


Artículo de investigación

Seguridad del esquema heterólogo y de la reinmunización durante la intervención sanitaria con vacunas SOBERANA en una institución de salud cubana

Safety of the heterologous schedule and reimmunization during the health intervention with SOBERANA vaccines in a Cuban health care institution

Segurança do esquema heterólogo e reimunização durante a intervenção de saúde com as vacinas SOBERANA em uma instituição de saúde cubana

Hermes Fundora Hernández^I, Tania Amores Agulla^{II}, Jennys García Somoza^{III}, Albis Ortega Corral^{IV}, Julio César Marín Álvarez^V, Egda Llanez Gregorich^{VI}, Ionmara Tadeo Oropesa^{VII}, Mislady Rodríguez Ortega^{VIII}

RESUMEN

El COVID-19. En la semana del 21 al 27 de marzo de 2021 se confirmó en Cuba un incremento de coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que es el agente causal del 8 % de los casos. El Ministerio de Salud Pública de Cuba decidió aprobar la intervención sanitaria con los candidatos vacunales SOBERANA para ser administrados al personal que laboraba en instituciones de salud. Los objetivos del presente trabajo son describir los eventos adversos que se notificaron tras la administración de las tres dosis del esquema heterólogo de SOBERANA (dos dosis de SOBERANA 02 + una dosis de SOBERANA PLUS separadas por 28 días entre cada dosis), así como los eventos adversos que se notificaron tras la administración de la dosis de refuerzo con el candidato vacunal SOBERANA 01. Se trata de un estudio observacional descriptivo, prospectivo, en el que se capturaron 884 sujetos que cumplieron los criterios para ser incluidos. Se instaló un sitio de observación de eventos adversos inmediatos y se instruyó a los sujetos para la observación de eventos adversos mediatos. Resultados: Se describió un número mínimo de eventos adversos tras la administración de

- ^I Universidad Médica de la Habana, Facultad de Ciencias Médicas Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1753-7114>
- ^{II} Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7684-243X>
- ^{III} Universidad Médica de la Habana, Facultad de Ciencias Médicas Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4826-3534>
- ^{IV} Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8294-6841>
- ^V Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2341-6335>
- ^{VI} Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3967-6799>
- ^{VII} Universidad Médica de la Habana, Facultad de Ciencias Médicas Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-2929>
- ^{VIII} Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9455-6103>

Recibido: 11 de diciembre de 2023
Aceptado: 13 de enero de 2024

las 2 dosis de SOBERANA 02 siendo estos leves o moderados. No se describieron eventos adversos después de la administración de SOBERANA PLUS. Se describió un número mayor de eventos adversos tras la reinmunización con SOBERANA 01 siendo estos leves. Se concluye que las vacunas incluidas en el esquema heterólogo primario de SOBERANA (SOBERANA 02 y SOBERANA PLUS), como la dosis de refuerzo aplicada con SOBERANA 01 resultaron ser seguras dado el bajo porcentaje de eventos adversos descritos para cada una de las mismas. Además no se describió ningún evento adverso grave para las vacunas estudiadas.

Palabras clave: COVID-19 por programas de inmunización, pandemias, evento adverso.

SUMMARY

COVID-19. In the week of March 21-27, 2021, an increase of severe acute respiratory syndrome type 2 coronavirus (SARS-CoV-2) was confirmed in Cuba, which is the causative agent in 8 % of the cases. The Cuban Ministry of Public Health decided to approve the health intervention with SOBERANA vaccine candidates to be administered to personnel working in health institutions. The objectives of the present work are to describe the adverse events reported after the administration of the three doses of the SOBERANA heterologous scheme (two doses of SOBERANA 02 + one dose of SOBERANA PLUS separated by 28 days between each dose), as well as the adverse events reported after the administration of the booster dose with the vaccine candidate SOBERANA 01. This is a descriptive, prospective, observational study in which 884 subjects who met the criteria for inclusion. An observation site was set up for immediate adverse events and subjects were instructed for the observation of mediate adverse events. Results: A minimal number of adverse events were described after administration of the 2 doses of SOBERANA 02 being mild or moderate. No adverse events were described after administration of SOBERANA PLUS. A higher number of adverse events were described after reinmunization with SOBERANA 01, these being mild. It is concluded that the vaccines included in the primary heterologous schedule of SOBERANA (SOBERANA 02 and SOBERANA PLUS), as well as the booster dose given with SOBERANA 01 were safe given the low percentage of

Correspondencia:

hermesfundorah@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Fundora-Hernández, H., Amores-Agulla, T. García-Somoza, J., Ortega-Corral, A., Marín-Álvarez, J.C. Egda Llanez-Gregorich, E., Tadeo-Oropesa, I. & Rodríguez Ortega, M. Seguridad del esquema heterólogo y de la reinmunización durante la intervención sanitaria con vacunas SOBERANA en una institución de salud cubana. UO Medical Affairs. 2024; 3(1): 102-112.

adverse events described for each of them. In addition, no serious adverse events were described for the vaccines studied.

Key words: COVID-19 by immunization programs, pandemics, adverse event.

RESUMO

COVID-19. Na semana de 21 a 27 de março de 2021, foi confirmado um aumento do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave tipo 2 (SARS-CoV-2) em Cuba, que é o agente causador em 8% dos casos. O Ministério da Saúde Pública de Cuba decidiu aprovar a intervenção de saúde com as vacinas candidatas SOBERANA a serem administradas ao pessoal que trabalha em instituições de saúde. Os objetivos deste estudo são descrever os eventos adversos relatados após a administração das três doses do esquema heterólogo da SOBERANA (duas doses de SOBERANA 02 + uma dose de SOBERANA PLUS separadas por 28 dias entre cada dose), bem como os eventos adversos relatados após a administração da dose de reforço com a candidata a vacina SOBERANA 01. Este é um estudo descritivo, prospectivo e observacional no qual foram recrutados 884 indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão. Foi criado um local de observação para eventos adversos imediatos e os participantes foram instruídos sobre a observação de eventos adversos mediados. Resultados: Um número mínimo de eventos adversos foi descrito após a administração das duas doses de SOBERANA 02 e foi de leve a moderado. Nenhum evento adverso foi relatado após a administração de SOBERANA PLUS. Um número maior de eventos adversos foi relatado após a reinmunização com SOBERANA 01, mas esses

foram leves. Concluiu-se que as vacinas incluídas no esquema heterólogo primário do SOBERANA (SOBERANA 02 e SOBERANA PLUS), bem como a dose de reforço com SOBERANA 01, foram seguras, dada a baixa porcentagem de eventos adversos descritos para cada uma delas. Além disso, não foram relatados eventos adversos graves para as vacinas estudadas.

Palavras-chave: COVID-19 por programas de imunização, pandemias, eventos adversos.

INTRODUCCIÓN

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) surgió en Wuhan, China, en diciembre de 2019; la enfermedad que produce se denomina COVID-19. Esta se diseminó de forma rápida por todo el mundo y la OMS la declaró como una pandemia el 11 de marzo de 2020. El SARS-CoV-2 se catalogó como un virus respiratorio debido a que los primeros pacientes presentaron un síndrome gripal, que en la mayoría de los casos evolucionó a una neumonía grave.⁽¹⁾

En la semana del 21 al 27 de marzo de 2021 se confirmaron en Cuba un total de 5 745 casos de COVID-19 con un incremento del 8 % con respecto a la semana previa. En ese entonces, Cuba acumulaba 72 503 casos para una incidencia acumulada de 644.3×10^5 habitantes y 415 fallecidos (para una letalidad de 0.6 %). Las mayores cifras de fallecidos se reportaban en las provincias de La Habana, Granma, Santiago de Cuba y Pinar del Río.⁽²⁾

Las reacciones adversas reportadas para cada vacuna son de importancia, ya que si llegara a describirse una alta tasa de estas, podría incidir de manera negativa en la adherencia del individuo y la familia a la hora de acceder a determinada vacuna.⁽³⁾

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicó en 2022 un documento para la definición de eventos adversos de interés especial y eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización durante la introducción de las vacunas contra la COVID-19. El documento citado define evento adverso de interés especial a todo aquel evento de importancia médica, que haya sido detectado, defi-

nido o especificado de antemano, que pudiera guardar una asociación causal con un producto vacunal y que debe vigilarse de manera cuidadosa y ser confirmado con la aplicación de más pruebas específicas.⁽⁴⁾

La lista de los mencionados eventos incluye eventos graves que ya han sido descritos para otras vacunas con anterioridad, como el síndrome de Guillain-Barré, la encefalomiелitis diseminada aguda y la anafilaxia; eventos estos que además de ser graves pudieran estar relacionados con el uso de las nuevas plataformas, con la aplicación de nuevos adyuvantes o con el fracaso de la inmunogenicidad de alguna vacuna en particular, como por ejemplo la enfermedad potenciada asociada a la vacuna y eventos que pueden ser inherentes a determinados grupos de población.⁽⁴⁾

