

Seguridad de las vacunas SOBERANAS[®] en niños, hijos de trabajadores de una institución de BioCubaFarma

Suset Rodríguez-Chávez^{1*} ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9438-1881>
Mary Carmen Reyes-Zamora¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8374-9011>
Raúl Lázaro Castro-Almarales¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-473X>
Juan Carlos Vega-Valdés¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8624-1451>
Yamilet Díaz-Barroso¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7312-6577>
Daisy Rodríguez-Barrientos¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8298-6453>
Norma Izquierdo-Alfonso² ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7732-9416>

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

² Policlínico “Rosa Elena Simeón Negrín”. Bejucal, Mayabeque, Cuba.

Autor para correspondencia: suset.rdguez@biocen.cu

En un complejo contexto epidemiológico nacional e internacional, de transmisión y hospitalización por COVID-19 en población pediátrica, Cuba decidió realizar una campaña de vacunación masiva contra esta enfermedad en niños y adolescentes. El objetivo de este trabajo fue evaluar la seguridad del esquema heterólogo de dos dosis de SOBERANA[®]02 más una dosis de SOBERANA[®]Plus con 28 días entre ellas en niños y adolescentes, hijos de los trabajadores del Centro Nacional de Biopreparados, que pertenece a BioCubaFarma, Grupo Empresarial de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica de Cuba. La seguridad de las vacunas se evaluó mediante la identificación y clasificación de los eventos adversos por farmacovigilancia activa y pasiva. Se evaluaron 237 niños de ambos sexos, siendo incluidos 200 (130 con edades de 2 a 10 años y 70, de 11 a 18). Ciento noventa niños de los incluidos (95%) recibieron el esquema completo de vacunación. Se registraron un total de 121 eventos adversos, en su mayoría por farmacovigilancia pasiva, de intensidad leve y de causalidad A1 (relacionados). No ocurrieron eventos adversos graves relacionados. Las vacunas SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]PLUS evidenciaron un perfil de seguridad muy favorable durante su administración a niños y adolescentes, hijos de los trabajadores del Centro Nacional de Biopreparados.

Palabras clave: COVID-19; vacunas; niños; seguridad.

Introducción

La vacunación ante la pandemia por SARS-CoV-2 (del inglés, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), ha marcado un giro en la prevención de formas graves de COVID-19, reduciendo la hospitalización y muerte asociadas a la infección y logrando una disminución de la transmisión, lo que demuestra una elevada efectividad de la vacunación.⁽¹⁾ La estrategia global de vacunación anti SARS-CoV-2 comenzó priorizando los grupos más vulnerables y esenciales, entre los que no están los niños sanos.⁽²⁾

Si bien la vacunación en niños con factores o enfermedades de riesgo asociados no ofrece discusión, la decisión de vacunar, universalmente o no, a los niños contra la COVID-19 es compleja.^(2,3) Según la evidencia científica que respalda la utilidad y seguridad de la vacuna en el paciente pediátrico, influyen factores epidemiológicos como la prevalencia de la enfermedad, el impacto en el sistema sanitario y la cobertura vacunal, factores económicos tales como la accesibilidad a vacunas y los costos asociados, así como factores éticos y políticos.⁽¹⁾ En el contexto

* Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Máster en Farmacia Clínica. Investigador Agregado. Centro Nacional de Biopreparados. Mayabeque, Cuba.

cubano, los científicos y pediatras consideraron que para lograr altas coberturas de vacunación y tener un impacto significativo en la transmisión del SARS-CoV-2, también era necesario vacunar a los niños.

Cuba cuenta con un Programa de Inmunización creado en 1962, momento en que las enfermedades transmisibles, entre ellas las prevenibles por vacunas, eran la principal causa de morbilidad y mortalidad en la población infantil. En nuestro país se administran anualmente, como promedio, 4. 800 000 dosis de vacunas simples o combinadas que protegen contra 13 enfermedades, incluida una pentavalente cuyos cinco componentes se producen en el país. La vacunación es gratuita, de acceso universal y está integrada en la atención primaria de salud, por lo que Cuba cuenta con gran experiencia de inmunización a la población y en especial a los niños.⁽⁴⁾

Para evaluar la seguridad y eficacia de la vacunación anti SARS-CoV-2, se realizaron ensayos clínicos con el esquema heterólogo: dos dosis de SOBERANA[®]02 más una dosis de SOBERANA[®]PLUS, primero en adultos^(5,6) y luego en niños.⁽⁷⁾ A partir de los datos obtenidos en esas investigaciones, se solicitó a la agencia reguladora cubana Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), la autorización de uso en emergencia en edades pediátricas, en niños de 2 a 18 años de edad.^(8,9)

