

Lima, setiembre de 2021

Serie Revisiones Rápidas N° 007-2021

Eficacia y seguridad de las vacunas de ARNm contra COVID-19 en adolescentes



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Dr. Víctor Suárez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Luis Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Nora Reyes Puma
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Autoras

Fabiola Huaroto Ramírez¹
Rosa Isabel Silva Ocas¹
Patricia María Huamán Vásquez¹

Revisora

Nora Reyes¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia y seguridad de las vacunas de ARNm contra COVID-19 en adolescentes. Elaborado por Fabiola Huaroto-Ramírez, Rosa Isabel Silva-Ocas y Patricia María Huamán-Vásquez . Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, setiembre de 2021. Serie Revisiones rápidas N° 07-2021.

TABLA DE CONTENIDOS

PRINCIPALES HALLAZGOS	5
I. INTRODUCCIÓN.....	7
II. OBJETIVO.....	7
III. METODOLOGÍA.....	7
IV. RESULTADOS	10
4.1. Características de los estudios incluidos	10
4.2. Principales hallazgos	16
4.1. Evaluación del riesgo de sesgo.....	20
V. CONCLUSIONES.....	21
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	22
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	22
VIII. FINANCIAMIENTO	22
IX. REFERENCIAS	23
X. ANEXOS.....	25
Anexo 01. Estrategias de búsqueda	25
Anexo 02. Flujograma de selección de estudios(28)	27
Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo	28
Anexo 04. Evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la herramienta RoB 2	29
Anexo 05. Evaluación de la calidad metodológica de las series de casos mediante la herramienta	31

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS VACUNAS DE ARNm CONTRA COVID-19 EN ADOLESCENTES

PRINCIPALES HALLAZGOS

Fecha de la búsqueda: 15 y 16 de setiembre de 2021

Fecha de término de la elaboración del documento: 20 de setiembre de 2021

Estudios incluidos: 13 estudios incluidos: 2 ensayos clínicos, 9 series de casos y 2 reportes de caso.

Población: Adolescentes de 12 a 17 años

Intervenciones evaluadas:

- Vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech), esquema de 2 dosis versus placebo
- Vacuna mRNA-1273 (Moderna), esquema de 2 dosis versus placebo

Desenlaces reportados:

Eficacia para prevenir COVID-19 (2 ensayos clínicos)

- Con una certeza moderada, la eficacia de las vacunas basadas en ARN mensajero para prevenir COVID-19, en adolescentes de 12 a 17 años, es alta, oscilando entre 93% (mRNA-1273) a 100% (BNT162b2)

Eficacia para prevenir COVID-19 severo (Ningún estudio)

- Se desconoce la eficacia de estas vacunas para prevenir COVID-19 severo.

Eventos adversos serios (2 ensayos clínicos): daño no intencionado que puede causar o poner en riesgo de muerte, hacer necesaria la hospitalización o causar la pérdida permanente e importante de una función de salud, en el usuario de la vacuna.

- Los adolescentes de 12 a 15 años que recibieron BNT162b2 reportaron una mayor incidencia de eventos adversos serios en comparación al placebo, aunque el número de eventos disponibles para el análisis fue escaso y ninguno de éstos fue calificado como relacionado a la vacuna. La certeza de evidencia fue baja debido a imprecisión muy seria.
- La incidencia de eventos adversos serios en adolescentes de 12 a 17 años vacunados con mRNA-1273 fue similar a lo reportado entre los que recibieron placebo. La certeza de la evidencia baja debido a imprecisión muy seria.

Miocarditis (9 series y 2 reportes de caso)

- Los casos ocurrieron con mayor frecuencia en varones, que presentaron dolor torácico de inicio a los 2 días de haber recibido la 2^o dosis de BNT162b2, rango de 1 a 7 días. Se observó además troponinas elevadas, elevación del segmento ST e imágenes compatibles con miocarditis en la resonancia magnética cardiaca. El tiempo de hospitalización fue de 2 a 5 días (mediana). No se reportaron muertes y ninguno requirió soporte hemodinámico o respiratorio avanzado. No hay información suficiente del pronóstico de estos casos a largo plazo.
- Se estimó la tasa bruta de miocarditis en adolescentes que recibieron 1 o 2 dosis de BNT162b2 (2 reportes) a partir de: 1) las notificaciones disponibles en un sistema de vigilancia pasiva de seguridad de las vacunas y 2) el número de vacunas administradas a partir de un registro adicional del CDC de Estados Unidos.

- Por millón de segundas dosis administradas, se esperarían entre 43 a 162 casos de miocarditis en adolescentes varones de 12 a 15 años y de 72 a 94 casos en aquellos con 16 a 17 años. La tasa de miocarditis para adolescentes mujeres fue menor, oscilando entre 0 a 13 casos por millón de segundas dosis administradas. Los reportes consideraron diferentes parámetros para esta estimación, no efectuaron un análisis de causalidad y no incluyeron un grupo control (no vacunados). La certeza de la evidencia identificada es muy baja.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave o SARS-CoV-2 fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019 (1). El 30 de enero de 2020 la OMS determinó que la COVID-19 representaba una emergencia de salud pública de importancia internacional y posteriormente el 11 de marzo del 2020 fue declarada como pandemia. A partir de diciembre de ese mismo año, se inició la vacunación contra la COVID-19 en el mundo.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos, el 11 de diciembre de 2020, emitió una autorización de uso de emergencia (EUA) para la vacuna de tipo ARNm BNT162b2 desarrollada por Pfizer-BioNTech para su uso en personas a partir de los 16 años. En base a los resultados de un ensayo clínico de fase 3 (2), esta EUA se amplió para adolescentes de 12 a 15 años el 10 de mayo de 2021. En el Perú, el Ministerio de Salud (MINSa) aprobó la utilización de la vacuna BNT162b2/Pfizer-BioNTech en adolescente de 12 a 17 años con comorbilidades específicas a partir del mes de junio en base a la autorización de la Dirección General de Medicamentos (DIGEMID) (3). Hasta la fecha de la redacción de este informe, 17 de setiembre de 2021, en el Perú se habían administrado 18 953 dosis (1° dosis: 14 958 y 2° dosis: 3 995) de la vacuna de Pfizer-BioNTech en adolescentes de 12 a 16 años (4).

A partir de junio, comenzaron a notificarse casos de miocarditis y miopericarditis en adolescentes, principalmente varones, después de recibir la segunda dosis (5,6). A causa de estos reportes iniciales, el 23 de junio de 2021, el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) del Centro de Control y Prevención de enfermedades (CDC) revisó los datos disponibles y concluyó que los beneficios de esta vacuna contra la COVID-19 para personas individuales y la población superan los riesgos de miocarditis y recomendó continuar con su uso en personas a partir de los 12 años (7). El último reporte de fármaco-vigilancia de las vacunas contra COVID-19 administradas en el Perú, reportó datos hasta abril de 2021, por lo cual aún no se cuenta con un reporte oficial sobre la presentación de eventos adversos en este grupo etáreo en el país.

El objetivo de esta revisión fue resumir la evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de las vacunas de tipo ARNm contra COVID-19 en adolescentes de 12 a 17 años.

II. OBJETIVO

Sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia, efectividad y seguridad de las vacunas contra COVID-19 basadas en ARN mensajero (ARNm) en adolescentes de 12 a 17 años.

III. METODOLOGÍA

1. Pregunta PICO abordada

En adolescentes de 12 a 17 años ¿la administración de vacunas de ARNm contra COVID-19 es eficaz y segura?

Población	Adolescentes de 12 a 17 años
Intervención	Vacuna con plataforma de ARN mensajero: <ul style="list-style-type: none"> - Desarrollada por Pfizer-BioNTech: BNT162b2 - Desarrollada por Moderna: mRNA-1273
Comparador	Placebo, otra vacuna contra o medidas preventivas estándares
Desenlaces	1) Eficacia y efectividad <ul style="list-style-type: none"> - Incidencia de COVID-19 (infección sintomática) - Hospitalizaciones asociadas a COVID-19 - Incidencia de COVID-19 severo o crítico - Mortalidad 2) Seguridad: <ul style="list-style-type: none"> - Proporción de participantes con Eventos adversos serios - Proporción de participantes con eventos adversos de especial interés: miocarditis
Tipo de estudio	Ensayos clínicos aleatorizados Estudios de cohorte Estudios caso-control Series de casos (sólo para desenlaces de seguridad, en ausencia de estudios comparativos)

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de selección de los estudios fueron los siguientes:

- Estudios que corresponden a la pregunta PICO planteada y que reporten resultados para al menos uno de los desenlaces considerados. Los estudios que incluyeron adultos y adolescente fueron incluidos si reportaban resultados desagregados para la población de interés.
- Idioma: inglés, español y portugués.
- Se incluyeron estudios publicados y manuscritos sin revisión por pares (pre-print)
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales) y artículos de opinión.
- Las cartas al editor, cartas de investigación y comentarios fueron incluidos sólo si brindaban datos suficientes sobre las características de los participantes, intervención y desenlaces.