Así mismo, el citado documento define como evento adverso supuestamente atribuible a la vacunación o inmunización, a todo aquel evento médico adverso que ocurra posteriormente a la vacunación y que no muestre necesariamente una relación causal con la administración de la vacuna en estudio; pudiendo tratarse de esta manera de cualquier signo o síntoma desfavorable o no deseado, un resultado anormal de laboratorio o una enfermedad.⁽⁴⁾

Los sistemas de vigilancia pueden ser de dos tipos: vigilancia pasiva, basada en un sistema de reporte espontáneo que es lo que habitualmente se realiza y vigilancia activa, que consiste en un seguimiento activo a largo plazo, posterior a la vacunación y se efectúa con muy pocas vacunas.⁽⁵⁾

Desde las primeras semanas de la Pandemia de COVID-19, Cuba comenzó a trabajar en la elaboración de los candidatos vacunales SOBERANA, que se usan como inmunógeno del Dominio de Unión al Receptor de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (RBD de sus siglas en inglés) de la proteína S1 de SARS-CoV-2 que se obtiene por tecnología de proteína recombinante. En la composición de SOBERANA 02 se utilizaron seis moléculas de RBD (25 microgramos) conjugadas con una molécula de toxoide tetánico.⁽⁶⁾ En el caso de SOBERANA PLUS se utilizaron dos moléculas de RBD (dímero) con 50 microgramos de hidróxido de aluminio como adyuvante.⁽⁷⁾ En el caso de SOBE-

RANA 01 cuenta en su composición con un dímero de proteína RBD recombinante (dos moléculas). Contiene dos adyuvantes: gel de hidróxido de aluminio y vesículas purificadas de membrana externa de *Neisseria meningitidis* (meningococo serogrupo B) (VME).⁽⁸⁾

Los objetivos de este estudio fueron describir los eventos adversos reportados tras la administración del esquema heterólogo de SOBERANA y la administración de la dosis de refuerzo con SOBERANA 01.

MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio que se presenta se realizó en el marco del proyecto SOBERANA-Intervención (Ensayo de intervención para evaluar los efectos directos e indirectos de la vacunación anti-SARS-CoV-2 en cohortes poblacionales de riesgo de infección, enfermedad y dispersión de la epidemia COVID-19, Código de Registro Público RPCEC00000360). Se trata de un estudio descriptivo y prospectivo.

La población de referencia para el estudio estuvo comprendida por los trabajadores del Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Julio Trigo López, de ambos géneros, con edades comprendidas entre los 19 y 80 años, sin historia conocida de infección por SARS-CoV-2.

Se incluyeron todos los sujetos que otorgaron su consentimiento para participar en la investigación. Se excluyeron aquellos sujetos que fueron previamente vacunados con un candidato vacunal o vacuna anti-SARS-CoV-2 diferente de SOBERANA 02 y SOBERANA PLUS, con antecedentes documentados (como resultado del interrogatorio médico) de infección previa por COVID-19, alergia a alguno de los componentes de la vacuna (tiomersal, alúmina, toxoide tetánico). También se excluyeron del estudio aquellos sujetos a los que se le hubiere administrado algún medicamento inmunomodulador en los 30 días previos a la vacunación, que presentaran enfermedades crónicas descompensadas que limitaran la vacunación, embarazo y lactancia, que presentaran alguna enfermedad aguda que contraindique la vacunación, sujeto VIH positivo con carga viral detectable, enfermedad oportunista o conteo de células T CD4+ menor de 200 células/mm³. Además, se excluyeron

aquellos que tuvieran edad menor de 19 años o fueran mayores de 80 años. De esta manera se captaron 884 sujetos que cumplieron los criterios para ser incluidos en la intervención sanitaria.

Se diseñó un salón de observación activa de eventos adversos inmediatos en el cual el sujeto debía permanecer por una hora después de aplicados los candidatos vacunales. Durante esa hora de observación se explicó a los sujetos la manera de realizar la vigilancia pasiva de eventos adversos mediatos una vez concluida la hora de observación y la manera de acudir a realizar dicho reporte.

Esta investigación se realizó acorde a los principios éticos contemplados en la declaración de Helsinki. En todos los sujetos incluidos se obtuvo el consentimiento informado para participar. La intervención sanitaria fue aprobada por el Comité de Ética del Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Julio Trigo López.

Esquema de vacunación 2p+1

Dos dosis de SOBERANA 02 con un intervalo de 28 días entre ellas.

Una dosis de SOBERANA PLUS a los 28 días de la segunda dosis.

La administración de la tercera dosis se realizó a los 28 días de la segunda dosis pudiendo aplicarse hasta tres meses posterior a la misma.

Dosis de refuerzo

Se realizó la reinmunización a los cinco meses de haber culminado el esquema heterólogo primario de tres dosis de vacunas SOBERANAS (2p + 1), en esta ocasión se utilizó para la reinmunización el candidato vacunal SOBERANA 01.

Se administraron 0.5 ml de los productos en investigación, 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 Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI).⁽⁹⁾ Se sugirió alternar los brazos para la aplicación del producto, aunque cada sujeto pudo elegir el brazo a aplicar el candidato vacunal. Las jeringuillas a utilizar fueron aquellas con aforo en 0.5 ml y agujas 23 G o 22 G x 1.

Para la obtención de la información se diseñó el Registro individual del sujeto en la intervención. El mencionado registro fue llenado por el médico evaluador en la consulta de evaluación del sujeto candidato a vacunar.

Seguidamente se procedió a la clasificación de los eventos adversos reportados de acuerdo a la asociación causal. Para realizar dicha clasificación se utilizó el procedimiento para realizar el análisis de causalidad individual propuesto por el grupo de Seguridad de las Vacunas de la OMS.⁽¹⁰⁾

A: asociación causal consistente con la vacunación: A1. Evento relacionado con la vacuna (de acuerdo con 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.

Clasificación de los eventos adversos reportados según la intensidad⁽¹¹⁾

Evento adverso leve: evento adverso que es fácilmente tolerado por el sujeto, causando un mínimo de molestias y que no interfiere en la realización de sus actividades cotidianas ni requiere medicación.

Evento adverso moderado: evento adverso que es suficientemente molesto como para interferir en la realización de las actividades cotidianas normales o necesita medicación.

Evento adverso severo: evento adverso que impide la realización de las actividades cotidianas. Para realizar el análisis estadístico se realizaron estimaciones puntuales (porcentajes), además de expresar algunos resultados en números absolutos. Dichos resultados fueron presentados en tablas y gráficos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La población potencialmente a vacunar fue de 955 trabajadores de la salud. De estos durante la aplicación de la primera dosis de SOBERANA 02, 43 sujetos ya eran convalecientes de COVID-19 y por tal motivo no podían ser incluidos; seis sujetos no accedieron a ser vacunados a pesar del beneficio que para ellos esta intervención reportaba; 11 sujetos no pudieron ser incluidos por padecer de enfermedades crónicas que en ese momento se encontraban descompensadas; dos sujetos no pudieron ser incorporados en la intervención por ser menores de 19 años; nueve sujetos habían recibido la administración de medicamentos inmunomoduladores en los 30 días previos al inicio de la intervención. Todo esto permitió la aplicación de la primera dosis de SOBERANA 02 en un total de 884 sujetos. Durante la segunda dosis de SOBERANA 02 se vacunaron 852 sujetos pues 32 enfermaron de COVID-19 después de administrada la primera dosis. Durante la tercera dosis del esquema heterólogo con SOBERANA PLUS se vacunaron 851 sujetos, solo un sujeto dejó de recibir esta dosis por no desear continuar dentro de la intervención sanitaria, llegando a sí a un total de 851 sujetos vacunados con la tercera dosis. Durante la aplicación de la dosis de refuerzo con SOBERANA 01 se lograron vacunar 839 sujetos. Los 12 sujetos que no asistieron a recibir la dosis de refuerzo fue debido a los cambios en la plantilla del hospital en el período comprendido entre la administración del esquema primario y la dosis de refuerzo.

Se realizó vigilancia activa y pasiva de eventos adversos de todos los sujetos incluidos en la intervención sanitaria.

De los 884 sujetos inicialmente incluidos en la intervención sanitaria 456 fueron del sexo femenino y 428 del sexo masculino. La distribución según la edad fue la siguiente: de 19 a 55 años 623 sujetos; de 56 a 64 años 168 sujetos; 65 y más años 93 sujetos.

Se reportó un total de 22 eventos adversos durante la intervención sanitaria después de la aplicación de SOBERANA 02 (1.27 %). Dichos eventos adversos reportados pueden ser apreciados en la **tabla 1**. Los eventos adversos de mayor frecuencia de reporte fueron la cefalea con cinco eventos (0.29 %); el dolor local y las náuseas con tres eventos res-

pectivamente (0.17 %); seguidos de otros de menor frecuencia como astenia con dos eventos (0.11 %), parestesias con dos eventos (0.11 %); vértigo con un evento (0.06 %), lipotimia con un evento (0.06 %); prurito un evento (0.06 %); rubor local con un evento (0.06 %), escalofríos con un evento (0.06 %), malestar general con un evento (0.06 %) y edema de los dedos con un evento (0.06 %).

