

# Efectividad y Seguridad de la vacuna Sarampión-Paperas- Rubeola (SPR) en mayores de cinco años



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN  
SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio  
de Salud

Instituto Nacional  
de Salud



# INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

---

REVISIÓN RÁPIDA

## **Efectividad y Seguridad de la Vacuna Sarampión-Paperas-Rubéola (SPR) en mayores de cinco años**

Ciudad de Lima / Perú / Mayo 2020

**Dr. César Cabezas Sánchez**  
**Jefe**  
**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD**

**Dra. Lely Solari Zerpa**  
**Directora General**  
**CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA**

**Dra. Patricia Caballero Ñopo**  
**Responsable**  
**UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD**  
**PÚBLICA**

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública  
Centro Nacional de Salud Pública  
Instituto Nacional de Salud  
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María  
Lima 11, Perú  
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública del Ministerio de Salud.

*El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.*

## Equipo elaborador

Fabiola Huaroto<sup>1</sup>  
Catherine Bonilla<sup>1</sup>  
Karen Huaman<sup>1</sup>  
Maricela Curisinche<sup>1</sup>  
Nora Reyes<sup>1</sup>  
Ericson Gutierrez<sup>1</sup>  
Patricia Caballero<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 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/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



<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). Efectividad y Seguridad de la Vacuna Sarampión-Paperas-Rubéola (SPR) en mayores de cinco años. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, mayo de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° 009-2020.

## TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES .....	7
RESUMEN EJECUTIVO .....	8
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. OBJETIVO.....	11
III. METODOLOGÍA.....	11
IV. RESULTADOS.....	13
V. CONCLUSIONES.....	24
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	25
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS .....	25
VIII. FINANCIAMIENTO .....	25
IX. REFERENCIAS .....	25
ANEXOS .....	27

## MENSAJES CLAVES

- En población escolar, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los que recibieron una tercera dosis de SPR con los que recibieron dos dosis, sobre el brote de paperas confirmado por laboratorio. En este mismo grupo etario, la vacuna presenta pocas reacciones adversas locales y ninguna grave.
- No se ha encontrado diferencia en serorespuesta de vacuna en niños vacunados con SPR a los 5-6 años en comparación con la vacunación a 10 -13 años de edad
- En niños, la vacuna SPR a los 12 años no se asoció con asma, sibilancias ni enfermedades alérgicas a los 13 años.
- En niños de 5 a 18 años con VIH, la aplicación de una tercera dosis de SPR, no presentó reacciones adversas graves o a largo plazo.
- En adultos sanos, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre dos tipos de vacunas SPR, en relación a la tasa de respuesta serológica a través de la concentración media geométrica de anticuerpos (GMC) contra sarampión, parotiditis y rubeola.
- En adultos sanos, la aplicación de una tercera dosis de SPR no presentó reacciones adversas graves o a largo plazo.
- En militares que reciben un refuerzo de vacuna SPR, no presentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1. Además, la tasa de respuesta a la vacuna es baja.

## **RESUMEN EJECUTIVO**

### **ANTECEDENTES**

La inmunización es una de las intervenciones en salud pública más costo efectivas y rentables. Sarampión, parotiditis y rubeola (SPR) son enfermedades virales, que pueden causar complicaciones y consecuencias graves, especialmente en niños desnutridos e inmunodeprimidos; siendo importante destacar, que estas enfermedades son prevenibles mediante la vacunación. El resurgimiento de las infecciones por el virus de las paperas entre personas previamente vacunados con dos dosis, ha planteado preocupaciones en el mundo, sobre la ausencia de inmunidad a largo plazo después de la vacunación contra esta enfermedad y ha aperturado discusiones sobre nuevas estrategias para mitigar el riesgo de brotes futuros, incluyendo la posibilidad de implementar una tercera dosis de la vacuna SPR como respuesta a un brote epidémico, frente al cual, además surge la necesidad de estudios adicionales que evalúen la protección a largo plazo proporcionada por tres dosis de las vacunas SPR, así como la rentabilidad de la implementación de ésta intervención.

### **OBJETIVO**

El objetivo de la presente revisión sistemática es sintetizar evidencias científicas sobre la seguridad y efectividad frente a parotiditis de la vacuna Sarampión, Rubéola, Paperas (SPR) en personas mayores de 5 años.

### **METODOLOGÍA**

La búsqueda sistemática se realizó en la base de datos de Medline (PubMed), Lilacs y Cochrane Library fueron formuladas una estrategia de búsqueda para la pregunta PICO de la revisión, no se aplicaron filtros de fecha ni idiomas, la búsqueda abordó la evidencia publicada hasta 12 de marzo del 2020. La selección de título y resumen y extracción de datos fue realizada por un solo revisor.

## **RESULTADOS**

La búsqueda identificó 9 estudios: 1 revisión sistemática, 1 ensayo clínico y 7 estudios observacionales. La revisión incluyó tres estudios en niños y adolescentes. El ensayo clínico se realizó en adultos y los estudios observacionales fueron en adultos y en niños.

## **CONCLUSIONES**

- No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los niños que reciben una tercera dosis con los que reciben dos dosis.
- La vacuna SPR en niños mayores de 5 años presenta pocos y leves reacciones adversas.
- En adultos sanos, la tercera dosis de SPR no presenta reacciones adversas graves o largo plazo.
- En población militar, la aplicación de vacuna SPR no se asocia con aparición de diabetes mellitus tipo 1.
- 

**PALABRAS CLAVES:** SPR, vacuna, adultos, niños, adolescentes

## I. INTRODUCCIÓN

La inmunización es una de las intervenciones en salud pública más costo efectivas y rentables. Millones de muertes y discapacidades por enfermedades prevenibles por vacunas se han evitado en el mundo (1) . Sarampión, parotiditis y rubeola (SPR) son enfermedades virales, que pueden causar complicaciones y consecuencias graves, especialmente en niños desnutridos e inmunodeprimidos; siendo importante destacar, que estas enfermedades son prevenibles mediante la vacunación (2).

La parotiditis o paperas, es una enfermedad aguda, muy contagiosa, causada por un virus de la familia *paramyxoviridae*, que se transmite a través de gotitas respiratorias, con un espectro clínico que varía desde ningún síntoma hasta afectación grave de órganos sistémicos, siendo los síntomas y complicaciones más graves la meningitis, encefalitis, pancreatitis, miocarditis y orquitis que conduce a infertilidad, afectando comúnmente a adolescentes y adultos, aunque también se han reportado aborto espontáneo y muerte fetal en mujeres embarazadas infectadas, durante el primer trimestre (2,3).

En el mundo, importantes avances se han logrado en el control de ésta enfermedad a partir de la incorporación de la vacunación contra las paperas en los calendarios nacionales de vacunación en la mayoría de países (3). En la Región de las Américas, actualmente las vacunas contra las paperas, se disponen en una formulación trivalente conjuntamente con sarampión y rubeola (SPR) y a lo largo de las últimas décadas, los programas de inmunización han tenido mucho éxito y han logrado progresos significativos en el control de las paperas, conjuntamente con la rubeola y el sarampión, habiéndose logrado la eliminación del sarampión en el 2016 (1).

Sin embargo, en la última década, en muchas partes del mundo incluyendo la Región de las Américas se han reportado brotes epidémicos de paperas, con presencia de casos incluso en poblaciones vacunadas con dos dosis de la vacuna SPR y en poblaciones con buenas coberturas de vacunación, afectando mayormente a adolescentes y adultos jóvenes que viven e interactúan en entornos congregados, como instituciones de educación superior y comunidades cerradas (2,3)

Este resurgimiento de las infecciones por el virus de las paperas entre personas previamente vacunados con dos dosis, ha planteado preocupaciones en el mundo, sobre la ausencia de inmunidad a largo plazo después de la vacunación contra esta enfermedad y ha aperturado discusiones sobre nuevas estrategias para mitigar el riesgo de brotes futuros, incluyendo la posibilidad de implementar una tercera dosis de la vacuna SPR como respuesta a un brote epidémico, frente al cual, además surge la necesidad de estudios adicionales que evalúen la protección a largo plazo proporcionada por tres dosis de las vacunas SPR, así como la rentabilidad de la implementación de ésta intervención (3).

En este contexto, se desarrolla la presente revisión rápida con el objetivo de sintetizar evidencias científicas sobre la seguridad y efectividad frente a parotiditis de la vacuna Sarampión, Rubéola, Paperas (SPR) en personas mayores de 5 años.

## **II. OBJETIVO**

El objetivo de la revisión es sintetizar evidencias científicas sobre la seguridad y efectividad frente a parotiditis de la vacuna Sarampión, Rubéola, Paperas (SPR) en personas mayores de 5 años.

## **III. METODOLOGÍA**

### **a. Formulación de pregunta PICO**

#### **1. En población mayor de 5 años de edad, ¿la vacuna Sarampión, Rubéola, Paperas es eficaz y segura?**

<b>P</b>	Población mayor de 5 años de edad
----------	-----------------------------------

<b>I</b>	Vacuna Sarampión. Rubéola, Paperas (SPR) cualquier esquema o número de dosis
<b>C</b>	Placebo o ningún comparador u otra vacuna
<b>O</b>	Seguridad: cualquier evento adverso reportado, sea sistémico o local. Efectividad frente a parotiditis: incidencia de parotiditis, complicaciones parotiditis

## **b. Criterios de elegibilidad**

### **Criterios de inclusión**

- Personas > 5 años de edad (incluye cualquier comorbilidad) que hayan recibido alguna dosis de la vacuna SPR.
- Se reporta resultados de seguridad de la vacuna SPR (cualquier desenlace) y/o efectividad (para desenlace frente a parotiditis)
- Tipos de estudio: Revisiones sistemáticas, Ensayos clínicos o estudios observacionales.

### **Criterios de exclusión**

- Se evalúa la vacuna SPR que a la fecha actual aún no tiene registro sanitario en ningún país (está en investigación)
- La vacuna se aplica junto con otras vacunas
- Revisiones narrativas, estudios preclínicos
- Idioma distinto al español o inglés.

## **c. Estrategia de búsqueda**

La búsqueda sistemática de estudios se realizó en la base de datos Medline (a través de PubMed), Lilacs y Cochrane Library, se formuló una estrategia de búsqueda para la pregunta PICO, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros: MeSH). En una primera fase se aplicó el filtro de revisiones sistemáticas y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. En esta búsqueda se identificó una Revisión Sistemática (4) cuyo objetivo fue evaluar la efectividad y los efectos adversos asociados con la vacuna SPR en niños de

hasta 15 años de edad. Al revisar los estudios incluidos, ninguno cumplía los criterios de inclusión para esta revisión, principalmente, porque incluían otros grupos poblacionales o a pesar de incluir a mayores de 5 años, no realizaban el análisis por subgrupos. Por esta razón, se decidió como segundo paso, realizar la búsqueda de estudios primarios a partir del año 2011 en adelante. Esta búsqueda se realizó en las bases Medline (Pubmed) y Lilacs. No se aplicaron filtros de fecha ni idioma, la búsqueda se realizó hasta el 12 de marzo del 2020. (**Anexo 1**).

**d. Selección de evidencia y extracción de datos**

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

**e. Evaluación de calidad de la evidencia**

Para la evaluación de calidad de los estudios incluidos, se utilizaron herramientas estandarizadas y validadas de acuerdo al diseño de investigación. Las revisiones sistemáticas fueron evaluadas utilizando la herramienta AMSTAR 2 (5).