Las revisiones sistemáticas recuperadas y las referencias de las publicaciones relevantes fueron analizadas para identificar estudios adicionales que cumpliesen con los criterios de selección establecidos.

3. Métodos de búsqueda

La búsqueda sistemática se realizó en MEDLINE/Pubmed, medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin revisión por pares) y en la Plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE) de la Fundación Epistemonikos, con fecha 15 y 16 de setiembre de 2021, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros), según cada base de datos, para adolescentes y las vacunas de ARNm consideradas. Las estrategias de búsqueda están disponibles en el Anexo 01.

Los resultados de las búsquedas fueron importados al gestor de referencias Zotero versión 5.0.96.3 para la identificación y eliminación de los artículos duplicados. Esta etapa fue realizada por una sola autora.

4. Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, realizada de manera pareada e independiente por dos autoras utilizando el software Rayyan®, seguida de una fase de lectura del texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas. Para la extracción de datos se utilizó una plantilla diseñada en Google Sheets. La selección por texto completo y la extracción de datos fue realizada de forma individual por cada autora.

5. Análisis de los datos

Se realizó una síntesis narrativa de los datos extraídos. No se consideró la realización de un meta-análisis debido a la heterogeneidad de los estudios identificados (tipo de intervención y diseño de estudio).

6. Evaluación de certeza de la evidencia

En un primer paso se realizó la evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos utilizando herramientas de acuerdo al diseño de investigación. Se empleó la Herramienta para evaluar riesgo de sesgo de ensayos clínicos aleatorizados de la Colaboración Cochrane versión 2 (RoB 2)(8) y para las series de caso, se empleó la lista de verificación para evaluación crítica de Joanna Briggs Institute para series de casos (9) (preguntas 1-8 y 10) y la herramienta para evaluar la calidad metodológica de reportes de caso y series de casos de Murad et al.(10) (ítems 4 y 8).

En una segunda etapa, los estudios con mejor calidad metodológica o menor riesgo de sesgo fueron considerados para la evaluación de la certeza de la evidencia según la metodología GRADE, que toma en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales)(11,12).

De acuerdo a GRADE, existen 04 niveles para calificar la certeza de la evidencia:

Certeza de la evidencia	Significado
Alta ++++	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca de la estimación del efecto. Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada +++O	La confianza en la estimación del efecto es moderada: es probable que el verdadero efecto se encuentre cerca de la estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ++OO	La confianza en la estimación del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente a la estimación del efecto. Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja +OOO	La confianza en la estimación del efecto es muy baja: es probable que el verdadero efecto sea muy distinto a la estimación del efecto. Cualquier resultado estimado es muy incierto.

La elaboración de las Tablas de Resumen de Hallazgos fue realizada con el software GRADEpro.

IV. RESULTADOS

Se identificaron 303 citaciones. Luego de la eliminación de duplicados, tamizaje de títulos y resúmenes y lectura de textos completos, se seleccionaron 13 estudios, reportados en 14 artículos (1 estudio con 2 reportes de diferentes periodos de seguimiento). Dos artículos estuvieron disponibles como pre-print. El flujograma de selección de los estudios y el motivo de exclusión de las citaciones no seleccionadas están disponibles en los Anexos 02 y 03.

4.1. Características de los estudios incluidos

Se identificaron 2 ensayos clínicos aleatorizados que incluyeron a participantes de 12 a 17 años de Estados Unidos, donde se determinó la eficacia y seguridad del esquema de 2 dosis de la vacuna BNT162b2 y de mRNA-1273, respectivamente frente a COVID-19.

Frenck et al.(2) reportó los resultados preliminares de la fase 3 para la cohorte de 2264 participantes de 12 a 15 años aleatorizados en el ensayo clínico pivotal que evaluó la eficacia y seguridad de la vacuna BNT162b2 desarrollada Pfizer/BioNTech, con una mediana de tiempo de seguimiento de al menos 2 meses después de la 2° dosis en el 58% de participantes. Posteriormente, Thomas et al.(13) mostró los resultados de eficacia para el subgrupo de 16 a 17 años. Por otro lado, Ali et al.(14) notificó la eficacia y seguridad de la vacuna mRNA-1273 de Moderna, en adolescentes de 12 a 17 años, a partir de un ensayo clínico aleatorizado con asignación de 3372 voluntarios. La mediana de tiempo de seguimiento fue de 53 días, luego de la 2° dosis. Las características de ambos estudios se muestran en la Tabla 01.

Siete series de caso describen la presentación de miocarditis o perimiocarditis en adolescentes de 12 a 17 años luego de BNT162b2, única vacuna autorizada para dicho grupo etáreo en los estudios identificados. En su mayoría los casos ocurrieron luego de la 2° dosis. Todos los reportes, a excepción de uno, son de Estados Unidos. Dos publicaciones (Ver Tabla 02), una de ellas realizada por los Centros de Control de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos (Hause et al.(15)) y otra por autores independientes (Høeg et al.(16)), recolectaron los casos a partir del Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS), que constituye un sistema de vigilancia pasiva administrado conjuntamente por CDC y la FDA de Estados Unidos. Este registro nacional monitorea los eventos adversos después de la vacunación y acepta notificaciones de cualquier persona, incluidos proveedores de atención médica, fabricantes de vacunas y público en general. Adicionalmente, se identificaron 2 reportes de caso de miocarditis posteriores a la 2° dosis de BNT162b2, ambos de Estados Unidos.

Høeg et al.(16) notificaron el mayor número de casos de miocarditis con descripción de las características de los pacientes (n=257) para el periodo de enero 2021 a junio 2021, a partir de los registros del VAERS. El 58% de los reportes se dieron en menores de 12 a 15 años y 42% en aquellos con 16-17 años, afectando principalmente al sexo masculino (90%) y luego de la 2° dosis de BNT162b2 (85% de los casos). Los síntomas iniciaron dentro de los 5 días siguientes a la vacunación (92%), con una mediana de tiempo de 2 días, caracterizados por dolor torácico (100%) además de troponina T elevada (87%). Los autores reportaron hospitalización en el 86% de los casos.

Las series y reportes restantes describen la presentación de 1 a 63 casos de miocarditis(17–22,5,23,24), y a excepción de una serie de 7 casos de Israel(5), se presume que estos eventos fueron registrados en VAERS e incluidos en el análisis realizado por Høeg et al. (16) y Hause et al. (15). Estos reportes están considerados en la Tabla 03, a fines de resumir los hallazgos en otros

exámenes de ayuda diagnóstica, tratamiento brindado, duración de hospitalización y desenlaces al alta hospitalaria, ya que esta información no fue descrita en las otras publicaciones.

Tabla 1. Características de los ensayos clínicos identificados

Autor y año / registro	Frenck et al. 2021(2) (Publicado) Thomas et al. 2021(13) (Pre-print)	Ali et al. 2021(14)
Diseño / registro	ECA, fase 3 (NCT04368728)	ECA, fase 2/3 (NCT04649151)
País	Estados Unidos (participantes de 12-15 años)	Estados Unidos (participantes de 12-17 años)
Total de Población	46,429 aleatorizados ≥16 años: 44,060 (julio 2020-octubre 2020) 12-15 años: 2,264 (octubre 2020-enero 2021)	3732 aleatorizados de 12 a 17 años (diciembre 2020–febrero 2021)
Características de la población	Cohorte 12-15 años - Edad promedio: 13.6 ± 1.11 - Sexo masculino: 50% - Hispanos o latinos: 12% - Se excluyeron: infección previa por SARS-CoV-2, vacunación previa contra coronavirus, condición de inmunosupresión o con tratamiento inmunosupresor	- Edad promedio: 14.3±1.6 - Sexo masculino: 51% - Hispanos o latinos: 12% - Se excluyeron: enfermedad aguda o fiebre 24 horas previo al tamizaje, infección por VIH
Intervención	- 2 dosis de 30 µg de BNT162b2 administradas en un intervalo de 21 días (n=1131) - Placebo (solución salina), 2 dosis en un intervalo de 21 días (n=1129)	- 2 dosis de 200 µg de mRNA-1273, administrada en un intervalo de 28 días (n=2489) - Placebo (solución salina), 2 dosis en un intervalo de 21 días (n=1243)
Desenlaces de interés reportados	Eficacia y seguridad - Incidencia de COVID-19 confirmado que se presenta ≥ 7 días después de la 2° dosis - Proporción de participantes con eventos adversos serios	Eficacia y seguridad - Incidencia de COVID-19 confirmado que se presenta ≥ 14 días después de la 2° dosis - Proporción de participantes con eventos adversos serios
Tiempo de seguimiento	El 58% de participantes tuvo al menos 2 meses de seguimiento después de la 2° dosis.	Hasta 53 días después de la 2° dosis