En el caso de la tercera dosis con SOBERANA Plus no se reportaron eventos adversos.

Los eventos adversos que con mayor frecuencia fueron reportados para SOBERANA 01 durante la reinmunización fueron: dolor del sitio de inyección con 17 eventos (2.03 %); aumento de volumen del sitio de inyección con 12 eventos (1.43 %) y rubor del sitio de inyección con ocho eventos (0.95 %). Otros eventos adversos descritos para este candidato fueron: fiebre con siete eventos (0.83 %); astenia con cinco eventos (0.60 %); cefalea con cuatro eventos (0.48 %); escalofríos con tres eventos (0.36 %); prurito y calor en el sitio de inyección con dos eventos respectivamente (0.24 %); diarreas acuosas con dos eventos (0.24 %), malestar general con dos eventos (0.24 %), celulitis del sitio de inyección con un evento (0.12 %); palpitaciones y edema de los labios con un evento respectivamente (0.12 %). La mayoría de los eventos adversos locales descritos constituyen reacciones locales comunes de la vacunación (dolor local, aumento de volumen local, rubor local, calor local). Solo se presentó un evento local raro que fue la celulitis del sitio de inyección, la cual se resolvió con la aplicación de medidas locales y antibiotioterapia oral, este sujeto no presentó fiebre ni linfadenitis supurativa local, hallazgos comunes en este tipo de evento. Las reacciones sistémicas que se describen fueron en su mayoría de las clasificadas como reacciones sistémicas comunes: fiebre, malestar general, cefalea, astenia, escalofríos. Las diarreas acuosas y las palpitaciones son reacciones generalizadas raras reportadas durante los procesos de inmunización y ambas pueden deberse a los procesos de ansiedad relacionados a la vacunación. En el caso del edema de los labios reportado en un sujeto puede deberse a una reacción de hipersensibilidad tipo I, ya que se trataba de un sujeto atópico. El edema cedió con la administración

de Difenhidramina 25 mg por vía intramuscular. Este último evento adverso fue clasificado como leve ya que no se acompañó de otras manifestaciones de la reacción aguda alérgica.⁽¹²⁾

Los eventos adversos atribuidos a la vacunación e inmunización (ESAVI) pueden ser clasificados siguiendo diferentes criterios. Los eventos adversos más frecuentes son los relacionados con los componentes de la vacuna los cuales son causados o acelerados por la respuesta del organismo a las propiedades de uno o más de esos productos, como puede ser el inmunógeno, los antibióticos, los agentes conservadores o conservantes o los adyuvantes.⁽¹³⁾

La cefalea, el vértigo, la astenia, la lipotimia, los escalofríos y el malestar general son eventos adversos asociados a la mayoría de las vacunas que se utilizan en la actualidad: Los mismos vienen dados por los procesos celulares y moleculares que ocurren al activarse el reconocimiento del inmunógeno administrado por parte de las células de la inmunidad innata en las puertas de entrada. El procesamiento y presentación de antígenos viene acompañado de una importante activación de la inmunidad innata con liberación de citocinas proinflamatorias a bajo tenor que tienen como función servir como señales que contribuyen a alistar a todos los componentes necesarios para una activación eficiente de los linfocitos T y B en los órganos linfoides secundarios.⁽¹⁴⁾

Reyes Zamora y cols. realizaron una intervención sanitaria en el Centro de Biopreparados (BIOCEN) en la cual utilizaron el mismo esquema primario 2p+1 (dos dosis de la vacuna conjugada SOBERANA 02 y una dosis de la vacuna SOBERANA Plus). Este equipo de investigación reportó como eventos adversos más frecuentes la astenia, el aumento de volumen en el sitio de inyección, el calor local, la cefalea, el prurito local, las náuseas, el malestar general, la lipotimia y el dolor en el sitio de inyección. Siendo los más frecuentes el dolor en el sitio de inyección, la cefalea y el malestar general.⁽¹⁵⁾

Los Centros para el Control y Prevención de enfermedades (CDC) de los Estados Unidos de América reportaron hasta julio de 2022, como eventos adversos más comunes, a las diferentes vacunas anti COVID-19 aprobadas y utilizadas en dicho país, el

Tabla 1. Eventos adversos reportados para cada dosis y vacuna utilizada durante la intervención sanitaria

EA	Soberana 02			Soberana plus N=851 N (%)	Soberana 01 N=839 N (%)
	1 ^{ra} dosis N=884 n (%)	2 ^{da} dosis N=852 n (%)	Total N=1736 n (%)		
Cefalea	3(0.34)	2(0.23)	5(0.29)	-	4(0.48)
Dolor local	2(0.23)	1(0.12)	3(0.17)	-	17 (2.03)
Náuseas	3(0.34)	-	3(0.17)	-	-
Vértigo	1(0.11)	-	1(0.06)	-	-
Astenia	1(0.11)	1(0.12)	2(0.11)	-	5(0.60)
Prurito generalizado	1(0.11)	-	1(0.06)	-	-
Prurito local	-	-	-	-	2(0.24)
Lipotimia	1(0.11)	-	1(0.06)	-	-
Parestesias	1(0.11)	1(0.12)	2(0.11)	-	-
Rubor local	1(0.11)	-	1(0.06)	-	8(0.95)
Escalofríos	-	1(0.12)	1(0.06)	-	3(0.36)
Malestar general	-	1(0.12)	1(0.06)	-	2(0.24)
Edema de los dedos	1(0.11)	-	1(0.06)	-	-
Edema de los labios	-	-	-	-	1(0.12)
Palpitaciones	-	-	-	-	1(0.12)
Aumento de volumen del sitio de inyección	-	-	-	-	12(1.43)
Celulitis del sitio de inyección	-	-	-	-	1(0.12)
Calor local	-	-	-	-	2(0.24)
Fiebre	-	-	-	-	7(0.83)
Diarreas acuosas	-	-	-	-	2(0.24)
Total	15(0.70)	7(0.82)	22(1.27)	-	67 (8.0)

EA: Evento adverso

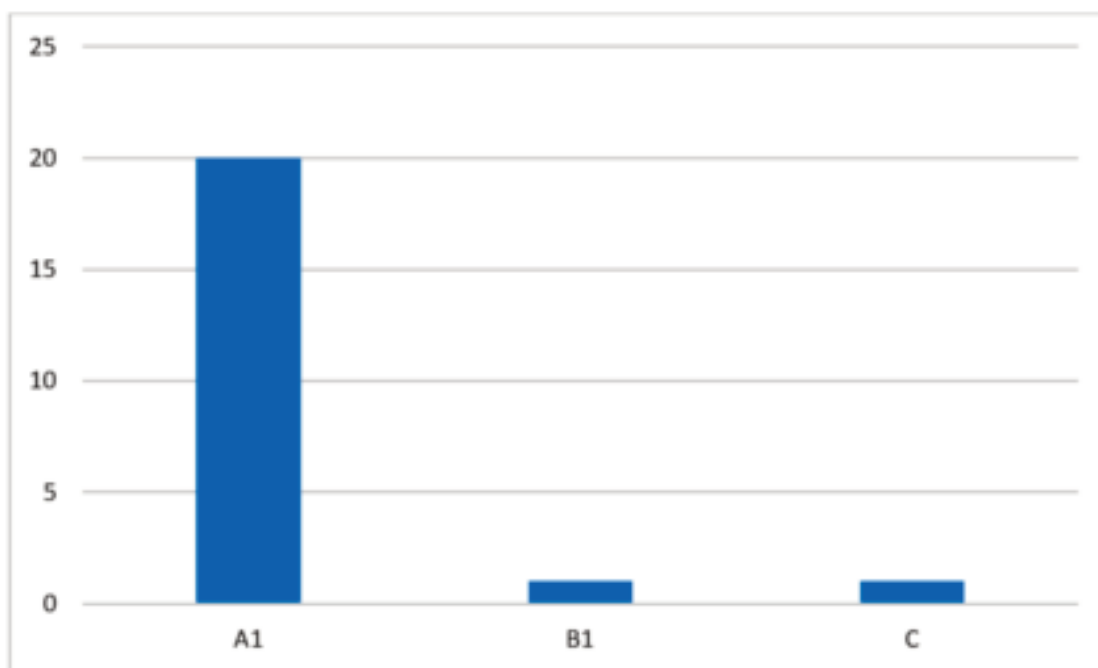
dolor local, rubor local, aumento de volumen local, cefalea, escalofríos, mialgias, fiebre y náuseas.⁽¹⁶⁾

La asociación causal de los eventos adversos atribuibles a la vacunación forma parte de las interacciones entre organizaciones internacionales que han unido esfuerzos para el desarrollo de sistemas de vigilancia que proporcionan información significativa a organismos internacionales y que a su vez estos proporcionan retroalimentación a cada

país. A partir del 2014 se adopta el término ESAVI (Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación y/o Inmunización) así como la clasificación de los ESAVI con la finalidad de alinear los conceptos a las normas internacionales emitidas por la Organización Mundial de la Salud.⁽¹⁷⁾

La asociación causal de los eventos adversos atribuibles a la inmunización con SOBERANA 02 se presenta en la **figura 1**.

