

Estudio de intervención con SOBERANA® en los trabajadores del Centro Nacional de Biopreparados

Mary Carmen Reyes-Zamora^{1*} ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8374-9011>

Suset Rodríguez-Chávez¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9438-1881>

Mileydis Cruz-Quevedo¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6044-2607>

Yamilet Díaz-Barroso¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-6577>

Carlos Sánchez-TeXidó¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9092-1617>

Aniurka Garcés-Hechavarría² ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4574-5861>

Laura Marta Rodríguez-Noda² ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0171-4681>

Dagmar García-Rivera² ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2099-1791>

¹ Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Mayabeque, Cuba.

² Instituto Finlay de Vacunas, La Habana, Cuba.

email: mcarmen.reyes@biocen.cu

Se presentan los resultados del estudio de intervención realizado en el Centro Nacional de Biopreparados, empresa de BioCubaFarma. La investigación fue promovida por el Instituto Finlay de Vacunas, con el objetivo de evaluar los efectos directos e indirectos de la vacunación anti SARS-CoV-2 con un esquema heterólogo 2P+1: dos dosis de SOBERANA®02 más una dosis de SOBERANA®Plus con 28 días entre ellas, en cohortes poblacionales de riesgo de infección, enfermedad y dispersión de la epidemia. Fueron evaluados 1.007 sujetos, incluyéndose inicialmente 924. De ellos, el 97,62% recibió el esquema completo de vacunación. Posteriormente se incluyeron 21 convalecientes de COVID-19 con al menos dos meses del alta clínica, que recibieron una única dosis de SOBERANA®Plus. La seguridad de las vacunas se evaluó mediante la identificación y clasificación de los eventos adversos por farmacovigilancia activa y pasiva. Se registraron un total de 482 eventos adversos, en su mayoría por farmacovigilancia pasiva, de intensidad leve y de causalidad A1 (relacionados). No ocurrieron eventos adversos graves relacionados. Se realizó cuantificación de IgG anti SARS-CoV-2 a 100 individuos y el 68% tuvo una respuesta mayor o igual de 50 UA/mL, siendo estos sujetos nueve años menores que los de respuesta menor. Hasta los tres meses de concluida la intervención, 64 vacunados fueron diagnosticados con COVID-19 y ninguno de ellos estuvo grave o falleció. Se evidenció un perfil de seguridad muy favorable de SOBERANA® e indicios de efectividad en la prevención de formas graves y mortalidad por COVID-19.

Palabras clave: COVID-19; vacunas; seguridad.

Introducción

Ante la llegada de la pandemia por el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) a Cuba, el presidente cubano Miguel Díaz-Canel señaló, tempranamente, la necesidad de contar con vacunas propias para lograr la soberanía en el enfrentamiento a esta enfermedad, convencido «de que los países pobres no iban a poder tener en poco tiempo las vacunas disponibles que el mundo rico estaba produciendo para priorizar a los ricos». ⁽¹⁾ A este llamado respondieron los científicos del Instituto Finlay de Vacunas (IFV), institución líder del país en este campo. En tiempo

récord esta entidad desarrolló los candidatos vacunales SOBERANA® para la protección ante esta infección, lo que permitiría inmunizar a la población cubana con recursos propios.

Cumpliendo el marco regulatorio vigente, se realizaron ensayos clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de estos candidatos y, a partir de los datos obtenidos, en estas investigaciones, solicitar a la agencia reguladora cubana Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), la autorización de uso en emergencia.

* Dra. en Medicina. Especialista de 1^{er} grado en Medicina General Integral y Especialista de 1^{er} grado en Inmunología. Máster en Ensayos Clínicos. Investigador Agregado. Profesor Asistente.

Además, se llevó a cabo un estudio de intervención, promovido por el IFV, con el objetivo de evaluar los efectos directos e indirectos de la vacunación anti SARS-CoV-2 con un esquema heterólogo 2P+1: dos dosis de SOBERANA®02 más una dosis de SOBERANA®Plus, en cohortes poblacionales de riesgo de infección, enfermedad y dispersión de la epidemia.

Se presentan los resultados del estudio de intervención ejecutado en el Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), empresa perteneciente a la Organización Superior de Desarrollo Empresarial BioCubaFarma.

Materiales y Métodos

Se trata de un ensayo de intervención tipo caso-cohorte estratificado, promovido por el IFV, soportado en el Programa Nacional de Inmunización (PNI), en cohortes con elevado riesgo de enfermar y dispersar la epidemia, entre ellos los trabajadores de BioCen.

Para llevar a cabo la intervención, se organizó un vacunatorio mediante la adaptación de locales de las propias instalaciones de la institución que cumplieron con todas las condiciones requeridas. El sitio fue certificado por el PNI del Ministerio de Salud Pública.

En el estudio participó el personal sanitario trabajador del centro que, aunque en su mayoría no ejercen labores asistenciales dentro de la institución, sí cuentan con la formación especializada necesaria. Se conformó un equipo con una enfermera certificada por el PNI trabajadora del Área de Salud del municipio Bejucal donde radica BioCen y trabajadores de diferentes áreas del centro.

La investigación se realizó acorde con los principios éticos contemplados en la Declaración de Helsinki.⁽²⁾ El protocolo del ensayo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas Manuel Fajardo como Comité de Ética en la Investigación Centralizado, aprobado por el CECMED y publicado en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000360-Sp>.

Del 24 de marzo al 2 de abril de 2021 se incluyeron en el estudio 924 trabajadores de BioCen, de ambos sexos con edades comprendidas entre 19 y 80 años. Todos otorgaron su consentimiento por escrito para formar parte del estudio.

Se establecieron como criterios de exclusión individuos previamente vacunados con un candidato vacunal o vacuna anti SARS-CoV-2 o con antecedentes de

infección previa por COVID-19, alergia a alguno de los componentes de la vacuna, enfermedades crónicas descompensadas, embarazo, puerperio, lactancia, enfermedad aguda que contraindicara la vacunación, o sujeto positivo a virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con carga viral detectable, enfermedad oportunista o conteo de CD₄₊ menor de 200 copias, según último chequeo del paciente.