Tabla 02. Series de casos que reportan eventos adversos y miocarditis a partir del Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas (VAERS) para adolescentes de 12 a 17 años

Autor y año / registro	Høeg et al. 2021(16) (Pre-print)	Hause et al. 2021(15) (Publicado)
Diseño	Serie de casos retrospectiva	Serie de casos retrospectiva del CDC
País / entorno	Estados Unidos, reportes en VAERS	Estados Unidos, reportes en VAERS
Total de casos reportados	257 casos de miocarditis 12-15 años: 51% 16-17 años: 49%	8.9 millones de vacunados durante el periodo de estudio, 9246 notificaciones de eventos adversos (aprox 1 por 1000 vacunados) Del total de notificaciones: - 863 (9.3%) correspondieron a reportes de eventos adversos serios (aprox 96 reportes por millón de vacunados) - 397 (4.3%) correspondieron a reportes de miocarditis (aprox 44 reportes por millón de vacunados) Se revisaron las historias clínicas de los casos de miocarditis reportados para verificar cumplimiento de la definición de caso del CDC
Vacuna recibida	BNT162b2 en 256/257 ARNm1273: 1 caso	BNT162b2
Periodo de ocurrencia	1 enero 2021 al 18 de junio 2021	4 diciembre 2020 - 16 julio 2021
Características de los casos	- Rango de edad: 12-17 años - Sexo masculino: 90% - Comorbilidad / Antecedentes: ND	Rango de edad: 12-17 años ND para los casos de miocarditis
Investigación para infección por SARS-CoV-2	ND	ND
Investigación de otros agentes infecciosos	ND	ND
Cuadro clínico al ingreso	- Dolor torácico: 100%, criterio de inclusión	ND
Exámenes de ayuda Dx	- Troponina T/I elevada en el 87% de los casos - Otros (ECG, RMC): ND	ND
Tratamiento recibido	ND	ND
Duración de estancia hospitalaria	ND	ND
Desenlaces	- Hospitalización: 86% casos - Otros (ingreso a UCI, muertes): ND	ND
Seguimiento al alta	ND	ND

ECG: electrocardiograma, RMC: resonancia magnética cardiaca, UCI: Unidad de cuidados intensivos, ND: Información no disponible

Tabla 03. Series de casos y reportes de miocarditis identificados con ≤63 casos descritos

1º autor y año	Jain 2021(17) (Publicado)	Das 2021(18) (Publicado)	Dionne 2021(19) (Publicado)	Schauer 2021(20) (Publicado)	Tano 2021(21) (Publicado)	Marshall 2021(22) (Publicado)	Snapiri 2021(5) (Publicado)	McLean 2021(23) (Publicado)	Minocha 2021(24) (Publicado)
Diseño	Serie de casos retrospectiva	Serie de casos retrospectiva	Serie de casos retrospectiva	Serie de casos retrospectiva	Serie de casos retrospectiva	Serie de casos retrospectiva	Serie de casos retrospectiva	Reporte de caso	Reporte de caso
País / entorno	16 hospitales de Estados Unidos	8 hospitales de Estados Unidos (8 casos reportados por Tano 2021)	1 hospital de Estados Unidos	1 hospital de Estados Unidos	1 Hospital de Estados Unidos	Varios hospitales de Estados Unidos	3 centros médicos de Israel	1 hospital de Estados Unidos	1 hospital de Estados Unidos
Nº de casos	63 casos, 31 de ellos en el grupo de 12-15 años	25	15	13	8	7	7	1	1
Vacuna recibida	BNT162b2 en 59/63	BNT162b2	BNT162b2	BNT162b2	BNT162b2	BNT162b2	BNT162b2	BNT162b2	BNT162b2
Periodo de ocurrencia	Marzo 2021 - junio 2021	10 de mayo 2021 - 20 de junio de 2021	1 de mayo 2021 - 15 de julio 2021	01 de abril 2021 - 21 de junio de 2021	Mayo 2021	Abril 2021 - Mayo 2021	1 de enero 2021 - 28 de febrero de 2021	junio 2021	mayo 2021
Características de los casos	<ul style="list-style-type: none"> - Edad, media ± DE: 15.6 ± 1.8 años, rango: 12-20 años - Sexo masculino: 92% - Antecedentes: miocarditis viral (2), artritis idiopática juvenil (1), Esofagitis eosinofílica (1), Hiperlipidemia (1), Sd de intestino irritable (1), Sd Wolff-Parkinson-White (1), Antecedente de COVID-19 (1) 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad, mediana: 15 años, rango: 12-18 años - Sexo masculino: 88% - Antecedentes: ND 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad, mediana: 15 años, rango: 12-18 años - Sexo masculino: 93% - Antecedentes: ND 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad, mediana: 15 años, rango: 12-17 años - Sexo masculino: 92% - Antecedentes: ND 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad, mediana: 16 años, rango: 15-17 años - Sexo masculino: 100% - Antecedentes: Vitiligo (1), sin, Sd de Marfan (1), resistencia a la insulina - dislipidemia (1), Miocarditis leve sin secuela (1) 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad, mediana: 17 años, rango: 14-19 años - Sexo masculino: 100% - Antecedentes: ninguno 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad, mediana: 16 años, rango: 16-17 años - Sexo masculino: 100% - Antecedentes: ND 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad: 16 años - Sexo masculino: 100% - Antecedentes: Ninguno 	<ul style="list-style-type: none"> - Edad: 17 años - Sexo masculino: 100% - Antecedentes: miocarditis 4 meses previos, negativo para SARS-CoV-2
Investigación para infección por SARS-CoV-2	PCR negativo: 56/56 AC anti nucleocápside negativos: 53/53 AC anti-S positivos: 18/53	PCR positivo para SARS-CoV-2: 1/22 Prueba de AC anti-nucleocápside positiva: 4/15 Prueba de AC IgG anti-S positiva: 8/8	1/15 paciente positivo para AC anti-nucleocápside	Anticuerpos IgG contra la nucleocápside: negativo en 9/9	PCR negativo en el 100% Infección previa en 2/8 pacientes con AC IgG anti-nucleocápside (+)	PCR para SARS-CoV-2 negativo en el 100% Prueba de AC anti-nucleocápside negativa en 6/6 Prueba de AC anti-S positiva para 4/4	PCR negativo: 100% Prueba de AC anti-S positiva: 5/7	Prueba rápida negativa	PCR negativo y anticuerpos IgG e IgA contra nucleocápside negativos

Investigación de otros agentes infecciosos	Se excluyeron los casos con sospechas de otras etiologías, ND	Panel respiratorio viral negativo: 19/19 IgM contra parvovirus B19 positivo: 1/25 (4%)	ND	ND	IgM(+) para Micoplasma: 2/8, con PCR negativo para otros patógenos respiratorios: 100% PCR adenovirus, enterovirus (-) en 6/8 AC CMV, VEB (-) para 5/5 AC Parvovirus B19 (-) para 4/4	PCR negativo para otros patógenos respiratorios: 100% PCR/serología para Adenovirus y VEB negativo en 5/5 PCR/serología para enterovirus y CMV negativo en 6/6 Serología para Parvovirus B19 negativo en 4/4	Se realizó cultivos y serologías para patógenos prevalentes y panel reumatológico: negativos	Negativo para Virus respiratorios, enterovirus, adenovirus, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, parvovirus B19, enterovirus, herpesvirus 6, virus coxsackie B	PCR para patógenos respiratorios negativos (patógeno no señalado)
Cuadro clínico al ingreso	Dolor torácico: 100% Dificultad para respirar: 22 (35%) Nauseas: 15 (24%) Cefalea: 16 (25%) fatiga, mialgias, artralgias: 24 (38%)	Dolor torácico: 100%	Dolor en el pecho (100%), fiebre (67%), mialgia (53%), cefalea (40%)	dolor torácico intenso y persistente: 100%, dificultad para respirar: 6/13 (46%), sensación febril: 5/13 (38%), mialgias: 4/13 (31%)	Dolor de pecho (100%)	Dolor en el pecho: 100% Fiebre / sensación febril: 5/7 Fatiga: 3/7	Dolor torácico: 100% Tos (1/7): 14% Fiebre (1/7): 14% Disnea (2/7): 28.5% Diarrea (1/7): 14%	Dolor torácico, mialgias, febrícula	dolor torácico intenso y persistente
Exámenes de ayuda Diagnóstica	- Troponina elevada - ECG: ST elevado - RMC: con alteraciones compatibles	- Troponina T elevada - ECG anormal, elevación de segmento ST - RMC con alteraciones compatibles	- Troponina elevada: 100% - ECG: 44 (70%) con elevación de ST y/o inversión de onda T, 1 con bloqueo completo, 3 (5%) con taquicardia ventricular no sostenida - RMC: 50/51 con alteraciones compatibles	- Troponina elevada: 100% - ECG anormal: 84% (elevación de ST (60%), cambios ST inespecíficos aislados (24%), depresión del segmento ST y PR (4%)) - RMC anormal: 15/16 (94%)	- Troponina elevada - ECG con elevación del segmento ST, 1 paciente con taquicardia ventricular no sostenida - RMC: alteraciones compatibles con miocarditis en el 87% de los casos	- Troponina T elevada: 100% - Péptido natriurético B: rango normal - ECG anormal: 9/13(70%), elevación de segmento ST - RMC: anormal en el 100%	- Troponina elevada: 100% - ECG con cambios en el segmento ST: 6/8, 2 con taquicardia ventricular aislada no sostenida sin inestabilidad hemodinámica - RMC anormal en 3/3 pacientes	- Troponina elevada - ECG anormal, elevación del segmento ST, - RMC con alteraciones compatibles: 100%	- Troponina T elevada: 100% - ECG anormal: 6/7(85.7%), elevación del segmento ST - RMC: ND
Tratamiento recibido	- AINES: 54 (86%) - IGIV: 17 (23%) Corticoides: 15 (24%) - Colchicina: 4 (6%) - Inotrópicos: 0	- AINES: 96% - IGIV: 2/25 Corticoides VO: 1/25	- IGIV: 7/15 Corticoides: 7/15	- AINES: 100% IGIV: 2 Corticoides: 2	- AINES: 5/8 IGIV: 1/8	- AINES: 6/7 - Corticoides: 4/7 - IGIV: 4/7 - Vasoactivos o inotrópicos: 0/ - oxigenoterapia: 1/7 cánula nasal simple	- AINES: 5 Aspirina: 1	- AINES - IGIV	AINES

