04386252	I y II	ECA, no aleatorizado con asignación secuencial, no cegado.	Aivita Biomedical, Inc Subunidad proteica -dendríticas autólogas previamente cargadas ex vivo con proteína espiga del SARS-CoV-2.	Adultos sanos entre 18 a 55 años	Vacuna:AV-COVID-19 # de participantes:175 VA:SD # Dosis:SD Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis SD	SD	Febrero de 2022



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04436276	I y II	Ensayo clínico (Intervencionista)	Janssen Vaccines & Prevention BV/ VLP-Ad26.COV2.S	Adultos sanos mayores de 18 años.	Vacuna biológico- Ad26.COV2.S # de participantes:1045 VA:IM # Dosis:1 o 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis1 y 57 días	Placebo	2/02/2024
NCT04498247	I y II	Ensayo clínico (Intervencionista)	Merck Sharp & Dohme Corp. Vector viral-V591	Adultos sanos mayores de 18 años.	Vacuna:biológico- V591 # de participantes:260 VA:IM # Dosis:1 o 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis1 y 57 días	Placebo	26/04/2022
NCT04380701	I y II	Ensayo clínico (Intervencionista)	BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH ARN -BNT162	Adultos sanos mayores de 18 a 55 años.	Vacuna: biológico- BNT162a1, BNT162b y 1BNT162b2. # de participantes: 456 VA:IM # Dosis:1 o 2 Concentración dosis: dosis creciente. Tiempo c/dosis1 y 29 días	SD	Noviembre de 2020
NCT04537949	I y II	Ensayo clínico (Intervencionista)	BioNTech RNA Pharmaceuticals GmbH ARN -BNT162	Adultos sanos mayores de 18 a 55 años.	Vacuna:biológico- BNT162b3 # de participantes:120 VA:IM # Dosis:1 o 2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis1 y 29 días	SD	Diciembre de 2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
CTRI/2020/09/027674	I y II	Ensayo clínico (Intervencionista)	Bharat Biotech International limited Inactivada-BBV152D	Población sana entre .12 a 65 años.	Vacuna:biológico-BBV152D # de participantes:124 VA:ID # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis 0 y 14 días	SD	SD
CTRI/2020/07/026300	I y II	Aleatorizado doble ciego, multicéntrico	Bharat Biotech International Limited Viral-Virión completo inactivado	Voluntarios Sanos	Vacuna:BBV152 # de participantes:1125 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis 0 y 14 días	SD	SD
PACTR202005681895696	I y II	Ensayo clínico (Intervencionista)	University of Oxford, University Offices, Wellington Square, Oxford, OX1 2JD, UK Inactivada-ChAdOx1 nCoV-19	Población sana entre .18 a 65 años.	Vacuna:ChAdOx1 nCoV-19 5x10 ⁸ ^ 10 vp # de participantes:400 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:SD	SD	SD
NCT04436276	I y II	Ensayo aleatorizado, asignación paralela, doble ciego	Janssen Vacuna recombinante	Población sana entre .18 a 55 años.	Vacuna: # de participantes: VA: IM # Dosis:1 o 2 dosis Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 7 días.	Placebo	2/02/2024



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04383574	I y II	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, fase I/II, para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna SARS-CoV-2 inactivada (Vero Cell) en población sana con edad >= 60 años	Sinovac Research and Development Co., Ltd. Biotecnológica- virus inactivado	Población sana mayores de 60 años.	Vacuna: PRO-nCOV-1002 # de participantes: 422 VA: IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días.	Placebo	30/05/2021
NCT04551547	I y II	aleatorizado, asignación paralela, cegamiento doble (participante, investigador)	Sinovac Research and Development Co., Ltd. Biotecnológica- virus inactivado	Población sana entre .3 a 17 años.	Vacuna: PRO-nCOV-1002 # de participantes: 552 VA: IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días.	Placebo	Septiembre de 2021
NCT04352608	I y II	aleatorizado asignación paralela, cegamiento cuádruple	Sinovac Research and Development Co., Ltd. Biotecnológica- virus inactivado	Población sana entre 18 a 59 años	Vacuna: PRO-nCOV-1002 # de participantes: 744 VA: IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días.	Placebo	13/12/2020
NCT04568031	I y II	aleatorizado, en grupos paralelos, enmascaramiento cuádruple	AstraZeneca Vector viral no replicante ChAdOx1-Virus inactivado	Adultos mayores de 18 años, divididos en tres cohortes	Vacuna AZD1222 # de participantes:256 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:NA	SD	10/11/2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04527575	I y II	A simple, blind, placebo-controlled, randomized	Federal Budgetary Research Institution State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector"/Péptidos-Antígenos peptídicos	Adultos de 18 a 60 años	Vacuna: EpiVacCorona # de participantes: 100 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 21 días.	Placebo	04/10/2020
NCT04588480	I y II	aleatorizado, grupos paralelos, enmascaramiento doble (participante, investigador)	BioNTech / Pfizer/ARN-ARN	Adultos de 20 a 85 años	Vacuna: BNT162b2 # de participantes: 160 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 21 días.	Placebo	30/11/2021
NCT04380532	I y II	no aleatorizado, no cegado (etiqueta abierta)	Immunitor LLC/Plasma-heat- inactivated plasma from COVID-19 patients	Adultos de 18 a 65 años	Vacuna: V-SARS # de participantes: 20 VA: IM # Dosis: 1 vez al día. Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: por 15 días.	SD	15/06/2021
NCT04412538	I y II	aleatorizado, doble ciego controlado con placebo	Qihai Li, Chinese Academy of Medical Sciences/Viral-Virus inactivated	voluntarios sanos	Vacuna: Cepa KMS-1 del virus SARS CoV-2. # De participantes: 942 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 28 días.	Placebo	Septiembre de 2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04466085	II	Intervencionista (ensayo clínico)	Anhui Zhifei Longcom Biofarmacéutico / Instituto de Microbiología, Academia China de Ciencias Subunidad proteica-Adjuvanted recombinant protein (RBD-Dimer).	18 años a 59 años	Vacuna: biológico. # de participantes:900 VA:IM # Dosis:2 o 3 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0-28 días; 0, 28, 56 días.	placebo	15/12/2021
NCT04515147	II	Ensayo clínico controlado, multicéntrico, parcialmente ciego al observador, con confirmación de dosis para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de la vacuna de ARNm del SARS-CoV-2 en investigación CVnCoV en adultos> 60 años y de 18 a 60 años de edad	Curevac RNA-mRNA	18 años y mayores	Vacuna: biológico. # de participantes:691 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días	NABiological: Hepatitis A vaccine Biological: Pneumococcal vaccine	9/11/2021
ChiCTR2000039715	II	Un ensayo clínico de fase II de la vacuna del vector COVID-19 del virus de la influenza para aerosol intranasal (DeINS1-2019-nCoV- RBD-OPT1)	beijing wantai biological pharmacy/xiamen university vector viral replicante -RBD basado en la gripe intranasal	personas sanas de 18	Vacuna: # de participantes:720 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:NA	placebo	SD



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04405076	II	ECA, fase II, con asignación aleatoria, doble ciego y enmascaramiento del observador.	ModernaTX, RNA-mRNA-1273	Inc. 18 y más años	Vacuna: mRNA-1273 # de participantes:600 VA:SD # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:NA	Placebo	Agosto de 2021
NCT04566770	II	ECA, fase II, doble aleatorizado, doble ciego.	CanSino Biologics Vector-Adenovirus Tipo 5	Inc De 6 años en adelante	Vacuna: Ad5-nCoV # de participantes:481 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:SD	Placebo	20/10/2022
NCT04566770	II	Ensayo clínico (Intervencionista)	Beijing Institute of Biotechnology and CanSino Biologics Vector viral-Ad5-nCoV	Población de 6 años en adelante sin límite edad superior	Vacuna: Ad5-nCoV # de participantes:481 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días	placebo	20/10/2022
NCT04341389	II	Ensayo clínico (Intervencionista)	Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences/ Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences Vector viral -Vacuna Ad5-nCoV	Población mayor de 18 años	Vacuna: Ad5-nCoV # de participantes:508 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:NA	placebo	31/01/2021
NCT04640402	II	Ensayo clínico (Intervencionista)	Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention RNA-vacuna COVID-19	18 a 85 años	Vacuna: biológico # de participantes: 960 VA: IM # Dosis:2 y 3 Concentración dosis:SD	Placebo	18/11/2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis. Tiempo c/dosis:0 y 21 días; 0, 14 y 28 días.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04636697	II	(ensayo clínico)	Medicago Recombinante-CoVLP with AS03 adjuvant	Adultos con al menos 18 años de edad	vacuna: Biológico # de participantes:30612 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis: 0 y 21 días	placebo	30/04/2022
NCT04456595	III	_Fase III ECA doble ciego, asignación paralela_Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, basado en criterios de valoración, doble ciego, controlado con placebo: 1:1, estratificados por grupos de edad.	Sinovaclnactivada-Inactivada	Profesionales de la salud	Vacuna: SARS-CoV-2 inactivado# de participantes:13060VA:IM# Dosis:2 Concentración dosis:3 ugTiempo c/dosis:0 y 14	Placebo: Hidróxido de aluminio en una solución de 0,5 ml	Septiembre de 2021
No INA-WXFM0YX. Registrado por OPS 669/UN6.KEP/EC/2020 pero este es el N° aprobación ética	Registry OPS	III Fase III ECA ciego simple aleatorizado	Sinovac Inactivada-Inactivada	SD	Vacuna COVID-19 (inactivada) # de participantes: SD VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 14 días	Placebo	SD