De esta manera, Cuba se convirtió en el primer país en realizar una campaña nacional masiva de vacunación anti SARS-CoV-2 en población infantil, lo que ha marcado un hito no solo para la nación del Caribe, sino para el mundo.⁽¹⁰⁾

El Centro Nacional de Biopreparados (BioCen), perteneciente a BioCubaFarma es un centro productor de SOBERANA[®]01, SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]PLUS. Existía una experiencia anterior de vacunación a sus trabajadores durante los estudios de intervención en grupos de riesgo, promovidos por el Instituto Finlay de Vacunas, titular del registro de estas vacunas.⁽¹¹⁾ En el presente trabajo se presentan los resultados de la evaluación de la seguridad de la vacunación con SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]PLUS realizada a los niños, hijos de los trabajadores del BioCen, cuyo esquema consistió en la aplicación de dos dosis de SOBERANA[®]02 más una dosis de refuerzo de SOBERANA[®]PLUS.

Materiales y Métodos

Para el estudio se organizó un vacunatorio, localizado en BioCen, municipio Bejucal, de la provincia Mayabeque.

Este sitio de vacunación, certificado por el Programa Nacional de Inmunización (PNI) del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), se había utilizado previamente en el estudio de intervención en los trabajadores de BioCen.⁽¹¹⁾ Se conformó un equipo con personal sanitario trabajador de esta institución (que cuenta con la formación especializada necesaria) y una enfermera certificada por el PNI, trabajadora del Área de Salud del municipio.

La vacunación se llevó a cabo del 16 de septiembre al 13 de noviembre de 2021; se incluyeron 200 niños, hijos de los trabajadores de BioCen. Los criterios de inclusión fueron: niños de ambos sexos con edades comprendidas entre 2 y 18 años que sus padres dieron su consentimiento. 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 SARS-COV-2, alergia a alguno de los componentes de la vacuna o enfermedad aguda que contraindicara la vacunación.

El esquema de tratamiento consistió en dos dosis de la vacuna de subunidad proteica conjugada SOBERANA[®]02: 25 µg de proteína recombinante del dominio de unión al receptor (RBD, del inglés receptor binding domain) monomérico, del virus SARS-CoV-2, conjugado con toxoide tetánico y adsorbido en hidróxido de aluminio, más una dosis de SOBERANA[®]PLUS (50 µg de dímero RBD, adsorbido en hidróxido de aluminio), con 28 días entre dosis. 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". Se realizó el interrogatorio al binomio padre-niño y el examen físico a estos últimos, para precisar si se encontraban aptos para la vacunación.

La seguridad de las vacunas 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 después 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.⁽¹²⁾ Estos fueron clasificados según intensidad, gravedad y causalidad según se muestra:

Clasificación según intensidad⁽¹²⁾

- 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.⁽¹²⁾

- 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⁽¹³⁾

- 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 el sistema informático creado sobre la plataforma Andariego Vida para la entrada remota de los datos a medida que transcurría la vacunación, el cual constituye el registro oficial de la vacunación en nuestro país que cubre de manera centralizada el proceso de captación de los vacunados. Cumpliendo los principios éticos, en la presentación de los resultados, se omitió toda la información de los niños referente a su identidad, respetando la confidencialidad de sus datos.

Estadística

Los datos fueron recolectados en ficheros Excel y la información fue procesada con el programa SPSS 21.0. Los resultados se expresan en frecuencias absolutas y relativas. Para la variable cuantitativa, edad, se calcularon promedios y desviaciones estándar.

Resultados

De un universo de 237 niños evaluados, fueron incluidos 200; los 37 restantes no se incluyeron por haber presentado previamente infección por COVID-19 (Fig. 1).

Para el análisis, los incluidos se dividieron en dos grupos según sus edades: de 2 a 10 y de 11 a 18 años, con una edad media de $6,1 \pm 2,6$ y $13,9 \pm 1,9$ años, respectivamente. A 191 (95,5% de los incluidos), se les administró la segunda dosis. De estos 191, recibieron la tercera dosis el 99,5% (190 niños). De esta forma el 95,0% de los incluidos recibió el esquema completo de vacunación. La causa principal de interrupción del estudio fue por diagnóstico de COVID-19 como se muestran en la Figura 1.