Duración de estancia hospitalaria	3.0±1.4 días (rango 1-7).	Mediana: 3 días Rango: 2-7 días Manejo ambulatorio: 3/25 pacientes	Mediana: 2 días Rango: 1 a 5 días	mediana de 2 días, rango 1-4 días	Mediana: 56.5 horas Rango: 34 a 95 horas	Mediana: 4 días Rango: 2-6 días	Mediana: 4.7 días Rango: 3 - 6 días	6	6 días
Desenlaces	Ingreso a UCI: 27 (43%), para monitoreo Mortalidad: 0	Resolución de síntomas: 100% al alta	Ingreso a UCI: 0% Alta hospitalaria: 100% Resolución de los síntomas después del alta en 11 pacientes (73%)	Ingreso a UCI: 0% Alta con resolución de síntomas: 100%	Ingreso a UCI: 0% Alta hospitalaria: 100%, con restricción de actividad y seguimiento cardiológico	Ingreso a UCI: 5/7 100% dado de alta.	Ingreso a UCI : 4, para observación Mortalidad hospitalaria: 0%	Resolución de síntomas, alta	Ingreso a UCI Alta con normalización de troponina T y ECG Mortalidad: No
Seguimiento después del alta	A los 35 días ±25 (rango: 8-122), la mayoría con resolución de síntomas, función ventricular normal, ritmo sinusal en los 4 casos de arritmia, 48/60 con EG normal, troponina normal en 24/27	ND	Mediana: 6 días Rango: 1 a 13 días	ND	ND	Datos disponibles para 6/7 Rango: 4 días a 3 semanas 1 paciente con contracción ventricular prematura con carga de 1%, 2 con anomalías en la onda T, 1 paciente con dolor precordial a esfuerzos	Datos disponibles hasta el alta.	2 semanas después del alta	3 días después del alta

AC: anticuerpos, CMV: citomegalovirus, ECG: electrocardiograma, IGIV: inmunoglobulina intravenosa, ND: información no disponible, RMC: resonancia magnética cardíaca, UCI: unidad de cuidados intensivos, VEB: virus Epstein Bar,

4.2. Principales hallazgos

a. Eficacia para prevenir COVID-19 (infección sintomática)

Vacuna BNT162b2

Un ensayo clínico reportó resultados para este desenlace(2). La eficacia de 2 dosis de BNT162b2 para prevenir COVID-19 en participantes de 12 a 15 años, se estimó en **100% (Intervalo de confianza (IC 95%): 75.3 – 100)** (1983 participantes, con un seguimiento de al menos 2 meses en el 58% de ellos). La certeza de evidencia es **moderada** debido a imprecisión, resultante del escaso número de eventos disponibles para el análisis (ningún evento entre los vacunados versus 16 en el grupo placebo).

En un manuscrito posterior del mismo estudio, aún no revisado por pares, se notificó que en adolescentes de 16 a 17 años, la eficacia estimada fue del **100% (IC 95%: 58.2–100.0)** (673 participantes, con un seguimiento de hasta 6 meses luego de la 2° dosis)(13). La certeza de evidencia es **moderada** debido a imprecisión, dado el limitado tamaño muestral y número de eventos disponibles para el análisis (ningún evento entre los vacunados versus 10 en el grupo placebo).

Vacuna mRNA-1273

En base a ensayo clínico con un seguimiento de 53 días luego de la 2° dosis, la eficacia del esquema de 2 dosis con esta vacuna, en adolescentes de 12 a 17 años, fue estimada en 93.3% (IC 95%: 47.9 - 99.9) (3181 participantes incluidos en el análisis)(14). La certeza de evidencia es **moderada** debido a imprecisión, dado el escaso número de eventos disponibles para el análisis (1 evento entre los vacunados versus 7 en el grupo placebo).

Un resumen de los hallazgos está disponible en la Tabla 05.

b. Eficacia para prevenir COVID-19 severo y mortalidad

Ningún estudio pudo evaluar la eficacia de la vacunación con BNT162b2 ó mRNA-1273 frente a COVID-19 severo y mortalidad, ya que no se observaron estos eventos en los brazos de estudio, según lo reportado en los ensayos clínicos identificados.

c. Eventos adversos serios

Evento adverso serio se define como cualquier evento adverso que produzca la muerte, amenace la vida del participante en una investigación, haga necesaria su hospitalización o la prolongación de ésta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante, o dé lugar a una anomalía o malformación congénita. También se incluyen aquellos eventos que, desde el punto de vista médico, pueden poner en peligro al participante de la investigación o requerir una intervención para prevenir uno de los resultados señalados inicialmente en esta definición. Estos eventos pueden o no tener relación con la intervención recibida por el participante de la investigación.

Vacuna BNT162b2

Para este desenlace, se identificaron 2 estudios, un ensayo clínico aleatorizado en adolescentes de 12 a 15 años(2) y una serie de casos, que analizó la frecuencia de reportes de eventos adversos en adolescentes de 12 a 17 años(15).

A partir de los resultados del ensayo clínico, la incidencia de eventos adversos serios, entre los participantes de 12 a 15 años que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna BNT162b2, fue mayor a lo reportado por aquellos que recibieron placebo (Incidencia de 0.4% versus 0.1%, riesgo relativo (RR): 3.99 (IC 95%: 0.45 a 35.67) (1 ensayo clínico, 2260

participantes)(2). Los autores reportaron que ninguno de estos eventos estuvo relacionado con la intervención recibida.

En una serie de casos publicada por el CDC de Estados Unidos, a partir de las notificaciones de eventos adversos en VAERS, se recopiló 863 reportes de eventos adversos serios, relacionados o no relacionados a la vacunación, en adolescentes de 12 a 17 años (4.3% del total de notificaciones de eventos adversos reportadas en este grupo etáreo), para un periodo aproximado de 7 meses, con un aproximado de 8.9 millones de adolescentes vacunados(15). Estos datos corresponderían a alrededor de 96 reportes de eventos adversos serios por millón de vacunados, una frecuencia menor a lo reportado por el ensayo clínico. Esta publicación no incluyó un análisis de causalidad de estos eventos adversos serios.

La certeza de la evidencia, a partir de los resultados del ensayo clínico, es **baja** debido a imprecisión muy seria. Un resumen de los hallazgos está disponible en la Tabla 04.

Vacuna mRNA-1273

En base a los resultados de un ensayo clínico(14), la incidencia de eventos adversos serios, entre los participantes de 12 a 17 años que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna mRNA-1273, fue similar a lo reportado por aquellos que recibieron placebo (Incidencia de 0.1% versus 0.1%, RR: 1.00 (IC 95%: 0.09 a 10.99) (1 ensayo clínico, 3276 participantes). Los autores reportaron que ninguno de estos eventos estuvo relacionado con la intervención recibida.

