

## Notas de Medicina

# EFICACIA Y SEGURIDAD DE LAS VACUNA NVX-COV2373 DE NOVAVAX CONTRA EL COVID-19

Lina Morón, Phd. Epidemióloga<sup>1</sup>; Nancy Yomayusa, Md Internista-Nefróloga<sup>2</sup>  
Eduardo Low, Odontólogo Msc. Farmacoepidemiología<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto global Excelencia Clínica – IGEC - Keralty

<sup>2</sup> Centro de evaluación de evidencia para las decisiones en salud – CEEDS, IGEC, Keralty

DOI: <https://doi.org/10.26852/01234250.64>

## 1. PREGUNTA

¿Cuál es la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la vacuna NVX-CoV2373 de Novavax para prevenir la infección por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19)?

**Población:** Población sana (características específicas de cada estudio)

**Intervención:** Vacuna NVX-CoV2373 de Novavax

**Comparador(es):** Placebo

**Desenlaces:** Infección sintomática por SARS-CoV-2 confirmado por laboratorio

Inmunogenicidad

Eventos adversos

## Introducción

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) anunció que su comité de medicamentos para humanos había comenzado una revisión continua de NVX-CoV2373, una vacuna COVID-19 desarrollada por Novavax CZ AS, una subsidiaria de Novavax, Inc. La revisión periódica se realizará hasta que haya pruebas suficientes disponibles para una solicitud formal de autorización de comercialización. La EMA evaluará el cumplimiento de la vacuna con los estándares habituales de eficacia,

seguridad y calidad farmacéutica(1). Además, la FDA (Estados Unidos), la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios del Reino Unido MHRA (MHRA) y las autoridades regulatorias de Canadá también han incluido esta vacuna en procesos de evaluación similares(2,3).

## Descripción de la intervención

NVX-CoV2373 es una vacuna candidata a base de proteínas diseñada a partir de la secuencia genética

Recibido: 25/08/2021

Aceptado: 09/10/2021

Correspondencia: [lsmoron@colsanitas.com](mailto:lsmoron@colsanitas.com)

del SARSCoV-2, el virus que causa la enfermedad COVID-19. NVX-CoV2373 se creó utilizando la tecnología de nanopartículas recombinantes de Novavax para generar antígeno derivado de la proteína pico (S) de coronavirus y se complementa con Matrix-M™ patentado a base de saponina de Novavax que ha demostrado un efecto potente y bien tolerado al estimular la entrada de células presentadoras de antígenos en el lugar de la inyección y mejorar la presentación de antígenos en los ganglios linfáticos locales, aumentando la respuesta inmunitaria. NVX-CoV2373 contiene antígeno proteico purificado y no puede replicarse ni causar COVID-19(4).

## 2. METODOLOGÍA

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019)

### 2.1. Búsqueda de información

Se condujo una búsqueda sistemática de la literatura, sin límite del horizonte temporal hasta el 22 de febrero de 2021, de estudios que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Población, intervención, comparación, desenlaces según la pregunta PICOT.
- Estudios: ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en humanos.
- Formato de publicación: se tuvieron en cuenta estudios disponibles como publicación completa o datos preliminares
- Estado de publicación: estudios publicados en revistas indexadas, en prensa o literatura gris.
- Reporte de resultados: estudios que informaran estimaciones del efecto individuales, por cada estudio primario, que fuesen atribuibles a la comparación de interés y al menos a un desenlace

### 2.2. Fuentes de información

La búsqueda fue dirigida a ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Se emplearon los términos *COVID 19*, *vaccine* y *nvx cov2373* para la búsqueda en PubMed, Google Scholar, registros de los clinical trials y otras fuentes como las agencias EMA, FDA, e informes de la farmacéutica Novavax (Literatura gris)

Las sintaxis de búsqueda utilizada se pueden encontrar en el tabla 1. Se incluyeron filtros específicos para restringir la búsqueda ECAs. El número de referencias identificadas en la búsqueda de literatura se resume mediante el diagrama de flujo PRISMA, figura 2.