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04582344	III	Fase III ECA doble ciego, asignación paralela	Sinovac Inactivada-Inactivada	Profesionales de la salud (La primera cohorte serán trabajadores de la salud en el grupo de alto riesgo (K-1) y la segunda cohorte serán personas con riesgo normal (K-2))	Vacuna: # de participantes:13000 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 14 días	Hidróxido de aluminio, hidrogenofosfato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio, 0,5 ml de cloruro de sodio / dosis, dos dosis con un intervalo de 14 días.	15/02/2021
NCT04617483	III	Este estudio es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, para evaluar la no inferioridad de la vacuna de SARS-CoV- 2 inactivada a escala comercial frente a la de la escala piloto en adultos de 26 a 45 años.	Sinovac Inactivada-Inactivada	Vacuna contra la de la escala piloto entre adultos de 26 a 45 años, y la no inferioridad puente de etiqueta abierta de la inmunogenicidad inducida por la vacuna en ancianos frente a la de adultos.	Vacuna: SARS-CoV-2 inactivada. # De participantes:1040 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:0,5 ml Tiempo c/dosis:0 y 14 días.	El contenido de antígeno de la vacuna de SARS- CoV-2 inactivada a escala piloto fue de 600SU / 0,5 ml, vacunados en el grupo de edad mayor de 60 años.	31/05/2021
ChiCTR2000034780	III	Fase III ECA doble ciego, asignación paralela	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm Inactivada- Inactivada	SD	Vacuna: Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2. # De participantes: 15 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días.	Placebo	15/07/2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
ChiCTR2000039000	III	Fase III ECA doble ciego, asignación paralela	Wuhan Institute of Products/Sinopharm Inactivada-Inactivada	Biological Sujetos sanos de 18 o más	Vacuna: # de participantes: 600 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días.	Placebo	31/12/2020
NCT04612972	III	Ensayo Clínico de Fase III, Aleatorio, Doble Ciego y Controlado Con Placebo Paralelo, Para Evaluar la Seguridad y la Eficacia Protectora de la Vacuna Inactivada Contra el SARS-CoV-2 en la Población Sana de 18 años o más, en Perú	Wuhan Institute of Products/Sinopharm Inactivada-Inactivada	Biological Población de 18 años y más.	Vacuna: Vacuna inactivada contra el SARS CoV 2 (célula Vero). # De participantes: 6000 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días.	Placebo	1/09/2021
NCT04560881	III	Fase III ECA doble ciego, asignación paralela	Beijing Institute of Products/Sinopharm Inactivada-Inactivada	Biological Sujetos sanos de entre 18 y 85 años.	Vacuna: # de participantes: 3000 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días.	Placebo	1/12/2021
ChiCTR2000034780	III	Ensayo clínico de fase III aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo paralelo, para evaluar la seguridad y la eficacia protectora de la vacuna inactivada	Beijing Institute of Products/Sinopharm Inactivada-Inactivada	Biological Sujetos sanos de 18 años o más	Vacuna: Vacuna inactivada contra el SARS-CoV-2. # de participantes:15000 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días.	Placebo	15/07/2021



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
		contra el SARS-CoV-2 en una población sana de 18 años o más					
CTRI/2020/11/028976	III	Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3, impulsado por eventos para evaluar la eficacia, seguridad, inmunogenicidad	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm Inactivada-Inactivada	Adultos mayores iguales a 18 años.	o Vacuna: BBV152, una vacuna inactivada de virión completo. # de participantes:25800 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días.	Placebo	SD
ISRCTN89951424	III	Fase III ECA simple, 1:1 asignación en bloques	University of Oxford/AstraZeneca- Vector viral no replicante	Adultos 18 a 55 años	Vacuna: ChAdOx1 nCoV-19 # de participantes:2000 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:NA	Vacuna contra meningitis(vacuna MenACWY)	31/10/2021
NCT04516746	III	Fase III ECA doble ciego, asignación paralela, 2:1	University of Oxford/AstraZeneca- Vector viral no replicante	Población con Mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 Medicamento estable	Vacuna: ChAdOx1 nCoV-19 # de participantes: 30000 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 4 semanas.	Solución Salina	22/12/2020



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04540393	III	Ensayo clínico (no comparador)	University of Oxford/AstraZeneca- Vector viral no replicante	Sujetos de más de 18 años, medicamento estables	Vacuna: AZD1222 # de participantes: 100 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 29 días.	Un solo brazo	5/03/2021
CTRI/2020/08/027170	III	Fase 2/3 ECA ciego simple, paralelos, grupos	University of Oxford/AstraZeneca- Vector viral no replicante	sujetos mayores o igual a 18 años, sanos	Vacuna: ChAdOx1 nCoV-19. # De participantes: 1600 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 29 días.	Vacuna Oxford / AZ-ChAdOx1 nCoV-19	SD
NCT04526990	III	ase III ECA doble ciego, diseño adaptativo, asignación aleatoria 1:1	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology Vector viral no replicante-Vector de adenovirus tipo 5	Adultos mayores de 18 años. Participantes con alto riesgo de infección por SARS-CoV-2	Vacuna: Recombinant Novel Coronavirus Vacuna. # de participantes:40000 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:NA	Placebo	30/12/2020
NCT04540419	III	Fase III ECA doble ciego, asignación paralela 1:1	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology Vector viral no replicante-Vector de adenovirus tipo 5	Hombres y mujeres de 18-85 años sanos	Vacuna: Recombinant Novel Coronavirus Vacuna. # de participantes:40000 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:NA	Placebo	30/11/2020



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04530396	III	Fase III ECA doble ciego, asignación paralela 3:1	Gamaleya Research Institute Vector viral no replicante-Vector viral no replicante	Hombres y mujeres ≥18 años	Vacuna: Gam-COVID-Vac # de participantes: 40000 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 21 días	Placebo	1/05/2021
NCT04564716	III	Fase III ECA doble ciego, asignación paralela	Gamaleya Research Institute Vector viral no replicante-Vector viral no replicante	Sujetos sanos 18 años a 60 años	Vacuna: Gam-COVID-Vac # de participantes: 100 VA: IM # Dosis: 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 21 días	Placebo	28/03/2021
NCT04642339	III	Fase III ECA doble ciego, asignación paralela 3:1	Gamaleya Research Institute Vector viral no replicante-Vector viral no replicante	Sujetos sanos 18 años y más años	Vacuna: Gam-COVID-Vac # de participantes: 2000 # Dosis: 2 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: 0 y 21 días	Placebo	Octubre de 2021
NCT04505722	III	Fase III ECA doble ciego, asignación paralela	Janssen Companies Vector viral no replicante- Ad26COVS1	Sujetos de 18 años o más	Vacuna: Ad26COVS1 # de participantes: 60000 VA: IM # Dosis: 1 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: NA	Placebo	10/03/2022
NCT04614948	III	Un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de Ad26.COVS2.S para la prevención del COVID-	Janssen Companies Vector viral no replicante- Ad26COVS1	Adultos mayores de 18 años	Vacuna: Ad26.COVS2.S # de participantes: 30000 VA: IM # Dosis: 1 Concentración dosis: SD Tiempo c/dosis: NA	Placebo	11/05/2023



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
		19 mediado por el SARS-CoV-2 en adultos de 18 años o más					
2020-004123-16	III	Fase III, ECA, cegado por el observador	Novavax Subunidad proteica-Vacuna de nanopartículas de glicoproteína CoV-2 de SARS recombinante de longitud completa con adyuvante de Matrix M.	Hombres o mujeres adultos de 18 a 84 años	Vacuna: SARS-CoV-2 Recombinante # de participantes:9000 VA:IM # Dosis:1 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días	Placebo	SD
NCT04611802	III	Un estudio de fase 3, aleatorizado, cegado por el observador y controlado con placebo para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de una vacuna de nanopartículas de proteína espiga recombinante del SARS-CoV-2 (SARS- CoV-2 rS) con adyuvante Matrix-M1 TM en Participantes adultos ≥ 18 años	Novavax Subunidad proteica-Vacuna de nanopartículas de glicoproteína CoV-2 de SARS recombinante de longitud completa con adyuvante de Matrix M	Participantes adultos ≥ 18 años	Vacuna: Adyuvante SARS- CoV-2 rS / Matrix-M1 # de participantes:30000 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días	Placebo	30/12/2022



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04470427	III	Fase III ECA ciego simple asignación paralela	Moderna/NIAID RNA-LNP-encapsulated mRNA	Los participantes que tienen un alto riesgo de infección por SARS-CoV-2, definidos como adultos cuyas ubicaciones o circunstancias los ponen en riesgo apreciable de exposición al SARS-CoV-2 y COVID-19.	Vacuna:mRNA-1273 # de participantes:30000 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 28 días	Placebo	27/10/2022
NCT04640233	III	Fase III ECA doble ciego, asignación paralela	Dr. Reddy's Laboratories Limited Colaboradores: Gamaleya Vector viral no replicante-Basado en adeno (rAd26-S + rAd5-S)	Hombres y mujeres mayores de 18 años	Vacuna:Gam-COVID-Vac # de participantes:1600 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días	Placebo	Agosto de 2021
NCT04453488	III	Fase III Eca, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	Fundación Institut Germans Trias i Pujol Inactivada-Inactivada	Hombres y mujeres mayores de 18 años que sean profesionales en salud con alto riesgo de infectarse por Covid-19	VacunaRUTI® vaccine # de participantes: 315 VA: IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 2 semanas.	Placebo	Diciembre del 2020



Código protocolo	Fase	Tipo de Estudio	Fabricante/ plataforma/tipo de vacuna	Población/Estado Clínico	Intervención: # de participantes, vía de administración, #, concentración de dosis, tiempo para cada dosis.	Comparador	Observaciones (Fecha de finalización)
NCT04508075	III	Fase III Eca, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	PT Bio Inactivada-inactivada	Farma Hombres y mujeres sanos entre 18 a 59 años.	Vacuna:SARS-CoV-2 vaccine # de participantes:1620 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y14 días	Placebo	Enero de 2021
NCT04510207	III	Multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo paralelo,	China National Biotech Group Company Limited Inactivada-Inactivated SARS-CoV- 2 Vaccine (Vero cell)	Población sanos mayores de 18 años	Vacuna:activated SARS- CoV-2 Vaccine (Vero cell) # de participantes:45000 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días	Placebo	16 de septiembre de 2021
NCT04583995	III	Un ensayo de fase 3, aleatorizado, cegado por el observador y controlado con placebo	Novavax Subunidad proteica-Vacuna de nanopartículas de glicoproteína CoV-2 de SARS recombinante de longitud completa con adyuvante de Matrix M	Adultos de 18 a 84 años	Vacuna:SARS-CoV-2 rS / Matrix M1-Adjuvant # de participantes:15000 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 21 días	Placebo	14 de Enero de 2020
NCT04508075	III	Ensayo clínico (Intervencionista)	Sinovac Inactivada-Inactivada	Sujetos de 18 a 59 años	Vacuna: contra el SARS- CoV-2 (inactivada) # de participantes:1620 VA:IM # Dosis:2 Concentración dosis:SD Tiempo c/dosis:0 y 14 días	Placebo	Septiembre de 2021



Anexo 5. Listado de estudios incluidos en la revisión.

1. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2020;1–12.
2. Jackson LA, Anderson EJ, Rouphael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020; 383(20):1920-1931.
3. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, Marit de Groot A, et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.COV2.S COVID-19 vaccine candidate: interim results of a phase 1/2a, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *medRxiv*. 2020;2020.09.23.20199604.
4. Logunov DY, Dolzhikova I V, Zubkova O V, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov D V, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–97.
5. Shengli X, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;1–13.
6. Feng- Cai Z, Yu-Hua L, Yu-Hua G, Li-Hua H, Wen-Juan W, Jing-Xin L. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. 2020:19–21.
7. Feng Cai Z, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020;396(10249):479–88.
8. Che Liu, X., et al. Y. Randomized, double-blinded and placebo-controlled phase II trial of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults. 2020;1–44.
9. Shengli X, Duan K, Zhang Y, Zhao D, Zhang H, Xie Z, et al. Effect of an Inactivated Vaccine Against SARS-CoV-2 on Safety and Immunogenicity Outcomes: Interim Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;324(10):951–60.
10. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis [Internet]*. 2020.



11. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;1–13.
12. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020;1–13.
13. Mulligan MJ, Lyke KE, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Phase I/II study of COVID-19 RNA vaccine BNT162b1 in adults. *Nature*. 2020;586(7830):589–93.
14. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature*. 2020;586(7830):594–9.
15. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovanessian E, Kranz LM, Vormehr M, et al. BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans. *medRxiv*. 2020;18(6):2020.12.09.20245175.
16. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020.
17. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10249):467–78.
18. Voysey M, Ann S, Clemens C, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al. Articles Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2 : an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil , South Africa , and the UK. :1–13.



Anexo 6. Listado de estudios excluidos de la revisión.

1. Iqbal Yattoo M, Hamid Z, Parray OR, Wani AH, UI Haq A, Saxena A, et al. COVID-19 - Recent advancements in identifying novel vaccine candidates and current status of upcoming SARS-CoV-2 vaccines [Internet]. Human Vaccines and Immunotherapeutics. Taylor and Francis Inc.; 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703064/>

Razón de exclusión: Artículo de revisión

2. CureVac A. A Dose-Confirmation Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of Vaccine CVnCoV in Healthy Adults for COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04515147>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

3. Gov C. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 1, Single-Dose, Dose-Escalating Trial of Long-Acting Recombinant Human IL-7 (NT-I7) for COVID-19. 2020 [cited 2020 Dec 3]; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02145340/full>

Razón de exclusión: Población pacientes enfermos

4. A phase I clinical trial for inactivated SARS-CoV-2 Vaccine(Vero Cells). 2020; Razón de exclusión: Texto completo no disponible

5. Oxford U of. A phase III study to investigate a vaccine against COVID-19 [Internet]. ISRCTN. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <http://www.isrctn.com/ISRCTN89951424>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

6. WHO. A phase I/II to determine efficacy, safety, and immunogenicity of a candidate COVID-19 vaccine. <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-001072-15-GB> [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 3]; Available from: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02169607/full>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

7. A Phase I Clinical Trial of Influenza virus Vector COVID-19 Vaccine for intranasal Spray (DeINS1-2019-nCoV-RBD-OPT1). 2020.

Razón de exclusión: Texto completo no disponible

8. Novavax. A Study Looking at the Effectiveness and Safety of a COVID-19 Vaccine in South African Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from:



<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04533399>

Razón de exclusión: Población pacientes enfermos

9. Novavax. A Study Looking at the Effectiveness, Immune Response, and Safety of a COVID-19 Vaccine in Adults in the United Kingdom [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04583995>
Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

10. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. A Study of a Candidate COVID-19 Vaccine (COV001). Lancet. 2020 Aug 15;396(10249):467–78.
Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

11. Oxford U of. A Study of a Candidate COVID-19 Vaccine (COV003) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04536051>
Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

12. B.V. JV& P. A Study to Evaluate a Range of Dose Levels and Vaccination Intervals of Ad26.COVS.2 in Healthy Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04535453>
Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

13. Bharat Biotech International Limited. An Efficacy and Safety Clinical Trial of an Investigational COVID-19 Vaccine (BBV152) in Adult Volunteers - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04641481>
Razón de exclusión: Población pacientes enfermos

14. | Australian Clinical Trials. An interventional study to evaluate the safety and immune response of a vaccine against Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2, the virus that causes COVID-19 infection) when given to healthy adult participants. [Internet]. [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://www.australianclinicaltrials.gov.au/anzctr/trial/ACTRN12620000674932>
Razón de exclusión: Texto completo no disponible

15. Oxford U of. COVID-19 Vaccine (ChAdOx1 nCoV-19) Trial in South African Adults With and Without HIV-infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04444674>
Razón de exclusión: Población pacientes enfermos

16. Rego GNA, Nucci MP, Alves AH, Oliveira FA, Marti LC, Nucci LP, et al. Current clinical trials protocols and the global effort for immunization against sars-cov-2 [Internet]. Vol. 8, Vaccines. MDPI AG; 2020 [cited 2020 Dec 3]. p. 1–44. Available from:



<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32854391/>

Razón de exclusión: Artículo de revisión

17. Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Pioreselli R, Conde MTRP, Batista AP, Zeng G, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac – PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial [Internet]. Vol. 21, Trials. BioMed Central Ltd; 2020 [cited 2020 Dec 3]. p. 853. Available from: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04775-4>

Razón de exclusión: Población pacientes enfermos

18. Toronto UHN. Efficacy and Safety of VPM1002 in Reducing SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection Rate and Severity - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04439045>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

19. Medical ISG-I. Immunity and Safety of Covid-19 Synthetic Minigene Vaccine - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276896>

Razón de exclusión: Población pacientes enfermos

20. Novel coronavirus (2019-CoV) inactivated vaccine (Vero cell) Phase I/II clinical trial. 2020.

Razón de exclusión: Texto completo no disponible

21. De MHSJT. Safety and Efficacy of Anti-SARS-CoV-2 Equine Antibody Fragments (INOSARS) for Hospitalized Patients With COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04514302>

Razón de exclusión: evalúan un fármaco

22. Oxford U of. Investigating a Vaccine Against COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04400838>

Razón de exclusión: Población pacientes enfermos

23. Jiang-Tao L, Jian-San Z, Nan S, Jian-Guo X, Nan W, Jiang-Ting C. Safety and immunogenicity from a phase I trial of inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine - PubMed. Antivir Ther [Internet]. 2007 [cited 2020 Dec 3];12:1107–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18018769/>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

24. Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, Lopez FR, Bellamy D, Kupke A, et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-



vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. Lancet Infect Dis [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Dec 3];20(7):816–26. Available from: www.thelancet.com/infection

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

25. Inc. SaB. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SAB-185 in Ambulatory Participants With COVID-19 - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04469179>

Razón de exclusión: Evalúan un fármaco

26. Inc. SaB. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of SAB-185 in Healthy Participants - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04468958>

Razón de exclusión: Evalúan un fármaco

27. Sciences DU of H. SARS-CoV-2 Antibodies Based IVIG Therapy for COVID-19 Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Clin trials [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 3]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04521309>

Razón de exclusión: Evalúan un fármaco

28. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology HM of the RF. Study of Safety and Immunogenicity of BVRS-GamVac - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2019 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04130594>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

29. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology HM of the RF. Study of Safety and Immunogenicity of BVRS-GamVac-Combi - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2019 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04128059>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

30. Vakzine Projekt Management GmbH. Study to Assess VPM1002 in Reducing Healthcare Professionals' Absenteeism in COVID-19 Pandemic - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04387409>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

31. GmbH VPM. Study to Assess VPM1002 in Reducing Hospital Admissions and/or Severe Respiratory Infectious Diseases in Elderly in COVID-19 Pandemic - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04435379>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

32. (NIAID) NI of A and ID. Systems Analyses of the Immune Response to the Seasonal Influenza Vaccine - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Clin trials [Internet].



2019 [cited 2020 Dec 3]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04025580>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

33. LLC I. Tableted COVID-19 Therapeutic Vaccine - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04380532>

Razón de exclusión: Población pacientes enfermos

34. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology HM of the RF. The Study of "Gam-COVID-Vac" Vaccine Against COVID-19 With the Participation of Volunteers of 60 y.o and Older - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04587219>

Razón de exclusión: Población pacientes enfermos

35. Biotechnologies G. Therapeutic Vaccine Trial of COVID-19 for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04428073>

Razón de exclusión: Población pacientes enfermos

36. Ltd. IT. Universal Anti-Viral Vaccine for Healthy Elderly Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Clin trials [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 3]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04441047>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

37. Orleans LSUHSC in N. Use of a Live Attenuated Vaccine as an Immune-based Preventive Against COVID-19-associated Sepsis - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Clinical trials [Internet]. 2020 [cited 2020 Dec 3]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04475081>

Razón de exclusión: Se evalúan vacunas relacionadas con otros microorganismos

38. Rosell IOD. Vaccination of Ex-acute COVID-19 Patients With Fibrosing Lung Syndrome at Discharge - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. Clinical trials. 2020 [cited 2020 Dec 3]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04537130>

Razón de exclusión: Población pacientes enfermo



Anexo 7. Evaluación de calidad de ensayos clínicos con la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane.