El esquema de tratamiento 2P+1 consistió en: dos dosis de la vacuna conjugada SOBERANA®02 que contiene RBD (del inglés, Receptor Binding Domain) recombinante conjugado con toxoide tetánico, más una dosis de SOBERANA®Plus (dímero RBD), con 28 días entre ellas. En los tres momentos se administraron 0,5 mL de cada producto en el tercio superior del brazo, a la altura del músculo deltoides, por vía intramuscular siguiendo las especificaciones de la técnica de administración de vacunas establecida por el PNI. Las jeringuillas utilizadas fueron de 1 mL y agujas 23 G x 1”.

Con posterioridad, el CECMED aprobó una modificación al protocolo para la inclusión en el estudio de sujetos convalecientes y el 2 de junio se evaluaron los trabajadores que antes habían padecido COVID-19, incluyéndose 21 sujetos que tenían al menos dos meses del alta clínica, a los cuales se les administró una única dosis (0,5 mL) de SOBERANA®Plus.

Los individuos fueron evaluados mediante interrogatorio y examen físico, que incluyó la toma de signos vitales antes de cada administración, para precisar si se encontraban aptos para la vacunación. La seguridad de los candidatos vacunales se evaluó a través de la identificación y clasificación de los eventos adversos (EA), incluyendo a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis. El seguimiento de los EA se realizó por farmacovigilancia activa (FVA) con observación médica directa en la primera hora tras la vacunación, y por reporte espontáneo luego de este tiempo y hasta 28 días de cada dosis, considerado como farmacovigilancia pasiva (FVP).

Como EA se consideró cualquier acontecimiento médico desfavorable en un sujeto de la investigación al que se le administró un candidato vacunal y que no tenía necesariamente una relación causal con este tratamiento.⁽³⁾ Estos fueron clasificados según intensidad, gravedad y causalidad según se muestra:

Clasificación según intensidad⁽³⁾

- Leve: evento adverso que es fácilmente tolerado por el sujeto, causando el mínimo de molestias y que no interfiere sus actividades cotidianas.
- Moderado: evento adverso que es suficientemente molesto como para interferir las actividades cotidianas normales.
- Severo: evento adverso que impide las actividades cotidianas.

Clasificación según gravedad⁽³⁾

- Grave: 1-requiere hospitalización; 2-prolonga la hospitalización actual; 3- resulta una discapacidad/incapacidad persistente o significativa; 4- amenaza la vida; 5- muerte.
- No grave: no causa nada de lo anterior.

Clasificación según causalidad⁽⁴⁾

- A: asociación causal consistente con la vacunación: A1. Evento relacionado con la vacuna (de acuerdo a la literatura publicada); A2. Evento relacionado con un defecto en la calidad de la vacuna; A3. Evento relacionado con un error programático/técnico; A4. Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado.
- B: indeterminado: B1. La relación de temporalidad es consistente, pero son insuficientes las evidencias para considerar la vacunación causa del evento (puede ser un nuevo evento a la vacuna); B2. Factores de clasificación dan como resultado tendencias contradictorias respecto a consistencias e inconsistencias con la asociación causal con la inmunización.
- C: asociación causal inconsistente con la vacunación.
- D: no clasificable.

Se utilizó un sistema informático creado sobre la plataforma ANDARIEGO para la entrada remota de datos, lo que se fue haciendo a medida que transcurría la intervención.

Utilizando el programa MAS Ver 2.1 @ Glaxo Wellcome, se seleccionó una muestra de 100 individuos por un método aleatorio estratificado por grupos de edad. Se definieron cinco grupos: de 20 a 29; de 30 a 39; de 40 a 49; de 50 a 59 y de 60 años y más. A estos sujetos se les extrajeron 5 mL de sangre a los 14 días después de la última dosis, para la cuantificación de anticuerpos IgG anti-RBD en suero, a través de un ELISA indirecto. Para ello, placas de microtitulación de 96 pocillos NUNC

Maxisorp se recubrieron con 50 µL de RBD a una concentración de 10 µg/mL en disolución reguladora carbonato-bicarbonato pH 9,6; se incubaron 1 h a 37°C y al término, se realizaron tres lavados. Posteriormente, se bloquearon los sitios no recubiertos empleando 100 µL de una disolución de bloqueo Albúmina de suero bovino (ASB) al 5% durante 1 h a 37°C. Luego de otro paso de lavado como se describió previamente, se adicionaron los sueros disueltos en disolución reguladora de fosfatos pH 7,2 + ASB al 1% en diluciones seriadas (1:2), generalmente partiendo de 1/100 y en un volumen de 50 µL/pozo. Las placas se incubaron 1 h a 37°C y fueron lavadas nuevamente. A continuación, se adicionaron 50 µL de una dilución de anti-inmunoglobulina G humana conjugada a peroxidasa (Sigma Aldrich) en disolución reguladora de fosfatos pH 7,2 + ASB al 1% (1:5.000) durante 1 h. Luego de un último paso de lavado, se aplicó 50 µL/pozo de la disolución sustrato para enzima peroxidasa. Se incubó en la oscuridad durante 20 min y se detuvo la reacción con disolución de H₂SO₄ 2N 50 µL/pozo. Se leyó la absorbancia a 450 nm en un lector ClariostarPlus (BMG Labtech). La concentración de IgG se calculó mediante el programa ELISA for Windows (CDC, Atlanta), utilizando como curva estándar un suero interno al que se le asignaron, de manera arbitraria, 200 U/mL a partir del ensayo de neutralización viral.

La respuesta inmune humoral provocada por la vacunación se comparó con los resultados, por igual estudio, del Panel de Sueros de Convalecientes Cubanos (PSCC), compuesto por 68 muestras de suero de pacientes recuperados de COVID-19, entre ellos 25 individuos asintomáticos, 30 que tuvieron enfermedad leve/moderada y 13 que estuvieron graves.