### 2.3. Tamización, selección y extracción

El total de referencias identificadas en la búsqueda fue tamizado por una revisora examinando los títulos y resúmenes frente a los criterios de elegibilidad predefinidos de forma independiente. A partir del grupo de referencias preseleccionados se realizó la selección de estudios, para esto la revisora verificó que cada estudio cumpliera los criterios de elegibilidad mediante la lectura de cada publicación en texto completo.

Se realizó la extracción de las estimaciones del efecto para la comparación y desenlaces críticos, a partir de lo reportado en los documentos seleccionados para la síntesis. La exactitud en la extracción de los datos se controló evaluando la consistencia de las estimaciones incluidas en las tablas de evidencia, frente a los resultados presentados en los artículos incluidos. Los hallazgos se resumieron de forma narrativa mediante perfiles de evidencia, que incluyen la interpretación de la significancia estadística de los efectos reportados.

### 2.4. Evaluación de calidad

La calidad de la evidencia fue evaluada mediante perfiles GRADE (5) y el resumen de los resultados se encuentran en la tabla 2.

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Resultados de la búsqueda, tamización y selección

En el anexo 2 se muestran los resultados de búsqueda, tamización y selección de la evidencia para esta revisión sistemática. A través de la búsqueda en la base de datos (pubmed) y otras fuentes, se detectaron 2 documentos (uno corresponde a un informe emitido por la farmacéutica y el otro a una publicación por pares), de los cuales se revisaron inicialmente por títulos y resúmenes, posteriormente, se realizó lectura completa de los que cumplían con los criterios de selección, los cuales se incluyeron y son los descritos en la presente revisión.

#### 3.2. Síntesis de la evidencia

En el box 1 se describen las características generales de la vacuna vNVX-CoV2373 de Novavax y en la tabla 1 se describe el resumen de la evidencia científica de un artículo y un informe incluidos en esta revisión rápida, que evalúan la eficacia y seguridad de la vacuna NVX-CoV2373 de Novavax versus sus comparadores/placebo para prevenir infección por coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19), en términos de los desenlaces críticos para la toma de decisiones.

##### Eficacia

En un reporte realizado por la farmacéutica Novavax la vacuna NVX-CoV2373 que se basó en el primer análisis intermedio (56 casos de COVID-19 en el grupo de placebo versus seis casos en el grupo de NVX-CoV2373 con adyuvante Matrix-M1) presentando una estimación puntual de la eficacia del 89,3%(IC del 95%: 75,2 a 95,4), adicionalmente informaron que la vacuna tenía una efectividad del 95,6% contra la variante original del coronavirus y un 85,6% de efectividad contra la variante identificada por primera vez en el Reino Unido, conocida como B.1.1.7, según los resultados de un ensayo de fase III realizado en el Reino Unido que

reclutó a más de 15.000 participantes entre 18 y 84 años, el 27% mayores de 65 años. El estudio incluyó estimaciones de eficacia por cepa basadas en pruebas de PCR realizadas en 56 casos de covid-19, indicando que la cepa variante del Reino Unido que era cada vez más prevalente se detectó en más del 50% de los casos sintomáticos confirmados por PCR (32 variantes del Reino Unido, 24 no variantes, seis desconocidas) (4).(tabla 2)

Para otro estudio fase Ib realizado en Sudáfrica reclutó a más de 4.400 pacientes, para evaluar la efectividad y la seguridad de una vacuna contra la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) llamada SARS-CoV-2 rS con adyuvante Matrix-M1 en un mínimo de aproximadamente 2960 a un máximo de aproximadamente 4164 personas sanas sin VIH (VIH-) participantes adultos y en aproximadamente 240 participantes adultos VIH positivos (VIH +) médicamente estables. Novavax anunció una eficacia del 60% (IC del 95%: 19,9 a 80,1) para la prevención de la enfermedad COVID-19 leve, moderada y grave, en el 94% de la población del estudio que era VIH negativo. Se observaron 29 casos en el grupo de placebo y 15 en el grupo de vacuna. Se produjo un caso grave en el grupo de placebo y todos los demás casos fueron leves o moderados. El ensayo clínico también alcanzó su criterio de valoración principal de eficacia en la población general del ensayo, incluidos individuos