Los ensayos clínicos fueron evaluados utilizando la herramienta Riesgo de Sesgo (RoB) de Cochrane (6).

Los estudios observacionales fueron evaluados con la herramienta ROBINS-I (7).

## **IV. RESULTADOS**

Se identificaron 1508 referencias potencialmente relevantes. Se identificaron dos duplicados. Luego del tamizaje de título y resumen se excluyeron 1456 artículos. Para la fase de texto completo se incluyeron 54 estudios, 46 no respondían a la pregunta ni

cumplían los criterios de inclusión. Finalmente, 8 fueron seleccionados y además se incluyó una revisión sistemática de reciente publicación (8), lo que da un total de 9 estudios para la síntesis cualitativa, de estos 1 es una revisión sistemática, 1 es un ensayo clínico y 7 son estudios observacionales. (Anexo 2)

La evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se presenta en el Anexo 3.

Las características de los estudios incluidos se encuentran también disponible en el **Anexo 4**.

#### **A) Revisiones Sistemáticas**

Di Pietrantoni C 2020 es la actualización de la Revisión Sistemática de Demicheli 2012. El objetivo de esta revisión fue evaluar la efectividad, la seguridad y los efectos adversos a largo y corto plazo asociados con la vacuna trivalente, que contiene sarampión, rubéola, cepas de paperas (SPR) o la administración concurrente de la vacuna SPR y la vacuna contra la varicela (SPR + V) o tetravalente vacuna que contiene cepas de sarampión, rubéola, paperas y varicela (SPRV), administrada a niños de hasta 15 años de edad. Al revisar los estudios incluidos, se identificaron tres estudios observacionales que cumplía los criterios de la presente revisión (9–11)

La confianza general en la revisión sistemática es alta, utilizando el instrumento AMSTAR-2.

#### *Eficacia frente a paperas y seguridad de vacuna SPR*

El estudio de Ogbuanu (9) es una cohorte prospectiva realizada durante un brote de paperas entre el año 2009 a 2010, en una comunidad religiosa con una alta cobertura de segunda dosis de SPR, en el noroeste de Estados Unidos. Se incluyeron 1755 escolares entre 6to y 12do grado (11 a 17 años de edad) de 3 escuelas, quienes debían documentar haber recibido dos dosis de vacuna SPR y no reportaran historia de paperas, luego del brote en las escuelas. A los escolares se les administró una tercera dosis de vacuna SPR, no se especifica el nombre comercial o las cepas. De los 2178 estudiantes elegibles, 1755 (80.6%) recibieron una tercera dosis de la vacuna SPR durante la intervención. La confirmación de paperas fue por clínica y laboratorio.

Seguridad: Se les preguntó por medio de una encuesta luego de 21 días, por las reacciones adversas. Del total de vacunados, 115 (7.2%) informaron al menos 1 evento adverso local o sistémico en las 2 semanas posteriores a la vacunación. Los eventos adversos más comúnmente informados fueron "dolor, enrojecimiento o hinchazón en el sitio de inyección" (3.6%) y "dolores articulares o musculares" (1.8%). No se informaron eventos adversos graves en la encuesta

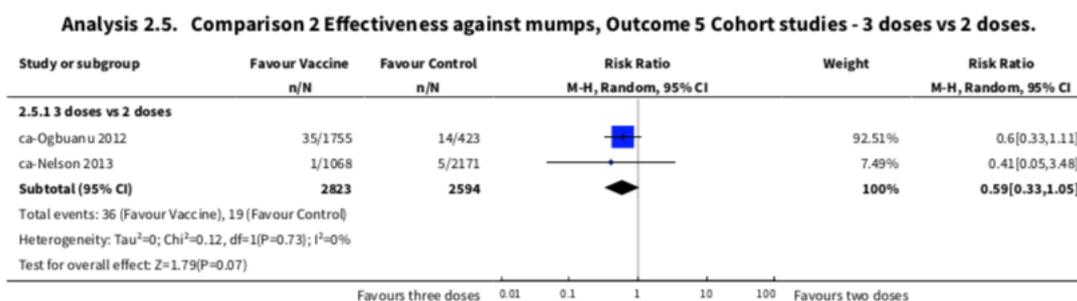
Eficacia: Entre los estudiantes que no tenían antecedentes previos de paperas, la tasa de ataque (AR) general durante el período de pre-vacunación de 3 semanas fue del 4.9%; Las AR fueron más altas entre los hombres (6.99%) que entre las mujeres (3.25%, P, .001 por comparación). No hubo diferencias significativas en las AR entre hombres y mujeres durante la fase 2 de post-vacunación (0.00% para hombres versus 0.24% para mujeres). Durante la fase 1 posterior a la vacunación, la AR general fue similar en los estudiantes vacunados y no vacunados (1.60% y 1.67%, respectivamente). Sin embargo, durante la fase 2 posterior a la vacunación, la AR fue ocho veces menor entre los estudiantes vacunados, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (0.06% vs 0.48%, respectivamente; RR: 0.12; IC 95%: 0.01 –1,32; P = 0,097). La efectividad incremental de la tercera dosis de la vacuna (efectividad de la vacuna) fue del 88.0%, con un IC grande que incluyó 0 (IC del 95%: 231.9% a 98.9%).

El estudio de Nelson (10), es una cohorte durante el brote de paperas del 2009 a 2010 en Estados Unidos. Los participantes fueron estudiantes del grupo de edad con la mayor tasa de ataque (edad entre 9 a 14 años), que tuvieran historia de dos dosis de vacuna SPR, que no hubieran recibido una tercera dosis de vacuna SPR, y no hubieran presentado paperas. La intervención fue la tercera dosis de vacuna SPR. El estado de vacunación de los estudiantes que participaron en el estudio se confirmó a través de la revisión de la tarjeta de vacunación por parte de los padres o el personal de vacunación, o mediante la revisión de los registros de vacunas escolares. Para los estudiantes con un estado de vacunación desconocido o incompleto, se obtuvo la verificación de los proveedores de atención médica. La confirmación de paperas fue por laboratorio.

Eficacia: La AR de las paperas fue 2.6 veces menor en aquellos que recibieron la tercera dosis de SPR en comparación con los receptores de dos dosis (0.9 / 1000 versus 2.3 / 1000, RR = 0.4; IC: 0.05-3.5, p = 0.67); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Seguridad: No se informaron eventos adversos inmediatos. Durante las dos semanas posteriores a la vacunación, 32 (6.0%) estudiantes informaron un evento adverso; Los eventos auto informados más frecuentes fueron: dolores en las articulaciones (2.6%), dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección (2.4%) y mareos (2.4%). No se informaron eventos adversos graves y no se buscó atención médica relacionada con estos eventos.

La Revisión realizó un meta-análisis de ambos estudios, y encontró un RR 0.59 (0.33, 1.05)  $I^2=0\%$ , sin encontrar diferencia significativa entre utilizar 3 dosis vs 2 dosis de vacuna SPR en escolares luego de brote de paperas.



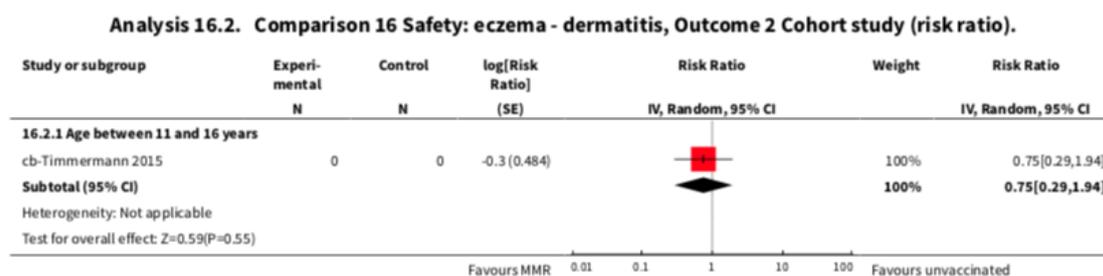
*Efecto de vacuna SPR frente a asma, alergias y eczema.*

El estudio de Timmermann 2015 (11), es un estudio de cohorte en Faroe Islands, durante los años 1997 a 2000. N = 640 niños fueron seguidos desde el nacimiento. Los exámenes de seguimiento a las edades de 5, 7 y 13 años incluyeron un examen físico y un cuestionario materno sobre la salud del niño. A los 7 años, se cuantificó la IgE total y específica de la hierba en el suero del niño, y a los 13 años, los niños se sometieron a pruebas de punción cutánea. La vacunación SPR, en el momento de este estudio, se

administró a la edad de 15 meses y 12 años. Se evaluó la aparición de asma y dermatitis / eczema

A los 5 años, se preguntó a los padres si se sospechaba que el niño padecía asma o si había sido diagnosticado con asma, hipersensibilidad o alergia. A las edades de 5, 7 y 13 años, el mismo pediatra determinó la presencia de sibilancias actuales por auscultación. A la misma edad, el pediatra también examinó a todos los niños en busca de dermatitis / eczema.

Seguridad: La vacuna SPR a los 12 años no se asoció con asma, sibilancias ni enfermedades alérgicas a los 13 años. Ajustar todos los posibles factores de confusión, realizar análisis de sensibilidad, y a los 13 años ajustar el asma / alergia a los 5 años debilitó los resultados, pero no los modificó sustancialmente.



## B) Ensayos clínicos

Se identificó un ensayo clínico (12), que evaluó la eficacia y seguridad de vacuna SPR-RIT versus SPR II.

El ensayo clínico en fase III, aleatorizado, cegado para el evaluador, tuvo como objetivo demostrar la no inferioridad de la vacuna SPR-RIT frente a la vacuna SPR II (la única vacuna actualmente autorizada en los EE. UU.) en términos de concentraciones de anticuerpos (antisarampión, antipaperas y anti-rubéola) en el día 42.

Es un estudio realizado en USA, Estonia y Eslovaquia, en el cual se randomizó a un total de 994 personas sanas (497 en el grupo intervención y 497 en el grupo de comparación), siendo el promedio de edad de los participantes de 25.7 años con DS : +/-13.8 años.

El estudio fue financiado por Glaxo Smith Kline Biologicals SA y respecto a conflictos de interés, los autores declararon ser empleados de GSK y dos de ellos eran accionistas.

#### Seguridad:

Se evaluó la presencia de eventos adversos sistémicos (EAS) como fiebre, erupción cutánea, hinchazón de la parótida u otras glándulas salivales, meningismo y dolor en las articulaciones como artralgia o artritis. Encontraron que la presencia de EAS ( $\geq 1$ ) en el grupo intervención fue de 29% (95/454) vs grupo comparación de 17.9 % (82/457); la presencia de eventos adversos de intensidad grado 3 ( $\geq 1$ EAs), definido como aquellos que impiden las actividades cotidianas normales, fue de 1.5% (7/454) en el grupo intervención vs 1.1 % (5/457) en el grupo comparador; los EAS relacionados a la vacuna ( $\geq 1$ EAs), fue de 2.6% (12/454) en el grupo intervención vs 3.3% (15/457) en el grupo comparador; los EAs serios ( $\geq 1$ EAs) fue de 0.7% (3/454) en el grupo intervención vs 1.5% (7/457) en el grupo comparador; los EA locales más comunes fueron el enrojecimiento (12.2% en SPR-RIT; 11.7% en SPR II) y dolor (11.8% en SPR-RIT; 11.5% en SPR II); los EA sistémicos más comunes fueron fiebre (3.0% en SPR-RIT; 5.2% en SPR II), erupción de cualquier tipo (2.1% en SPR-RIT; 1.1% en SPR II) y dolor en las articulaciones (1.9% en SPR-RIT; 0.9% en SPR II); no hubo eventos fatales relacionados a la vacuna.