Figura1. Asociación causal de los eventos adversos reportados para SOBERANA 02



A1: Evento relacionado con la vacuna (de acuerdo a la literatura publicada)

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)

C: Asociación causal inconsistente con la vacunación.

La clasificación de la intensidad de los eventos adversos reportados para SOBERANA 02 se describe en la **tabla 2**. De los eventos adversos descritos para SOBERANA 02; el 72.7 % resultó ser clasificado de leve según la clasificación de la intensidad. Por su parte el 27.2 % de los eventos adversos reportados fue clasificado como de intensidad moderada. Los eventos adversos clasificados como moderados alcanzaron esta categoría porque produjeron malestar suficiente que causó interferencia con la actividad usual que realiza el sujeto pero ninguno requirió hospitalización del mismo ni el uso

de tratamiento medicamentoso.⁽¹¹⁾ No se reportó ningún evento adverso severo tras la administración de SOBERANA 02.

En un estudio descriptivo realizado por Castelo Rivas WP, *et al* en la Unidad Educativa Emilio Lorenzo Stehle de Santo Domingo de los Tsáchilas Ecuador, aplicaron la vacuna AstraZeneca, describiendo como principales eventos adversos tras la vacunación las mialgias, cefalea y la fiebre. Reportan que una parte importante de estos eventos reportados requirió el uso de medicamentos. Otros de los eventos adversos reportados en

Tabla 2. Clasificación de la intensidad de los eventos adversos descritos para SOBERANA 02

Intensidad del evento adverso	Farmacovigilancia activa	%	Farmacovigilancia pasiva	%	TOTAL
LEVE	1	4.5	15	68.2	16
MODERADO	1	4.5	5	22.7	6
TOTAL	2	9	20	91.0	22

dicho estudio fueron: somnolencia, vómitos, hipertensión arterial, náuseas, visión borrosa, hematoma de la zona de punción, escalofríos, diarreas y dolor local.⁽¹⁸⁾

Los eventos adversos reportados tras la administración de la reinmunización con SOBERANA 01 fueron expuestos en la **tabla 1**.

Todos los eventos adversos reportados para SOBERANA 01 fueron clasificados como leves. El 20.9 % de estos fue obtenido por farmacovigilancia activa y el 79.1 % fue obtenido por farmacovigilancia pasiva. Pérez Rodríguez S, *et al.* en su ensayo clínico de fase I con los dos candidatos vacunales de proteína RBD dimérica de SARS-CoV-2 desarrollados por el Instituto Finlay de Vacunas de Cuba (IFV) de Cuba, describen como eventos adversos el dolor en el sitio de inyección, el aumento de volumen local, dolor local, rubor local, induración en el sitio de inyección. Dentro de los eventos adversos sistémicos describieron el malestar general y la fiebre.⁽¹²⁾

Al comparar el número de eventos adversos reportados para SOBERANA 02 durante la aplicación del esquema primario de inmunización con dos dosis: 22 eventos adversos en total (16 leves y seis moderados) con el número de eventos adversos reportados para SOBERANA 01 durante la reinmunización a los cinco meses de terminada la aplicación del esquema primario con una dosis: 66 eventos adversos en total (todos leves). Es evidente que SOBERANA 01 resultó ser más reactogénica. El componente lipopolisacárido (LPS) de la vesícula de membrana externa de *Neisseria meningitidis* (VME) aumenta de manera discreta la reactogenicidad del candidato vacunal SOBERANA 01; sin embargo esta reactogenicidad no es mayor de la reportada para otras vacunas de subunida-

des proteicas que utilizan nuevos adyuvantes distintos del gel de hidróxido de aluminio, así como para otras vacunas basadas en nuevas tecnologías.^(12,15,16,18,19)

Los 67 eventos adversos reportados tras la administración de SOBERANA 01 (14 de farmacovigilancia activa y 53 de farmacovigilancia pasiva) fueron clasificados como leves. En este caso (reinmunización con SOBERANA 01) no se reportaron eventos adversos moderados. Al realizar la evaluación de la causalidad de los eventos adversos descritos para SOBERANA 01 todos fueron eventos relacionados con la vacuna según la literatura publicada al respecto.

CONCLUSIONES:

Tanto las vacunas incluidas en el esquema heterólogo primario de SOBERANA (SOBERANA 02 y SOBERANA PLUS), como la dosis de refuerzo aplicada con SOBERANA 01, resultaron ser seguras dado el bajo porcentaje de eventos adversos descritos para cada una de las mismas. Además no se describió ningún evento adverso grave para las vacunas estudiadas.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Ministerio de Salud Pública (MINSAP), al Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK) y al Instituto Finlay de Vacunas (IFV) por el soporte brindado para realizar esta intervención sanitaria; también agradecemos por su labor a la Licenciada Yunia Marichal Pedraja.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al.** Immunology of COVID -19: current state of the science. Im-

- munity. 2020; 52(6): 910-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
- ² **Organización Panamericana de la Salud.** Reporte de Situación COVID-19 Cuba No.59 (29 de marzo de 2021). Washington DC: OPS. Disponible en: <https://www.globalindex-medicus.net/es/>. (Consultado en línea: 15 de mayo de 2022).
- ³ **Berdasquera Corcho D, Suárez Larreinaga CL, Jiménez Sans L.** Vigilancia de eventos adversos a vacunas. Un problema de salud en la comunidad. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2000; 16(4): 379-83. Disponible en: <https://scielo.sld.cu> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- ⁴ **Organización Panamericana de la Salud.** Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para las Américas. Documento de Consulta para las Definiciones de Caso. Eventos Adversos de interés especial y Eventos Adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización durante la introducción de las vacunas contra la COVID-19 (Internet). Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022 (Consultado en línea: 13 de Mayo de 2023). Disponible en: <https://www.paho.org>
- ⁵ **Inostroza J.** Sistema de vigilancia de eventos adversos a vacunas. *Medwave* 2008; 8(4): e425. Disponible en: <https://www.medwave.cl/puestadia/aps/425.html> doi: <https://doi.org/10.5867/madewave.2008.04.425.html>
- ⁶ **Instituto Finlay de Vacunas.** Estudio fase I, abierto, secuencial y adaptativo, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad, del Candidato Vacunal profiláctico FINLAY-FR-2 anti SARS-CoV-2. Autorización Inicio Ensayo Clínico. Ministerio de Salud Pública, República de Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, CECMED. La Habana; 2021. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu>
- ⁷ **Instituto Finlay de Vacunas.** Estudio Fase II, secuencial, multicéntrico, adaptativo, en grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti-SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19. Autorización Inicio Ensayo Clínico. Ministerio de Salud Pública, República de Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, CECMED. La Habana; 2021. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu>
- ⁸ **Estudio Fase I/II,** aleatorizado, controlado, adaptativo a doble ciego y multicéntrico para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad, del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1 anti-SARS-CoV-2 en un esquema de dos dosis. Autorización inicio ensayo clínico. Ministerio de Salud Pública, República de Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, CECMED. La Habana; 2021. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu>
- ⁹ **López Ambrón L, Agües Torres LI, Pérez Carreras A, Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MA, Resik Aguirre S, et al.** Experiencia cubana en inmunización 1962-2016. *Rev Panamá Salud Pública* 2018; 42: e34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> doi: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>
- ¹⁰ **Organización Mundial de la Salud.** Causality assessment of and adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition) (Internet). Ginebra: OMS; 2018 (citado el 28 de mayo del 2023). Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI_EN.pdf
- ¹¹ **National Cancer Institute.** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Division of Cancer Treatment and Diagnosis. Cancer Therapy Evaluation Program. (Internet). Rockville:NCI; 2020 (Citado el 12 de junio del 2023). Disponible en: <https://ctep.cancer.gov>
- ¹² **Pérez Rodríguez S, Rodríguez González M, Ochoa Azze R, Climent Ruiz Y, González Delgado CA, Paredes Moreno B, et al.** A randomized, double-blind phase I clinical trial of two recombinant dimeric RBD