VIH positivos y negativos (eficacia del 49,4%; IC del 95%: 6,1 a 72,8). Los datos preliminares de secuenciación están disponibles para 27 de los 44 eventos COVID-19; de estos, el 92,6% (25 de 27 casos) fueron la variante de escape de Sudáfrica (B1.3.5. o 501Y.V2), esto se debió a que, durante el reclutamiento de este ensayo, la variante triple mutante, que contiene tres mutaciones críticas en el dominio de unión al receptor (RBD) y múltiples mutaciones por fuera del RBD, circulaba ampliamente en Sudáfrica(4). (tabla 2)

##### Eventos adversos e inmunogenicidad

El ensayo clínico fase I/II aleatorizado controlado con placebo de la vacuna NVX-CoV2373 para evaluar

la seguridad e inmunogenicidad de la vacuna rSARS-CoV-2 (en dosis de 5 µg y 25 µg, con o sin adyuvante MatrixM1) en 131 adultos sanos. En la fase I, la vacunación comprendió dos inyecciones intramusculares, con 21 días de diferencia. Después de la aleatorización, 83 participantes fueron asignados para recibir la vacuna con adyuvante y 25 sin adyuvante, y 23 participantes fueron asignados para recibir placebo. A los 35 días posterior a la vacunación se observó que la reactogenicidad estuvo ausente o fue leve en la mayoría de los participantes y fue más común con el adyuvante. Un participante tuvo fiebre leve que duró 1 día. Los eventos adversos no solicitados fueron leves en la mayoría de los participantes; no hubo eventos adversos graves(6). (tabla 2)

En cuanto a la inmunogenicidad, se observaron robustas respuestas de IgG ELISA anti-S en el día 21 con GMT's diez veces superiores en vacuna adyuvada en comparación a la no adyuvada. tras la segunda dosis los anti-S ELISA fueron cien veces superiores en el grupo adyuvada vs no adyuvada. Tras la primera dosis, los títulos de anticuerpos fueron similares a los de los pacientes asintomáticos de COVID-19 y tras la segunda dosis, los títulos de anticuerpos fueron similares a los del suero de convalecientes de pacientes hospitalizados por COVID-19. Los títulos medidos mediante microneutralización con virus vivos fueron más altos con la vacuna adyuvada tras las segundas dosis. En el grupo de vacuna adyuvada se constataron títulos más de cien veces superiores respecto a una sola dosis sin adyuvante. Las respuestas tras dos dosis fueron similares para 5 y 25 microgramos. Adicionalmente, el adyuvante Matrix-M1 indujo respuestas de células T CD4 + con expresión de IFN-γ, IL-2 y TNF-α, siendo predominantes las respuestas Th1(6). (tabla 2)

#### BOX 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA VACUNA NVX-COV2373

NOMBRE/VACUNA	NVX-CoV2373
Tipo de Vacuna	Nanopartícula de proteína S con saponina Matrix-M1 como adyuvante
Administración	Inyección intramuscular

Dosis	2 dosis 21 días (segunda dosis)
Detección de anticuerpos	A los 21 días posterior a la primera dosis
Volumen de producción planeado	2.000M (2021)
Almacenamiento requerido	2°C a 8°C hasta 6 meses
Reclutamiento del ensayo en fase III	15.000 participantes (Reino Unido, ya reclutados) 30.000 participantes (EE. UU., México, Puerto Rico, en reclutamiento)
% de población de alto riesgo en el ensayo fase III (>65 años)	27%
Eficacia	89.3%
Eficacia contra enfermedad grave y muerte:	100%
Principales eventos adversos no y dolor de cabeza en el resto del cuerpo	Dolor, hinchazón y enrojecimiento en la zona inyectada; escalofríos, cansancio graves
Eventos adversos Serios	No se presentaron/no reportados
Reactogenicidad grado >3	No se reportó
Mortalidad	No se reportaron muertes

#### 4. CONCLUSIONES/RECOMENDACIONES

Los datos del estudio Fase I publicados por Keech y cols (6) demuestran que la vacuna NVX-CoV2373 con el adyuvante Matrix-M es bien tolerada y tiene un buen perfil de inmunogenicidad; el nivel de la certeza de la evidencia fue moderado para inmunogenicidad y seguridad por riesgo de sesgo serio, porque los autores no informaron sobre el método de ocultamiento en la asignación de la intervención/placebo.