Jackson y cols. (47)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	N/A ¹	N/A ¹
Ocultamiento de la asignación	N/A ²	N/A ²
Cegamiento de los participantes y del personal	N/A ³	N/A ³
Cegamiento de los evaluadores	N/A ⁴	N/A ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	BAJO ⁸	BAJO ⁸

¹ Ensayo no aleatorizado, estudio de escalamiento de dosimetría (25, 100 o 250 µg)

² Estudio de escalamiento de dosimetría (25, 100 o 250 µg)

³ No hubo cegamiento de participantes ni del personal por ser un estudio fase I

⁴ Los evaluadores no fueron cegados, estudio fase I

⁵ No se evidencia reporte incompleto de resultados respecto de lo planteado en métodos y el protocolo del ensayo

⁶ Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es BAJO

Anderson y cols. (48)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	N/A ¹	N/A ¹
Ocultamiento de la asignación	N/A ²	N/A ²
Cegamiento de los participantes y del personal	N/A ³	N/A ³
Cegamiento de los evaluadores	N/A ⁴	N/A ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	ALTO ⁷	ALTO ⁷



Resumen del riesgo de sesgo	ALTO ⁸	ALTO ⁸
-----------------------------	-------------------	-------------------

¹ Ensayo no aleatorizado, estudio de escalamiento de dosimetría (25µg y 100µg)

² Estudio de escalamiento de dosimetría (25µg y 100µg)

³ No hubo cegamiento de participantes ni del personal por ser un estudio fase I

⁴ Los evaluadores no fueron cegados, estudio fase I

⁵ No se evidencia reporte incompleto de resultados respecto de lo planteado en métodos y el protocolo del ensayo

⁶ Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados

⁷ El NIAID actuó como patrocinador del ensayo y tomó todas las decisiones relacionadas con el diseño y la implementación del estudio.

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es BAJO

Sadoff et al (49)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	BAJO ¹	BAJO ¹
Ocultamiento de la asignación	BAJO ²	BAJO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	BAJO ³	BAJO ³
Cegamiento de los evaluadores	BAJO ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	ALTO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	ALTO ⁸	BAJO ⁸

¹ La aleatorización se realizó mediante un sistema interactivo de respuesta web (IWRS) y se estratificó por sitio utilizando bloques permutados aleatoriamente

² La vacuna y el placebo se administró en jeringas idénticas enmascaradas

³ Los participantes y los investigadores estuvieron cegados. No estuvieron cegados los estadísticos y el patrocinador para el análisis intermedio al día 29 o si hubo interrupción antes. Para medir la eficacia no fueron cegados por nivel de dosis, pero se considera que no impacta en el resultado de los mismos ya que son resultados medidos por diferentes equipos donde el resultado no se verá afectado por el no cegamiento.

⁴ Los evaluadores fueron cegados

⁵ Al momento del reporte no están disponibles los resultados de todos los participantes para eficacia y si para seguridad.

⁶ Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es ALTO para eficacia debido a la falta de resultados al momento del reporte y BAJO para seguridad.

Logunov y cols. (50)			Fase II	
Dominio	Eficacia	Seguridad	Eficacia	Seguridad



Generación de la secuencia de aleatorización	N/A ¹	N/A ¹	ALTO ¹	ALTO ¹
Ocultamiento de la asignación	N/A ²	N/A ²	ALTO ²	ALTO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	N/A ³	N/A ³	POCO CLARO ³	ALTO ³
Cegamiento de los evaluadores	N/A ⁴	N/A ⁴	POCO CLARO ⁴	ALTO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	BAJO ⁸	BAJO ⁸	ALTO ⁸	ALTO ⁸

¹ Ensayo no aleatorizado de etiqueta abierta

² No se realizó ocultamiento de la asignación aleatoria, pues no se realizó aleatorización

³ No hubo cegamiento de participantes ni del personal a cargo del estudio

⁴ Los evaluadores no fueron cegados

⁵ No se evidencia reporte incompleto de resultados respecto de lo planteado en métodos y el protocolo del ensayo

⁶ Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es BAJO en fase I y ALTO para el desenlace seguridad y eficacia.

Shengli Xia y cols. (51)			Fase II	
Dominio	Eficacia	Seguridad	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	N/A ¹	N/A ¹	BAJO ¹	BAJO ¹
Ocultamiento de la asignación	N/A ²	N/A ²	BAJO ²	BAJO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	N/A ³	N/A ³	BAJO ³	BAJO ³
Cegamiento de los evaluadores	N/A ⁴	N/A ⁴	BAJO ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	BAJO ⁸	BAJO ⁸	BAJO ⁸	BAJO ⁸



- 1 Ensayo aleatorizado y el método utilizado fue la generación de números con ayuda de Stata 12.0, y estratificados por bloques para la fase II
- 2 El ocultamiento de la asignación fue asegurado para los participantes, investigadores y el equipo de apoyo de la investigación en la fase II
- 3 El cegamiento relacionado con la intervención fue doble en la fase II
- 4 El cegamiento fue asegurado para los participantes, investigadores y el equipo de apoyo de la investigación en la fase II
- 5 No se evidencia reporte incompleto de resultados respecto de lo planteado en métodos y el protocolo del ensayo
- 6 Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados
- 7 No se evidencian otras fuentes de sesgo
- 8 Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es BAJO para el desenlace seguridad y BAJO para el desenlace eficacia tanto en fase I como en fase II

Feng-Cai y cols. (52)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	N/A ¹	N/A ¹
Ocultamiento de la asignación	N/A ²	N/A ²
Cegamiento de los participantes y del personal	N/A ³	N/A ³
Cegamiento de los evaluadores	N/A ⁴	N/A ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	BAJO ⁸	BAJO ⁸

¹ Ensayo no aleatorizado, estudio fase I

² No tiene ocultamiento de la asignación, el estudio fue etiqueta abierta, estudio fase I

³ No hubo cegamiento de participantes ni personal a cargo del estudio, estudio fase I

⁴ Los evaluadores no fueron cegados, estudio fase I

⁵ No se evidencia pérdida desbalanceada de pacientes entre los grupos en comparación por cada nivel de dosificación para el día 14 y 28.

⁶ Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados,

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio fase I es BAJO para los desenlaces de eficacia como seguridad.

Feng-Cai y cols. (53)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	BAJO ¹	BAJO ¹
Ocultamiento de la asignación	BAJO ²	BAJO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	BAJO ³	BAJO ³



Cegamiento de los evaluadores	BAJO ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	BAJO ⁸	BAJO ⁸

¹A los participantes se les realizó una asignación secuencial por un número al azar, según lista aleatorizada por bloques (tamaños de bloque=4) generado el programa estadístico de SAS (versión 9.4).

² Si hubo ocultamiento de la asignación, las vacunas experimentales y del grupo control tenían envases idénticos con un número asignado al azar en cada vial como únicos identificadores.

³ Los participantes y personal a cargo del estudio incluyendo el personal de laboratorio estaban enmascarados a la asignación de los grupos.

⁴ Los evaluadores fueron cegados

⁵ No se evidencia pérdida desbalanceada de pacientes entre los grupos de dosificación ni de seguimiento.

⁶ Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados, frente a los puntos de corte y nivel de dosificación.

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es BAJO para los desenlaces de eficacia y seguridad.

Che y cols (54)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	POCO CLARO ¹	POCO CLARO ¹
Ocultamiento de la asignación	POCO CLARO ²	POCO CLARO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	BAJO ³	BAJO ³
Cegamiento de los evaluadores	BAJO ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	POCO CLARO ⁸	POCO CLARO ⁸

¹Menciona que cada sujeto fue asignado al azar en una proporción de 2:2:1 para recibir a dosis media o dosis alta, sin embargo, no refiere cómo lo realizaron.

² No se dispone de suficiente información para confirmar el ocultamiento de la asignación

³ Hubo Cegamiento de los participantes y del personal a cargo del estudio.

⁴ Los evaluadores y los investigadores fueron cegados.

⁵ No se evidencia pérdida desbalanceada de pacientes entre los grupos de dosificación ni de seguimiento

⁶ Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados,

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es POCO CLARO debido a que mencionan en el artículo que es un estudio aleatorización, con ocultamiento de la asignación, no lo describe por lo cual no se puede constatar la veracidad de la información metodológica del estudio.



Shengli Xia et al. (55)			Fase II	
Dominio	Eficacia	Seguridad	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	N/A ¹	BAJO ¹	BAJO ¹	BAJO ¹
Ocultamiento de la asignación	N/A ²	BAJO ²	BAJO ²	BAJO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	N/A ³	BAJO ³	BAJO ³	BAJO ³
Cegamiento de los evaluadores	N/A ⁴	POCO CLARO ⁴	BAJO ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵	ALTO ⁵	ALTO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶	ALTO ⁶	ALTO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	BAJO ⁸	POCO CLARO ⁸	ALTO ⁸	ALTO ⁸

¹ Se realizó aleatorización por medio de un número generado por computador y por bloques por subgrupos. Cada aleatorización fue a razón de 3:1 para la vacuna y el placebo, respectivamente.

² Hubo ocultamiento de la asignación. Tanto la etiqueta de la vacuna como el placebo fueron reemplazados por un código así: IXXX-1.

³ Los participantes no conocían la intervención ya que tanto la vacuna como el placebo (hidróxido de aluminio) se les asignó un código. Adicionalmente, la forma de administración fue igual para los dos grupos (Inyección intramuscular). En el suplemento 2 mencionan que en ciertos casos y de acuerdo al resultado de la prueba de anticuerpos, tanto el participante como el personal pudieran tener conocimiento de dicho resultado.

⁴ Los evaluadores fueron cegados. En el suplemento 1 del artículo refiere que los evaluadores en los dos institutos donde realizaron las pruebas estuvieron cegados

⁵ Datos incompletos. Se informó los resultados de sólo algunos grupos, y es probable que el estudio no tuviera el poder estadístico suficiente para las comparaciones de eventos adversos.

⁶ Reporte selectivo de los resultados de algunos subgrupos.

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio para fase I es BAJO para eficacia y POCO CLARO para seguridad, a pesar de ser un estudio fase I se está comparando con placebo. Para fase II se considera que tiene un riesgo de sesgo ALTO para ambos desenlaces debido a que la información reportada en el estudio no incluye todos los participantes, solo algunos subgrupos.