- COVID-19 vaccine candidates: Safety, reactivity and immunogenicity. *Vaccine* 2022; 40(13): 2068-2075. Disponible en: <https://www.elsevier.com/locate/vaccine> doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.029> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- ¹³ **Cruz Rodríguez E, Galindo Santana BM, Toledo Rodríguez GP.** Vigilancia de los eventos adversos atribuidos a la inmunización. *Revista Cubana de Higiene y epidemiología* 2018, 56: 0-0. Disponible en: <https://www.revepidemiologia.sld.cu> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- ¹⁴ **Rivas EM.** Principios inmunológicos de la vacunación. *Arch argent pediatr* 2002; 100 (1): 50-53. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2002/50.pdf> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- ¹⁵ **Reyes Zamora MC, Rodríguez Chávez S, Cruz Quevedo M, Sánchez Texidó C, Garcés Hechavarría A, Rodríguez Noda LM, et al.** Estudio de intervención con SOBERANA en los trabajadores del Centro Nacional de Biopreparados. *VacciMonitor* 2022; 3(2): 43-53. Disponible en: www.vaccimonitor.finlay.edu.cu (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- ¹⁶ **COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention.** US Department of Health and Human Services. USA.gov. Disponible en: <https://www.cdc.gov> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- ¹⁷ **Organización Panamericana de la Salud.** Manual de Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en la Región de las Américas. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2021. (Consultado en línea: 11 de Junio de 2023). Disponible en: <https://iris.paho.org>
- ¹⁸ **Castelo Rivas WP, Ruiz Ortega JC, Valencia Pallaroso ML.** Manifestaciones clínicas post vacunación con AztraZeneca en docentes de la Unidad Educativa Emilio Lorenzo Stehle. *Arch Med Camaguey* 2022; 26:e8819. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- ¹⁹ **Comité Asesor de Vacunas.** Asociación Española de Pediatría. Reacciones adversas a las vacunas. Madrid 2021. Disponible en: <https://vacunasaep.org> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)





Research article

Safety of the heterologous schedule and reimmunization during the health intervention with SOBERANA vaccines in a Cuban health care institution

Seguridad del esquema heterólogo y de la reinmunización durante la intervención sanitaria con vacunas SOBERANA en una institución de salud cubana

Segurança do esquema heterólogo e reimunização durante a intervenção de saúde com as vacinas SOBERANA em uma instituição de saúde cubana

Hermes Fundora Hernández^I, Tania Amores Agulla^{II}, Jennys García Somoza^{III}, Albis Ortega Corral^{IV}, Julio César Marín Álvarez^V, Egda Llanez Gregorich^{VI}, Ionmara Tadeo Oropesa^{VII}, Mislady Rodríguez Ortega^{VIII}

SUMMARY

COVID-19. In the week of March 21-27, 2021, an increase of severe acute respiratory syndrome type 2 coronavirus (SARS-CoV-2) was confirmed in Cuba, which is the causative agent in 8 % of the cases. The Cuban Ministry of Public Health decided to approve the health intervention with SOBERANA vaccine candidates to be administered to personnel working in health institutions. The objectives of the present work are to describe the adverse events reported after the administration of the three doses of the SOBERANA heterologous scheme (two doses of SOBERANA 02 + one dose of SOBERANA PLUS separated by 28 days between each dose), as well as the adverse events reported after the administration of the booster dose with the vaccine candidate SOBERANA 01. This is a descriptive, prospective, observational study in which 884 subjects who met the criteria for inclusion. An observation site was set up for immediate adverse events and subjects were instructed for the observation of mediate adverse events. Results: A minimal number of adverse events were described after administration of the 2 doses of SOBERANA 02 being mild or moderate. No adverse events were described after administration of SOBERANA PLUS. A higher number of adverse events were described after reimmunization with SOBERANA

- ^I Universidad Médica de la Habana, Facultad de Ciencias Médicas Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1753-7114>
- ^{II} Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7684-243X>
- ^{III} Universidad Médica de la Habana, Facultad de Ciencias Médicas Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4826-3534>
- ^{IV} Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8294-6841>
- ^V Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2341-6335>
- ^{VI} Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3967-6799>
- ^{VII} Universidad Médica de la Habana, Facultad de Ciencias Médicas Julio Trigo López, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0695-2929>
- ^{VIII} Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri, La Habana, Cuba. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9455-6103>

Recibido: 11 de diciembre de 2023

Aceptado: 13 de enero de 2024

01, these being mild. It is concluded that the vaccines included in the primary heterologous schedule of SOBERANA (SOBERANA 02 and SOBERANA PLUS), as well as the booster dose given with SOBERANA 01 were safe given the low percentage of adverse events described for each of them. In addition, no serious adverse events were described for the vaccines studied.

Key words: COVID-19 by immunization programs, pandemics, adverse event.

RESUMEN

El COVID-19. En la semana del 21 al 27 de marzo de 2021 se confirmó en Cuba un incremento de coronavirus de tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) que es el agente causal del 8 % de los casos. El Ministerio de Salud Pública de Cuba decidió aprobar la intervención sanitaria con los candidatos vacunales SOBERANA para ser administrados al personal que laboraba en instituciones de salud. Los objetivos del presente trabajo son describir los eventos adversos que se notificaron tras la administración de las tres dosis del esquema heterólogo de SOBERANA (dos dosis de SOBERANA 02 + una dosis de SOBERANA PLUS separadas por 28 días entre cada dosis), así como los eventos adversos que se notificaron tras la administración de la dosis de refuerzo con el candidato vacunal SOBERANA 01. Se trata de un estudio observacional descriptivo, prospectivo, en el que se captaron 884 sujetos que cumplieron los criterios para ser incluidos. Se instaló un sitio de observación de eventos adversos inmediatos y se instruyó a los sujetos para la observación de eventos adversos mediatos. Resultados: Se describió un número mínimo de eventos adversos tras la administración de las 2 dosis de SOBERANA 02 siendo estos leves o moderados. No se describieron eventos adversos después de la administración de SOBERANA PLUS. Se describió un número mayor de eventos adversos tras la reinmunización con SOBERANA 01 siendo estos leves. Se concluye que las vacunas incluidas en el esquema heterólogo primario de SOBERANA (SOBERANA 02 y SOBERANA PLUS), como la dosis de refuerzo aplicada con SOBERANA 01 resultaron ser seguras dado el bajo porcentaje de eventos adversos descritos para cada una de las mismas.

Correspondencia:

hermesfundorah@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Fundora-Hernández, H., Amores-Agulla, T., García-Somoza, J., Ortega-Corral, A., Marín-Álvarez, J.C., Egda Llanez-Gregorich, E., Tadeo-Oropesa, I. & Rodríguez Ortega, M. Seguridad del esquema heterólogo y de la reinmunización durante la intervención sanitaria con vacunas SOBERANA en una institución de salud cubana. *UO Medical Affairs*. 2024; 3(1): 102-112.

Además no se describió ningún evento adverso grave para las vacunas estudiadas.

Palabras clave: COVID-19 por programas de inmunización, pandemias, evento adverso.

RESUMO

COVID-19. Na semana de 21 a 27 de março de 2021, foi confirmado um aumento do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave tipo 2 (SARS-CoV-2) em Cuba, que é o agente causador em 8% dos casos. O Ministério da Saúde Pública de Cuba decidiu aprovar a intervenção de saúde com as vacinas candidatas SOBERANA a serem administradas ao pessoal que trabalha em instituições de saúde. Os objetivos deste estudo são descrever os eventos adversos relatados após a administração das três doses do esquema heterólogo da SOBERANA (duas doses de SOBERANA 02 + uma dose de SOBERANA PLUS separadas por 28 dias entre cada dose), bem como os eventos adversos relatados após a administração da dose de reforço com a candidata a vacina SOBERANA 01. Este é um estudo descritivo, prospectivo e observacional no qual foram recrutados 884 indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão. Foi criado um local de observação para eventos adversos imediatos e os participantes foram instruídos sobre a observação de eventos adversos mediados. Resultados: Um número mínimo de eventos adversos foi descrito após a administração das duas doses de SOBERANA 02 e foi de leve a moderado. Nenhum evento adverso foi relatado após a administração de SOBERANA PLUS. Um número maior de eventos adversos foi relatado após a reinmunização com SOBERANA 01, mas esses foram leves. Conclui-se que as vacinas incluídas no esquema heterólogo primário do SOBE-

RANA (SOBERANA 02 e SOBERANA PLUS), bem como a dose de reforço com SOBERANA 01, foram seguras, dada a baixa porcentagem de eventos adversos descritos para cada uma delas. Além disso, não foram relatados eventos adversos graves para as vacinas estudadas.

Palavras-chave: COVID-19 por programas de imunização, pandemias, eventos adversos.