Estadística

Los resultados se presentan en tablas que contienen frecuencias absolutas y relativas. Para las variables cuantitativas se calcularon promedios, desviaciones estándar, valores mínimos y máximos, intervalos de confianza al 95%. Para describir los valores de IgG se calcularon las medianas y los percentiles 25 y 75.

Para el análisis de la respuesta según grupos de edad, se realizó un ANOVA de una vía y como prueba post hoc el test de Bonferroni; el test de Levene fue empleado para el análisis de la homogeneidad de las varianzas. Se calcularon las correlaciones de Pearson entre la edad y los valores IgG. La prueba t de Student para muestras independientes se utilizó para hallar las diferencias entre la edad y los valores de la IgG menores y mayores

de 50U/mL. Se consideró a $p < 0,05$ como significativo y todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas.

Los datos fueron almacenados en ficheros Excel y la información fue procesada con el SPSS 21.0.

Resultados

De un universo de 1.007 evaluados, se incluyeron en la primera etapa 924 individuos cuyas edades se encontraban en el rango de 19 a 71 años, y con una edad media de $43,5 \pm 13,3$ años. A 915 (99,0% de los incluidos), se les administró la segunda dosis. De estos 915, recibieron la tercera dosis el 98,6% (902 individuos). Ocurrieron 15 desviaciones permitidas con la segunda dosis y otras 15 con la tercera, que se recuperaron antes de un tiempo máximo de siete días siguientes a la fecha que les correspondía. De esta forma el 97,6% de los incluidos recibió el esquema completo de vacunación. Las causas de no inclusión y de interrupción se muestran en la Figura 1.

De los 25 trabajadores convalecientes de COVID 19, se incluyeron 21. En la Figura 1 también se muestran las causas de no inclusión de los cuatro restantes. Estos individuos que fueron vacunados con una sola dosis de SOBERANA®Plus, tenían un rango de edad comprendido entre 26 y 60 años, y una edad media de $47,2 \pm 9,8$ años.

En la Tabla 1 se muestran los antecedentes patológicos personales (APP) según sexo de los 945 incluidos. El 64,4% de los individuos no refirió padecer ninguna de las patologías recogidas en el cuestionario inicial. En el 27,0 % de los sujetos se recogió el antecedente de hipertensión arterial; en el 9,1%, el de padecer de asma y el 4,9% refirió el diagnóstico previo de diabetes mellitus.

En la primera hora tras la vacunación, considerado como FVA, presentaron EA 17 individuos con la primera dosis, siete con la segunda, y seis con la tercera. No ocurrieron EA en esta hora en el caso de los 21 convalecientes vacunados.

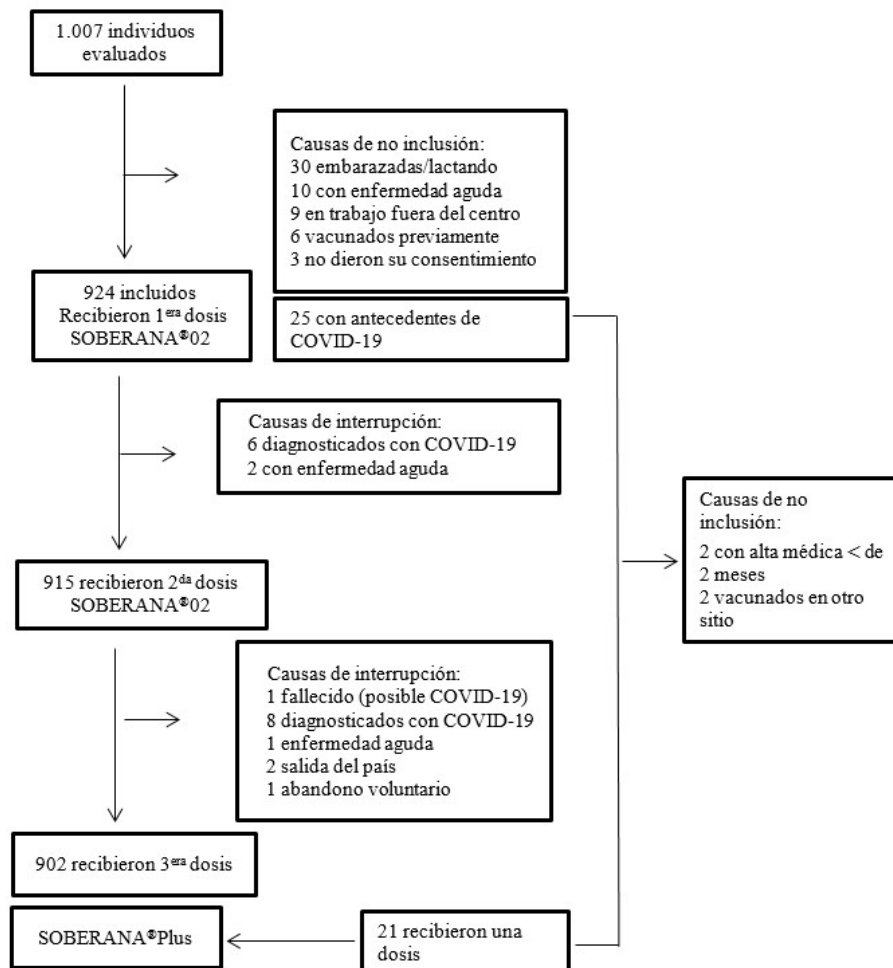
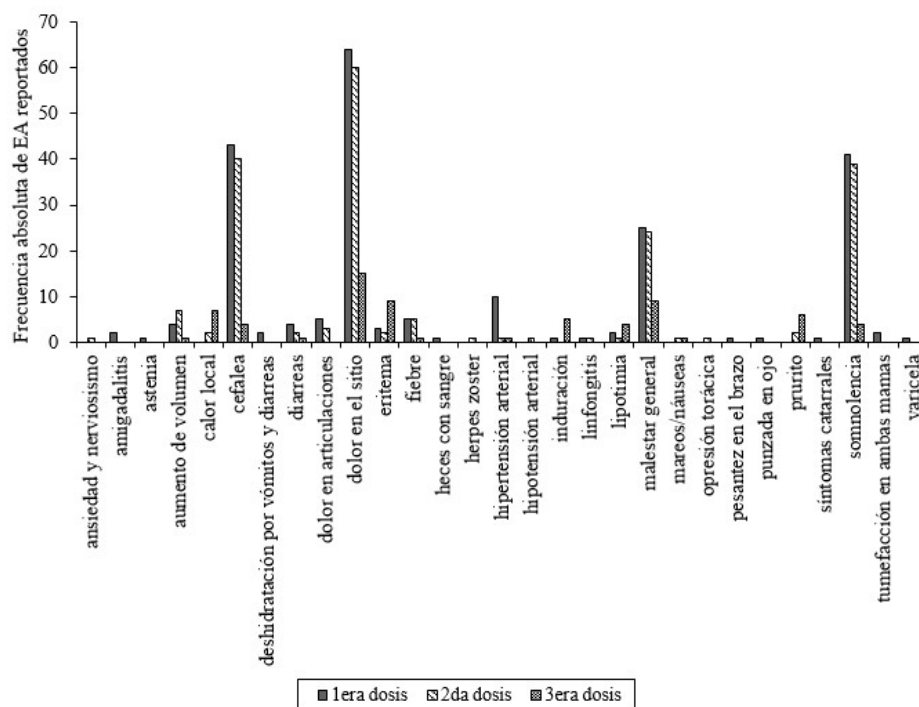