La certeza de la evidencia es **baja** dado debido a imprecisión muy seria. Ver Tabla 05

d. Miocarditis

Vacuna BNT162b2

Para este desenlace, se identificó 2 series de casos retrospectivas, ambas efectuaron un análisis de los reportes disponibles en VAERS. Una de ellas es, realizada por Høeg et al. , hace referencia a una mayor tasa de eventos de miocarditis entre los vacunados que las tasas previamente reportadas por CDC. Los resultados brindados por una segunda serie de casos publicada por CDC, fueron complementados con la información disponible en las presentaciones realizadas para las reuniones del Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos, que brinda resultados de la tasa de eventos reportados por millón de dosis administrada.

Según el periodo de tiempo considerado para la inclusión de los reportes del VAERS, el método utilizado para la recopilación de las notificaciones y la verificación de los eventos, así como las fuentes de datos utilizadas para obtener el número de adolescentes vacunados, existen diferencias entre los resultados reportados por Høeg et al. y CDC, respecto a la magnitud de eventos observados y la frecuencia de éstos según la edad. Ver Tabla 06 y Tabla 07.

Tabla 06. Tasa bruta de miocarditis por millón de dosis administradas de BNT162b2

	Hombres		Mujeres	
	Hoeg et al.(16)	CDC(25)	Hoeg et al.(16)	CDC(25)
12-15 años				
Dosis 1 Tasa IC 95%)	12.0 (7.51-18.2)	4.8	0 (0-0.20)	0.5
Dosis 2 Tasa (IC 95%)	162.2 (132.0-197.3)	42.6	13.0 (5.6-25.6)	4.3
16-17 años				
Dosis 1 Tasa (IC 95%)	8.2 (4.21-14.2)	5.2	2.0 (0.42-5.96)	0
Dosis 2 Tasa (IC 95%)	94.0 (76.3-114.5)	71.5	13.4 (7.34-22.5)	8.1

Tabla 07. Diferencias en los parámetros utilizados por Hoeg et al. y CDC, para estimar la tasa de miocarditis por millón de dosis administrada

	Hoeg et al.	CDC
Tipo de información	Manuscrito aun sin revisión por pares	Diapositivas
Periodo de inclusión de los reportes del VAERS	Del 4 diciembre 2020 al 16 julio 2021	Inicio: ND Hasta el 18 de agosto de 2021
Criterios para incluir los reportes en el análisis	<ul style="list-style-type: none"> Búsqueda de reportes de dolor torácico y por lo menos 1 de los siguientes: diagnóstico de miocarditis, perimiocarditis, infarto agudo de miocardio, troponina elevada, ECG anormal, ecocardiograma anormal o hallazgos de RMC compatibles con miocarditis. No hubo revisión de historias clínicas. Eventos ocurridos hasta 7 días luego de la vacunación 	<ul style="list-style-type: none"> Búsqueda de reportes con códigos del Diccionario Médico para Actividades Regulatoras (MedDRA) para miopericarditis, con signos y síntomas compatibles con miopericarditis y con el número de dosis documentado. Luego se revisaron las historias clínicas de estos casos para verificar cumplimiento de la definición de caso del CDC. Eventos ocurridos hasta 7 días luego de la vacunación
Periodo de inclusión del número de dosis administrada / Fuente de datos	Hasta el 11 de junio de 2021 / Datos de presentación del CDC(26)	Hasta el 18 de agosto de 2021/ COVID Data Tracker(27)
Brinda el número de eventos utilizado para el cálculo (numerador)	Si	Si
Brinda el número de dosis utilizada para el cálculo (denominador)	Si	No disponible
Realizan un análisis de causalidad	No	No

La certeza de la evidencia, a partir de los resultados reportados por Hoeg et al. es **muy baja**, debido al diseño del estudio disponible y riesgo de sesgo serio.

Vacuna mRNA-1273

Se reportó 1 caso de miocarditis luego de la vacunación, en la serie reportada por Høeg et al. que recoge las notificaciones del VAERS. Esta vacuna no ha sido autorizada en Estados Unidos, para su uso en menores de 18 años.

Tabla 04. Resumen de hallazgos para la vacuna BNT162b2

Resumen de los resultados :

1. Vacuna BNT162b2 comparado con placebo en adolescentes de 12 a 17 años

Paciente o población : adolescentes de 12 a 17 años

Intervención: Vacuna BNT162b2

Comparación: No usarla

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Vacuna BNT162b2				
COVID-19 (12-15 años) seguimiento: mediana 02 meses	16 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 4)	Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.000 (0.000 a 0.247)	1983 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Eficacia de 100% (75.3–100)
COVID-19 (16-17 años) seguimiento: Hasta 6 meses	30 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 13)	Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.000 (0.000 a 0.418)	673 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADA ^b	Eficacia de 100% (58.2–100.0)
Eventos adversos serios (12-15 años)	1 por 1,000	4 por 1,000 (0 a 32)	RR 3.99 (0.45 a 35.67)	2260 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA ^c	
Incidencia de Miocarditis	<ul style="list-style-type: none"> • Un análisis del VAERS, recopiló todos los reportes de dolor torácico y por lo menos 1 de los siguientes: diagnóstico de miocarditis, perimiocarditis, infarto agudo de miocardio, troponina elevada, ECG anormal, ecocardiograma anormal o hallazgos de RMC compatibles con miocarditis en adolescentes de 12-17 años. • Basado en los eventos ocurridos en un intervalo de 7 días luego de la vacunación (1ra o 2da dosis), se identificaron 257 casos de miocarditis. • La tasa de eventos estimados fue mayor a lo reportado previamente por CDC, aunque los criterios considerados para el cálculo difirieron. <ul style="list-style-type: none"> - Grupo 12-15 años: 162 casos (hombres) vs 13 casos (mujeres) por millón de 2das dosis administradas - Grupo 16-17 años: 94 casos (hombres) vs 13 casos (mujeres) por millón de 2das dosis administradas 			(1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^d	La tasa de eventos estimados fue mayor a lo reportado previamente por CDC, aunque los criterios considerados para el cálculo difirieron.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

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

Explicaciones

a. Escaso número de eventos disponibles para el análisis, ningún evento reportado en el grupo de intervención

b. Escaso número de eventos disponibles para el análisis, ningún evento reportado en el grupo de intervención. Tamaño muestral no reúne criterios de tamaño óptimo de información, resultando en IC amplio

c. Estudio no fue diseñado para identificar diferencias en la incidencia de EAS, eventos escasos y corto periodo de seguimiento, resultando en IC amplio

d. Ausencia del grupo control, diseño retrospectivo, preocupaciones por la validez de los datos utilizados para el análisis y calificación del evento

Tabla 05. Resumen de hallazgos para la vacuna mRNA-1273

Resumen de los resultados :

2. Vacuna mRNA-1273 comparado con placebo en adolescentes de 12 a 17 años

Paciente o población : adolescentes de 12 a 17 años

Intervención: vacuna mRNA-1273

Comparación: placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados* (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con placebo	Riesgo con Debería usarse la vacuna mRNA-1273				
COVID-19	7 por 1,000	0 por 1,000 (0 a 4)	Razón de densidad de incidencia (razón de tasas) 0.067 (0.001 a 0.521)	3181 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Eficacia de 93.3% (IC 95%: 47.9 - 99.9)
Eventos adversos serios	1 por 1,000	1 por 1,000 (0 a 9)	RR 1.00 (0.09 a 10.99)	3726 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ BAJA ^b	
Miocarditis	Esta vacuna no está autorizada para su uso en menores de 18 años. Sin embargo, se reportó 1 caso de miocarditis entre los adolescentes incluidos en la serie de Høeg et al.			(1 estudio observacional)	⊕○○○ MUY BAJA ^{c,d}	Reporte a partir del VAERS, periodo del 1 enero 2021 al 18 de junio 2021

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

Explicaciones

a. Escaso número de eventos, IC 95% amplio

b. Estudio no fue diseñado para identificar diferencias en la incidencia de EAS, eventos escasos y corto periodo de seguimiento, resultando en IC amplio

c. Ausencia del grupo control, diseño retrospectivo, preocupaciones por la validez de los datos utilizados para el análisis y calificación del evento

d. Sólo se incluye 1 evento, debido a que esta vacuna aún no tiene autorización para su uso en este grupo etéreo

4.1. Evaluación del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo global del ensayo clínico identificado para la vacuna BNT162b2 fue catalogado como; Algunas preocupaciones para el desenlace COVID-19, debido al análisis efectuado en la población por protocolo (88% del total de población aleatorizada) y como Bajo riesgo de sesgo para el desenlace de eventos adversos serios.

El riesgo de sesgo global del ensayo clínico que evaluó la vacuna mRNA-1273, fue catalogado como bajo riesgo de sesgo para los desenlaces COVID-19 y eventos adversos serios.