En cuanto a los datos informados por la misma farmacéutica sobre la eficacia y seguridad de la vacuna (ensayos fase IIb en Sudáfrica y fase III en Reino Unido) son prometedores(4), sin embargo, no han sido publicados ni revisados por pares, por lo tanto, no se deben considerar como concluyentes, el nivel de la certeza de la evidencia fue muy baja tanto para eficacia como para la seguridad, debido a riesgo de sesgo alto por reporte incompleto de datos y reporte selectivo de información (proviene de un reporte de la farmacéutica, por lo que se justificarían datos adicionales

**TABLA 2. SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICA COMPARATIVA**

POBLACIÓN: ADULTOS ENTRE LOS 18 Y 84 AÑOS INTERVENCIÓN: VACUNA NVX-CoV2373 COMPARACIÓN: PLACEBO				
DESENLACE CRÍTICO	TIPO ESTUDIO	N.º DE PARTICIPANTES	TAMAÑO DEL EFECTO/RESULTADOS (IC)	CERTEZA
<p><b>Eficacia:</b> Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) positiva, (+) confirmada por PCR, enfermedad del SARS-CoV-2 con COVID-19 sintomático desde el día 28 (7 días después de la segunda dosis de vacunación) hasta la duración del estudio.</p> <p><b>Novavax 2021, (4)</b></p>	ECA Reino Unido	Total 15.000  Adultos entre los 18 y 84 años	<p>Eficacia: 89.3% (75,2% a 95,4%) posterior a la segunda dosis</p> <p>Eficacia contra la variante original:95,6%</p> <p>Eficacia contra la variante Reino Unido, conocida como B.1.1.7: 85,6%</p>	<p>⊕○○○</p> <p>MUY BAJA</p> <p>Datos parciales</p> <p>Estos resultados no han sido publicados ni revisados por pares, por lo tanto, no se deben considerar como concluyentes,</p>
<p><b>Eventos adversos Novavax 2021, (4)</b></p>	ECA Reino Unido	Total 15.000 Adultos entre los 18 y 84 años	Eventos adversos severos, graves y que requieren asistencia médica ocurrieron en niveles bajos y se equilibraron entre los grupos de vacuna y placebo.	<p>⊕○○○</p> <p>MUY BAJA</p> <p>Datos parciales</p> <p>Estos resultados no han sido publicados ni revisados por pares, por lo tanto, no se deben considerar como concluyentes</p>
<p><b>Eficacia:</b> Número de participantes negativos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con la primera aparición de (+) reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva, (+) confirmada por PCR, enfermedad del SARS-CoV-2 con COVID-19 sintomático leve, moderado o grave evaluados desde el día 28 (7 días después de la segunda dosis de vacunación) hasta la duración del estudio.</p> <p><b>Novavax 2021, (4)</b></p>	ECA Sudáfrica	Total 4.400	<p>Eficacia: 60% (19,9% a 80,1%) de la población del estudio que era VIH negativo (94%).</p> <p>Eficacia del 49,4% (6,1% a 72,8%) en participantes VIH positivos y negativos</p>	<p>⊕○○○</p> <p>MUY BAJA</p> <p>Datos parciales</p> <p>Estos resultados no han sido publicados ni revisados por pares, por lo tanto, no se deben considerar como concluyentes, Imprecisión: IC amplios</p>
<p><b>Población:</b> Adultos sanos 18-59 años sin historia previa SARS-Cov-2 (hombres y mujeres no gestantes) Índice de Masa Corporal: 17 a 35 kg/m2 (25,1; DS 3.7)</p> <p><b>Intervención:</b> Vacuna NVX-CoV2373</p> <p><b>Comparación:</b> Placebo</p>				