INTRODUCTION

Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) emerged in Wuhan, China, in December 2019; the disease it produces is called COVID-19. It spread rapidly around the world and was declared a pandemic by WHO on March 11, 2020. SARS-CoV-2 was categorized as a respiratory virus because the first patients presented with an influenza syndrome, which in most cases progressed to severe pneumonia.⁽¹⁾

In the week of March 21-27, 2021, a total of 5 745 cases of COVID-19 were confirmed in Cuba with an increase of 8 % over the previous week. At that time, Cuba accumulated 72 503 cases for a cumulative incidence of 644.3 x 10⁵ inhabitants and 415 deaths (for a case fatality of 0.6 %). The highest numbers of deaths were reported in the provinces of Havana, Granma, Santiago de Cuba and Pinar del Río.⁽²⁾

The adverse reactions reported for each vaccine are of importance, since if a high rate of these reactions were to be described, it could have a negative impact on the adherence of the individual and the family when accessing a certain vaccine.⁽³⁾

The Pan American Health Organization (paho), following the recommendations of the World Health Organization (who), published in 2022 a document for the definition of adverse events of special interest and adverse events presumed to be attributable to vaccination or immunization during the introduction of vaccines against COVID-19. The document defines an adverse event of special interest as any medically important event that has been detected, defined or specified in advance, that may have a causal association with a vaccine product and that should be carefully monitored and confirmed by further specific testing.⁽⁴⁾

The list of such events includes those events that have been detected, defined or specified in advance, that may have a causal association with a vaccine product and that should be carefully monitored and confirmed by further specific testing.

The list of such events includes serious events that have been previously described for other vaccines, such as Guillain-Barre syndrome, acute disseminated encephalomyelitis and anaphylaxis; events that in addition to being serious could be related to the use of new platforms, to the application of new adjuvants or to the failure of the immunogenicity of a particular vaccine, such as vaccine-associated enhanced disease, and events that may be inherent to certain population groups.⁽⁴⁾

Likewise, the aforementioned document defines an adverse event presumably attributable to vaccination or immunization as any adverse medical event that occurs after vaccination and that does not necessarily show a causal relationship with the administration of the vaccine under study; this could be any unfavorable or undesirable sign or symptom, an abnormal laboratory result or a disease.⁽⁴⁾

Surveillance systems can be of two types: passive surveillance, based on a spontaneous reporting system, which is what is usually performed, and active surveillance, which consists of a long-term active follow-up, post-vaccination, and is performed with very few vaccines.⁽⁵⁾

Since the first weeks of the COVID-19 pandemic, Cuba began to work on the development of SOBERANA vaccine candidates, which are used as an immunogen of the Angiotensin 2-converting enzyme receptor-binding domain (RBD) of the S1 protein of SARS-CoV-2 obtained by recombinant protein technology. In the composition of SOBERANA 02, six molecules of RBD (25 micrograms) conjugated with one molecule of tetanus toxoid were used.⁽⁶⁾ In the case of SOBERANA PLUS, two molecules of RBD (dimer) were used with 50 micrograms of aluminum hydroxide as adjuvant.⁽⁷⁾ In the case of SOBERANA 01, its composition includes a recombinant rbd protein dimer (two molecules). It contains two adjuvants: aluminum hydroxide gel and purified outer membrane vesicles of *Neisseria meningitidis* (meningococcus serogroup B) (VME).⁽⁸⁾

The objectives of this study were to describe the adverse events reported after administration of the heterologous SOBERANA scheme and administration of the booster dose with SOBERANA 01.

MATERIALS AND METHODS

The study presented here was conducted within the framework of the SOBERANA-Intervention project (Intervention trial to evaluate the direct and indirect effects of anti-SARS-CoV-2 vaccination in population cohorts at risk of infection, disease and spread of the COVID-19 epidemic, Public Register Code RPCEC00000360). This is a descriptive and prospective study.

The reference population for the study consisted of workers of the Julio Trigo López Clinical-Surgical Teaching Hospital, of both genders, aged between 19 and 80 years, with no known history of SARS-CoV-2 infection.

All subjects who gave their consent to participate in the investigation were included. Subjects who were previously vaccinated with a vaccine candidate or anti-SARS-CoV-2 vaccine other than SOBERANA 02 and SOBERANA PLUS, with documented history (as a result of medical questioning) of previous infection with COVID-19, allergy to any of the vaccine components (thiomersal, alumina, tetanus toxoid) were excluded. Also excluded from the study were those subjects who had been administered any immunomodulatory medication in the 30 days prior to vaccination, who presented uncompensated chronic diseases that limited vaccination, pregnancy and lactation, who presented any acute disease that contraindicated vaccination, HIV positive subject with detectable viral load, opportunistic disease or CD4+ T-cell count less than 200 cells/mm³. Also excluded from the study were those subjects who had been administered any immunomodulatory medication in the 30 days prior to vaccination, who presented decompensated chronic diseases that limited vaccination, pregnancy and lactation, who presented any acute disease that contraindicated vaccination, HIV positive subject with detectable viral load, opportunistic disease or CD4+ T-cell count less than 200 cells/mm³. In this way, 884 subjects who met the criteria for inclusion in the health intervention were recruited.

A room was designed for active observation of immediate adverse events in which the subject had to remain for one hour after the application of the vaccine candidates. During that hour of observation, the subjects were explained how to perform passive surveillance of mediate adverse events once the hour of observation was over and how to go to make the report.

This research was conducted in accordance with the ethical principles contemplated in the Declaration of Helsinki. Informed consent to participate was obtained from all the subjects included. The health intervention was approved by the Ethics Committee of the Hospital Docente Clínico-Quirúrgico Julio Trigo López.

Vaccination schedule 2p+1

Two doses of SOBERANA 02 with an interval of 28 days between them.

One dose of SOBERANA PLUS 28 days after the second dose.

The third dose was administered 28 days after the second dose and could be applied up to three months after the second dose.

This research was conducted in accordance with the ethical principles contemplated in the Declaration of Helsinki. Informed consent to participate was obtained from all the subjects included.

Booster dose

The reimmunization was performed five months after the completion of the primary heterologous scheme of three doses of SOBERANA vaccines (2p + 1), on this occasion the vaccine candidate SOBERANA 01 was used for reimmunization.

0.5 ml of the products under investigation were administered intramuscularly in the upper third of the arm, at the level of the deltoid muscle, following the specifications of the vaccine administration technique established by the National Immunization Program (PNI).⁽⁹⁾ It was suggested to alternate the arms for the application of the product, although each subject could choose the arm to apply the vaccine candidate. The syringes to be used were those with 0.5 ml capacity and 23 G or 22 G x 1 needles.

In order to obtain the information, the individual record of the subject in the intervention was

designed. This register was filled out by the evaluating physician during the evaluation of the candidate subject to be vaccinated. Subsequently, the adverse events reported were classified according to the causal association. The procedure for individual causality analysis proposed by the WHO Vaccine Safety Group was used for this classification⁽¹⁰⁾.

A: causal association consistent with vaccination: A1. Vaccine-related event (according to published literature); A2. Event related to a defect in vaccine quality; A3. Event related to a programming/technical error; A4. Event related to conditions inherent to the vaccinee.

B: undetermined: B1. Temporality relationship is consistent, but insufficient evidence to consider vaccination the cause of the event (may be a new event to the vaccine); B2. Classification factors result in contradictory trends regarding consistency and inconsistency with causal association with immunization.

C: inconsistent causal association with vaccination.

D: not classifiable.

Classification of adverse events reported according to intensity⁽¹¹⁾

Mild adverse event: adverse event that is easily tolerated by the subject, causing minimal discomfort and does not interfere with the performance of normal daily activities or require medication.

Moderate adverse event: adverse event that is sufficiently bothersome to interfere with the performance of normal daily activities or requires medication.

Severe adverse event: adverse event that prevents the performance of daily activities. For the statistical analysis, point estimates (percentages) were made, in addition to expressing some results in absolute numbers. These results were presented in tables and graphs.

RESULTS AND DISCUSSION

The population potentially to be vaccinated was 955 health care workers. Of these, during the application of the first dose of SOBERANA 02, 43 subjects were already convalescing from COVID-19 and for this reason could not be included; six subjects did

not agree to be vaccinated despite the benefits of this intervention; 11 subjects could not be included because they suffered from chronic diseases that were decompensated at that time; two subjects could not be included in the intervention because they were under 19 years of age; nine subjects had received immunomodulatory drugs in the 30 days prior to the start of the intervention. All this allowed the application of the first dose of SOBERANA 02 in a total of 884 subjects. During the second dose of SOBERANA 02, 852 subjects were vaccinated because 32 became ill with COVID-19 after the first dose was administered. During the third dose of the heterologous scheme with SOBERANA PLUS, 851 subjects were vaccinated; only one subject stopped receiving this dose because he did not wish to continue with the health intervention, making a total of 851 subjects vaccinated with the third dose. During the application of the booster dose with SOBERANA 01, 839 subjects were vaccinated. The 12 subjects who did not attend to receive the booster dose were due to changes in hospital staffing in the period between the administration of the primary scheme and the booster dose.

Active and passive surveillance for adverse events was performed for all subjects included in the health intervention.

Of the 884 subjects initially included in the health intervention, 456 were female and 428 were male. The distribution according to age was as follows: 19 to 55 years 623 subjects; 56 to 64 years 168 subjects; 65 and over 93 subjects.