Las series de casos con resultados para el desenlace de miocarditis tuvieron serias limitaciones metodológicas derivadas de la ausencia de grupo control, diseño retrospectivo, el método utilizado para la inclusión de los casos y la confirmación del evento, no efectuaron una búsqueda estandarizada y sistemática que permitiese descartar otras causas alternativas y un corto periodo

de seguimiento al alta y evaluación estandarizada de los casos durante el seguimiento, en aquellas series que reportaron esta información.

El resultado de la evaluación del riesgo de sesgo mediante las herramientas metodológicas consideradas está disponible en los anexos 04 y 05.

V. CONCLUSIONES

- El objetivo del presente documento fue sintetizar la evidencia científica disponible respecto a la eficacia y seguridad de las vacunas basadas en ARNm en adolescentes de 12 a 17 años, específicamente para la vacuna BNT162b2 de Pfizer-BioNTech y la vacuna mRNA-1273 desarrollada por Moderna
- Se identificaron 2 ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la eficacia y seguridad de estas vacunas, además de 11 series de caso que reportan la ocurrencia de miocarditis luego de la vacunación en adolescentes de 12 a 17 años.
- La eficacia de 2 dosis de BNT162b2 para **prevenir COVID-19** (infección sintomática) en participantes de 12 a 15 años, se estimó en 100% (IC 95%: 75.3 – 100) (1983 participantes, con un seguimiento de al menos 2 meses en el 58% de ellos). Para el subgrupo de 16 a 17 años, esta eficacia se estimó en 100% (IC 95%: 58.2–100.0) (673 participantes, con un seguimiento de hasta 6 meses luego de la 2° dosis). La certeza de la evidencia es **moderada** debido a imprecisión.
- La eficacia del esquema de 2 dosis con la vacuna mRNA-1273 para **prevenir COVID-19** en adolescentes de 12 a 17 años es de 93.3% (IC 95%: 47.9 - 99.9) (1 ensayo clínico aleatorizado, 3181 participantes, seguimiento de 53 días luego de la 2° dosis). La certeza de evidencia es **moderada** debido a imprecisión.
- Se desconoce la eficacia de la vacunación con BNT162b2 ó mRNA-1273 para prevenir **COVID-19 severo y mortalidad**, ya que no se observaron estos eventos en los ensayos clínicos identificados.
- La incidencia de **eventos adversos serios** en el grupo de adolescentes de 12 a 15 años vacunados con BNT162b2, fue mayor a lo reportado en el grupo placebo (Incidencia de 0.4% versus 0.1%, riesgo relativo (RR): 3.99 (IC 95%: 0.45 a 35.67) (1 ensayo clínico, 2260 participantes). Ninguno de estos eventos fue catalogado como relacionado a la vacunación. La certeza de la evidencia es **baja** debido a imprecisión muy seria.
- La incidencia de **eventos adversos serios**, entre adolescentes de 12 a 17 años que recibieron la vacuna mRNA-1273 fue similar a lo reportado por el grupo placebo (Incidencia de 0.1% versus 0.1%, RR: 1.00 (IC 95%: 0.09 a 10.99) (1 ensayo clínico, 3276 participantes). Ninguno de estos eventos estuvo relacionado con la intervención recibida. La certeza de la evidencia es **baja** dado debido a imprecisión muy seria
- El mayor número de casos de **miocarditis** reportados en las series fue de 397 y ocurrieron con mayor frecuencia en el sexo masculino y luego de la 2° dosis de la vacuna BNT162b2. El tiempo de inicio de síntomas fue de 2 días, rango de 1 a 7 días, luego de la 2° dosis. En su mayoría, los casos se caracterizaron por dolor torácico, elevación de troponinas, elevación

del segmento ST e imágenes compatibles con miocarditis en la resonancia magnética cardiaca. El tiempo de hospitalización fue de 2 a 5 días (mediana). No se reportaron muertes durante la hospitalización y ninguno de los casos requirió soporte hemodinámico o respiratorio avanzado. No se cuenta con información suficiente respecto del seguimiento al alta que permita establecer su pronóstico a largo plazo.

- La **tasa de ocurrencia de miocarditis** en población adolescentes de Estados Unidos, a partir de los reportes disponibles en un sistema de notificación de reacciones adversas, estimada por CDC de Estados Unidos y autores independientes, osciló entre 43 a 162 y 72 a 94 casos por millón de segundas dosis administradas en adolescentes varones de 12 a 15 años y 16 a 17 años respectivamente. En mujeres, las tasas observadas fueron de 4 a 13 en el grupo de 12 a 15 años y de 0 a 8 en aquellas con 16 a 17 años. La certeza de la evidencia fue muy baja debido al diseño de estudio y riesgo de sesgo serio.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

FH realizó la búsqueda y elaboró la plantilla para extracción de datos. FH, IS y PH realizaron la selección de estudios, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo y calidad metodológica. FH elaboró las tablas de resumen de hallazgos, calificó la certeza de la evidencia y redactó la primera versión del documento, la cual fue revisada y aprobada por todas las autoras. NR revisó la versión final del informe.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Las autoras declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión fue financiada por el Instituto Nacional de Salud de Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet [Internet]. el 15 de febrero de 2020 [citado el 12 de octubre de 2020];395(10223):497–506. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620301835>
2. Frenck RWJ, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. el 15 de julio de 2021;385(3):239–50.
3. Resolución Directoral N° 6478-2021-DIGEMID/DPF/UFPB/MINSA [Internet]. 2021 [citado el 17 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/COVID19/VACUNAS/COMIRN_ATY_UPJHON/RD_GRUPO_ETAREO.PDF
4. Ministerio de Salud. Vacunación COVID-10 - Perú, [Internet]. REUNIS - Repositorio Único Nacional de Información en Salud. [citado el 17 de septiembre de 2021]. Disponible en: https://public.tableau.com/views/TableroVacunaCovid/TableroVacuna?:embed=y&:showVizHome=no&:host_url=https%3A%2F%2Fpublic.tableau.com%2F&:embed_code_version=3&:tabs=no&:toolbar=yes&:animate_transition=yes&:display_static_image=no&:display_spinner=no&:display_overlay=yes&:display_count=yes&:language=es-ES&:loadOrderID=0
5. Snapiri O, Rosenberg Danziger C, Shirman N, Weissbach A, Lowenthal A, Ayalon I, et al. Transient Cardiac Injury in Adolescents Receiving the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. Pediatr Infect Dis J. el 2 de junio de 2021;
6. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. Circulation. el 10 de agosto de 2021;144(6):471–84.
7. Gargano JW. Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2021 [citado el 16 de septiembre de 2021];70. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7027e2.htm>
8. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ [Internet]. el 28 de agosto de 2019 [citado el 28 de junio de 2021];366:14898. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.14898>
9. Munn Z, Barker TH, Moola S, Tufanaru C, Stern C, McArthur A, et al. Methodological quality of case series studies: an introduction to the JBI critical appraisal tool. JBI Evid Synth [Internet]. octubre de 2020 [citado el 16 de septiembre de 2021];18(10):2127–33. Disponible en: https://journals.lww.com/jbisrir/Fulltext/2020/10000/Methodological_quality_of_case_series_studies__an.5.aspx
10. Murad MH, Sultan S, Haffar S, Bazerbachi F. Methodological quality and synthesis of case series and case reports. BMJ Evid-Based Med [Internet]. el 1 de abril de 2018 [citado el 18 de septiembre de 2021];23(2):60–3. Disponible en: <https://ebm.bmj.com/content/23/2/60>
11. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):401–6.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol. diciembre de 2011;64(12):1311–6.
13. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Six Month Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine [Internet]. 2021 jul [citado el 19 de septiembre de 2021] p. 2021.07.28.21261159. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.07.28.21261159v1>
14. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. N Engl J Med. el 11 de agosto de 2021;
15. Hause AM, Gee J, Baggs J, Abara WE, Marquez P, Thompson D, et al. COVID-19 Vaccine