Fig. 1. Diagrama del estudio.

Tabla 1. Antecedentes patológicos personales de los individuos incluidos según sexo.

APP	Femenino N=504	%	Masculino N=441	%	Total	%
No refiere	344	68,3	265	60,1	609	64,4
HTA	116	23,0	139	31,5	255	27,0
Asma	51	10,1	35	7,9	86	9,1
DM	25	5,0	21	4,8	46	4,9
CI	4	0,8	9	2,0	13	1,4
Cáncer	4	0,8	1	0,2	5	0,5
ERC	2	0,4	1	0,2	3	0,3
EPOC	2	0,4	1	0,2	3	0,3
VIH positivo	1	0,2	2	0,5	3	0,3
EHC	0	0,0	1	0,2	1	0,1

HTA: hipertensión arterial. ERC: enfermedad renal crónica. EHC: enfermedad hepática crónica. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. CI: cardiopatía isquémica. DM: diabetes mellitus. VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

**Fig. 2.** Eventos adversos reportados en cada dosis.

Se registraron EA por FVP en 145 individuos con la primera dosis, en 122 con la segunda y en 32 con la tercera. La mayoría de los EA comenzaron dentro de las primeras 24-48h tras la vacunación, y de forma similar, mayormente tuvieron una duración entre 24-48h. Se evidenció una disminución de la ocurrencia de EA con el número de dosis. Del total de 945 sujetos que recibieron al menos una dosis, 204 individuos (21,1% de los vacunados) reportaron al menos un EA. En el caso de los convalecientes solo cuatro individuos reportaron EA por FVP.

Se registraron un total de 220 EA con la primera dosis, 194 con la segunda y 68 con SOBERANA®Plus (64 como tercera dosis y 4 en convalecientes), para un total de 482 EA reportados. Al analizar estos datos, se aprecia que con SOBERANA®02 el reporte de EA fue 3,2 veces mayor en la primera dosis y 2,8 veces mayor en la segunda dosis en relación al reporte de EA con SOBERANA®Plus. Del total de EA solo 34 (7,1%) ocurrieron en la primera hora después de la vacunación.

Tabla 2. Intensidad de los eventos adversos registrados según tipo de Farmacovigilancia (FV).

Intensidad	FVA	%	FVP	%	Total	%
Leve	29	85,3	379	84,7	408	84,7
Moderado	4	11,8	55	12,2	59	12,2
Severo	1	2,9	14	3,1	15	3,1
Total	34	100	448	100	482	100

Tabla 3. Análisis de causalidad de los eventos adversos registrados según dosis de vacunación.

Causalidad	SOBERANA® 02		SOBERANA® 02		SOBERANA® Plus		Total	%
	1era dosis	%	2da dosis	%		%		
A1	141	63,8	145	74,7	58	85,3	344	71,4
A4	20	9,1	9	4,6	6	8,8	35	7,3
B1	50	22,7	39	20,1	4	5,9	93	19,3
B2	4	1,8	0	0	0	0	4	0,8
C	5	2,3	1	0,6	0	0	6	1,2
Total	220	100	194	100	68	100	482	100

Los EA registrados en cada dosis se muestran en la Figura 2. En general, los más frecuentes reportados fueron dolor en el sitio de administración, cefalea, somnolencia y malestar general, en dicho orden. En los resultados mostrados, no se incluyen los casos diagnosticados como COVID-19 que constituyeron causas de interrupción durante la intervención, los que representaron según la clasificación de causalidad, EA categoría C.

Según la clasificación por intensidad, fueron semejantes los EA recogidos por FVA y por FVP (Tabla 2). La mayoría de los EA, 408 que representan el 84,7% de los ocurridos, fueron leves. Los EA severos con relación de causalidad, se trataron en el caso de la primera y segunda dosis de dolor en el sitio; y en el caso de SOBERANA®Plus, consistió en eritema en el sitio ≥ 5 cm.

La clasificación según la asociación de causalidad de los EA registrados con cada dosis de vacunación se muestra en la Tabla 3. De los 482 EA registrados, 344 que representan el 71,4%, fueron clasificados como A1. Los más frecuentes con SOBERANA®02 fueron los EA locales dolor en el sitio, y los EA sistémicos malestar general y cefalea. Con SOBERANA®Plus, además del dolor local, fueron más frecuentes en relación con los reportados con SOBERANA®02, otros eventos como eritema, induración y calor local. No ocurrieron EA graves relacionados con los productos en estudio.

Le siguieron en frecuencia los EA clasificados como B1, entre ellos somnolencia y en menor medida diarreas, los que fueron reportados fundamentalmente con SOBERANA®02. Los EA relacionados con las condiciones inherentes al vacunado (categoría A4), en su mayoría fueron detectados por FVA. Se trató fundamentalmente de hipertensión arterial, la que ocurrió de manera más frecuente con la primera dosis.