#### Eficacia

Se evaluó la tasa de respuesta serológica (SRR) a través de la concentración media geométrica de anticuerpos (GMC) contra sarampión, parotiditis y rubeola en el día 42 luego de la vacunación. Se observó que GMC de anticuerpos anti-sarampión, paperas y anti-rubéola de 1790.2 mIU / mL, 113.5 EU / mL y 76.1 IU / mL, respectivamente, y SRRs de 98.8%, 98.4% y 99.5%, respectivamente, después de una dosis de SPR-RIT; los autores encontraron la no inferioridad en comparación con SPR II.

La evaluación de riesgo de sesgo, indica que la mayoría de los dominios presenta bajo riesgo de sesgo, a excepción de un posible conflicto de intereses de sus autores.

### **C) Estudios observacionales**

Se identificaron siete estudios observacionales, tres en niños y adolescentes, y cuatro en mayores de 18 años de edad.

#### Niños y adolescentes

Seth et al 2016 (13), realizaron un estudio de cohorte prospectivo, en India, con 66 niños entre 5 a 18 años de edad, con infección al VIH adquirida perinatalmente, que reciben terapia antiretroviral por 6 meses o más, y con CD4% > 15%. Al comparar los grupos con y sin anticuerpos contra el sarampión al momento de la inscripción, no se encontraron diferencias. Todos fueron evaluados en el estado de anticuerpos IgG para sarampión. Todos fueron inmunizados con una dosis única de vacuna SPR, elaborada por Serum Institute of India Ltd, cada 0.5 mL contenía 1000 CCID50 de virus de sarampión: cepa Edmonston Zagreb, 5000 CCID del virus de las paperas: Cepa L-Zagreb y 1000 CCID50 del virus de la rubéola: cepa RA27 / 3. La dosis fue aplicada por vía subcutánea 0.5 mL en el brazo superior. La evaluación se realizó entre las 8 y 12 semanas después de la inmunización.

Al inicio, 16 (24.2%) de los niños fueron positivos para anticuerpos contra el sarampión. El 93.9% de estos niños se volvieron seropositivos al sarampión después de una dosis única de vacuna SPR después de lograr estabilizado el estado inmunológico restaurado con ART.

Al evaluar la seguridad, la vacunación con SPR no se asoció con ningún efecto adverso grave. Fiebre baja fue reportada por un individuo en el día 7-8 y dolor local fue reportado por otro individuo en los primeros dos días.

El estudio ha sido valorado como de riesgo de sesgo moderado, debido a que no hay información suficiente para indicar si fueron controladas los factores de confusión.

En Portugal, la edad recomendada para la segunda dosis de SPR (SPR2) cambió de 10 a 13 años a 5 - 6 años para los nacidos en 1994 y posteriores. En este contexto, Gonçalves et al 2016 (14), realizaron un estudio de cohorte retrospectivo, con el objetivo de evaluar si

el cronograma de SPR y el tiempo transcurrido desde la última dosis están asociados con la concentración de anticuerpos IgG contra la rubéola y las paperas. Se recolectó muestras de sangre y consulta de los registros de vacunación entre mayo de 2012 y agosto de 2013. Un total de 166 participantes fueron seleccionados para el análisis en tres cohortes de nacimiento de portugueses (muestras por conveniencia): grupo 1 (G1) con 66 participantes que recibieron 2da dosis de la vacuna SPR2 a los 10-13 años de edad; grupo 2 (G2) con 59 participantes que recibieron 2da dosis de la vacuna SPR2 a los 5- 6 años de edad y grupo 3 (G3) con 41 participantes que recibió 2da dosis de la vacuna SPR2 a los 5-6 años de edad, nacidos en 1990 - 1993, 1994 - 1995 y 2001 – 2003 respectivamente. En el grupo 1, la edad media +/- SD): 20.40 +/- 0.93 años; grupo 2 la edad (media +/- SD): 18.88 +/- 0.38 años y grupo 3, la edad (media +/- SD): 11.35 +/- 0.77 años. Las concentraciones medias geométricas (GMC) para las paperas IgG en los G1, G2 y G3 fueron 36, 30 y 38 RU / ml ( P = 0 · 236) respectivamente. y para la rubéola IgG fueron 18, 20 y 17 UI / ml ( P = 0 · 641). Para ambos anticuerpos específicos, no se observaron diferencias con el tiempo desde SPR2. Es decir, recibir la segunda dosis de SPR a los 5-6 o 10-13 años no se asoció con la concentración de ambos anticuerpos. El riesgo de sesgo del estudio fue serio, principalmente porque la muestra fue seleccionada por conveniencia.

Ngaovithunvong et al 2016, (15) este estudio se realiza Tailandia en el 2014, después de 17 años de implementación en el programa nacional de vacunación de la vacuna SPR en estudiantes de primer grado entre 6 y 7 años (1997); 4 años después de la incorporación en lactantes de 9 a 12 meses de edad de una dosis adicional de vacunación contra las paperas (2010) y ante la posibilidad de añadir una dosis de refuerzo para los adolescentes que han recibido solo una dosis de la vacuna contra las paperas desde la infancia, para reducir los brotes entre los adultos jóvenes.

Los autores realizaron un estudio observacional, transversal con el objetivo de determinar la seroprevalencia de los anticuerpos IgG contra las paperas en la población tailandesa de entre 0-60 años de edad y comparar los resultados con la encuesta serológica del 2004. Los sueros se obtuvieron del proyecto: impacto del programa universal de inmunización contra la hepatitis B en los recién nacidos, y originalmente, se tomaron al azar sueros con datos sobre edad y sexo de aproximadamente 6,000 pacientes que residían en siete

provincias de diferentes áreas geográficas de Tailandia. Se obtuvieron al azar un total de 545 muestras para el análisis de detección de la presencia de anticuerpos IgG de las paperas de cuatro provincias que representan las regiones norte, centro, noreste y sur de Tailandia.

La tasa de seropositividad general fue de 70% (383/545); en los niños de 0 a 7 años aumentaron significativamente de 45.8% en 2004 a 72.3% en 2014 después del lanzamiento de la vacuna SPR en lactantes de 9 a 12 meses de edad. En el grupo de edad de 8 a 14 años que recibió una dosis de la vacuna contra las paperas, la tasa de seropositividad fue del 66,7%.

## Adultos

Bianchi et al 2019 (16), realizaron una cohorte retrospectiva en Italia, incluyendo a dos mil estudiantes y residentes de la escuela de Medicina, con inmunización documentada ( $\geq 2$  dosis de rubéola o vacuna SPR), entre abril de 2014 y junio de 2018. A todos se evaluó el estado de inmunidad/susceptibilidad a rubéola. Todos los participantes habían recibido 2 dosis de la vacuna contra la rubéola / SPR (ciclo de vacuna basal). Aquellos con un título  $< 7$  IU/mL recibieron una dosis de refuerzo de SPR. La vacuna administrada fue SPR (MM-RVAXPRO, administrada por vía subcutánea en el deltoides).

Se administró una dosis de refuerzo a 128/181 (70,7%) sero-negativos inscritos. En general, entre los que fueron seronegativos al inicio del estudio, 100.0% (97.5% CI = 98.0–100.0%) seroconvirtió después de una o dos dosis de refuerzo.

En el seguimiento de 1 mes no hubo reacciones adversas graves o a largo plazo. Las reacciones más comúnmente reportadas fueron dolor en el lugar de la inyección y fiebre leve, mientras que la linfadenopatía laterocervical fue una ocurrencia rara. Todos los eventos adversos se resolvieron sin secuelas.

El estudio es clasificado como riesgo de sesgo serio, debido principalmente a que no se explica cual fue el proceso de selección de participantes.

Duderstadt et al 2012 (17), realizaron un estudio de cohorte prospectiva en personal militar 2385102 individuos entre 17 a 35 años de edad, en Estados Unidos, con el objetivo de investigar una posible asociación entre la vacunación con ciertas vacunas en adultos

con la aparición de diabetes mellitus tipo 1. Aquellos que recibieron la vacuna antes del inicio del estudio fueron considerados “expuestos” al ingreso y hasta el final del estudio. Aquellos sin evidencia de exposición previa a la vacuna fueron “no expuestos” durante el periodo del inicio del estudio hasta la fecha que recibieron la vacuna o hasta el fin del estudio. Una vez que fueron vacunados, pasaron al grupo “expuestos” desde la fecha de vacunación de esta primera dosis hasta el fin del estudio. El estudio se desarrolló entre enero 2002 y 31 de diciembre de 2008. Los participantes recibieron la vacuna SPR, pero no se especifica el nombre ni la marca comercial.

En toda la población del personal militar entre 17 a 35 años de edad, el riesgo relativo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 después de la vacunación fue RR 0.71; (IC 95% 0.61, 0.83). En personal militar entre 17 a 24 años de edad: RR=0.73; IC 95% 0.55, 0.98).

El estudio fue calificado como riesgo de sesgo crítico, principalmente debido a que no se controlaron por variables confusoras de factores de riesgo previo para diabetes, porque no se dispuso de historia clínica familiar, y la inclusión de individuos con diabetes tipo 2 como casos de diabetes tipo 1 podría haber sesgado las estimaciones de riesgo. Además, no se identificaron las vacunas que se administraron antes de ingresar al componente activo.

Stermole et al 2011 (18), en Estados Unidos, realizaron un estudio de caso-control, en militares adultos con infección de VIH, quienes recibieron la vacuna SPR de manera posterior al diagnóstico de VIH. La edad promedio de diagnóstico en casos fue casos:  $28.7 \pm 5.3$ , controles:  $28.6 \pm 5.6$ . El año de la inmunización fue entre 1990 hasta el 2008. Con media en el año 2001. En los casos no indica el fabricante de la vacuna, ni el esquema que recibieron, se incluyeron pacientes que se documentó habían recibido la vacuna SPR después del diagnóstico de VIH y que tuvieron un recuento de CD4 hasta 3 meses antes de la aplicación de la vacuna. Los controles fueron pacientes con diagnóstico de VIH a los que no habían recibido la vacuna SPR después de diagnóstico de VIH. Se tomaron medidas de anticuerpos para sarampión rubeola y paperas antes de la vacunación, a los 3, 6, 12 y 24 meses.

De los 21 participantes adultos con infección de VIH, con pruebas serológicas basales, 14 (67%) fueron reactivos a sarampión 19(91%) a paperas y 20 (95%) a rubeola. Para paperas 1 (50%) de dos pacientes desarrollaron IgG para paperas. No se observó

diferencia en los niveles de CD4 entre el grupo de casos y controles. La vacuna SPR no mostro cambios inmunológicos o virológicos perjudiciales, hasta 24 meses después de la vacunación. Para aquellos en quienes la respuesta a la vacuna se pudo evaluar, las tasas de respuesta fueron bajas: 13% para el sarampión, 17% para las paperas y 12% para la rubéola.

La evaluación de riesgo de sesgo fue moderado.