Zhang y cols (56)			Fase II	
Dominio	Eficacia	Seguridad	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	N/A ¹	BAJO ¹	BAJO ¹	BAJO ¹



Ocultamiento de la asignación	N/A ²	BAJO ²	BAJO ²	BAJO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	N/A ³	BAJO ³	BAJO ³	BAJO ³
Cegamiento de los evaluadores	N/A ⁴	BAJO ⁴	BAJO ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	BAJO ⁸	BAJO ⁸	BAJO ⁸	BAJO ⁸

¹En la fase I, los participantes se separaron en dos grupos, de 18 a 59 años y de 60 años o más, antes de ser asignados al azar (1: 1: 1: 1) para recibir la primera dosis (de un programa de dos dosis) de la vacuna a 2µg, 4µg u 8µg, o placebo En la fase II los participantes de cada cohorte fueron asignados aleatoriamente (2:2:1) ya sea al CoronaVac dosis alta o baja. Los códigos de aleatorización para cada vacunación se generaron individualmente utilizando bloques de asignación al azar con un tamaño de bloque de seis en la fase I y de 5 para la fase II, esto se generó en el software SAS (versión 9.4).

² El código de asignación al azar se asignó a cada participante en secuencia en el orden de inscripción, y luego los participantes recibieron los productos de investigación etiquetados con el mismo código

³Todos los participantes, investigadores y el personal de laboratorio estaban enmascarado a la asignación del tratamiento.

⁴ Los evaluadores fueron cegados.

⁵ Datos de resultados completos.

⁶ No se evidencia reporte selectivo de los resultados.

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio para fase I es BAJO para eficacia y seguridad, a pesar de ser un estudio fase I se está comparando con placebo. Para fase II el riesgo de sesgo es BAJO para eficacia y seguridad al ser en ensayo clínico controlado, con ocultamiento a la asignación.

Keech, C. y cols (57)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	BAJO ¹	BAJO ¹
Ocultamiento de la asignación	POCO CLARO ²	POCO CLARO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	BAJO ³	BAJO ³
Cegamiento de los evaluadores	BAJO ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	POCO CLARO ⁸	POCO CLARO ⁸



¹ Si hubo aleatorización utilizando un IRT centralizado, sin estratificación

² No hay información suficiente para definir si existió o no ocultamiento de la asignación

³ Si hubo cegamiento de los participantes y de algunas personas involucradas en el estudio. Los encargados de la logística, preparación y administración de la vacuna, no estuvieron cegados.

⁴ El evaluador está cegado.

⁵ Para los desenlaces los resultados están completos

⁶ No se detecta reporte selectivo de los resultados.

⁷ No se observa otra fuente de sesgo.

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es POCO CLARO para el desenlace seguridad y eficacia

Walsh et al (58)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	N/A ¹	BAJO ¹
Ocultamiento de la asignación	N/A ²	BAJO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	N/A ³	BAJO ³
Cegamiento de los evaluadores	N/A ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	BAJO ⁸	BAJO ⁸

¹ Se utilizó un sistema de tecnología de respuesta interactivo basado en la Web, para asignar aleatoriamente a los participantes del ensayo a grupos definidos según la vacuna candidata, el nivel de dosis y el rango de edad. Proporción de aleatorización de 4: 1 para vacuna activa: placebo

² Secuencia de asignación oculta

³ Los participantes y algunos integrantes del personal estuvieron cegados. El personal que recibe, almacena, dispensa, prepara y administra la intervención no estuvieron cegados, esto no impacta ya que ellos no realizan evaluación de los participantes.

⁴ Los evaluadores fueron cegados

⁵ No se evidencia pérdida desbalanceada de pacientes entre los grupos en comparación

⁶ Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es BAJO para eficacia y seguridad

Mulligan et al (59)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	BAJO ¹	BAJO ¹



Ocultamiento de la asignación	POCO CLARO ²	POCO CLARO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	BAJO ³	POCO CLARO ³
Cegamiento de los evaluadores	BAJO ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	ALTO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	POCO CLARO ⁸	ALTO ⁸

¹ La aleatorización se realizó mediante el sistema IRT. El sistema IRT proporcionar un informe de confirmación que contenga el número de participante, el número de aleatorización y asignación de la intervención del estudio asignada.

² No se dispone de suficiente información para confirmar el ocultamiento de la asignación

³ El estudio está ciego al observador.

⁴ Los evaluadores de la seguridad en los participantes fueron cegados

⁵ De acuerdo al diseño del estudio se plantea 12 participantes en cada grupo sin embargo en el análisis de seguridad se reportan resultados de 11 participantes en la dosis de 30µg, sin especificar que sucedió con el individuo faltante.

⁶ Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio para eficacia es POCO CLARO debido al ser un estudio de dosis, el que no todos los involucrados en el estudio estén cegados no tiene un alto impacto ya que el resultado no se va a ver afectado por esto, al ser resultados de laboratorio, mientras para seguridad no estar cegado a todos puede impactar significativamente. Adicionalmente, por datos incompletos se considera ALTO.

Sahin et al (60)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	ALTO ¹	ALTO ¹
Ocultamiento de la asignación	POCO CLARO ²	POCO CLARO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	ALTO ³	ALTO ³
Cegamiento de los evaluadores	ALTO ⁴	ALTO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	ALTO ⁸	ALTO ⁸

¹ No hubo asignación aleatoria.



² Es poco claro si hubo ocultamiento de la asignación

³ No hubo cegamiento de los participantes y el personal

⁴ No hubo cegamiento de los evaluadores, en términos de eficacia no impacta tanto que los evaluadores conozcan la dosis administrada a cada individuo

⁵ No se evidencia pérdida desbalanceada de pacientes entre los grupos en comparación.

⁶ Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es ALTO para los dos desenlaces, debido a que no hubo aleatorización, no es claro si hubo ocultamiento en la asignación y poca claridad en el cegamiento de los participantes y evaluadores.

Sahin y cols. (61)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	N/A ¹	N/A ¹
Ocultamiento de la asignación	N/A ²	N/A ²
Cegamiento de los participantes y del personal	N/A ³	N/A ³
Cegamiento de los evaluadores	N/A ⁴	N/A ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	BAJO ⁸	BAJO ⁸

¹ No hubo asignación aleatoria

² Es poco claro si hubo ocultamiento de la asignación

³ No hubo cegamiento de los participantes y el personal

⁴ No hubo cegamiento de los evaluadores

⁵ No se evidencia pérdida desbalanceada de pacientes entre los grupos en comparación.

⁶ Los resultados fueron reportados de acuerdo a lo descrito, no se detecta reporte selectivo de resultados

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es BAJO para dos desenlaces, si bien no hubo aleatorización ni cegamiento, es un estudio de dosis donde todos recibieron la intervención, en este caso esos dominios no se tendrían en cuenta.

Polack et al (62)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	BAJO ¹	BAJO ¹
Ocultamiento de la asignación	BAJO ²	BAJO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	BAJO ³	BAJO ³



Cegamiento de los evaluadores	BAJO ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	ALTO ⁵	ALTO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	ALTO ⁶	ALTO ⁶
Otras fuentes de sesgo	ALTO ⁷	ALTO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	ALTO ⁸	ALTO ⁸

¹ La aleatorización se realizó mediante un sistema interactivo de respuesta web, los participantes fueron asignados al azar en una proporción 1:1

² Las jeringas se administran de manera que impida que los participantes se den cuenta de que se está administrando.

³ Los participantes y el personal estuvo cegado a la asignación de la intervención. Las personas que no estuvieron cegadas fueron los que almacenan, dispensan, preparan y administran la intervención, esto no impacta significativamente ya que este personal no realiza ninguna evaluación a los participantes

⁴ El personal de centro responsable de la evaluación de seguridad estuvo cegado

⁵ Al momento del reporte no están disponibles los datos de pacientes incluidos con diagnóstico de VIH, aunque se incluyó población de 12 a 16 años estos datos aun no son reportados.

⁶ Si hubo reporte selectivo de resultados, se describen diferentes subgrupos, pero los resultados no se reportan, solo los datos disponibles.

⁷ Pfizer fue responsable del diseño, ejecución del ensayo clínico, recopilación e interpretación de datos y redacción del manuscrito. BioNTech fue el patrocinador del ensayo, fabricante material del ensayo clínico (BNT162b2) y contribuyó a la interpretación de datos y redacción del manuscrito.

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es ALTO tanto para eficacia y seguridad debido a que los resultados reportados en este estudio son muy preliminares, reportando eficacia en poco tiempo de seguimiento y falta de resultados en diferentes grupos descritos para evaluar.

Folegatti y cols (63)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	BAJO ¹	BAJO ¹
Ocultamiento de la asignación	BAJO ²	BAJO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	BAJO ³	BAJO ³
Cegamiento de los evaluadores	BAJO ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	BAJO ⁷	BAJO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	BAJO ⁸	BAJO ⁸

¹ Se generó una secuencia de aleatorización por bloques en plataforma web.

² Hubo ocultamiento total de la asignación en la plataforma donde se desarrolló la aleatorización.

³ Los participantes y el equipo de laboratorio permanecieron cegados a la asignación de grupos. El personal de ensayo que administra la vacuna no estará cegado, pero este no impacta ya que este personal no realizará ninguna evaluación de los participantes.



⁴ Los investigadores clínicos (evaluadores) estuvieron cegados a la asignación de los grupos.

⁵ Expresan que los análisis de eficacia aún no se han realizado y por tanto no se incluyen en el artículo

⁶ No hay reporte selectivo de resultados.

⁷ No se evidencian otras fuentes de sesgo.

⁸ Se considera que el riesgo de sesgo en este estudio es BAJO, para los 2 desenlaces, a pesar de ser un ensayo fase I/II, se compararon grupos, por esta razón se tiene en cuenta la aleatorización y el cegamiento.