Se clasificaron en la categoría B2 cuatro eventos sistémicos que son descritos para vacunas, pero que en estos casos iniciaron después de cinco días de haber sido administrado el producto en investigación, por tanto, se consideró una relación de temporalidad inconsistente.

Se reportaron seis infecciones agudas: dos amigdalitis bacterianas, dos linfangitis de miembros inferiores y dos infecciones por virus de la varicela zoster, que se catalogaron como EA categoría C o sea con una asociación causal inconsistente con la vacunación.

En la Figura 3 se muestra la respuesta de anticuerpos anti SARS-CoV-2 evaluada en la muestra de 100 trabajadores. La mediana de IgG anti-RBD a los 14 días después de la última dosis en este grupo de individuos fue de 101,25 UA/mL (25-75 percentil 39,10; 278,15). Esta respuesta fue significativamente más alta ($p < 0,0001$) a la provocada por la infección natural, evaluada en el PSCC (mediana 50,75; 25-75 percentil 23,75; 94,0).

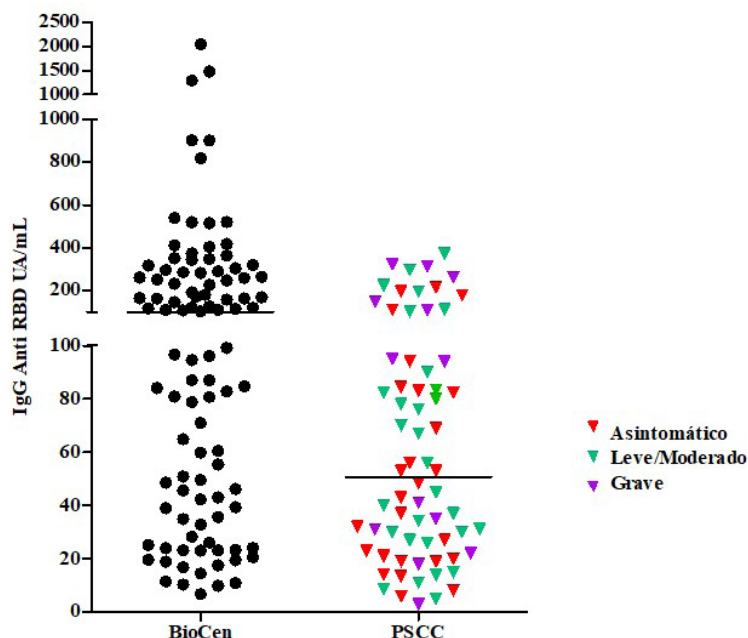


Fig. 3. Cuantificación de anticuerpos IgG anti SARS-CoV-2.

Al analizar los resultados de la cuantificación de anticuerpos IgG anti-RBD por grupos de edad, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (datos no mostrados). Sin embargo, cuando se agrupó a los individuos según la respuesta de IgG menor o mayor de 50 UA/mL (valor correspondiente a la mediana de la respuesta del PSSC), se evidenció que por debajo de este valor se encontraban 32 individuos, con edad media de $51,1 \pm 13,7$ años. Con valores iguales o mayores de 50 UA/mL se encontraron 68 sujetos con edad media de $42,1 \pm 14,0$ años. Comparando estos dos grupos, sí se evidenciaron diferencias significativas en relación a la edad ($p = 0,003$). Los individuos con respuesta mayor, fueron en promedio nueve años menores en relación a los de respuesta menor (diferencia de medias = 8,96 años IC 95%: 3,0 – 14,9).

Al cierre de agosto de 2021, transcurridos tres meses de concluida la intervención, de los 945 trabajadores que completaron su esquema correspondiente, 64 (6,8%) habían sido diagnosticados con COVID-19. De ellos, solo cuatro, que representan el 6,2% de los infectados por SARS-CoV-2, tuvieron síntomas moderados que requirieron ingreso en instituciones de salud; el resto solo presentó síntomas leves y de corta duración. Ninguno de ellos fue reportado de grave o crítico o falleció por COVID-19.

Por otra parte, 103 trabajadores (10,9% de los vacunados) fueron contactos directos de casos positivos,

principalmente intradomiciliarios que favorablemente no fueron diagnosticados con la enfermedad.

Discusión

La aparición de la COVID-19 ha enfrentado a la comunidad científica ante la necesidad de desarrollar herramientas terapéuticas y preventivas en el menor tiempo y con la mayor eficacia posible. Ante la falta de un tratamiento adecuado, surge la vacunación como la mejor estrategia para limitar el avance de los contagios, así como disminuir la morbilidad asociada a la enfermedad por SARS-CoV-2.

En este sentido, el desarrollo de diferentes formulaciones vacunales en tan poco tiempo, así como su producción a escala, para dar cobertura a toda la población cubana, constituye un hecho sin precedentes en toda la historia de la vacunación en Cuba.⁽⁵⁾

La eficacia de una vacuna es el dato que se obtiene a partir de los ensayos clínicos realizados en condiciones tan controladas, que resultan ideales. Sin embargo, cuando su administración se realiza en las condiciones de la práctica clínica habitual, de forma masiva y en una población heterogénea, el dato que se obtiene se conoce como efectividad de la vacuna. El estudio de intervención realizado, aporta resultados de seguridad y efectividad de SOBERANA®.

Aunque el mayor porcentaje de individuos del estudio refirió antecedentes de salud, es de destacar la alta prevalencia de hipertensos en la muestra analizada,

incluso, por encima del 23,02% reportado para el país en el Anuario Estadístico de Salud de 2020. Comparando con los datos de esta misma fuente, se obtuvo una prevalencia de asma, similar a lo reportado para Cuba de 9,09% y para diabetes mellitus, una menor prevalencia comparado con el 6,69% estimado para el país.⁽⁶⁾ Los datos de prevalencia de hipertensión arterial alertan sobre la necesidad del trabajo preventivo y asistencial sobre esta patología. Un logro adicional de esta intervención fue indicar tratamiento higiénico-dietético y/o medicamentoso en pacientes hipertensos previamente no diagnosticados. Con estas acciones se logró avanzar más rápido en el proceso de evaluación clínica previo a la segunda y tercera dosis, y además, un menor reporte de hipertensión como EA de tipo A4 con esas administraciones en relación a lo ocurrido con la primera dosis.