Chaiwarith et al 2016 (19), realizaron un estudio en el norte de Tailandia, con el objetivo de determinar la seroprevalencia de anticuerpos contra el sarampión, paperas y rubéola y las respuestas serológicas después de la vacunación entre adultos infectados por VIH. Es un estudio de dos fases, la primera fase fue un estudio transversal para determinar la prevalencia de anticuerpos específicos de SPR en adultos infectados por VIH. Los adultos infectados por el VIH de 20 a 59 años atendidos en la clínica de VIH del Hospital de la Universidad de Chiang Mai entre julio y agosto de 2011 fueron incluidos, y los controles no infectados por VIH, de 20 a 59 años, fueron reclutados de sus familiares, visitantes del hospital y personal del hospital, durante el mismo período. En una segunda fase del estudio, todos los participantes que no tenían anticuerpos protectores contra al menos uno de los tres virus fueron reclutados y vacunados con una dosis única de la vacuna SPR (GlaxoSmithKline Biologicals). Los anticuerpos contra SPR se midieron en la semana 8 a 12 y la semana 48 después de la vacunación.

En la primera fase, se identificaron 500 casos de adultos infectados por el VIH. En general, no hubo diferencias en la prevalencia de anticuerpos protectores contra los tres virus en todos los grupos de edad. Entre los controles no infectados por el VIH, tampoco hubo diferencias en la prevalencia de anticuerpos protectores contra los tres virus en todos los grupos de edad.

Se identificaron 269 adultos infectados por el VIH y 51 controles no infectados por el VIH que no tenían anticuerpos protectores contra al menos uno de los tres virus. En la segunda fase, la vacuna SPR se administró en 249 adultos infectados por VIH y 46 controles no infectados por VIH; en la semana 8 a 12 después de la vacunación, las tasas de seroprotección contra el sarampión, las paperas y la rubéola en adultos infectados por el VIH fueron del 96,4%, 70,7% y 98,0%, respectivamente; mientras que en los controles

no infectados por el VIH fueron del 100%, 87% y 100%, respectivamente. No se observaron efectos adversos graves.

La evaluación de riesgo de sesgo, indica un riesgo moderado.

## **V. CONCLUSIONES**

- En base a dos estudios de cohorte, en escolares entre 9 y 17 años, que no presentan diferencia estadísticamente significativa entre los que recibieron una tercera dosis con los que recibieron dos dosis, sobre el brote de paperas confirmado por laboratorio. Además, indica que la vacuna presenta pocas reacciones adversas locales y ninguno grave.
- Tampoco se ha encontrado diferencia en serorespuesta de vacuna en niños vacunados a los 5-6 años en comparación con la vacunación a 10 -13 años de edad
- En un estudio de cohorte en Niños, la vacuna SPR a los 12 años no se asoció con asma, sibilancias ni enfermedades alérgicas a los 13 años.
- En niños de 5 a 18 años con VIH, la aplicación de una tercera dosis de SPR, no presentó reacciones adversas graves o a largo plazo.
- En base a un ensayo clínico en adultos sanos, no se encuentra diferencia estadísticamente significativa entre dos tipos de vacunas SPR, en relación a la tasa de respuesta serológica a través de la concentración media geométrica de anticuerpos (GMC) contra sarampión, parotiditis y rubeola.
- En adultos sanos, la aplicación de una tercera dosis de SPR no presentó reacciones adversas graves o a largo plazo en estudiantes de medicina.

- En militares que reciben un refuerzo de vacuna SPR, no presentan un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 1. Además, la tasa de respuesta a la vacuna es baja.

## **VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES**

FH formuló la estrategia de búsqueda la cual fue validada por el equipo de la revisión.

FH, KH, CB, MC, EG y NR participaron en la selección de los estudios y extracción de datos. CB evaluó la calidad de la evidencia incluida. CB y MC elaboraron la primera versión del informe la cual fue revisada por todo el equipo.

## **VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS**

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

## **VIII. FINANCIAMIENTO**

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

## **IX. REFERENCIAS**

1. Organización Panamericana de la Salud. Introduction and implementation of new vaccines: Field Guide [Internet]. Washington, D.C.: OPS; 2010. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49176/9789275116326\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49176/9789275116326_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
2. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S [Internet]. 13a ed. Washington D.C.: Public Health Foundation; 2015 [citado el 15 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>
3. Lam E, Rosen JB, Zucker JR. Mumps: an Update on Outbreaks, Vaccine Efficacy, and Genomic Diversity. Clin Microbiol Rev. el 18 de marzo de 2020;33(2).
4. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps

- and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* el 15 de febrero de 2012;(2):CD004407.
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008.
  6. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* el 18 de octubre de 2011;343:d5928.
  7. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* el 12 de octubre de 2016;355:i4919.
  8. Di Pietrantonj C, Rivetti A, Marchione P, Debalini MG, Demicheli V. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4:CD004407.
  9. Ogbuanu IU, Kutty PK, Hudson JM, Blog D, Abedi GR, Goodell S, et al. Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. *Pediatrics.* diciembre de 2012;130(6):e1567-1574.
  10. Nelson GE, Aguon A, Valencia E, Oliva R, Guerrero ML, Reyes R, et al. Epidemiology of a mumps outbreak in a highly vaccinated island population and use of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine for outbreak control--Guam 2009 to 2010. *Pediatr Infect Dis J.* abril de 2013;32(4):374-80.
  11. Timmermann CAG, Osuna CE, Steuerwald U, Weihe P, Poulsen LK, Grandjean P. Asthma and allergy in children with and without prior measles, mumps, and rubella vaccination. *Pediatr Allergy Immunol Off Publ Eur Soc Pediatr Allergy Immunol.* diciembre de 2015;26(8):742-9.
  12. Abu-Elyazeed R, Jennings W, Severance R, Noss M, Caplanusi A, Povey M, et al. Immunogenicity and safety of a second dose of a measles-mumps-rubella vaccine administered to healthy participants 7 years of age or older: A phase III, randomized study. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(11):2624-31.
  13. Seth A, Deepa S, Dutta R, Chandra J. Evaluation of Immune Response to Measles Component of MMR Vaccine in Children with HIV Infection Receiving Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J.* enero de 2016;35(1):e8-11.
  14. Gonçalves G, Frade J, Nascimento MSJ, Mesquita JR, Nunes C. Persistence of rubella and mumps antibodies, following changes in the recommended age for the second dose of MMR vaccine in Portugal. *Epidemiol Infect.* 2016;144(15):3139-47.
  15. Ngaovithunvong V, Wanlapakorn N, Tesapirat L, Suratannon N, Poovorawan Y. Mumps antibody in the Thai population 17 years after the universal measles mumps rubella vaccination program. *J Infect Dev Ctries.* el 2 de agosto de 2016;10(7):735-40.
  16. Bianchi FP, De Nitto S, Stefanizzi P, Larocca AMV, Germinario CA, Tafuri S. Immunity to rubella: an Italian retrospective cohort study. *BMC Public Health.* el 8 de noviembre de 2019;19(1):1490.
  17. Duderstadt SK, Rose CE, Real TM, Sabatier JF, Stewart B, Ma G, et al. Vaccination and risk of type 1 diabetes mellitus in active component U.S. Military, 2002-2008. *Vaccine.* el 17 de enero de 2012;30(4):813-9.
  18. Stermole BM, Grandits GA, Roediger MP, Clark BM, Ganesan A, Weintrob AC, et al. Long-term safety and serologic response to measles, mumps, and rubella vaccination in HIV-1 infected adults. *Vaccine.* el 5 de abril de 2011;29(16):2874-80.
  19. Chaiwarith R, Preparattanapan J, Nuket K, Kotarathitithum W, Supparatpinyo K. Seroprevalence of antibodies to measles, mumps, and rubella, and serologic responses after vaccination among human immunodeficiency virus (HIV)-1 infected adults in Northern Thailand. *BMC Infect Dis.* el 30 de abril de 2016;16:190.

## ANEXOS

### Anexo 1. Estrategias de búsqueda

Pubmed, 12 marzo 2020

n°	Search Details	Results
1	"vaccines, combined"[MeSH Terms]	7,543
2	"vaccines, attenuated"[MeSH Terms]	11,665
3	#1 or #2 "vaccines, combined"[MeSH Terms] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms]	18,986
4	"trivalen*"[Text Word] OR "combin*"[Text Word] OR "simultan*"[Text Word] OR "tripl*"[Text Word] OR "trebl*"[Text Word]	2,592,694
5	"vaccin*"[Text Word] OR "immuni*"[Text Word] OR "inoculat*"[Text Word]	777,296
6	#4 and # 5 ((((("trivalen*"[Text Word] OR "combin*"[Text Word]) OR "simultan*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) OR "trebl*"[Text Word]) AND (("vaccin*"[Text Word] OR "immuni*"[Text Word]) OR "inoculat*"[Text Word])	80,130
7	# 3 or # 6 ("vaccines, combined"[MeSH Terms] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms]) OR (((("trivalen*"[Text Word] OR "combin*"[Text Word]) OR "simultan*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) OR "trebl*"[Text Word]) AND (("vaccin*"[Text Word] OR "immuni*"[Text Word]) OR "inoculat*"[Text Word]))	94,180
8	"measles"[MeSH Terms]	15,291
9	"mumps"[MeSH Terms]	4,488
10	"rubella"[MeSH Terms]	8,194
11	("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word]) AND "rubella"[Text Word]	4,013
12	((("measles"[MeSH Terms] OR "mumps"[MeSH Terms]) OR "rubella"[MeSH Terms]) OR ("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word]) AND "rubella"[Text Word])	27,935

13	#7 and #12 (("vaccines, combined"[MeSH Terms] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms]) OR (((("trivalen*"[Text Word] OR "combin*"[Text Word]) OR "simultan*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) OR "trebl*"[Text Word]) AND ((("vaccin*"[Text Word] OR "immuni*"[Text Word]) OR "inoculat*"[Text Word]))) AND (((("measles"[MeSH Terms] OR "mumps"[MeSH Terms]) OR "rubella"[MeSH Terms]) OR ((("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word]) AND "rubella"[Text Word])))	3,315
14	"Measles Vaccine"[MeSH Terms]	8,657
15	"Mumps Vaccine"[MeSH Terms]	3,667
16	"Rubella Vaccine"[MeSH Terms]	5,003
17	"measles-mumps-rubella vaccine"[MeSH Terms]	2,652
18	"measles mumps rubella"[Text Word] OR "SPR"[Text Word]	9,694
19	#14 or #15 or #16 or #17 or #18 "Measles Vaccine"[MeSH Terms] OR "Mumps Vaccine"[MeSH Terms] OR "Rubella Vaccine"[MeSH Terms] OR "measles-mumps-rubella vaccine"[MeSH Terms] OR "measles mumps rubella"[Text Word] OR "SPR"[Text Word]	17,866
20	#13 or #19 (((("vaccines, combined"[MeSH Terms] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms]) OR (((("trivalen*"[Text Word] OR "combin*"[Text Word]) OR "simultan*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) OR "trebl*"[Text Word]) AND ((("vaccin*"[Text Word] OR "immuni*"[Text Word]) OR "inoculat*"[Text Word]))) AND (((("measles"[MeSH Terms] OR "mumps"[MeSH Terms]) OR "rubella"[MeSH Terms]) OR ((("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word]) AND "rubella"[Text Word]))) OR (((("Measles Vaccine"[MeSH Terms] OR "Mumps Vaccine"[MeSH Terms]) OR "Rubella Vaccine"[MeSH Terms]) OR "measles-mumps-rubella vaccine"[MeSH Terms]) OR ("measles mumps rubella"[Text Word] OR "SPR"[Text Word])))	18,161