A total of 22 adverse events were reported during the health intervention after the application of SOBERANA 02 (1.27 %). These reported adverse events can be seen in **Table 1**. The most frequently reported adverse events were headache with five events (0.29 %); local pain and nausea with three events respectively (0.17 %); followed by others of lower frequency such as asthenia with two events (0.11 %), paresthesias with two events (0.11 %); vertigo with one event (0.06 %), lipothymia with one event (0.06 %); pruritus one event (0.06 %); local flushing with one event (0.06 %), chills with one event (0.06 %), general malaise with one event (0.06 %) and edema of the fingers with one event (0.06 %).

In the case of the third dose with SOBE-

Table 1. Adverse events reported for each dose and vaccine used during the health intervention.

AE	Soberana 02			Soberana plus N=851 N (%)	Soberana 01 N=839 N (%)
	1 st dose N=884 n (%)	2 nd dose N=852 n (%)	Total N=1736 n (%)		
Cefalea	3(0.34)	2(0.23)	5(0.29)	-	4(0.48)
Local pain	2(0.23)	1(0.12)	3(0.17)	-	17 (2.03)
Nausea	3(0.34)	-	3(0.17)	-	-
Vertigo	1(0.11)	-	1(0.06)	-	-
Asthenia	1(0.11)	1(0.12)	2(0.11)	-	5(0.60)
Itching generalized	1(0.11)	-	1(0.06)	-	-
Local itching	-	-	-	-	2(0.24)
Lipotimia	1(0.11)	-	1(0.06)	-	-
Paresthesias	1(0.11)	1(0.12)	2(0.11)	-	-
Local blush	1(0.11)	-	1(0.06)	-	8(0.95)
Chills	-	1(0.12)	1(0.06)	-	3(0.36)
General malaise	-	1(0.12)	1(0.06)	-	2(0.24)
Edema of the fingers	1(0.11)	-	1(0.06)	-	-
Edema of the lips	-	-	-	-	1(0.12)
Palpitations	-	-	-	-	1(0.12)
Increase in injection site volume	-	-	-	-	12(1.43)
Cellulitis of the injection site	-	-	-	-	1(0.12)
Local heat	-	-	-	-	2(0.24)
Fever	-	-	-	-	7(0.83)
Watery diarrhea	-	-	-	-	2(0.24)
Total	15(0.70)	7(0.82)	22(1.27)	-	67 (8.0)

AE: Adverse Event

RANA Plus, no adverse events were reported.

The most frequently reported adverse events for SOBERANA 01 during reimmunization were: injection site pain with 17 events (2.03 %); injection site enlargement with 12 events (1.43 %) and injection site flushing with eight events (0.95 %). Other adverse events described for this candidate were: fever with seven events (0.83 %); asthenia with five events (0.60 %); headache with four events (0.48 %); chills with three events (0.36 %); pruritus and injection site heat with two events respectively (0.24 %); watery diarrhea with two events (0.24 %), general malaise with two events (0.24 %), injection site cellulitis with one event (0.12 %); palpitations and lip edema with one event respectively (0.12 %). Most of the described local adverse events constitute common local reactions to vaccination (local pain, local swelling, local flushing, local heat). Only one rare local event was cellulitis of the injection site, which resolved with the application of local measures and oral antibiotic therapy; this subject did not present fever or local suppurative lymphadenitis, common findings in this type of event. The systemic reactions described were mostly those classified as common systemic reactions: fever, malaise, headache, asthenia, chills. Watery diarrhea and palpitations are rare generalized reactions reported during immunization processes and both may be due to anxiety processes related to vaccination. In the case of edema of the lips reported in one subject, it may be due to a type I hypersensitivity reaction, since this was an atopic subject. The edema subsided with the administration of diphenhydramine 25 mg intramuscularly. This last adverse event was classified as mild because it was not accompanied by other manifestations of the acute allergic reaction.⁽¹²⁾

Adverse events attributed to vaccination and immunization (esavi) can be classified according to different criteria. The most frequent adverse events are those related to vaccine components which are caused or accelerated by the body's response to the properties of one or more of these products, such as the immunogen, antibiotics, preservatives or preservative agents or adjuvants.⁽¹³⁾

Headache, vertigo, asthenia, lipothymia, chills and malaise are adverse events associated with most vaccines in use today: they are caused by the cellular and molecular processes that occur upon

activation of the recognition of the administered immunogen by the cells of innate immunity at the entry gates. The processation and presentation of antigens is accompanied by an important activation of innate immunity with the release of low level proinflammatory cytokines that serve as signals that contribute to enlist all the necessary components for an efficient activation of T and B lymphocytes in the secondary lymphoid organs.⁽¹⁴⁾

Reyes Zamora et al. conducted a health intervention at the Biopreparedness Center (biocen) in which they used the same 2p+1 primary schedule (two doses of SOBERANA 02 conjugate vaccine and one dose of SOBERANA Plus vaccine). This research team reported asthenia, increased volume at the injection site, local heat, headache, local pruritus, nausea, general malaise, lipotimia and pain at the injection site as the most frequent adverse events. Injection site pain, headache and general malaise are the most frequent.⁽¹⁵⁾

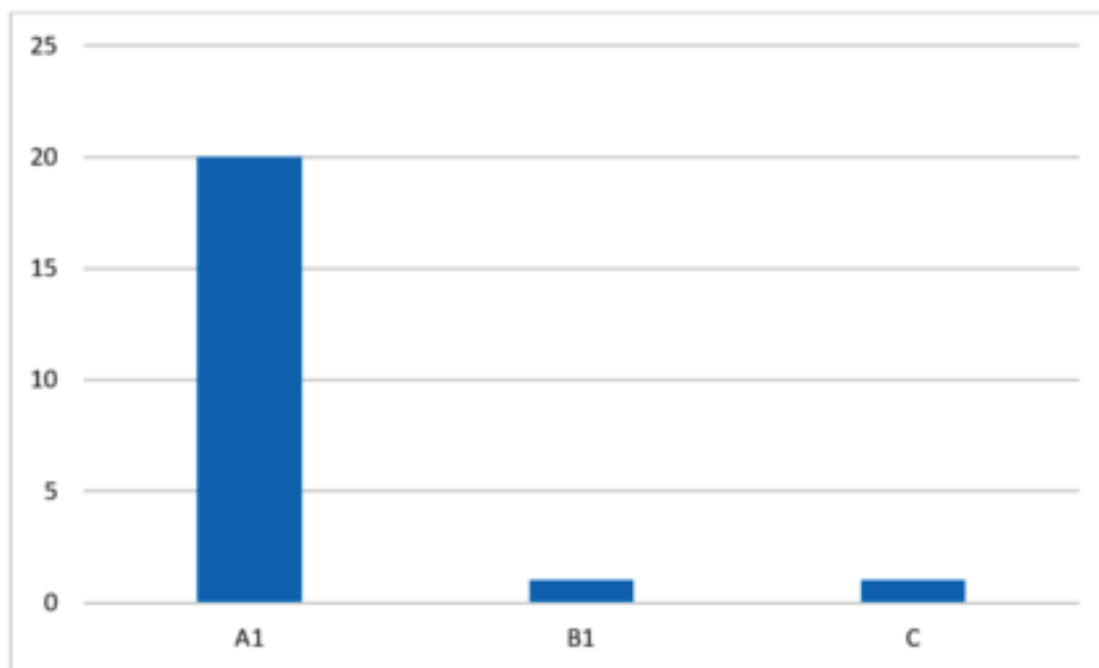
The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) of the United States of America reported as of July 2022, as the most common adverse events for the different COVID-19 vaccines approved and used in that country, local pain, local flushing, local swelling, headache, chills, myalgias, fever and nausea.⁽¹⁶⁾

The causal association of adverse events attributable to vaccination is part of the interactions between international organizations that have joined efforts for the development of surveillance systems that provide meaningful information to international agencies and that in turn these provide feedback to each country. Since 2014, the term esavi (Events Suspected to be Attributable to Vaccination and/or Immunization) has been adopted, as well as the classification of esavi in order to align the concepts to the international standards issued by the World Health Organization.⁽¹⁷⁾

The causal association of adverse events attributable to immunization with SOBERANA 02 is presented in **Figure 1**.

The intensity classification of adverse events reported for SOBERANA 02 is described in **Table 2**. Of the adverse events described for SOBERANA 02; 72.7 % were classified as mild according to the intensity classification. On the other hand,

Figure1. Causal association of adverse events reported for SOBERANA 02.



A1: Vaccine-related event (according to published literature).

B1: Temporality relationship is consistent, but there is insufficient evidence to consider vaccination as the cause of the event (may be a new event to the vaccine).

C: Causal association inconsistent with vaccination.