Se tomaron acciones para inducir el reporte espontáneo por FVP, como fue la divulgación de su importancia por los canales de comunicación del centro y la creación de una tarjeta de auto-reporte junto con un buzón donde depositarla en la entrada del comedor. No obstante, puede existir un sub-registro en el caso de la tercera dosis con SOBERANA®Plus, al no ocurrir en esta ocasión como en las anteriores, una entrevista con cada sujeto, indagando por la ocurrencia de EA tras la hora de observación y hasta 28 días después de cada dosis.

En el caso de los convalecientes, sí hubo posibilidad de entrevista personal para indagar por la ocurrencia de EA tardíos y aun así existieron pocos reportes de EA en estos individuos. Dentro de los resultados del ensayo clínico fase III en adultos⁽⁷⁾ y Fase I/II en niños⁽⁸⁾ igual se resalta la disminución sustancial de los EA para SOBERANA®Plus.

Las vacunas de nueva generación basadas en ARNm y las vacunas de vectores virales son altamente inmunogénicas; sin embargo, hay preocupaciones en cuanto a su seguridad. Las vacunas a base de las tecnologías convencionales, como las vacunas inactivadas, y las vacunas basadas en proteínas recombinantes, especialmente RBD, son probablemente menos inmunogénicas, pero causan menos reacciones adversas que las vacunas de nueva generación.⁽⁹⁾

De todos los sujetos que recibieron al menos una dosis reportaron EA el 21,1%, lo que resulta la mitad del porcentaje reportado en un estudio con la vacuna inactivada Sinopharm, donde se registraron EA en más del 40% de los participantes.⁽¹⁰⁾

Los EA más frecuentes encontrados: dolor en el sitio, cefalea, y malestar general, son comunes a muchas vacunas y generalmente no suelen ser preocupantes desde el punto de vista clínico.⁽¹¹⁾

El dolor local es reportado por la mayoría de las vacunas que utilizan como adyuvante el hidróxido de aluminio, reportándose además, que puede producir inflamación, enrojecimiento, induración y abscesos estériles.⁽¹²⁾

Los resultados de los ensayos clínicos publicados con SOBERANA® describen las reacciones locales como los EA esperados más frecuentemente reportados y, específicamente, el dolor en el sitio de administración.^(7,8,13) En el presente estudio, para el caso de SOBERANA®Plus, además del dolor local fueron más frecuentes en relación con los reportados con SOBERANA®02, otros eventos locales como eritema, induración y calor, lo que puede estar relacionado con la mayor cantidad de alúmina presente en esta formulación.

Otro tipo de vacunas como son los toxoides, que utilizan en mayores cantidades el hidróxido de aluminio como adyuvante, reportan entre el 5-10% de inflamación, endurecimiento o dolor local, incluso después de las 48 horas de administrada la vacuna.⁽¹¹⁾ Otras vacunas anti SARS-CoV-2 han reportado con alta frecuencia eventos locales en el sitio de administración, posiblemente relacionados con la naturaleza de los antígenos y los adyuvantes que las componen.^(11,14,15)

La somnolencia fue considerada como un EA tipo B1 al no encontrarse dentro de los EA referidos en la información suministrada por el promotor al momento del estudio. Atendiendo a su frecuencia los productores deberían analizar su inclusión dentro de los EA esperados para estas vacunas.

En comparación con otras vacunas para COVID-19, como las vacunas con vector viral, Janssen de Johnson & Johnson y Astra Zeneca, o las vacunas de ARN de Pfizer y Moderna, la aparición de fiebre después de la vacunación con SOBERANA® fue relativamente muy baja.^(16,17)

Un elemento muy favorable del estudio fue que cerca del 85% de los EA registrados fueran leves y de corta duración, en concordancia con otros reportes de las vacunas anti-COVID-19 disponibles en la actualidad.⁽¹⁸⁾

De manera semejante a lo reportado en los ensayos clínicos publicados hasta la fecha,^(7,8) los resultados del presente estudio evidencian que a medida que se progresó en el esquema de vacunación, disminuyó el número de

sujetos con EA y el número de EA, sin cambios en la intensidad o gravedad de estos. De manera diferente, estudios con otras vacunas anti-COVID-19 reportan que la segunda dosis se asocia con mayor incidencia de EA y mayor gravedad de estos.^(14,19)

La clasificación según la asociación de causalidad de los EA se establece a partir de varios elementos entre ellos la relación de temporalidad y la información previa disponible sobre el producto.⁽⁴⁾

Es de destacar, cómo el porcentaje de EA clasificado como A1 aumentó a medida que progresó el esquema de vacunación. El mayor temor de los individuos con la primera administración y el estar, por ende, más atentos a cualquier manifestación, pudo de alguna manera influir en que inicialmente se reportaran mayor cantidad de EA con asociación casual inconsistente con la vacunación.

Al igual que en los ensayos clínicos publicados con SOBERANA[®],^(7,8,9,13) no ocurrieron en los sujetos del estudio EA graves relacionados. Todo lo anteriormente expuesto permite aseverar que las vacunas SOBERANA[®] son productos muy seguros.