21	<p>((((((((((((((((((((("meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms]) OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms]) OR "meta analy*"[Title/Abstract]) OR "metaanaly*"[Title/Abstract]) OR "met analy*"[Title/Abstract]) OR "metanaly*"[Title/Abstract]) OR "meta regression*"[Title/Abstract]) OR "metaregression*"[Title/Abstract]) OR "meta review*"[Title/Abstract]) OR "metareview*"[Title/Abstract]) OR "metasynthesis"[Title/Abstract]) OR "metasynthesis"[Title/Abstract]) OR "overview of review*"[Title/Abstract]) OR ("systematic*"[Title/Abstract] AND (("review*"[Title/Abstract] OR "overview*"[Title/Abstract]) OR "search*"[Title/Abstract]) OR "research*"[Title/Abstract]))) OR (("review"[Text Word] AND ("medline"[Title/Abstract] OR "pubmed"[Title/Abstract])) AND (("cinahl"[Title/Abstract] OR "cochrane"[Title/Abstract]) OR "embase"[Title/Abstract]) OR "psycinfo"[Title/Abstract]))) OR "umbrella review*"[Title/Abstract]) OR "technology appraisal*"[Title/Abstract]) OR "technology assessment*"[Title/Abstract]) OR "technology overview*"[Title/Abstract]) OR "technology reassessment*"[Title/Abstract]) OR "HTA"[Title/Abstract]) OR "HTAs"[Title/Abstract]) NOT (((("case reports"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type]) OR "editorial"[Publication Type]) OR "letter"[Publication Type])</p>	379,342
----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------

22	<p>#20 and #21  ((((("vaccines, combined"[MeSH Terms] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms]) OR (((("trivalen*" [Text Word] OR "combin*" [Text Word]) OR "simultan*" [Text Word]) OR "tripl*" [Text Word]) OR "trebl*" [Text Word]) AND ((("vaccin*" [Text Word] OR "immuni*" [Text Word]) OR "inoculat*" [Text Word]))) AND (((("measles"[MeSH Terms] OR "mumps"[MeSH Terms]) OR "rubella"[MeSH Terms]) OR ((("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word]) AND "rubella"[Text Word]))) OR (((("Measles Vaccine"[MeSH Terms] OR "Mumps Vaccine"[MeSH Terms]) OR "Rubella Vaccine"[MeSH Terms]) OR "measles-mumps-rubella vaccine"[MeSH Terms]) OR ("measles mumps rubella"[Text Word] OR "SPR"[Text Word]))) AND (((((((((((((((((((((((("meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms]) OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms]) OR "meta analy*" [Title/Abstract]) OR "metaanaly*" [Title/Abstract]) OR "met analy*" [Title/Abstract]) OR "metanaly*" [Title/Abstract]) OR "meta regression*" [Title/Abstract]) OR "metaregression*" [Title/Abstract]) OR "meta review*" [Title/Abstract]) OR "metareview*" [Title/Abstract]) OR "metasynthesis" [Title/Abstract]) OR "metasynthesis" [Title/Abstract]) OR "overview of review*" [Title/Abstract]) OR ("systematic*" [Title/Abstract] AND ((("review*" [Title/Abstract] OR "overview*" [Title/Abstract]) OR "search*" [Title/Abstract]) OR "research*" [Title/Abstract]))) OR ((("review" [Text Word] AND ("medline" [Title/Abstract] OR "pubmed" [Title/Abstract])) AND ((("cinahl" [Title/Abstract] OR "cochrane" [Title/Abstract]) OR "embase" [Title/Abstract]) OR "psycinfo" [Title/Abstract]))) OR "umbrella review*" [Title/Abstract]) OR "technology appraisal*" [Title/Abstract]) OR "technology assessment*" [Title/Abstract]) OR "technology overview*" [Title/Abstract]) OR "technology reassessment*" [Title/Abstract]) OR "HTA" [Title/Abstract]) OR "HTAs" [Title/Abstract]) NOT (((("case reports" [Publication Type] OR "comment" [Publication Type]) OR "editorial" [Publication Type]) OR "letter" [Publication Type]))</p>	232
23	<p>"infant, newborn"[MeSH Terms] OR "child, preschool"[MeSH Terms]</p>	1,341,173

24	<p> ((((("vaccines, combined"[MeSH Terms] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms]) OR (((("trivalen*"[Text Word] OR "combin*"[Text Word]) OR "simultan*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) OR "trebl*"[Text Word]) AND ((("vaccin*"[Text Word] OR "immuni*"[Text Word]) OR "inoculat*"[Text Word]))) AND (((("measles"[MeSH Terms] OR "mumps"[MeSH Terms]) OR "rubella"[MeSH Terms]) OR ((("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word]) AND "rubella"[Text Word]))) OR (((("Measles Vaccine"[MeSH Terms] OR "Mumps Vaccine"[MeSH Terms]) OR "Rubella Vaccine"[MeSH Terms]) OR "measles-mumps-rubella vaccine"[MeSH Terms]) OR ("measles mumps rubella"[Text Word] OR "SPR"[Text Word]))) AND (((((((((((((((((((("meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta-analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms]) OR "review literature as topic"[MeSH Terms]) OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms]) OR "meta analy*"[Title/Abstract]) OR "metaanaly*"[Title/Abstract]) OR "met analy*"[Title/Abstract]) OR "metanaly*"[Title/Abstract]) OR "meta regression*"[Title/Abstract]) OR "metaregression*"[Title/Abstract]) OR "meta review*"[Title/Abstract]) OR "metareview*"[Title/Abstract]) OR "metasynthesis"[Title/Abstract]) OR "metasynthesis"[Title/Abstract]) OR "overview of review*"[Title/Abstract]) OR ("systematic*"[Title/Abstract] AND ((("review*"[Title/Abstract] OR "overview*"[Title/Abstract]) OR "search*"[Title/Abstract]) OR "research*"[Title/Abstract]))) OR ((("review"[Text Word] AND ("medline"[Title/Abstract] OR "pubmed"[Title/Abstract])) AND ((("cinahl"[Title/Abstract] OR "cochrane"[Title/Abstract]) OR "embase"[Title/Abstract]) OR "psycinfo"[Title/Abstract]))) OR "umbrella review*"[Title/Abstract]) OR "technology appraisal*"[Title/Abstract]) OR "technology assessment*"[Title/Abstract]) OR "technology overview*"[Title/Abstract]) OR "technology reassessment*"[Title/Abstract]) OR "HTA"[Title/Abstract]) OR "HTAs"[Title/Abstract]) NOT (((("case reports"[Publication Type] OR "comment"[Publication Type]) OR "editorial"[Publication Type]) OR "letter"[Publication Type])) NOT ("infant, newborn"[MeSH Terms] OR "child, preschool"[MeSH Terms]) </p>	187
----	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

BVS: 72 12 MARZO2020	Resultado
tw:((tw:((measles AND mumps AND rubella))) AND (tw:((vaccin* OR immuni* OR inoculat*))) OR (mh:(measles-mumps-rubella vaccine))) AND ( type_of_study:"systematic_reviews" OR "overview" OR "evidence_synthesis" OR "health_technology_assessment"))	72

**Base de datos: EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews <2005 to March 4, 2020>**

Vía OVID

Estrategia de búsqueda: 12 marzo 2020

- 
- 1 [exp Vaccines, Combined/] (0)
  - 2 [exp Vaccines, Attenuated/] (0)
  - 3 1 or 2 (0)
  - 4 (trivalen\* or combin\* or simultan\* or tripl\* or trebl\*).tw. (9067)
  - 5 (vaccin\* or immuni\* or inoculat\*).tw. (971)
  - 6 4 and 5 (897)
  - 7 3 or 6 (897)
  - 8 [exp Measles/] (0)
  - 9 [exp Mumps/] (0)
  - 10 [exp Rubella/] (0)
  - 11 (measles and mumps and rubella).tw. (26)
  - 12 8 or 9 or 10 or 11 (26)
  - 13 7 and 12 (25)
  - 14 [exp Measles Vaccine/] (0)
  - 15 [exp Mumps Vaccine/] (0)
  - 16 [exp Rubella Vaccine/] (0)
  - 17 [exp Measles-Mumps-Rubella Vaccine/] (0)
  - 18 (measles mumps rubella or SPR).tw. (48)
  - 19 14 or 15 or 16 or 17 or 18 (48)
  - 20 13 or 19 (49)
  - 21 limit 20 to (meta analysis or "review") [Limit not valid; records were retained] (36)