- Safety in Adolescents Aged 12-17 Years - United States, December 14, 2020-July 16, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. el 6 de agosto de 2021;70(31):1053–8.
16. Høeg TB, Krug A, Stevenson J, Mandrola J. SARS-CoV-2 mRNA Vaccination-Associated Myocarditis in Children Ages 12-17: A Stratified National Database Analysis [Internet]. 2021 sep [citado el 16 de septiembre de 2021] p. 2021.08.30.21262866. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.08.30.21262866v1>
 17. Jain SS, Steele JM, Fonseca B, Huang S, Shah S, Maskatia SA, et al. COVID-19 Vaccination-Associated Myocarditis in Adolescents. Pediatrics. el 13 de agosto de 2021;e2021053427.
 18. Das BB, Kohli U, Ramachandran P, Nguyen HH, Greil G, Hussain T, et al. Myopericarditis following mRNA COVID-19 Vaccination in Adolescents 12 through 18 Years of Age. J Pediatr. el 30 de julio de 2021;
 19. Dionne A, Sperotto F, Chamberlain S, Baker AL, Powell AJ, Prakash A, et al. Association of Myocarditis With BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a Case Series of Children. JAMA Cardiol. el 10 de agosto de 2021;
 20. Schauer J, Buddhé S, Colyer J, Sagiv E, Law Y, Chikkabyrappa SM, et al. Myopericarditis after the Pfizer mRNA COVID-19 Vaccine in Adolescents. J Pediatr [Internet]. el 2 de julio de 2021 [citado el 18 de septiembre de 2021];0(0). Disponible en: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(21\)00665-X/fulltext](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(21)00665-X/fulltext)
 21. Tano E, San Martin S, Girgis S, Martinez-Fernandez Y, Sanchez Vegas C. Perimyocarditis in Adolescents After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. J Pediatr Infect Dis Soc. el 28 de julio de 2021;
 22. Marshall M, Ferguson ID, Lewis P, Jaggi P, Gagliardo C, Collins JS, et al. Symptomatic Acute Myocarditis in 7 Adolescents After Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. Pediatrics. septiembre de 2021;148(3).
 23. McLean K, Johnson TJ. Myopericarditis in a previously healthy adolescent male following COVID-19 vaccination: A case report. Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med. agosto de 2021;28(8):918–21.
 24. Minocha PK, Better D, Singh RK, Hoque T. Recurrence of Acute Myocarditis Temporally Associated With Receipt of the mRNA COVID-19 Vaccine in an Adolescent Male. J Pediatr [Internet]. 2021; Disponible en: <http://www.epistemontos.org/documents/1e7dea8389e04646d732deedb8686cb46e65bcea>
 25. Su JR. Myopericarditis following COVID-19 vaccination: Updates from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) [Internet]. ACIP Meetings; 2021 ago 30; United States. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-08-30/03-COVID-Su-508.pdf>
 26. Shimabukuro T. COVID-19 Vaccine safety updates [Internet]. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) meeting; 2021 jun 23. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-06/03-COVID-Shimabukuro-508.pdf>
 27. CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado el 17 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker>
 28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Med [Internet]. el 21 de julio de 2009 [citado el 18 de septiembre de 2021];6(7):e1000097. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>

X. ANEXOS

Anexo 01. Estrategias de búsqueda

Medline / Pubmed

Fecha de búsqueda: 15 de setiembre de 2021

Nro	Componente	Estrategia de búsqueda	Resultados
#1	Población	(Adolescent[MeSH Terms]) OR (adolescenc*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR pediatric*[Title/Abstract] OR paediatric*[Title/Abstract])	2,472,400
#2	Vacuna BNT162	("BNT162 vaccine"[Supplementary Concept]) OR (BNT162b2[Title/Abstract] OR tozinameran[Title/Abstract] OR Comirnaty[Title/Abstract] OR "Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine"[Title/Abstract])	905
#3	Vacuna mRNA-1273	("mRNA-1273 vaccine"[Supplementary Concept]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract] OR Spikevax[Title/Abstract] OR Elasmomran[Title/Abstract] OR "Moderna covid-19 vaccine"[Title/Abstract])	338
#4	Vacuna de ARNm	("mRNA Vaccine"[Supplementary Concept]) OR (mRNA vaccin*[Title/Abstract])	1138
#5	#1 AND #2	((Adolescent[MeSH Terms]) OR (adolescenc*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR pediatric*[Title/Abstract] OR paediatric*[Title/Abstract])) AND (("BNT162 vaccine"[Supplementary Concept]) OR (BNT162b2[Title/Abstract] OR tozinameran[Title/Abstract] OR Comirnaty[Title/Abstract] OR "Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine"[Title/Abstract]))	60
#6	#1 AND #3	((Adolescent[MeSH Terms]) OR (adolescenc*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR pediatric*[Title/Abstract] OR paediatric*[Title/Abstract])) AND (("mRNA-1273 vaccine"[Supplementary Concept]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract] OR Spikevax[Title/Abstract] OR Elasmomran[Title/Abstract] OR "Moderna covid-19 vaccine"[Title/Abstract]))	18
#7	#1 AND #4	((Adolescent[MeSH Terms]) OR (adolescenc*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR pediatric*[Title/Abstract] OR paediatric*[Title/Abstract])) AND (("mRNA Vaccine"[Supplementary Concept]) OR (mRNA vaccin*[Title/Abstract]))	40
#8	#5 OR #6 OR #7	(((((Adolescent[MeSH Terms]) OR (adolescenc*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR pediatric*[Title/Abstract] OR paediatric*[Title/Abstract])) AND (("BNT162 vaccine"[Supplementary Concept]) OR (BNT162b2[Title/Abstract] OR tozinameran[Title/Abstract] OR Comirnaty[Title/Abstract] OR "Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine"[Title/Abstract]))) OR (((Adolescent[MeSH Terms]) OR (adolescenc*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR pediatric*[Title/Abstract] OR paediatric*[Title/Abstract])) AND (("mRNA-1273 vaccine"[Supplementary Concept]) OR (mRNA-1273[Title/Abstract] OR Spikevax[Title/Abstract] OR Elasmomran[Title/Abstract] OR "Moderna covid-19 vaccine"[Title/Abstract]))) OR (((Adolescent[MeSH Terms]) OR (adolescenc*[Title/Abstract] OR teen*[Title/Abstract] OR pediatric*[Title/Abstract] OR paediatric*[Title/Abstract])) AND (("mRNA Vaccine"[Supplementary Concept]) OR (mRNA vaccin*[Title/Abstract]))))	89
#10	Filtro:	from 2020 - 2021	85

Plataforma L·OVE para COVID-19 de la Fundación Epistemonikos

Fecha de búsqueda: 15 de setiembre de 2021

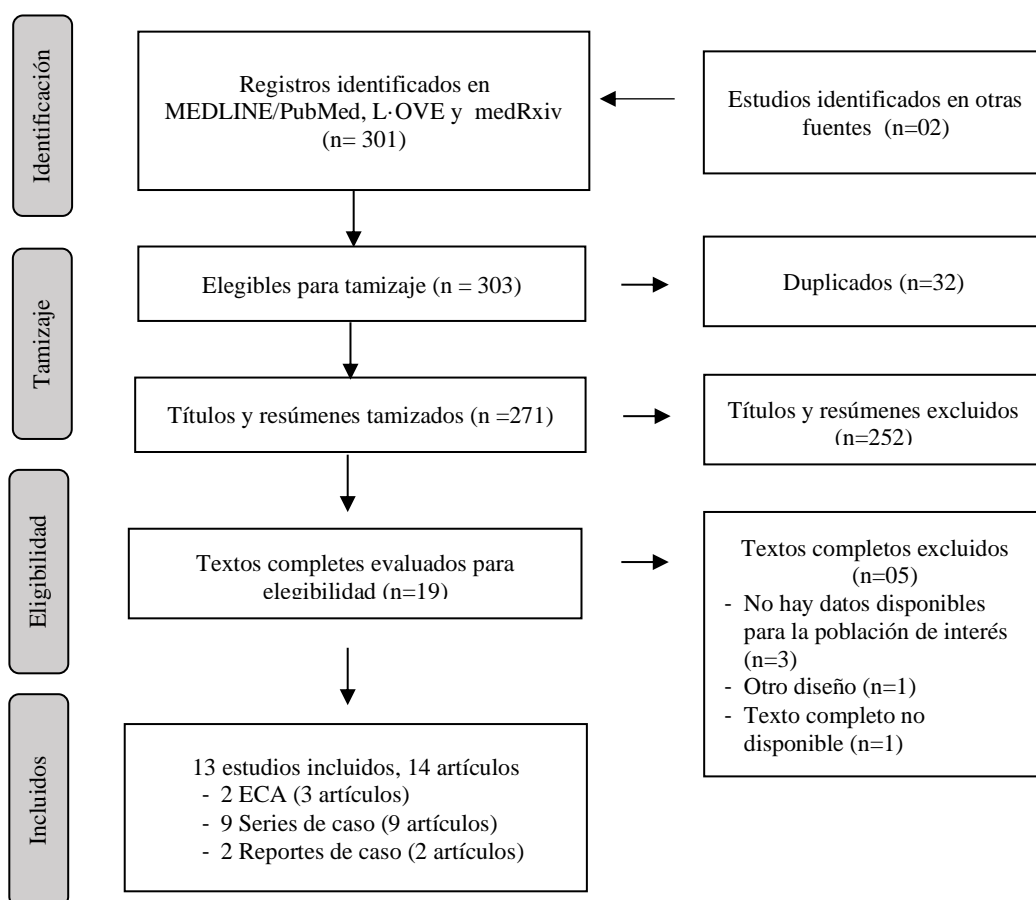
Consulta	Resultado
(adolescenc* OR teen* OR pediatric* OR paediatric*) AND (BNT162b2 OR tozinameran OR Comirnaty OR mRNA-1273 OR Spikevax OR Elasmomeran OR mRNA vaccin*)	535
Filtros: Classification: Primary study / Reporting data Type of publication: Journal, Thesis, Unpublished, Report, Pre-print	214