<p><b>Eventos adversos serios</b></p> <p><b>Keech , 2020(6)</b></p>	<p>ECA Fase I/II Australia.</p>	<p>Total 131</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervención (vacuna con adyuvante): 83.</li> </ul> <p>Intervención (vacuna sin adyuvante): 25</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placebo: 23</li> </ul> <p>Grupos:</p> <p>A-Placebo B- 25 µg C-5 µg+Matrix-M1 D- 25µg+Matrix-M1 E-25 µg+Matrix-M1</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Después de la primera vacunación. Ausente o leve reactogenicidad local y sistémica (local: 96%, 89%, 84% y 88% de los participantes de los grupos A, B, C, D y E, respectivamente; sistémico: 91%, 92%, 96%, 68% y 89%)</li> <li>- Dos participantes (grupo D y E), tuvieron eventos adversos graves: dolor de cabeza, fatiga y malestar.</li> <li>- Después de la segunda vacunación. Ausente o leve reactogenicidad local y sistémica (local: 65%, 67% y 100% de los participantes; sistémica: 86%, 84%, 73%, 58% y 96%, ambos, de los grupos A, B, C, D y E, respectivamente)</li> <li>- En el grupo D: 1 participante tuvo un evento local severo (sensibilidad)</li> <li>- 8 participantes (uno o dos participantes en cada grupo), tuvieron eventos sistémicos severos, de los más comunes fueron: dolor articular y fatiga. Solo un participante, en el grupo D, tuvo fiebre por día 1.</li> <li>- No se reportaron eventos adversos prolongado más allá de los 7 días posteriores a la segunda vacunación</li> </ul> <p>Resumen: Aumento de efectos adversos locales y sistémicos con adyuvante y tras la 2ª dosis.</p> <p>No hubo fiebre tras 1ª o 2ª dosis en ningún grupo, excepto en un participante.</p> <p>Tras 2ª dosis: 55%-60% fatiga, cefalea y mialgias.</p>	<p>⊕⊕⊕○</p> <p>MODERADO.</p> <p>No describen o informan sobre de el método de la ocultamiento asignación</p>
<p><b>Inmunogenicidad</b></p> <p><b>Keech , 2020(6)</b></p>	<p>ECA Fase I/II Australia.</p>	<p>Total 131</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Intervención (vacuna con adyuvante): 83</li> <li>- Intervención (vacuna sin adyuvante): 25</li> <li>- Placebo: 23</li> </ul> <p>Grupos:</p> <p>A-Placebo B- 25 µg C-5 µg+Matrix-M1 D-25µg+Matrix-M1 E-25 µg+Matrix-M1</p>	<p>Día 0: Las unidades ELISA de media geométrica de IgG anti-espiga de ELISA (GMEU) variaron de 105 a 116</p> <p>Día 21: respuestas para todos los regímenes con adyuvante (1984, 2626 y 3317 GMEU para los grupos C, D y E, respectivamente), y los aumentos de la media geométrica (GMFR) excedieron los inducidos sin adyuvante en un factor de al menos 10.</p> <p>Día 28: Dentro de los 7 días posteriores a la segunda vacunación, las GMEU de los grupos C y D habían aumentado aún más en un factor de 8 (a 15,319 y 20,429, respectivamente) sobre las respuestas observadas con la primera vacunación</p> <p>Día 35: las respuestas se habían duplicado nuevamente (a 63,160 y 47,521, de los grupos C y D respectivamente), logrando GMFR que eran aproximadamente 100 veces mayores que las observadas con rSARS-CoV-2.</p> <p>Una sola vacuna con adyuvante alcanzó niveles de GMEU similares a los de pacientes asintomáticos (expuestos) con Covid-19 (1661) Una segunda vacunación con adyuvante logró niveles de GMEU que excedieron los del suero convaleciente de pacientes ambulatorios sintomáticos con Covid-19 (7420) por un factor de al menos 6 y se elevó a niveles similares a los del suero de convalecientes de pacientes hospitalizados con Covid-19 (53,391).</p> <p>Las respuestas en los regímenes de vacunas con adyuvante de dos dosis de 5 µg y 25 µg fueron similares.</p> <p>Resumen: Respuestas humorales en 100% tras 1ª dosis adyuvada. Incremento tras 2ª dosis IgG-AntiS diez veces superior en adyuvada. Respuestas similares con 5 o 25 microgramos Inducción de respuestas celulares con las vacunas adyuvadas con dominancia de perfiles Th1 y mínimas respuestas Th2</p>	<p>⊕⊕⊕○</p> <p>MODERADO</p> <p>No describen o informan sobre el método de ocultamiento de la asignación</p>