36

**Pubmed 12 marzo 2020**

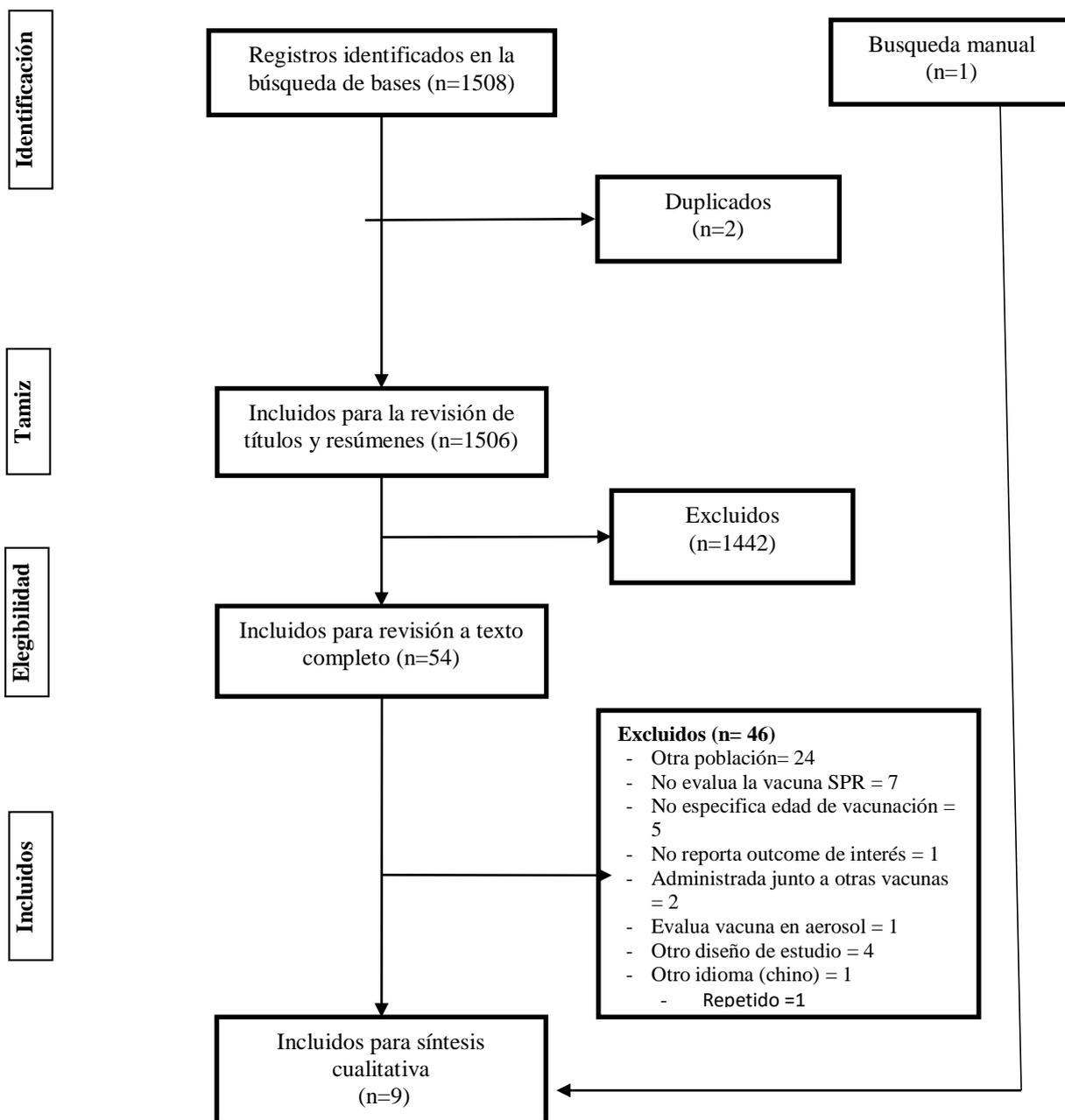
1	((("vaccines, combined"[MeSH Terms] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms]) OR (((("trivalen*"[Text Word] OR "combin*"[Text Word]) OR "simultan*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) OR "trebl*"[Text Word]) AND (("vaccin*"[Text Word] OR "immuni*"[Text Word]) OR "inoculat*"[Text Word]))) AND (((("measles"[MeSH Terms] OR "mumps"[MeSH Terms]) OR "rubella"[MeSH Terms]) OR (("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word]) AND "rubella"[Text Word])) OR (((("Measles Vaccine"[MeSH Terms] OR "Mumps Vaccine"[MeSH Terms]) OR "Rubella Vaccine"[MeSH Terms]) OR "measles-mumps-rubella vaccine"[MeSH Terms]) OR ("measles mumps rubella"[Text Word] OR "SPR"[Text Word]))	18161
2	(((((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract]) OR "placebo"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms]) OR "randomly"[Title/Abstract]) OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])	1,252,974
3	#1 AND #2 (((("vaccines, combined"[MeSH Terms] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms]) OR (((("trivalen*"[Text Word] OR "combin*"[Text Word]) OR "simultan*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) OR "trebl*"[Text Word]) AND (("vaccin*"[Text Word] OR "immuni*"[Text Word]) OR "inoculat*"[Text Word]))) AND (((("measles"[MeSH Terms] OR "mumps"[MeSH Terms]) OR "rubella"[MeSH Terms]) OR (("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word]) AND "rubella"[Text Word])) OR (((("Measles Vaccine"[MeSH Terms] OR "Mumps Vaccine"[MeSH Terms]) OR "Rubella Vaccine"[MeSH Terms]) OR "measles-mumps-rubella vaccine"[MeSH Terms]) OR ("measles mumps rubella"[Text Word] OR "SPR"[Text Word])) AND ((((((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR "randomized"[Title/Abstract]) OR "placebo"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms]) OR "randomly"[Title/Abstract]) OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))	986
4	"Epidemiologic Studies"[MeSH Terms]	2,449,830
5	#1 AND #4 (((("vaccines, combined"[MeSH Terms] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms]) OR (((("trivalen*"[Text Word] OR "combin*"[Text Word]) OR "simultan*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) OR "trebl*"[Text Word]) AND (("vaccin*"[Text Word] OR "immuni*"[Text Word]) OR "inoculat*"[Text Word]))) AND (((("measles"[MeSH Terms] OR "mumps"[MeSH Terms]) OR "rubella"[MeSH Terms]) OR (("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word]) AND "rubella"[Text Word])) OR (((("Measles Vaccine"[MeSH Terms] OR "Mumps Vaccine"[MeSH Terms]) OR "Rubella Vaccine"[MeSH Terms]) OR "measles-	2610

	mumps-rubella vaccine"[MeSH Terms]) OR ("measles mumps rubella"[Text Word] OR "SPR"[Text Word])) AND "Epidemiologic Studies"[MeSH Terms]	
6	<p>#3 OR #5  ((((("vaccines, combined"[MeSH Terms] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms]) OR (((("trivalen*"[Text Word] OR "combin*"[Text Word]) OR "simultan*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) OR "trebl*"[Text Word]) AND ("vaccin*"[Text Word] OR "immuni*"[Text Word] OR "inoculat*"[Text Word]))) AND (((("measles"[MeSH Terms] OR "mumps"[MeSH Terms]) OR "rubella"[MeSH Terms]) OR ((("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word]) AND "rubella"[Text Word]))) OR (((("Measles Vaccine"[MeSH Terms] OR "Mumps Vaccine"[MeSH Terms]) OR "Rubella Vaccine"[MeSH Terms]) OR "measles-mumps-rubella vaccine"[MeSH Terms]) OR ("measles mumps rubella"[Text Word] OR "SPR"[Text Word])) AND (((((((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms]) OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]))) OR (((("vaccines, combined"[MeSH Terms] OR "vaccines, attenuated"[MeSH Terms]) OR (((("trivalen*"[Text Word] OR "combin*"[Text Word]) OR "simultan*"[Text Word]) OR "tripl*"[Text Word]) OR "trebl*"[Text Word]) AND ("vaccin*"[Text Word] OR "immuni*"[Text Word] OR "inoculat*"[Text Word]))) AND (((("measles"[MeSH Terms] OR "mumps"[MeSH Terms]) OR "rubella"[MeSH Terms]) OR ((("measles"[Text Word] AND "mumps"[Text Word]) AND "rubella"[Text Word]))) OR (((("Measles Vaccine"[MeSH Terms] OR "Mumps Vaccine"[MeSH Terms]) OR "Rubella Vaccine"[MeSH Terms]) OR "measles-mumps-rubella vaccine"[MeSH Terms]) OR ("measles mumps rubella"[Text Word] OR "SPR"[Text Word])) AND "Epidemiologic Studies"[MeSH Terms])</p>	3,383

7	<pre> ((((((Vaccines, Combined[Mesh]) OR (Vaccines, Attenuated[Mesh])) OR ((trivalen*[Text Word] OR combin*[Text Word] OR simultan*[Text Word] OR tripl*[Text Word] OR trebl*[Text Word]) AND (vaccin*[Text Word] OR immuni*[Text Word] OR inoculat*[Text Word]))) AND (((Measles[Mesh]) OR (Mumps[Mesh])) OR (Rubella[Mesh])) OR (measles[Text Word] AND mumps[Text Word] AND rubella[Text Word])) OR (((("Measles Vaccine"[Mesh]) OR ("Mumps Vaccine"[Mesh])) OR ("Rubella Vaccine"[Mesh])) OR (Measles-Mumps-Rubella Vaccine[Mesh])) OR (measles mumps rubella[Text Word] OR SPR[Text Word])) AND (((((((randomized controlled trial[Publication Type]) OR randomized controlled trial [pt]) OR controlled clinical trial [pt]) OR randomized [tiab]) OR placebo [tiab]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly [tiab]) OR trial [ti])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) OR (((((Vaccines, Combined[Mesh]) OR (Vaccines, Attenuated[Mesh])) OR ((trivalen*[Text Word] OR combin*[Text Word] OR simultan*[Text Word] OR tripl*[Text Word] OR trebl*[Text Word]) AND (vaccin*[Text Word] OR immuni*[Text Word] OR inoculat*[Text Word]))) AND (((Measles[Mesh]) OR (Mumps[Mesh])) OR (Rubella[Mesh])) OR (measles[Text Word] AND mumps[Text Word] AND rubella[Text Word])) OR (((("Measles Vaccine"[Mesh]) OR ("Mumps Vaccine"[Mesh])) OR ("Rubella Vaccine"[Mesh])) OR (Measles-Mumps-Rubella Vaccine[Mesh])) OR (measles mumps rubella[Text Word] OR SPR[Text Word])) AND ("Epidemiologic Studies"[Mesh])) <b>Filters: from</b> </pre>	1489
	2011 - 2020	

BVS 12 MAR20	Resultado
<pre> tw:((tw:((measles AND mumps AND rubella))) AND (tw:((vaccin* OR immuni* OR inoculat*))) OR (mh:(measles-mumps-rubella vaccine))) AND ( type_of_study:("cohort" OR "case_control" OR "clinical_trials")) </pre>	324

**Figura 1.** Flujograma de identificación y selección de estudios.



### ANEXO 3. Evaluación de riesgo de sesgo

#### 3.1 Evaluación de calidad de revisiones sistemáticas utilizando AMSTAR 2

<b>Criterios</b>	<b>Di Pietrantonj 2020</b>
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO?	Si
2. ¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo?	Si
3. ¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión?	Si
4. ¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura?	Si
5. ¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado?	Si
6. ¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado?	Si
7. ¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	Si
8. ¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado?	Si
9. ¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión?	Si
10. ¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión?	Si
11. Si realizaron un meta-análisis, ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados?	Si
12. ¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia?	Si
13. ¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión?	Si
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si
15. ¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión?	Si
16. ¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión?	Si
<b>Puntaje</b>	16/16
<b>Confianza General</b>	Alta

### 3.2 Evaluación de Riesgo de Sesgo de ensayos clínicos utilizando la Herramienta Riesgo de Sesgo de Cochrane (RoB)

Abu-Elyazeed 2018						
Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Otros sesgos
Generación aleatoria de la secuencia	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de evaluadores de resultado	Datos de resultados incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otras fuente de sesgo
bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	bajo	posible conflicto de interés

### 3.3. Evaluación del Riesgo de sesgo de estudios de cohorte mediante la Herramienta ROBINS-I

Bianchi et al (2019)		
Dominios	Valoración	Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)
Sesgo por factores de confusión	Se indica que se realizaron regresiones logísticas y se consideraron como determinantes: sexo, edad al momento de la inscripción, edad al momento de la primera vacunación del ciclo basal, edad al momento de la segunda vacunación del ciclo basal, tiempo desde la primera a la segunda vacunación en el ciclo basal, tiempo desde la primera vacunación a la medición del título de anticuerpos y el tiempo desde la segunda vacunación hasta la medición del título de anticuerpos,	Bajo
Sesgo en la selección de participantes	Solo se incluyó un brazo, no se explica el proceso de selección de participantes	Serio
Sesgo en la clasificación de intervenciones	Solo se incluyó un brazo	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No se espera que haya este sesgo.	Bajo
Sesgo por datos incompletos	No hay suficiente información sobre datos incompletos	Incierto

Sesgo en la medición del desenlace	No se especifica como se documentaron los eventos adversos	Incierto
Sesgo en la selección/reporte del resultado	Se describe, de manera somera, que se realizó un protocolo del estudio retrsopectivo.	Moderado
Sesgo global		Serio

<b>Seth et al (2015)</b>		
<b>Dominios</b>	<b>Valoración</b>	<b>Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)</b>
Sesgo por factores de confusión	No hay información suficiente para indicar si fueron controladas los factores de confusión	Incierto
Sesgo en la selección de participantes	Todos los participantes que habrían sido elegibles para el ensayo objetivo fueron incluidos en el estudio.	Bajo
Sesgo en la clasificación de intervenciones	La clasificación en los grupos se realizó en base a los datos de la cohorte de historia médica previa	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No se espera que haya este sesgo.	Bajo
Sesgo por datos incompletos	No se evidencia datos incompletos	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	Se indica que los eventos adversos fueron evaluados mediante una vigilancia activa	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	No se indica donde se encuentra el protocolo o si se ha realizado, sin embargo, no se considera que los eventos adversos puedan presentar este sesgo.	Bajo
Sesgo global		Moderado