MedRxiv

Fecha de búsqueda: 16 de setiembre de 2021

Consulta	Resultado
full text or abstract or title: "(vaccin* AND adolesc*)" (match whole phrase)	37
Seleccionadas	2

Anexo 02. Flujograma de selección de estudios(28)



Anexo 03. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

Nº	Artículos excluidos	Motivo de exclusión
1	Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. <i>N Engl J Med.</i> el 15 de abril de 2021;384(15):1412–23.	No hay datos disponibles. Incluye a participantes de 16-17 años, pero reporta resultados para el subgrupo 16-39 años.
2	Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. <i>Lancet.</i> el 15 de mayo de 2021;397(10287):1819–29.	No hay datos disponibles. Incluye a participantes de 16-17 años, pero sólo reporta resultados para el subgrupo 16-44 años.
3	Chung H, He S, Nasreen S, Sundaram ME, Buchan SA, Wilson SE, et al. Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 covid-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 infection and severe covid-19 outcomes in Ontario, Canada: test negative design study. <i>BMJ.</i> el 20 de agosto de 2021;374:n1943.	No hay datos disponibles. Incluye a participantes de 16-17 años, pero sólo reporta resultados para el subgrupo de 16-39 años.
4	Lv M, Luo X, Shen Q, Lei R, Liu X, Liu E, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of COVID-19 Vaccine in Children and Adolescents: A Systematic Review [Internet]. 2021 sep [citado el 18 de septiembre de 2021] p. 2021.09.11.21262855. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.09.11.21262855v1	Otro diseño. Se revisaron estudios primarios incluidos
5	Park J, Brekke DR, Bratincsak A. Self-limited myocarditis presenting with chest pain and ST segment elevation in adolescents after vaccination with the BNT162b2 mRNA vaccine. <i>Cardiol Young.</i> el 28 de junio de 2021;1–4.	Texto completo no disponible. Serie de 2 casos.

Anexo 04. Evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados mediante la herramienta RoB 2

Estudio: Frenck 2021, Thomas 2021			
Desenlaces de interés con resultados reportados: COVID-19 y Eventos adversos serios			
Nro	Dominio	Juicio	Sustento
1	Proceso de Aleatorización Todos los desenlaces de interés	Bajo riesgo	Generación de la secuencia aleatoria y ocultamiento de la misma utilizando un sistema de respuesta interactiva basada en web. Diferencias mínimas en las características basales no sugieren problemas con la randomización
2	Desviaciones de las intervenciones planeadas en el protocolo COVID-19	Algunas preocupaciones	Cegamiento para los participantes e investigadores Análisis realizado en la población por protocolo. El análisis de todos los eventos luego de una 1° dosis de la vacuna reporta que la eficacia se mantuvo: Eficacia de 91.6%(IC 95%: 73.5 a 98.4)
	Desviaciones de las intervenciones planeadas en el protocolo Eventos adversos serios	Bajo riesgo	Cegamiento para los participantes e investigadores. Análisis realizado en aquellos que recibieron al menos una dosis, lo que resulta adecuado para este desenlace.
3	Datos de desenlaces perdidos COVID-19	Bajo riesgo	Resultados disponibles para el 88% de la población randomizada. Los datos de pacientes faltantes se debieron a exclusiones por desviaciones al protocolo, observadas en el dominio anterior. La proporción de datos faltantes fue similar entre los grupos.
	Datos de desenlaces perdidos Eventos adversos serios	Bajo riesgo	Resultados disponibles para el 98% de la población randomizada.
4	Medición de los desenlaces COVID-19	Bajo riesgo	Se estableció una definición de COVID-19 que incluye síntomas establecidos y confirmación con PCR La medición probablemente no difiere entre los grupos, el evaluador estuvo cegado.
	Medición de los desenlaces Eventos adversos serios	Bajo riesgo	Utilizaron una definición estandarizada y métodos probablemente apropiados La medición del desenlace probablemente no difirió entre los grupos
5	Selección de los resultados reportados Todos los desenlaces de interés	Bajo riesgo	El análisis fue pre-especificado, protocolo, registro y plan de análisis disponible. Existe concordancia entre lo establecido en el protocolo y el reporte para el análisis de este desenlace. La fecha de corte para el análisis reportado es posterior a la última versión del protocolo y plan de análisis.
Riesgo de sesgo global: Algunas preocupaciones			

Estudio: Ali 2021			
Desenlaces de interés con resultados reportados: COVID-19 y Eventos adversos serios			
Nro	Dominio	Juicio	Sustento
1	Proceso de Aleatorización	Bajo riesgo	La aleatorización se realizó con un sistema de tecnología de respuesta interactiva centralizada. En general, las características basales se equilibraron en los grupos de vacuna y placebo.
2	Desviaciones de las intervenciones planeadas en el protocolo COVID-19	Bajo riesgo	Ensayo triple ciego: los investigadores, los participantes y monitores de los sites desconocían las asignaciones, sin embargo; los farmacéuticos y el personal que participó en la preparación y administración de inyecciones y que no tuvieron ningún otro papel en la realización del ensayo estaban al tanto de estas asignaciones. Reportaron los resultados de acuerdo a análisis de "ITTm" y "per protocol"
	Desviaciones de las intervenciones planeadas en el protocolo Eventos adversos serios	Bajo riesgo	Se presentan los EAs reportados hasta el análisis intermedio a los 84 días de iniciado el estudio, considerado en el protocolo. Estos resultados podrían variar en el tiempo.
3	Datos de desenlaces perdidos COVID-19	Bajo riesgo	Resultados disponibles para el 87% de los participantes. Los resultados se presentaron por análisis de intención a tratar. Las causas de abandono del estudio fueron similares en ambos grupos.
	Datos de desenlaces perdidos Eventos adversos serios	Bajo riesgo	Resultados disponibles para el 99% de los participantes
4	Medición de los desenlaces COVID-19	Bajo riesgo	Se establecieron dos definiciones de COVID-19 que incluye síntomas establecidos y confirmación con PCR. La medición probablemente no difiere entre los grupos, el evaluador estuvo cegado.
	Medición de los desenlaces Eventos adversos serios	Bajo riesgo	Utilizaron una definición estandarizada y métodos probablemente apropiados. La medición del desenlace probablemente no difirió entre los grupos
5	Selección de los resultados reportados Todos los desenlaces	Bajo riesgo	El análisis fue pre-especificado, protocolo, registro y plan de análisis disponible. Existe concordancia entre lo establecido en el protocolo y el reporte para el análisis de este desenlace. La fecha de corte para el análisis reportado es posterior a la última versión del protocolo y plan de análisis.
Riesgo de sesgo global: Bajo riesgo			

Anexo 05. Evaluación de la calidad metodológica de las series de casos mediante la herramienta desarrollada por JBI(9) y Murad et al.(10)

Ítems	Høeg 2021	House 2021	Jain 2021	Das 2021	Dionne 2021	Schauer 2021	Tano 2021	Marshall 2021	Snapiri 2021
1. ¿Hubo criterios claros para la inclusión en la serie de casos?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No es claro	No	No es claro
2. ¿Se midió la condición de manera estándar y confiable en todos los participantes incluidos en la serie de casos?	No es claro	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
3. ¿Se utilizaron métodos válidos para la identificación de la condición en todos los participantes incluidos en la serie de casos?	No es claro	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
4. ¿La serie de casos tuvo inclusión consecutiva de participantes?	Si	Si	No	No	Si	Si	No es claro	No	No es claro
5. ¿La serie de casos incluyó por completo a todos los participantes?	Si	Si	No	No	Si	Si	No es claro	No	No es claro
6 ¿Hubo reportes claros de las características demográficas de los participantes en el estudio?	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
7. ¿Hubo un informe claro de la información clínica de los participantes?	No	No	Si	Si	No	No	Si	Si	Si
8. ¿Se descartaron otras causas alternativas que puedan explicar la observación?	No	No	No es claro	No	No	No	Si	Si	Si
9. ¿Se informaron claramente los resultados del seguimiento de los casos?	No	No	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si
10. ¿Se describen los casos con detalle suficiente para permitir que otros investigadores reproduzcan la investigación o para que los profesionales hagan inferencias relacionadas con su propia práctica?	No	Si	No	No	Si	No	No	No	No
11. ¿Fue apropiado el análisis estadístico?	No es claro	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si
Total de SI	4/11	8/11	7/11	7/11	9/11	8/11	6/11	7/11	6/11