27.2 % of the adverse events reported were classified as moderate intensity. Adverse events classified as moderate reached this category because they produced sufficient discomfort to cause interference with the subject's usual activity, but none required hospitalization or the use of drug treatment.⁽¹¹⁾

No severe adverse events were reported after administration of SOBERANA 02. In a descriptive study conducted by Castelo Rivas WP, *et al.* in the Emilio Lorenzo Stehle Educational Unit in Santo Domingo de los Tsáchilas, Ecuador, they applied the AstraZeneca vaccine, describing myalgia, headache and fever as the main adverse events after vaccination. They report that an important part of these reported events required the use of medication. Other adverse events reported in that study were: drowsiness, vomiting, arterial hypertension, nausea, blurred vision, puncture site hematoma, chills, diarrhea and local pain.⁽¹⁸⁾

Adverse events reported after administration of reimmunization with SOBERANA 01 were presented in **Table 1**.

All the adverse events reported for SOBERANA 01 were classified as mild. Of these, 20.9 % were obtained by active pharmacovigilance and 79.1 % were obtained by passive pharmacovigilance. Pérez Rodríguez S, *et al.* in their phase I clinical trial with the two SARS-CoV-2 dimeric rbd protein vaccine candidates developed by the Instituto Finlay de Vacunas de Cuba (IFV) of Cuba, describe as adverse events pain at the injection site, local volume increase, local pain, local flushing, induration at the injection site. Among the systemic adverse events, they described general malaise and fever.⁽¹²⁾

When comparing the number of adverse events reported for SOBERANA 02 during the application of the primary immunization scheme with two doses: 22 adverse events in total (16 mild and six moderate) with the number of adverse events reported for SOBERANA 01 during the reimmunization five months after the end of the application of the primary scheme with one dose: 66 adverse events in total (all mild). It is evident

Table 2. Classification of the intensity of adverse events described for SOBERANA 02.

Intensity of the adverse event	Active pharmacovigilance	%	Passive pharmacovigilance	%	TOTAL
LEVE	1	4.5	15	68.2	16
MODERATE	1	4.5	5	22.7	6
TOTAL	2	9	20	91.0	22

that SOBERANA 01 proved to be more reactogenic. The lipopolysaccharide (LPS) component of the outer membrane vesicle of *Neisseria meningitidis* (VME) modestly increases the reactogenicity of the vaccine candidate SOBERANA 01; however, this reactogenicity is not higher than that reported for other protein subunit vaccines using new adjuvants other than aluminum hydroxide gel, as well as for other vaccines based on new technologies.^(12,15,16,18,19)

All 67 adverse events reported after administration of SOBERANA 01 (14 active pharmacovigilance and 53 passive pharmacovigilance) were classified as mild. In this case (reimmunization with SOBERANA 01) no moderate adverse events were reported. When performing the causality assessment of the adverse events described for SOBERANA 01 all were vaccine-related events according to the literature published in this regard.

CONCLUSIONS

Both the vaccines included in the primary heterologous schedule of SOBERANA (SOBERANA 02 and SOBERANA PLUS), as well as the booster dose given with SOBERANA 01, proved to be safe given the low percentage of adverse events described for each of them. In addition, no serious adverse events were described for the vaccines studied.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the Ministry of Public Health (MINSAP), the Pedro Kouri Institute of Tropical Medicine (IPK) and the Finlay Vaccine Institute (IFV) for the support provided to carry out this health intervention; we also thank Yunia Marichal Pedraja for her work.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al.** Immunology of COVID -19: current state of the science. *Immunity*. 2020; 52(6): 910-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
- Organización Panamericana de la Salud.** Reporte de Situación COVID-19 Cuba No.59 (29 de marzo de 2021). Washington DC: OPS. Disponible en: <https://www.globalindex-medicus.net/es/>. (Consultado en línea: 15 de mayo de 2022).
- Berdasquera Corcho D, Suárez Larreinaga CL, Jiménez Sans L.** Vigilancia de eventos adversos a vacunas. Un problema de salud en la comunidad. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2000; 16(4): 379-83. Disponible en: <https://scielo.sld.cu> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- Organización Panamericana de la Salud.** Organización Mundial de la Salud. Oficina Regional para las Américas. Documento de Consulta para las Definiciones de Caso. Eventos Adversos de interés especial y Eventos Adversos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización durante la introducción de las vacunas contra la COVID-19 (Internet). Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud; 2022 (Consultado en línea: 13 de Mayo de 2023). Disponible en: <https://www.paho.org>
- Inostroza J.** Sistema de vigilancia de eventos adversos a vacunas. *Medwave* 2008; 8(4): e425. Disponible en: <https://www.medwave.cl/puestadia/aps/425.html> doi: <https://doi.org/10.5867/madewave.2008.04.425.html>

- ⁶ **Instituto Finlay de Vacunas.** Estudio fase I, abierto, secuencial y adaptativo, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y explorar la inmunogenicidad, del Candidato Vacunal profiláctico FINLAY-FR-2 anti SARS-CoV-2. Autorización Inicio Ensayo Clínico. Ministerio de Salud Pública, República de Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, CECMED. La Habana; 2021. Disponible en: <https://www.cecmed.cu>
- ⁷ **Instituto Finlay de Vacunas.** Estudio Fase II, secuencial, multicéntrico, adaptativo, en grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti-SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19. Autorización Inicio Ensayo Clínico. Ministerio de Salud Pública, República de Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, CECMED. La Habana; 2021. Disponible en: <https://www.cecmed.cu>
- ⁸ **Estudio Fase I/II,** aleatorizado, controlado, adaptativo a doble ciego y multicéntrico para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad, del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1 anti-SARS-CoV-2 en un esquema de dos dosis. Autorización inicio ensayo clínico. Ministerio de Salud Pública, República de Cuba. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, CECMED. La Habana; 2021. Disponible en: <https://www.cecmed.cu>
- ⁹ **López Ambrón L, Agües Torres LI, Pérez Carreras A, Galindo Santana BM, Galindo Sardiña MA, Resik Aguirre S, et al.** Experiencia cubana en inmunización 1962-2016. *Rev Panamá Salud Pública* 2018; 42: e34. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov> doi: <https://doi.org/10.26633/RPSP.2018.34>
- ¹⁰ **Organización Mundial de la Salud.** Causality assessment of and adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (Second edition) (Internet). Ginebra: OMS; 2018 (citado el 28 de mayo del 2023). Disponible en: https://www.who.int/vaccine_safety/publications/CausalityAssessmentAEFI_EN.pdf
- ¹¹ **National Cancer Institute.** Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Division of Cancer Treatment and Diagnosis. Cancer Therapy Evaluation Program. (Internet). Rockville:NCI; 2020 (Citado el 12 de junio del 2023). Disponible en: <https://ctep.cancer.gov>
- ¹² **Pérez Rodríguez S, Rodríguez González M, Ochoa Azze R, Climent Ruiz Y, González Delgado CA, 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): 2068-2075. Disponible en: <https://www.elsevier.com/locate/vaccine> doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.029> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- ¹³ **Cruz Rodríguez E, Galindo Santana BM, Toledo Rodríguez GP.** Vigilancia de los eventos adversos atribuidos a la inmunización. *Revista Cubana de Higiene y epidemiología* 2018, 56: 0-0. Disponible en: <https://www.revepidemiologia.sld.cu> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- ¹⁴ **Rivas EM.** Principios inmunológicos de la vacunación. *Arch argent pediatr* 2002; 100 (1): 50-53. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2002/50.pdf> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- ¹⁵ **Reyes Zamora MC, Rodríguez Chávez S, Cruz Quevedo M, Sánchez Texidó C, Garcés Hechavarría A, Rodríguez Noda LM, et al.** Estudio de intervención con SOBERANA en los trabajadores del Centro Nacional de Bio-preparados. *VacciMonitor* 2022; 3(2): 43-53. Disponible en: www.vaccimonitor.finlay.edu.cu (Consultado en línea: 1 de agosto de 2022)
- ¹⁶ **COVID-19. Centers for Disease Control and Prevention.** US Department of Health and Human Services. USA.gov. Disponible en: <https://www.cdc.gov> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)

- ¹⁷ **Organización Panamericana de la Salud.** Manual de Vigilancia de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización en la Región de las Américas. Washington, D.C: Organización Panamericana de la Salud; 2021. (Consultado en línea: 11 de Junio de 2023). Disponible en: <https://iris.paho.org>
- ¹⁸ **Castelo Rivas WP, Ruiz Ortega JC, Valencia Pallaroso ML.** Manifestaciones clínicas post vacunación con AztraZeneca en docentes de la Unidad Educativa Emilio Lorenzo Stehle. Arch Med Camaguey 2022; 26:e8819. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)
- ¹⁹ **Comité Asesor de Vacunas.** Asociación Española de Pediatría. Reacciones adversas a las vacunas. Madrid 2021. Disponible en: <https://vacunasaep.org> (Consultado en línea: 1 de Agosto de 2022)