<b>Duderstadt et al (2012)</b>		
<b>Dominios</b>	<b>Valoración</b>	<b>Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)</b>
Sesgo por factores de confusión	No se controlaron por variables confusoras de factores de riesgo previo para diabetes, porque no se dispuso de a historia clínica familiar.	Serio
Sesgo en la selección de participantes	La inclusión de individuos con diabetes tipo 2 como casos de diabetes tipo 1 podría haber sesgado las estimaciones de riesgo. No se identificaron las vacunas que se administraron antes de ingresar al componente activo	Crítico
Sesgo en la clasificación de intervenciones	No se espera que haya este sesgo.	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No se espera que haya este sesgo.	Bajo
Sesgo por datos incompletos	No se evidencia datos incompletos	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	La aparición de diabetes es un diagnóstico que debe estar registrado en su historial médico.	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	Se indica que existe un protocolo del estudio, sin mayor detalle	Moderado
Sesgo global		Crítico

<b>Stermole et al (2011)</b>		
<b>Dominios</b>	<b>Valoración</b>	<b>Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)</b>
Sesgo por factores de confusión	Además de la duración de la infección por VIH antes del inicio, los controles se combinaron con los casos de género, edad al momento del diagnóstico de VIH dentro de los 5 años, recuento inicial de CD4 dentro del 20%, VL inicial dentro de 1 log10 y uso de TARGA (sí / no) al inicio .	Bajo
Sesgo en la selección de participantes	No se especifica el proceso de selección	Incierto
Sesgo en la clasificación de intervenciones	No a todos se les pudo tomar	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No se espera que haya este sesgo.	Bajo
Sesgo por datos incompletos	No se evidencia datos incompletos	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	El desenlace de seroconversión es laboratorial y no se considera que su medición esté influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	Se describe, de manera somera, que se realizó un protocolo del estudio retrsopectivo.	Moderado
Sesgo global		Moderado

<b>Chaiwarith et al (2016)</b>		
<b>Dominios</b>	<b>Valoración</b>	<b>Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)</b>
Sesgo por factores de confusión	Se controló por factores de confusión entre el grupo infecto con VIH y el grupo control no infectado,	Bajo
Sesgo en la selección de participantes	No se especifica el proceso de selección	Incierto
Sesgo en la clasificación de intervenciones	No se espera que haya este sesgo.	Incierto
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No se espera que haya este sesgo.	Bajo
Sesgo por datos incompletos	No se evidencia datos incompletos	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	El desenlace de seroconversión es laboratorial y no se considera que su medición esté influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	No se indica si hay un protocolo del estudio.	Moderado
Sesgo global		Moderado

<b>Gonçalves et al (2016)</b>		
<b>Dominios</b>	<b>Valoración</b>	<b>Riesgo de sesgo (Crítico, Serio, Moderado, Bajo)</b>
Sesgo por factores de confusión	Se controló por factores de confusión	Bajo
Sesgo en la selección de participantes	La selección de la muestra fue por conveniencia	Serio
Sesgo en la clasificación de intervenciones	No se espera que haya este sesgo.	Bajo
Sesgo por desviaciones en el tratamiento	No se espera que haya este sesgo.	Bajo
Sesgo por datos incompletos	No se evidencia datos incompletos	Bajo
Sesgo en la medición del desenlace	El desenlace de seroconversión es laboratorial y no se considera que su medición esté influenciada por el conocimiento de la intervención recibida	Bajo
Sesgo en la selección/reporte del resultado	No se indica si hay un protocolo del estudio.	Moderado
Sesgo global		Serio

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos.

ID	Población				Metodología								Resultados			
	País(es)	Número total de pacientes N° de estudios	Edad	Otras características de los participantes	Diseño del estudio	Objetivo principal	Entorno de la vacunación y duración del estudio	Grupo intervención Vacuna(s): Nombre comercial, Fabricante cepa utilizada para cada componente (SRP)	Intervención Esquema de dosificación/ N° de dosis	Grupo control (Vacuna, cepas, nombre comercial, fabricante,	Grupo control Esquema de dosificación/ N° de dosis	Seguimiento	Desenlaces evaluados	Seguridad	Eficacia/Efectividad	
Abu-Elyazed	USA Estonia Eslovaquia	994 randomizados 497 a la vacuna de intervención 497 a la vacuna de comparación	Edad (media +/- SD): 25.7 +/- 13.8 años 64.1% con edad >= 18 años	Intervención vs comparador Raza blanca: 73.6% vs 75.3% Afroamericana: 23.8% vs 22.5% Otra: 2.6% vs 2.2%	EC Fase III, randomizado, cegado para el evaluador	Demostrar la no inferioridad de la vacuna SPR-RIT frente a la vacuna SPR II (la única vacuna actualmente autorizada en los EE. UU.) en términos de concentraciones de anticuerpos (antisarampión, antimump y anti-rubéola) en el día 42.	Administración de la segunda dosis en mayores de 7 años Conducido entre Julio 2014 y Setiembre 2015	Vacuna: SPR-RIT Priorix, GSK Cepas: S: cepa Schwarz P: cepa RIT 4385, derivada de la cepa Jeryl Lynn R: cepa Wistar RA 27/3	1 dosis de la vacuna asignada vía SC en la parte superior del brazo izquierdo.	Vacuna SPR II M-M-R® II, Merck & Co Inc. Cepas: Sarampión: cepa Moraten Edmonston-Enders Parotiditis : cepa Jeryl Lynn Rubeola: cepa Wistar RA 27/3	1 dosis de la vacuna asignada vía SC en la parte superior del brazo izquierdo.	Hasta los 180 días de la vacunación	<b>Eficacia:</b> Tasa de respuesta serológica (SRR): Concentración media geométrica de anticuerpos (GMC) contra sarampión, parotiditis y rubeola en el día 42 luego de la vacunación	<b>Tabla 4</b> Eventos adversos (>= 1EAs): Grupo intervención: 29% (95/454) vs Grupo comparador: 17.9 % (82/457)  EAs intensidad grado 3 (>= 1EAs). Grado 3=impiden las actividades cotidianas normales Grupo intervención: 1.5% (7/454) vs Grupo comparador: 1.1 % (5/457)	Se observó que GMC de anticuerpos anti-sarampión, paperas y anti-rubéola de 1790.2 mIU / mL, 113.5 EU / mL y 76.1 IU / mL, respectivamente, y SRRs de 98.8%, 98.4% y 99.5%, respectivamente, después de un dosis de SPR-RIT; los autores encontraron la no inferioridad en comparación con SPR II.	



													Eventos adversos serios Eventos adversos fatales	en las articulaciones (1.9% en SPR-RIT; 0.9% en SPR II). Eventos fatales: Ninguno EAS relacionados a la vacuna: Ninguno		
Chaiwarith, Romane; Prapatthanapan, Jutarat ; Nuket, Khanungnit; Kotarathithum, Wilai; Supparatpinyo, Khuanchai	Norte de Tailandia.	Ira fase: Casos: 500 adultos infectados por el VIH Controles : 132 no infectados por el VIH 2da fase: casos: 249 adultos con HIV Controles : 46 adultos sin HIV	20 a 59 años	Ira fase: Adultos VIH: hombres 218 (43.6%); mediana de edad: 41 años (IQR 36, 48), mediana del recuento de células CD4 : 470 células / mm3 (IQR 364, 594). Controles: hombres 35 (26.5%), mediana de edad: 38 años (IQR 30.5, 48).	Ira fase: Traslansver - Casos y controles 2da fase: casos y controles	Determinar la seroprevalencia de anticuerpos contra el sarampión, paperas y rubéola y las respuestas serológicas después de la vacunación entre adultos infectados por VIH	Los adultos infectados por el VIH atendidos en la clínica de VIH del Hospital de la Universidad de Chiang Mai entre julio y agosto de 2011 fueron reclutados. Ira fase: Se determinó prevalencia de anticuerpos específicos para SPR en adultos con VIH y en controles	vacuna SPR (GlaxoSmithKline Biologicals) Cada 0,5 ml de vacuna contenía al menos 1000 DICT50 de cepa de sarampión Schwarz, al menos 1000 DICT50 de paperas RIT 4385 y al menos 1000 DICT50 de cepas de rubéola Wistar RA 27/3.	Adultos infectados de VIH Una dosis única de la vacuna SPR (GlaxoSmithKline Biologicals) en la región deltoidea por WK.	vacuna SPR (GlaxoSmithKline Biologicals) Cada 0,5 ml de vacuna contenía al menos 1000 DICT50 de cepa de sarampión Schwarz, al menos 1000 DICT50 de paperas RIT 4385 y al menos 1000 DICT50 de cepas	Adultos no infectados de VIH Una dosis única de la vacuna SPR (GlaxoSmithKline Biologicals) en la región deltoidea por WK.	2da fase: Los anticuerpos IgG contra SPR se midieron en la semana 8 a 12 y la semana 48 después de la vacunación	Seroprevalencia de anticuerpos protectores (IgG) contra sarampión, paperas y rubéola en adultos infectados con VIH y controles no infectados por VIH Respuestas serológicas a las 8 a 12 semanas y 48 semanas después de la vacuna	Efectos adversos durante las primeras 72 h después de la vacunación: dolor en el sitio de inyección 10 participantes, 3.4%), fatiga (8, 2.7%), dolor de cabeza (7, 2.4%), fiebre (6, 2.0%) y reacciones locales en el sitio de inyección (3, 1.0%). Todos estos efectos adversos se resolvieron espontáneamente sin tratamiento.	Después de la vacunación, no hubo diferencias entre adultos infectados por el VIH y controles no infectados por el VIH en las tasas de seroprotección contra los tres virus. Paperas: las tasas de seroprotección fueron más bajas entre -adultos infectados VIH al inicio del estudio (valor p = 0.005), a las 8-12 semanas (valor p = 0.022) y a las 48 semanas después de la vacunación (valor p= 0,061). Para aquellos que no tenían anticuerpos protectores en la línea de base, las tasas de	

				2da fase: Adultos VIH: hombres 196 (42,6%); mediana de edad: 41 años (IQR 35, 46), mediana del recuento de células CD4: 455 células/mm <sup>3</sup> (IQR 355, 589). Controles: hombres 13 (28.2%) p-value 0.074, mediana de edad: 38 años (IQR 31, 45) (p-value = 0.044)			no infectados de VIH entre July y agosto del 2011 2da fase: Todos los participantes que no tenían anticuerpos protectores contra al menos uno de los tres virus fueron reclutados y vacunados contra SPR.			de rubéola Wistar RA 27/3.			SPR en aquellos sin anticuerpos protectores para al menos uno de los tres virus. Efectos adversos de la vacuna SPR.		seroprotección fueron más altas entre adultos no infectados por el VIH que en los adultos infectados por el VIH a las 8-12 semanas (valor p = 0,007) y 48 semanas después de la vacunación (valor p =0,039).	
Ngaovithunvong, Varisara; Wanlapakorn	Thailandia	545 muestras de suero para detectar la presencia	0 a 60 años	Los sueros se obtuvieron del proyecto: impacto del	Observacional, transversal	Determinar la seroprevalencia actual de los anticuerpos IgG contra las paperas	En el 2014 se analiza la seroprevalencia de anticuerpos IgG contra	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	No aplica	Presencia de anticuerpos IgG para paperas .	No considera	Tasa de seropositividad: General: 70% de la población (383/545) 15 a 19 años: 52,5% (más bajo) 8 a 14 años: 66.7%.	No precisa