Voysey y cols. (64)		
Dominio	Eficacia	Seguridad
Generación de la secuencia de aleatorización	BAJO ¹	BAJO ¹
Ocultamiento de la asignación	BAJO ²	BAJO ²
Cegamiento de los participantes y del personal	ALTO ³	ALTO ³
Cegamiento de los evaluadores	BAJO ⁴	BAJO ⁴
Datos de resultados incompletos	BAJO ⁵	BAJO ⁵
Reporte selectivo de los resultados	BAJO ⁶	BAJO ⁶
Otras fuentes de sesgo	POCO CLARO ⁷	POCO CLARO ⁷
Resumen del riesgo de sesgo	ALTO ⁸	ALTO ⁸

¹ Los participantes fueron aleatorizados 1: 1 para recibir ChAdOx1 nCoV-19 o control. Las listas fueron preparadas por el estadístico del estudio (MV) utilizando asignación al azar en bloques, estratificada por sitio de estudio

² Las jeringas se cubrieron con material opaco para asegurar el enmascaramiento.

³ COV002 y COV003 cegado solo el participante. Se debían cumplir criterios sintomáticos antes de confirmar NAAT: "Aquellos que cumplieron con los criterios sintomáticos se sometieron a una evaluación clínica, se les tomó un hisopo para una prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT)"

⁴ COV005 Participantes y personal de salud cegados. Sin embargo, COV002, COV003 y COV001 cegado solo el participante

⁵ Todos los casos de COVID-19 fueron revisados por dos miembros de un equipo de revisión clínica independiente enmascarado (todos los desenlaces incluyendo seguridad)

⁶ Para el análisis de eficacia, se analizaron 5807 de los cuales recibió dos dosis de ChAdOx1 nCoV-19 y 5829 de que recibieron dos dosis del control. Juicio y motivos de exclusión del análisis primario se muestran en el apéndice 1 y participantes aleatorizados que recibieron al menos una dosis en todos los estudios se incluyeron en el análisis de seguridad.

⁷ Solo 2 de 4 ensayos se tuvieron en cuenta para eficacia, justificado en que "cada estudio tenía que cumplir con criterios pre-especificados de tener al menos cinco casos elegibles para su inclusión en el resultado primario antes de que un estudio se incluyera en los análisis de eficacia. Ni COV001 ni COV005 cumplieron estos criterios y, por lo tanto, no se incluyen en la evaluación de eficacia para este análisis intermedio".

⁸ El análisis principal no fue por intención a tratar y, si bien hacen el análisis de sensibilidad por ITT, no se muestran los resultados. Hubo varios cambios en los protocolos después del inicio del estudio, se incorporó una dosis de refuerzo cuando inicialmente se evaluaría una sola dosis de ChAdOx1 nCoV-19 en comparación con el control (COV001, COV002 y COV003), después de revisión de los datos de respuesta de anticuerpos de COV001. En el ensayo COV002 tenían una dosis de 5×10^{10} partículas virales; sin embargo, se administró una dosis de $2,2 \times 10^{10}$ partículas virales para algunos de los participantes.



La salud
es de todos

Minsalud

**Anexo 8. Perfiles de evidencia GRADE**

Autoras de la Revisión: Veloza-Romero AJ, Díaz-Corredor DM y Rodríguez-Guevara C.

Pregunta de investigación: En individuos sanos de cualquier edad y sexo, candidatos a vacunación contra SARS-CoV-2 (coronavirus 19) ¿cuál es la eficacia y seguridad de las vacunas actualmente en desarrollo, comparadas con placebo o cualquier otra intervención identificada, incluida la no intervención?

Desenlaces de eficacia

Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Inmunogenicidad (seguimiento: 57 días; evaluado con: Respuesta de anticuerpos de unión a S-2P, Presencia de anticuerpos neutralizantes y respuesta de células T [vacuna mRNA-1273, Moderna & NIAID])									
1 ⁽⁴⁸⁾	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Para el caso del subgrupo que recibió la concentración de 100 µg, las respuestas de anticuerpos anti S-2P excedieron con amplitud las medidas entre los participantes donantes de suero convaleciente: GMT 1,183,066 (IC 95% 379,698 a 3,686,201) para los participantes del grupo de 56 a 70 años, y GMT 3,638,522 (IC 95% 1,316,233 a 10,058,130) para los del grupo de participantes de 71 o más años. Se evidenciaron potentes respuestas de neutralización en todos los participantes 14 días después de la aplicación de la segunda dosis de la vacuna. De las dosis evaluadas, la dosis de 100 µg provoca respuesta de neutralización alta y células T CD4 de tipo Th1 en los participantes de ambos grupos de edad, así como en los que recibieron la dosis de 25 µg y estaban en el grupo de 56 a 70 años. Las respuestas de células T CD8 a la S-2P se observaron solo a bajos niveles después de la segunda aplicación de la vacuna en los dos grupos de edad de los participantes que recibieron la concentración de 100 µg.	<div>⊕⊕⊕○</div> <div>MODERADO</div>	CRITICO

Inmunogenicidad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Anticuerpos específicos, anticuerpos neutralizantes y respuesta celular T h1[vacuna SARS-CoV-2 rS , Janssen])



Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1 ⁽⁴⁹⁾	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Anticuerpos específicos para S, el GMT el día 29 posterior a la vacunación, se detectó un aumento en la cohorte 1a a 528 (IC del 95%: 442; 630) para la dosis 5x1010 y 695 (IC del 95%: 596; 810) para la dosis 1x1011. Para la cohorte 3 el día 29 posterior a la vacunación, se detectó un aumento a 507 (IC del 95%: 181; 1418) para la dosis 5x1010 y 248 (IC del 95%: 122; 506) para la dosis 1x1011. Para los anticuerpos neutralizantes se observó una seroconversión en la cohorte 1a el día 29 de 92% para las 2 dosis y en la cohorte 3 se observó una seroconversión de 100% en la dosis 5x1010 y de 83% para a dosis 1x1011. Respuesta Th1: En la cohorte 1a, el 76% (IC del 95%: 65; 86) y el 83% (IC del 95%: 73; 91) de los participantes tuvieron respuestas Th1 detectables para los receptores de la dosis 5x1010 y 1x101 respectivamente. Para la cohorte 3 la detección de respuesta Th1 se midió solo en los primeros 15 participantes el 100% (IC del 95%: 54; 100) y el 67% (IC del 95%: 22; 96) para las dosis 5x1010 y 1x101 respectivamente.	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO

Inmunogenicidad (seguimiento: 42 días ; evaluado con : Títulos de anticuerpos contra proteína spike tipo IgG, Títulos de anticuerpos neutralizantes y Respuesta mediada por células [vacuna Gam Covid-Vac y Gam-COVID-Vac-Lyo , Gamaleya Rusia]

1 ⁽⁵⁰⁾	ensayos aleatorios	muy serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La detección de anticuerpos IgG específicos para SARS-CoV-2 a partir del día 21 fueron detectados estos anticuerpos en el 100% de los participantes vacunados. En la fase 2 los anticuerpos IgG específicos para SARS-CoV-2 fueron detectados en el 85% en el día 14 y el 100% a partir del día 21. Para el día 42 las GMT de IgG específicas de SARS-CoV-2 habían aumentado a 14703 con Gam-COVID-Vac y 11143 con Gam-COVID-Vac-Lyo. La producción de anticuerpos neutralizantes se pudo evidenciar en el 100% cuando se administró rAd26-S y rAd5-S juntas (GMT 49,25 con Gam-COVID-Vac y 45,95 con Gam-COVID-Vac-Lyo en el día 42. La respuesta celular general mostro un aumento en la formación de células T CD4 y CD8, y en la concentración de interferón-γ en células mononucleares de sangre periférica, en el 100% de los casos.	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
-------------------	--------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--	--------------	---------



Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Inmunogenicidad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Tasa de seroconversión y Presencia de anticuerpos neutralizantes [vacuna BBIBP-CorV, Beijing Biological Products, China]

1 ⁽⁵¹⁾	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	Ninguno	La tasa de seroconversión alcanzó el 100% en los 3 grupos para el día 28, y en los participantes que recibieron placebo los anticuerpos neutralizantes fueron negativos durante todo el ensayo. Respecto del grupo de participantes con 60 años o más, para el día 28 lograron seroconversión 21/23 (91%) en el grupo de 2 µg, 22/24 en el grupo de 4 µg y 22/23 (96%) en el grupo de 8 µg . En la fase 2, los anticuerpos neutralizantes se detectaron en todos los receptores de la vacuna después de la inoculación en el grupo de 8 µg día 0, y en el grupo de 4 µg en los diferentes esquemas de vacunación (0, 14 y 21 días, 0 y 28 días); para los que recibieron la vacuna a concentración de 2 µg, la seroconversión se alcanzó al día 42.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
-------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	--------------	---------

Inmunogenicidad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Presencia de anticuerpos específicos contra SARS CoV-2 y Anticuerpos neutralizantes [vacuna Ad5, CanSino Biological Inc/Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences]

1 ⁽⁵³⁾	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La seroconversión de anticuerpos el día 28 en el grupo 1x1011 fue 244/253 (96%) y en el grupo 5x1011 fue 125/129 (97%). La respuesta de anticuerpos neutralizantes en el grupo 1x1011 fue 19,5 IC95% (16,8 - 22,7) y en el grupo 5x1011 fue 18,3 IC95% (14,4 a 23,3).	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
-------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	--------------	---------

Inmunogenicidad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Anticuerpos específicos contra SARS CoV-2 y anti-N [vacuna ChAdOx1nCov-19, Qihai Li, Chinese Academy of Medical Sciences]



Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1 ⁽⁵⁴⁾	ensayos aleatorios	serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Los resultados indican que para el día 28 días, las tasas de seroconversión en los grupos de dosis media y alta en comparación al placebo fueron de 92% y 96%, con GMT de 19 y 21 respectivamente. En el procedimiento de inmunización con un intervalo de 28 días fueron del 95% para ambos grupos, con un GMT de 19 para el día 28 después de la inmunización. Para los datos analizados en el día 28 se obtuvieron tasas más altas de seroconversión con GMTs de 2295 y 2432. La detección del anticuerpo anti-N sugirió aproximadamente un 50% de seroconversión con GMT de 342 y 380 para el día 28.	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRITICO
Inmunogenicidad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Anticuerpos neutralizantes y anticuerpos específicos contra SARS CoV-2 [vacuna SARS-CoV-2, China National Biotec Group Co]									
1 ⁽⁵⁵⁾	ensayos aleatorios	muy serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	En la fase II, para el grupo de 0 a 14 días después de la aplicación de las dos dosis en relación al título de la media geométrica fue de 121 (IC 95% 95-154) y para 0 y 21 días la respuesta de los anticuerpos neutralizantes de 247 (IC 95% 176-345) para la dosis media. La tasa de seroconversión para ambos grupos (0 y 14, y 0 y 21 días) fue de 97.6% (IC 95% 67.7- 100.0). Para la respuesta específica de anticuerpos de unión IgG al antígeno completo del SARS-Cov-2, el título de la media geométrica (IC 95%) fue de 215 (IC 95% 157-296) para la misma dosis media.	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
Inmunogenicidad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : [vacuna CoronaVac, Biotecnológica									



Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1 ⁽⁵⁶⁾	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Para la fase II, la tasa de seroconversión de anticuerpos neutralizantes para el día 28 fue de 114/117 un 97.4% (IC 95% 92.7 -99.5) para el grupo de 3ug, 118/118 100% (IC 95% 96.9 - 100) para el de 6ug, 0/59 0.0% (IC 95% 0.0 – 6.1) para el grupo de 3ug, 118/118 100% (IC 95% 96.9 -100) para el de 6ug, 0/59 0.0% (IC 95% 1.9 – 16.5) en el grupo de control con un valor de p de 1.00. Para los anticuerpos RBD-IgG, también para el día 28 se observó en el grupo de 3ug 116/117 participantes presentaban algún cambio, lo que corresponde a un 99.2% (IC 95% 95.3-1.00), para el grupo de 6ug 117/117, es decir un 100% (IC 95% 96.9-100) y finalmente 4/59, es decir un 6.8% (IC95% 1.9 -16.5).	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

Inmunogenicidad (seguimiento: 35 días ; evaluado con : Correlación IgG anti-spike y Respuesta de anticuerpos neutralizantes [vacuna SARS-CoV-2 rS, Novavax])

1 ⁽⁵⁷⁾	ensayos aleatorios	serio ^o	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Los anticuerpos IgG anti-Spike varió la GMT en el día 0 de 105 a 116, para el día 21 la respuesta aumento en los grupos que se incluyó adyuvante (1984, 2626, 3317 en los grupos C, D, E) excediendo la respuesta al ser comparada con los que no recibieron adyuvante. El día 28 aumento a 15319 y 20429 en el grupo C y D y el día 35 ya la respuesta se había duplicado GMT 63160 y 47521. Los anticuerpos neutralizantes mostraron un comportamiento similar a los anticuerpos anti-Spike, el día 21 mostraron un aumento en los grupos con adyuvante (5,2, 6,3 y 5,9 en los grupos C, D, E) al día 35 habían aumentado (195 y 165 para C y D). Al ser comparados estos resultados con plasma convaleciente se observó 4 a 6 El aumento en el GMT. La respuesta de células T en 16 participantes del grupo A a D seleccionados al azar mostró que los adyuvantes indujeron la respuesta de CD4+ polifuncionales específicas de antígenos (IFN-γ, IL-2 y TNF), aumento la respuesta Th1 sesgada y en Th2 fue mínima	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRITICO
-------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	--	------------------	---------

Eficacia de vacuna BNT162b1, BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer Fase II/III (seguimiento: 7 días; evaluado con: Ocurrencia de COVID-19 después de segunda dosis sin evidencia de infección)



Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1 ⁽⁶²⁾	ensayos aleatorios	muy serio ^f	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	- Vacuna: 8/18198 (0.0%) - Placebo: 162/18325 (0.9%) - Eficacia 95% (IC95% 90,3 – 97,6)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eficacia de vacuna BNT162b1, BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer Fase II/III (seguimiento: 7 días; evaluado con: Ocurrencia de COVID-19 en participantes con y sin evidencia de infección)									
1 ⁽⁶²⁾	ensayos aleatorios	muy serio ^f	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	- Vacuna: 9/19965 (0.0%) - Placebo: 169/20172 (0.8%) - Eficacia: 94.6% (89,9 – 97,3)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 contra COVID-19 confirmado por NAAT (prueba de amplificación de ácido nucleico) (U. Oxford/AstraZeneca)									
1 ⁽⁶⁴⁾	ensayos aleatorios	serio ^g	no es serio	no es serio	serio ^h	ninguno	- Eficacia general (dos grupos): 70,4% (IC 95,8% 54-8–80,6) - Eficacia SD/SD: 62,1% (IC del 95% 41,0-75,7). - Eficacia: LD/SD: 90,0%. (67,4–97,0; por interacción p=0,010)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO

EXPLICACIONES

- Datos incompletos en el reporte de resultados.
- No aleatorización, no ocultamiento de la asignación, no cegamiento de participantes y evaluadores.
- No aleatorización y no ocultamiento de la asignación
- Datos incompletos en el reporte y reporte selectivo de resultados
- No ocultamiento en la asignación
- No es claro el cegamiento de los participantes, hay reporte selectivo de resultados dado que no se informa en todas la poblaciones planteadas, además hay perdida de datos, que no se declaran el por qué, el análisis fue por protocolo.
- Alto riesgo de cegamiento de personal; riesgo poco claro de ocultamiento de la asignación y existe poca claridad de fuentes de otros sesgos, dado que se hizo análisis de sensibilidad por intención a tratar, pero los datos no se muestran.



h. La información corresponde a un análisis interino

Autoras de la Revisión: Veloza-Romero AJ, Díaz-Corredor DM y Rodríguez-Guevara C.

Pregunta de investigación: En individuos sanos de cualquier edad y sexo, candidatos a vacunación contra SARS-CoV-2 (coronavirus 19) ¿cuál es la eficacia y seguridad de las vacunas actualmente en desarrollo, comparadas con placebo o cualquier otra intervención identificada, incluida la no intervención?

Desenlaces de seguridad

Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Seguridad (seguimiento: 57 días; evaluado con : Frecuencia y severidad de eventos adversos [vacuna mRNA-1273, Moderna & NIAID])



Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1 ⁽⁴⁸⁾	ensayos aleatorios	serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguna	Los eventos adversos más comunes fueron cefalea, fatiga, mialgia, escalofríos y dolor en el sitio de la aplicación. Dos días después de la aplicación de la primera dosis, uno de los participantes del grupo de 56 a 70 años (concentración 100 µg) presentó una paroniquia tratada con trimetopim-sulfá, y 7 días después un rash difuso maculopapular considerado sin relación con la vacunación (este participante no recibió la segunda dosis de la vacuna). El único evento adverso severo consistió en una hipoglicemia detectada en un participante del grupo de 56 a 70 años (concentración 100 µg), en quien se descartó la relación causal con la vacuna. No se reportaron eventos adversos serios, y se reportaron en total 70 eventos adversos leves y 1 moderado (17 fueron considerados relacionados con la vacuna), asociados con la aplicación de la segunda dosis.	⊕⊕⊕⊖ MODERADO	CRITICO

Seguridad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Frecuencia y severidad de eventos adversos [vacuna SARS-CoV-2 rS , Janssen])

1 ⁽⁴⁹⁾	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Para las cohortes 1a y 1b conformada por 402 pacientes, 288/402 (72%) reportaron eventos adversos, 235/402 (58%). Dentro de los eventos adversos sistémicos se reportaron 258/402 (64%) en su mayoría grado 1 y grado 2, grado 3 en 46/402 (11%) participantes. La cohorte 3 con 394 participantes, reporto eventos adversos locales en 108 (27%), la mayoría grado 1 y 2, solo 1 participante informo un evento grado 3. Se informaron eventos adversos sistémicos en 140 (36%) grado 1 y 2, 3 participantes reportaron grado 3.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
-------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	--------------	---------

Seguridad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Frecuencia y severidad de eventos adversos [vacuna Gam Covid-Vac y Gam-COVID-Vac-Lyo , Gamaleya Rusia] Logunov)



Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1 ⁽⁵⁰⁾	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Las reacciones adversas más comunes reportadas por ambos estudios clínicos fueron dolor en el sitio de la aplicación (44, 58%), hipertermia (38, 50%), cefalea (32, 42%), astenia (21, 28%) y dolor muscular y articular (18, 24%). La mayoría de los eventos adversos reportados fueron leves y transitorios. Se presentaron reacciones adversas sistémicas principalmente en el grupo de la vacuna Gram Covid-Vac: fiebre grado I para rAd26 8/9 (89%), para rAd5 2/9 (22%) y para el grupo que recibió ambos 19/20 (95%); en el grupo Gam-COVID-Vac-Lyo, para rAd26 se presentó hipertermia en 1/9 (11%), para rAd5 1/9 (11%) y para el grupo que recibió ambos 6/20 (30%). Dolor de cabeza leve para rAd26 6/9 (67%), para rAd5 3/9 (33%) y para el grupo que recibió ambos 9/20 (45%); en el grupo Gam-COVID-Vac-Lyo rAd26 3/9 (33%), para rAd5 4/9 (44%) y para el grupo que recibió ambos 5/20 (25%). No se informaron eventos adversos graves y en general los pacientes. Las alteraciones leves en los valores de laboratorio se informaron para todos los participantes que recibieron rAd26 9/9 (100%), rAd5 8/9 (89%) y para todos en el grupo que recibió ambos 20/20 (100%) en el grupo de Gram Covid-Vac, en tanto que para Gam-COVID-Vac-Lyo se presentó en rAd26 7/9 (78%), rAd5 6/9 (67%) y para el grupo que recibió ambos en 18/20 (90%). Solamente un participante presentó cambios moderados en los valores de laboratorio, y perteneció al grupo que recibió rAd5, 1/9 (11%).	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO

Seguridad (seguimiento: 28 días; evaluado con: Frecuencia y severidad de eventos adversos [vacuna BBIBP-CorV, Beijing Biological Products, China]

1 ⁽⁵¹⁾	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	Ninguno	El total de eventos adversos en el seguimiento a 28 días fue 14 para los vacunados (19%) y 3 (13%) para los del grupo placebo, de los cuales fueron de tipo I 13 (18%) para los vacunados y 2 (8%) para los del grupo placebo, grado II 2 reportes (4%) sólo en el grupo de vacunados, y 1 reporte (4%) de evento adverso grado 3 solamente en el grupo placebo. Las alteraciones en los valores de los exámenes de laboratorio fueron pocas y no significativas clínicamente.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
-------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	---------	--	--------------	---------