Los resultados obtenidos en la muestra analizada en relación a la cuantificación de anticuerpos IgG anti-RBD de SARS-CoV-2, se encuentran dentro del rango obtenido en otros estudios con SOBERANA[®].^(8,9,13) En el análisis de los resultados, no se encontraron diferencias significativas entre los valores por grupos etarios posiblemente porque las varianzas fueron muy grandes. No obstante, al realizar el análisis tomando como valor de corte la mediana del PSCC, sí se puede apreciar la mejor respuesta de individuos más jóvenes, en congruencia con lo reportado en otros estudios.⁽¹⁴⁾

Es de destacar que, tanto la producción de anticuerpos como un mayor número de células T de memoria específicas, capaces de reconocer al virus, resultan críticas para la protección inmunitaria a largo plazo contra el SARS-CoV-2 y la prevención de las formas graves de la COVID-19. Sin embargo, esto no implica que ambas vayan en el mismo sentido.⁽²⁰⁾

Por tanto, la evaluación de la producción o no de anticuerpos no es concluyente en cuanto a la inmunidad otorgada. De la misma manera, la sola presencia de anticuerpos tampoco asegura que la infección o reinfección no vaya a suceder. Sin embargo, de desarrollarse la enfermedad, esta será posiblemente con una sintomatología leve.

En los seres humanos, la respuesta humoral incluye anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la espícula (S) y la proteína de la nucleocápside (N). La proteína S contiene dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el RBD, que es el dominio que media la unión del virus a las células susceptibles. RBD es el principal objetivo de los anticuerpos neutralizantes.⁽¹³⁾

Cada vacuna anti-SARS-CoV-2 utiliza diferentes antígenos, por lo que comparar la respuesta inmune frente a diferentes candidatos resulta difícil debido a la falta de estandarización. Sin embargo, es importante destacar que la Organización Mundial de la Salud y el Instituto Nacional de Patrones y Control Biológicos (NIBSC, por sus siglas en inglés) en el Reino Unido están desarrollando un estándar internacional y un panel de referencia para anticuerpos anti-SARS-CoV-2.⁽²⁰⁾

Menos del 7% de los trabajadores vacunados de BioCen habían sido diagnosticados con la enfermedad a los tres meses de concluida la intervención, coincidiendo este periodo con los meses de mayor incidencia y tasa de mortalidad de la pandemia en Cuba. Específicamente el municipio Bejucal, donde radica la institución, mostró también en estos meses las más alarmantes cifras de contagio. La no ocurrencia de complicaciones ni de fallecimientos por COVID-19 en estos enfermos constituye invariablemente un resultado muy positivo, en momentos en que la provincia Mayabeque reportaba, además, las más altas tasas de letalidad.⁽²¹⁾ El 100% de efectividad para COVID-19 grave y muerte, coincide con la eficacia reportada en el ensayo clínico fase III para este esquema heterólogo de tres dosis.⁽⁷⁾

Conclusiones

En el estudio de intervención en BioCen, se evidenció un perfil de seguridad muy favorable de las vacunas SOBERANA[®]02 y Plus, así como indicios de efectividad en la prevención de las formas graves y la mortalidad por COVID-19.

Conflicto de intereses

Aniurka Garcés-Hechavarría, Laura Marta Rodríguez-Noda, Dagmar García-Rivero pertenecen al IFV, centro promotor del estudio.

Mary Carmen Reyes-Zamora, Suset Rodríguez-Chávez, Mileydis Cruz-Quevedo, Yamilet Díaz-Barroso, Carlos Sánchez-TeXidó declaran que no hay conflictos de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos a los miembros del equipo de trabajo creado para la ejecución de la intervención por su dedicación; al IFV por su contribución y apoyo; y en especial a los trabajadores de BioCen por su disciplina y participación en el estudio.

Roles de autoría

Mary Carmen Reyes-Zamora participó en la conceptualización, metodología, investigación y administración del proyecto, así como en el análisis formal y redacción del borrador original.

Suset Rodríguez-Chávez participó en la investigación, metodología, análisis formal y redacción del borrador original.

Mileydis Cruz-Quevedo participó en la investigación, metodología, análisis formal y redacción y revisión del artículo.

Yamilet Díaz-Barroso participó en la investigación, curación de datos y análisis formal.

Carlos Sánchez-Textidó participó en la curación de datos, análisis formal, redacción-revisión y edición.

Aniurka Garcés-Hechavarría participaron en la metodología, investigación, validación y aporte de recursos.

Laura Marta Rodríguez-Noda participaron en la metodología, investigación, validación y aporte de recursos.

Dagmar García-Rivero participó en la conceptualización, metodología, software, análisis formal, aporte de recursos y redacción y revisión del artículo.

Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final de este manuscrito.