Nasamon; Tesapirat, Lita; Surattanon, Narissara; Poovoran, Yong	de anticuerpos IgG de paperas	programa universal de inmunización contra la hepatitis B en los recién nacidos como parte de EPI (IRB No. 419/56). en el cual se tomaron al azar sueros con datos de edad y sexo de aproximadamente 6,000 pacientes de siete provincias de Tailandia. Luego al azar 545 muestras fueron tomados para el análisis de detección de la	en los 0-60 años de edad en cuatro áreas geográficas de Tailandia, y comparar los resultados con la encuesta serológica del 2004.	paperas, después de 17 años de implementación en el programa nacional de vacunación, de la vacuna SPR en estudiantes de primer grado entre 6 y 7 años, y 4 años después de la incorporación en lactantes de 9 a 12 meses de edad de una dosis adicional de vacunación contra las paperas.									0 a 7 años aumentó significativamente de 45.8% en 2004 a 72.3% en 2014 Otros grupos de edad: osciló entre 69% y 75%. La tasa de seropositividad fue significativamente menor en la encuesta de 2014 que en la encuesta de 2004 en todos los grupos de edad, excepto en el grupo de 0 a 7 años ( $p \leq 0.05$ ).
-----------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

				presencia de anticuerpos IgG de las paperas de cuatro provincias que representan las regiones norte, centro, noreste y sur de Tailandia .												
Gonçalves, G; Frade, J; Nascimento, M S J; Mesquita, J R; Nunes, C	Portugal	204 seleccionados y firmaron el consentimiento, 166 participaron para el análisis.	G1:Edad (media +/- SD): 20.40 +/- 0.93 años G2:Edad (media +/- SD): 18.88 +/- 0.38 años G3:Edad (media +/- SD):	Portugueses, se obtienen muestras por conveniencia en tres cohortes de acuerdo a la fecha de nacimiento: 1990 - 1993: 66 participantes que recibieron 2da dosis de la vacuna SPR2 a	Estudio de cohorte retrospectivo	Evaluar si la concentración de anticuerpos IgG específicos para las paperas y la rubéola dependía de la edad de administración de SPR y si la inmunidad contra ambas enfermedades disminuía con el tiempo desde su administración	la recolección de muestras de sangre y la consulta de los registros de vacunación se realizaron entre mayo de 2012 y agosto de 2013. G1:recibió segunda dosis de SPR a los 10-13 años (los nacidos en 1990-1993)	No aplica	Eficacia: Niveles de anticuerpos IgG específicos contra paperas y rubéola, y proporciones seronegativas	No considera	Las concentraciones medias geométricas (GMC) para las paperas IgG en los G1, G2 y G3 fueron 36, 30 y 38 RU / ml ( P = 0 · 236) respectivamente. y para la rubéola IgG fueron 18, 20 y 17 UI / ml ( P = 0 · 641). Para ambos anticuerpos específicos, no se observaron diferencias con el tiempo desde SPR2. Recibir SPR2 a los 5-6 o 10-13 años no se asoció con la concentración de ambos anticuerpos. La GMC de la	No refiere				

			11.35 +/- 0.77 años	los 10-13 años de edad 1994 - 1995: 59 participantes que recibieron 2da dosis de la vacuna SPR2 a los 5- 6 años de edad 2001 – 2003 : 41 participantes que recibió 2da dosis de la vacuna SPR2 a los 5-6 años de edad			Primera dosis fueron Urabe ( n = 10), Rubini ( n = 115) y Jeryl Lynn ( n = 41) segunda dosis fueron con vacuna Jeryl Lynn 62% de los participantes recibieron primera dosis de SPR en el 16 ° mes de vida y el 80% fueron vacunados entre 15 y 17 meses.								rubéola IgG fue menor en los hombres (P = 0.029). No hubo diferencias significativas entre las tres cohortes ni para las concentraciones de anticuerpos contra paperas y rubéola ni para las proporciones seronegativas
Bianchi, Francesco Paolo; De Nitto, Sara; Stefani zzi, Pasquale; Larocco	Italia	Se analizaron dos mil estudiantes y residentes con inmunización documentada (≥ 2 dosis de rubéola o	Edad (media +/- SD): 21.1 ± 2.4 años	Estudiantes y residentes que asistieron al Departamento de Higiene desde abril de 2014 hasta	cohorte retrospectivo	Evaluar la inmunogenicidad a largo plazo conferida por la vacuna contra la rubéola y la efectividad de una estrategia para el manejo de	todos habían recibido 2 dosis de la vacuna contra la rubéola / SPR (ciclo de vacuna basal). A todos se evaluó el estado de	vacuna SPR (MM-RVAXPRO, administrada por vía subcutánea en el deltoides).	3ra dosis. Veinte a 25 días después de la vacunación, se realizó un nuevo análisis de sangre para medir los	No hay	1 mes	reacciones adversas, IgG anti-rubéola	en el seguimiento de 1 mes no hubo reacciones adversas graves o a largo plazo. Las reacciones más comúnmente reportadas fueron dolor en el lugar de la inyección y	la IgG anti-rubéola no se pudo detectar en el 9% a pesar de haber recibido previamente dos dosis de la vacuna contra la rubéola / SPR. En este grupo, se necesitaban una o más dosis de refuerzo para lograr la seroconversión.	

a, Angela Maria Vittoria; Germinario, Cinzia Annate a; Tafuri, Silvio		vacuna SPR)		junio de 2018.		individuos inmunizados en los que no se pudo demostrar la IgG contra la rubéola (no respondedores).	inmunidad/susceptibilidad a rubéola. Aquellos con un título < 7 IU/mL recibieron una dosis de refuerzo de SPR		títulos de IgG; si el valor excedía el límite, la persona se clasificaba como seroconvertida; si el título aún era negativo, se administraba otra dosis de vacuna (28 días después del primer refuerzo) y 20-25 días después se midió nuevamente el nivel de IgG.				fiebre leve, mientras que la linfadenopatía laterocervical fue una ocurrencia rara. Todos los eventos adversos se resolvieron sin secuelas.			
Seth, Anju; Deepa, Sudha; Dutta, Renu; Chandra, Jagdish	India, Nueva Delhi	66 niños con infección de VIH y que recibieron antiretroviral.	Edad (media +/- SD): 10.4 ± 2.8 años	Niños con infección perinatal con VIH de 5 a 18 años que recibió TAR durante 6 meses o	estudio cohorte prospectivo	El objetivo fue estudiar la prevalencia de anticuerpos contra el sarampión en niños con VIH que	CLHIV en la edad de 5 a 18 años que reciben TAR durante > 6 meses. Todos fueron evaluados	Todos fueron inmunizados con una dosis única de vacuna SPR, elaborada por Serum Institute of India Ltd, cada 0.5 mL	1 dosis, aplicada por vía subcutánea a 0.5 mL en el brazo superior	No hay	Ocho a 12 semanas después de la inmunización,	anticuerpos contra el sarampión, reacciones adversas	3. Niños infectados por el VIH que han demostrado preservación inmune y no se asoció con ningún efecto adverso grave. Fiebre baja fue	1. Al inicio, 16 (24.2%) de los niños fueron positivos para anticuerpos contra el sarampión 2. El 93.9% de estos niños se volvieron seropositivos al sarampión después		

				más y con un CD4% de > 15% eran elegibles.	reciben terapia antirretroviral (TAR) antes y después de la inmunización con la vacuna SPR	en el estado de anticuerpos IgG para sarampión.	cotenia 1000 CCID50 de virus de sarampión: cepa Edmonston Zagreb, 5000 CCID del virus de las paperas: Cepa L-Zagreb y 1000 CCID50 del virus de la rubéola: cepa RA27 / 3						reportada por un individuo en el día 7-8 y dolor local fue reportado por otro individuo en los primeros dos días.	de unadosis única de vacuna SPR después de lograr estabilizado el estado inmunológico restaurado con ART. Al comparar los grupos con y sin anticuerpos contra el sarampión al momento de la inscripción, no se encontraron diferencias para la edad al momento de la inscripción, el sexo, la edad al inicio del TAR, la duración del TAR, el estado nutricional, la etapa clínica de la OMS o la categoría inmune al inicio del TAR y al registrarse. Sin embargo, se encontró una mayor prevalencia de anticuerpos positivos en el grupo de sujetos que habían recibido la vacuna contra el sarampión y / o SPR en comparación con aquellos que no la recibieron (P <0.05). No se	
--	--	--	--	--------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

															observaron diferencias significativas en los factores anteriores al comparar los sujetos que demostraron anticuerpos positivos contra el sarampión después de la inmunización en comparación con los que no lo hicieron.	
Stermonle, Benjamin et al	USA	63 casos 98 controles	Edad diagnóstica de VIH (media $\pm$ SD): casos: $28.7 \pm 5.3$ , controles: $28.6 \pm 5.6$	Personal militar en Casos: la vacunación con SPR fue posterior al Diagnóstico de VIH	caso control	Evaluar la respuesta inmunológica a la vacunación con SPR en adultos infectados con VIH	El año de la inmunización fue entre 1990 hasta el 2008. Con media en el año 2001.	No indica el fabricante de la vacuna. Se incluyeron pacientes que se documentó habían recibido la vacuna SPR después del diagnóstico de VIH y que tuvieron un recuento de CD4 hasta 3 meses antes de la aplicación de la vacuna	No indica el esquema que recibieron	pacientes con diagnóstico de VIH a los que no habían recibido la vacuna SPR después de diagnóstico de VIH	No se aplicó vacuna	Se tomaron medidas de anticuerpos para sarampión, rubeola y paperas antes de la vacunación, a los 3, 6, 12 y 24 meses.	Seroconversión de anticuerpos para sarampión, rubeola y paperas.	La vacuna SPR no mostró cambios inmunológicos o virológicos perjudiciales, hasta 24 meses después de la vacunación.	De 21 participantes con pruebas serológicas basales, 14 (67%) fueron reactivos a sarampión 19(91%) a paperas y 20 (95%) a rubeola. Tres (43%) de 7 participantes no reactivos a sarampión desarrollaron IgG para sarampión. Para paperas 1 (50%) de dos pacientes desarrollaron IgG para paperas. Para rubeola, 1(100%) de los participantes desarrollaron anticuerpos IgG para rubeola.	No se observó diferencia en los niveles de CD4 entre el grupo de casos y controles.

Duders tadt, Susan K; Rose, Charles E, Jr; Real, Theresa M; Sabatier, Jennifer F; Stewart, Brock; Ma, Guihua; Yerubandi, Uma D; Eick, Angela A; Tokars, Jerome I; McNeil, Michael M	EEUU	Pesonal militar: 2385102 individuos	17 a 35 años	Aquellos que recibieron la vacuna antes del inicio del estudio fueron considerados EXPUESTOS al ingreso y hasta el final del estudio. Aquellos sin evidencia de exposición previa a la vacuna fueron NO EXPUESTOS durante el periodo del inicio del estudio hasta la fecha que recibieron la vacuna o hasta el fin del estudio. Una vez	cohorte retrospectiva	Investigar una posible asociación entre la vacunación con ciertas vacunas en adultos con la aparición de diabetes mellitus tipo1.	Duración: enero 2002 a 31 diciembre 2008	Vacuna SPR, no precisa nombre comercial o cepas	No refiere	No vacunados	No refiere	Aparición de diabetes mellitus 1	Población total de 17 a 35 años de edad. Riesgo relativo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 después de la vacunación. SPR: RR 0.71; IC 95% 0.61, 0.83). Población de 17 a 24 años de edad: RR=0.73; IC 95% 0.55, 0.98)
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------	-------------------------------------	--------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------	-------------------------------------------------	------------	--------------	------------	----------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			que fueron vacunados, pasaron al grupo EXPUESTOS desde la fecha de vacunación de esta primera dosis hasta el fin del estudio.													
--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--