Fuente: los datos que se presentan en este cuadro provienen de los 2 artículos/informes incluidos y de la evaluación de la calidad de la evidencia GRADE

para evaluar completamente el efecto potencial en la estimación general del eficacia de la vacuna y en los otros dominios de evaluación de la calidad del estudio), adicionalmente los intervalos de confianza de la eficacia son muy amplios lo que sugiere imprecisión en los resultados.

De acuerdo con lo anterior, la vacuna NVX-CoV2373 aún requiere el monitoreo periódico de la revisión de evidencia hasta que haya pruebas suficientes en cuanto al cumplimiento con los estándares habituales de eficacia, seguridad y calidad farmacéutica, procesos que son tenidos en cuenta por las agencias reguladoras

en los diferentes países para poder autorizar el uso de emergencia de cualquier vacuna. Actualmente la EMA, FDA, MHRA y el gobierno de Canadá se encuentran en la revisión continua de los resultados de los diferentes datos clínicos y no clínicos de la vacuna NVX-CoV2373(1-3), si bien no se pueden predecir los plazos generales para una potencial autorización, en el escenario de una solicitud formal de autorización de comercialización de la vacuna NVX-CoV2373, el tiempo de evaluación de la solicitud será menor debido al trabajo adelantado por dichas agencias durante la revisión continua(1-3).

## REFERENCIAS

1. European Medicines Agency. EMA starts rolling review of Novavax's COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-rolling-reviewnovavaxs-covid-19-vaccine-nvx-cov2373>
2. Government of Canada. Drug and vaccine authorizations for COVID-19: List of applications received [Internet]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-healthproducts/covid19-industry/drugs-vaccines-treatments/authorization/applications.html>
3. Novavax. Novavax Announces Start of Rolling Review by Multiple Regulatory Authorities for COVID-19 Vaccine Authorization [Internet]. 2021. Disponible en: <https://ir.novavax.com/news-releases/newsrelease-details/novavax-announces-start-rolling-review-multiple-regulatory>
4. Novavax. Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3 % Efficacy in UK Phase 3 Trial. 2021;(August 2020):2-4. Disponible en: <https://ir.novavax.com/node/15506/pdf>
5. Copyright © 2020 MU and EPIA rights reserved. GRADEpro software [Internet]. 2020. Disponible en: <https://gradepr.org/>
6. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Sep 2;383(24):2320-32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>

## ANEXOS

**TABLA 1. REPORTES DE BÚSQUEDA DE EVIDENCIA EN BASES ELECTRÓNICAS DE DATOS.**

TIPO DE BÚSQUEDA	ELECTRÓNICA
Base de datos	PubMed
Fecha de búsqueda	20/02/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin restricción
Restricciones de lenguaje	Sin restricción
Otros límites	Clinical trials/Randomized Controlled Trial
Estrategia de búsqueda	["nvx cov2373"[All Fields] AND "vaccines"[All Fields] AND "covid19"[All Fields]) AND ((randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (humans[Filter]))
Referencias identificadas	1

FIGURA 1. Diagrama PRISMA: flujo de la búsqueda, tamización y selección de estudios.