Referencias

1. Tamayo R. Eficacia del esquema de vacunación de dos dosis de Soberana 02 y una de Soberana Plus es de 91,2 por ciento. *Granma*. 2021 julio 8. Disponible en: <https://www.granma.cu/cuba-covid-19/2021-07-08/eficacia-del-esquema-de-vacunacion-de-dos-dosis-de-soberana-02-y-una-de-soberana-plus-es-de-912-porciento-08-07-2021-20-07-19>. (Consultado en línea: 15 septiembre 2021).
2. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64^a Asamblea General. Fortaleza: Asociación Médica Mundial; 2013. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/>. (Consultado en línea: 15 septiembre 2021).
3. CECMED. Reg. No. 45-2007 Requerimientos para la Notificación y el Reporte de Eventos Adversos Graves e Inesperados en los Ensayos Clínicos. La Habana: CECMED; 2007. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_45-07_requerimientos_para_la_notificacion_y_el_reporte_de_eventos_adversos_graves_e_inesperados_en_los_ensayos_clinicos.pdf. (Consultado en línea: 15 septiembre 2021).
4. World Health Organization. Causality Assessment of an Adverse Event Following Immunization (AEFI) 2nd Edition. Geneva: WHO; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/home/cms-decommissioning>. (Consultado en línea: 15 septiembre 2021).
5. Yaffe H. Las cinco vacunas de Cuba contra el COVID-19: la historia completa sobre Soberana 01/02/Plus, Abdala y Mambisa. *LSE Latin America and Caribbean*. 2021 abr 20. Disponible en: <https://blogs.lse.ac.uk/latamcaribbean/2021/04/20/las-cinco-vacunas-de-cuba-contra-el-covid-19-la-historia-completa-sobre-soberana-01-02-plus-abdala-y-mambisa/>. (Consultado en línea: 20 septiembre 2021).
6. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud 2020, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana: MINSAP; 2021. Disponible en <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2021/08/11/anuario-estadistico-de-salud-2020/>. (Consultado en línea: 15 septiembre 2021).
7. Toledo-Romani ME, García-Carmenate M, Valenzuela C, Baldoquin-Rodríguez W, Martínez M, Rodríguez MC, et al. Efficacy and safety of SOBERANA, a COVID conjugate vaccine in heterologous three-dose combination. *medRxiv*. 2021.10.31.21265703. doi: <https://10.1101/2021.10.31.21265703>.
8. Puga-Gómez R, Ricardo-Delgado Y, Rojas-Iriarte C, Céspedes-Henriquez L, Piedra-Bello M, Vega-Mendoza D, et al. Open label phase I/II clinical trial and predicted efficacy of SARS-CoV-2 RBD protein vaccines SOBERANA 02 and SOBERANA Plus in children. *medRxiv* 2022.03.03.22271313; doi: <https://10.1101/2022.03.03.22271313>.
9. Pérez-Rodríguez S, de la Caridad Rodríguez-González M, Ochoa-Azze R, Climent-Ruiz Y, Alberto González-Delgado C, Paredes-Moreno B, et al. A randomized, double-blind phase I clinical trial of two recombinant dimeric RBD COVID-19 vaccine candidates: Safety, reactogenicity and immunogenicity. *Vaccine*. 2022;40(13):2068-75. doi: <https://10.1016/j.vaccine.2022.02.029>.
10. Al Kaabi N, Zhang Y, Xia S, Yang Y, Al Qahtani MM, Abdulrazzaq N, et al. Effect of 2 Inactivated SARS-CoV-2 Vaccines on Symptomatic COVID-19 Infection in Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(1):35-45. doi: <https://10.1001/jama.2021.8565>.
11. Rumbo-Prieto JM. Reacciones cutáneas asociadas a la vacuna Covid, ¿Qué sabemos? *Enferm Dermatol*. 2021;15(42):6-7. doi: <https://10.5281/zenodo.4743636>.
12. Martínez R, Pérez A, Baly A, Baró M, Menéndez R, Ruíz A, et al. Reactogenicidad de la vacuna cubana trivalente contra la leptospirosis humana en un ensayo clínico de fase II. *VacciMonitor*.

- 2001; 10(1):1-7. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/vac/v10n1/vac01101.pdf>. (Consultado en línea: 15 septiembre 2021).
13. Chang-Monteagudo A, Ochoa-Azze R, Climent-Ruiz Y, Macías-Abraham C, Rodríguez-Noda L, Valenzuela-Silva C, et al. A single dose of SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with a very good safety profile: An open-label phase 1 clinical trial. *Lancet Reg Health Am.* 2021;4:100079. doi: <https://10.1016/j.lana.2021.100079>.
 14. Logunov DY, Dolzhikova I, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671-81. doi: [https://10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://10.1016/S0140-6736(21)00234-8).
 15. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2. *Vaccine.* *N Engl J Med.* 2021; 384:403-16. doi: <https://10.1056/NEJMoa2035389>.
 16. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA vaccine against SARS-CoV-2—preliminary report. *N Engl J Med.* 2020;383:1920-31. doi: <https://10.1056/NEJMoa2022483>.
 17. Zhu FC, Li YH, Guan XH, Hou LH, Wang WJ, Li JX, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vectored COVID-19 vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, first-in-human trial. *Lancet.* 2020;395(10240):1845-54. doi: [https://10.1016/S0140-6736\(20\)31208-3](https://10.1016/S0140-6736(20)31208-3).
 18. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. Seguridad de las vacunas frente a la COVID-19. Madrid: Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. Disponible en <https://www.cofm.es/recursos/doc/porta/2021/02/01/seguridad-de-las-vacunas-frente-a-la-covid-19.pdf>. (Consultado en línea: 6 octubre 2021).
 19. Mathioudakis AG, Ghrew M, Ustianowski A, Ahmad S, Borrow R, Papavasileiou LP, et al. Self-Reported Real-World Safety and Reactogenicity of COVID-19 Vaccines: A Vaccine Recipient Survey. *Life.* 2021;11(3):249. doi: <https://10.3390/life11030249>.
 20. Santucci N, Villar SR. Valoración inmunológica de las vacunas COVID-19. *IntraMed.* 2021 abr 20. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=98021>. (Consultado en línea: 10 octubre 2021).
 21. Organización Panamericana de la Salud. Reporte de Situación COVID-19 Cuba No. 78 (16 de agosto de 2021). Washington DC: OPS. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/reporte-situacion-covid-19-cuba-no-78-16-agosto-2021>. (Consultado en línea: 10 octubre 2021).

Intervention study with SOBERANA[®] in the workers of the Centro Nacional de Biopreparados

Abstract

The results of an intervention study performed at the Centro Nacional de Biopreparados, a company of BioCubaFarma, are presented. The research was promoted by the Finlay Vaccine Institute, with the aim of evaluating the direct and indirect effects of vaccination against SARS-CoV-2, with a heterologous 2P + 1 scheme: two doses of SOBERANA[®]02 plus one dose of SOBERANA[®]Plus with 28 days between them; in population cohorts at risk of infection, disease and spread of the epidemic. A quantity of 1,007 subjects were evaluated and 924 were initially included. Of these, 97.62% received the complete vaccination schedule. Subsequently, 21 convalescents of COVID-19 with at least two months of clinical discharge were included, who received a single dose of SOBERANA[®]Plus. The safety of the vaccine was evaluated by identifying and classifying adverse events by active and passive pharmacovigilance. A total of 482 adverse events were recorded, mostly due to passive pharmacovigilance, mild intensity and A1 causality (related). No related serious adverse events occurred. IgG anti SARS-CoV-2 was quantified in 100 individuals, and 68% had a response greater than or equal to 50 IU/mL, these subjects being nine years younger than those with a lower response. Up to three months after the intervention, 64 vaccinated people were diagnosed with COVID-19 and none of them were seriously ill or died. A very favorable safety profile of SOBERANA[®] and indications of effectiveness in preventing severe forms and mortality from COVID-19 were evidenced.

Keywords: COVID-19; vaccines; safety.