Seguridad (seguimiento: 7 días; evaluado con: Frecuencia y severidad de eventos adversos [vacuna Ad5, CanSino Biological Inc/Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences]



Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1 ⁽⁵³⁾	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	No es serio	ninguno	Los participantes que reportaron al menos una reacción adversa en el grupo 1x1011 fueron 183/253 (72%) reportando entre ellos: Fatiga 34%, fiebre 16%, dolor de cabeza 28%, dolor en el sitio de la inyección 57%. En el grupo 5x1011 se presentó al menos una reacción en 96/129 (74%), entre ellos: fatiga 42%, fiebre 32%, dolor de cabeza 29%, dolor en el sitio de la inyección 56%. Las reacciones grado 3 se presentaron con mayor frecuencia en el grupo 1x1011 24/253 (9%) y en el grupo 5x1011 1/129 (1%).	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO
Seguridad (seguimiento: 7 días ; evaluado con : Tasa total de eventos adversos [vacuna ChAdOx1nCov-19, Qihai Li, Chinese Academy of Medical Sciences]									
1 ⁽⁵⁴⁾	ensayos aleatorios	serio ^b	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	En el esquema de 0 y 28 días, la proporción de eventos adversos fue 26.7%, 19.3% y 12%, para la dosis intermedia, alta y placebo, respectivamente. La mayoría de estas reacciones fueron dolor leve, prurito y eritema en el sitio de aplicación. en el esquema de tratamiento 0 y 28 días, la ocurrencia de reacciones adversas sistémicas fue 13.3%, 8% y 9.3% para la dosis intermedia, alta y placebo, respectivamente. Las tasas globales de reacciones adversas durante los 28 días de la inmunización fueron 24%, 27.3%, y 17.3% en el esquema 0 y 14 días, así como 27.3%, 19.3%, y 12% para el esquema de 0 y 28 días, para los grupos que recibieron dosis intermedia, alta y placebo, en ese orden respectivo en cada caso.	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRITICO
Seguridad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Frecuencia y severidad de eventos adversos [vacuna SARS-CoV-2, China National Biotec Group Co]									
1	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	no es serio	no es serio ^c	ninguno	Para el desenlace de seguridad, en la fase I, el total de eventos adversos registrados en el grupo de seguimiento de 0 a 28 días fueron 5 (20.8%) para el grupo de dosis baja, 4 (16.7%) en el de dosis media, 6 (25%) en la dosis baja y 3 (12.5) en el grupo de control. En la fase II, se registraron 5 (6.0%) para dosis baja, 4 (14.3%) para media, 16 (19.0%) para alta y 5 (17.9) en el grupo control. El evento adverso más común fue dolor en el lugar de la inyección, seguido de fiebre. No se observaron reacciones adversas graves.	⊕⊕○○ BAJA	CRITICO
Seguridad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : [vacuna CoronaVac, Biotecnológica]									



Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
1 ⁽⁵⁶⁾	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	En la fase II, para el esquema de 0 y 14 días, en el grupo de 3ug algún evento adverso tiene una calificación de 33%, seguido por evento grado I con 32% al igual que para eventos solicitados; para el grupo de 6ug, se con un porcentaje de 35% para algún evento y evento grado 1 y de 33 % para el evento solicitado; para el grupo control se mantiene esta tendencia, pero con un 20% para cada uno de ellos. Finalmente, en el esquema de vacunación de 0 y 28 días, el porcentaje de eventos adversos fue menor, con un porcentaje entre 18,3 a 19,2% para todos los grupos	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

Seguridad (seguimiento: 28 días ; evaluado con : Porcentaje de eventos adversos post vacunación [vacuna SARS-CoV-2 rS, Novavax]

1 ⁽⁵⁷⁾	ensayos aleatorios	serio ^d	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	No se observaron eventos adversos graves y la reactogenicidad estuvo ausente o fue leve para la primera dosis (local: 100%, 96%, 89%, 84% y 88% de los participantes de los grupos A, B, C, D y E, respectivamente; sistémico: 91%, 92%, 96%, 68% y 89%) y para la segunda dosis local: 100%, 100%, 65%, 67% y 100% de los participantes, respectivamente; sistémico: 86%, 84%, 73%, 58% y 96%). Un participante del grupo D reportó dolor a la palpación como evento local severo y 8 participantes reportaron dolor articular y fatiga como eventos sistémicos severos y solo 1 participantes del grupo D reportó fiebre de 38,1°C.	⊕⊕⊕⊕ MODERADO	CRITICO
-------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	------------------	---------

Eventos adversos de vacuna BNT162b1, BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer Fase II/III (seguimiento: rango de 2 meses a 3.5 meses; evaluado con: Porcentaje de aparición)

1 ⁽⁵²⁾	ensayos aleatorios	muy serio ^e	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	La reactogenicidad fue reportada en 8183 participantes, la reactogenicidad sistémica se reportó en mayor proporción en los participantes de 16 a 55 años después de la segunda dosis, dolor en el sitio de la inyección se presentó en la mayoría de los individuos, el 11% presento dolor severo. En los participantes de 16 a 55 años se presentó en el 83% después de la primera dosis y en el 78% después de la segunda dosis. Para los mayores de 55 años se presentó en el 77% después de la primera dosis y en el 66% después de la segunda dosis. En los participantes 16 a 55 años presentaron fatiga en el 59% vs 23% en el grupo placebo, dolor de cabeza en el 51% vs 24%. En los mayores de 55 años 51% presento fatiga vs 17% en el grupo placebo y dolor de cabeza en el 39% vs el grupo placebo. La fiebre fue reportada en el 16de los participantes de 16 a 55 años y en 11% de los mayores de 55 años. Los eventos adversos se evaluaron en 43252 participantes, observando 64 (0.3%) con linfadenopatía. Se presentaron 6 muertes, 2 en el grupo de participantes vacunados y 4 en el grupo placebo, los investigadores reportaron que no estuvieron relacionada con la vacuna.	⊕⊕⊕⊕ BAJA	CRÍTICO
-------------------	--------------------	------------------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	--------------	---------



Evaluación de la Certeza de la Evidencia							Impacto	Certeza de la Evidencia	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			

Frecuencia y severidad de eventos adversos (Seguimiento: >14 días) ChAdOx1 nCoV-19 (U. Oxford/AstraZeneca)

1 ⁽⁶⁴⁾	ensayos aleatorios	serio ^f	no es serio	no es serio	serio ^g	ninguno	Se presentaron 175 eventos adversos graves en 168 participantes, 84 eventos en el grupo ChAdOx1 nCoV-19 y 91 en el grupo control. Tres de estos eventos se clasificaron como posiblemente relacionados con una vacuna: uno en el grupo ChAdOx1 nCoV-19, uno en el grupo de control (MenACWY), y uno en un participante que permanece bajo ocultamiento de la asignación.	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
-------------------	--------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--------------	---------

EXPLICACIONES

- No aleatorización, no ocultamiento de la asignación, no cegamiento de participantes y evaluadores.
- No aleatorización y no ocultamiento de la asignación
- Datos incompletos en el reporte y reporte selectivo de resultados
- No ocultamiento en la asignación
- No es claro el cegamiento de los participantes, hay reporte selectivo de resultados dado que no se informa en todas las poblaciones planteadas, además hay pérdida de datos, que no se declaran el por qué, el análisis fue por protocolo.
- Alto riesgo de cegamiento de personal; riesgo poco claro de ocultamiento de la asignación y existe poca claridad de fuentes de otros sesgos, dado que se hizo análisis de sensibilidad por intención a tratar, pero los datos no se muestran.
- La información corresponde a un análisis interino



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.facebook.com/ietscolombia)



Análisis parcial de productos Componente 2 del Contrato 9677-MECOV19-1009-2020, siguiendo lo establecido en el parágrafo primero de la cláusula primera de dicho contrato, mediante la herramienta AMSTAR 2 adaptada siguiendo las consideraciones Cochrane para revisiones rápidas.

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

Si, el objetivo y la pregunta están acordes con la estructura PICO.

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

Si, el tipo de estudios incluidos son acordes con la pregunta de investigación dado que se trata de una intervención preventiva.

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

Si, el Anexo 1 describe detalladamente cada estrategia utilizada siguiendo los lineamientos para estas revisiones.

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

Parcial, se sugiere describir si se realizó un piloto del proceso. No es claro, como se recomienda para revisiones rápidas, si para un porcentaje de los documentos se trabajó con los dos revisores seleccionando en paralelo los mismos documentos y luego dirimiendo diferencias o si la totalidad de documentos se repartieron sin revisión paralela.

Respuesta IETS: se aclara en el texto que fue por duplicado todos los artículos, por lo tanto, no aplicó piloto.

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

Parcial, se sugiere indicar si se realizó un piloto del proceso. No es claro, como se recomienda para revisiones rápidas, si para un porcentaje de los documentos se trabajó con los dos revisores



extrayendo en paralelo los mismos documentos y luego dirimiendo diferencias o si la totalidad de documentos se repartieron sin revisión paralela.

Respuesta IETS: Se aclara en el texto.

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

Si, el Anexo 6 contiene el listado de los estudios excluidos tras lectura de texto completo y la debida justificación.

¿Se describen los estudios incluidos en detalle adecuado?

Si, se describen los métodos y la información de los estudios captados con suficiente detalle aunque se recomienda indicar el financiador de cada estudio en las tablas de características de cada uno.

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

Si, utilizan herramientas de evaluación de riesgo de sesgos y certeza del nivel de evidencia para el tipo de estudios incluidos.

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

No, si bien es claro el productor de cada biológico, se recomienda incluir el financiador de cada estudio en las tablas resumen de los estudios presentados.

Respuesta IETS: se incluye en las tablas de los estudios.

¿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 y el nivel de certeza de la evidencia de los hallazgos encontrados en la interpretación de los mismos.

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



Si, aunque no se realiza metanálisis se hace una análisis del nivel de certeza de la evidencia encontrada y de las limitaciones a nivel metodológico.

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