En la Tabla 1 se muestran los antecedentes patológicos personales (APP), según sexo, de los 200 niños incluidos en los dos grupos de edad. El 45,5% de los individuos (91 niños) no refirieron ningún antecedente y en igual número se recogió el antecedente de alergia. En 21 niños (10,5%), se recogió el antecedente de padecer asma.

La mayoría de los EA comenzaron entre las primeras 24-48 horas tras la vacunación y tuvieron mayormente una duración entre 24-48 horas. Del total de 200 sujetos

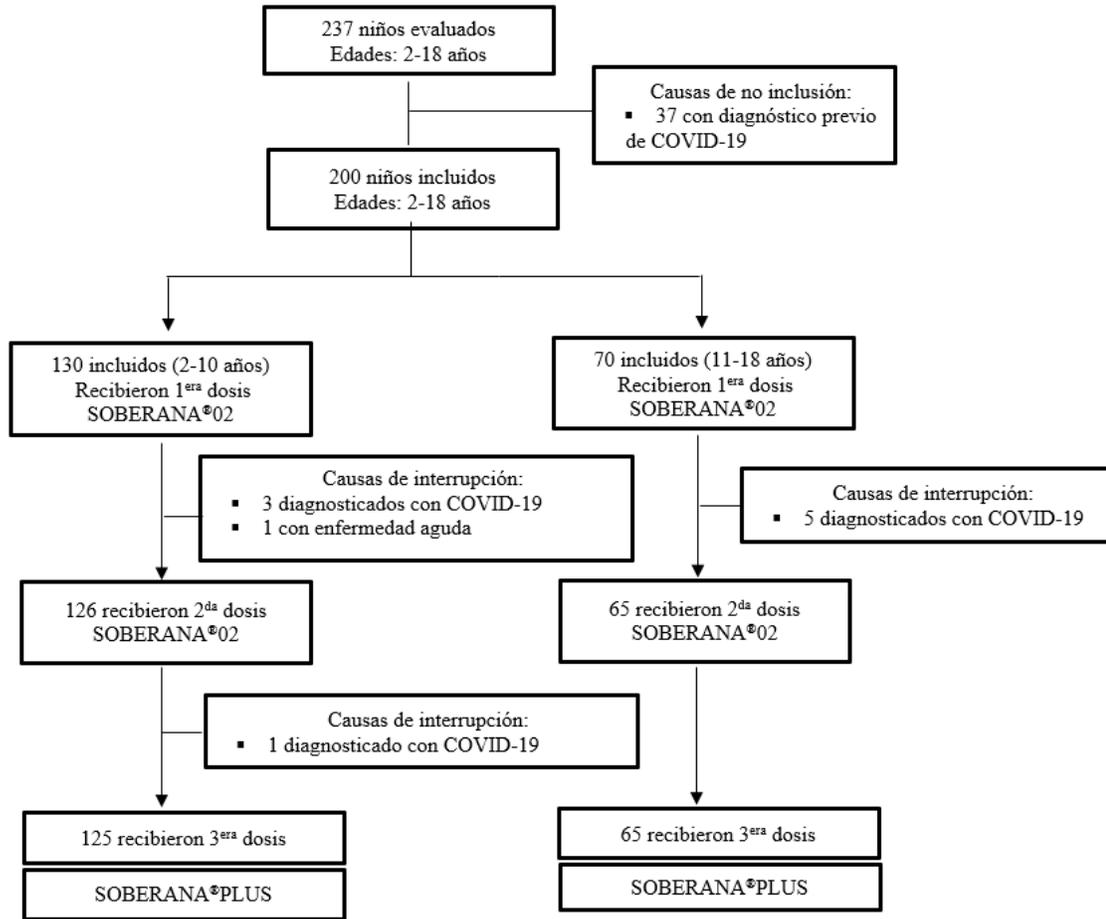


Fig 1. Diagrama de estudio.

Tabla 1. Antecedentes Patológicos Personales (APP) de los incluidos según sexo y grupo de edad.

APP	Niños de 2 a 10 años				Niños de 11 a 18 años				Total N=200 (%)	
	Femenino N=66 (%)		Masculino N=64 (%)		Femenino N=32 (%)		Masculino N=38 (%)			
No refieren	33	(50,0)	26	(40,6)	15	(46,9)	17	(44,7)	91	(45,5)
Alergia	32	(48,5)	33	(51,6)	11	(34,4)	15	(39,5)	91	(45,5)
Asma	5	(7,6)	5	(7,8)	3	(9,4)	8	(21,1)	21	(10,5)
Cardiopatía congénita	1	(1,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,5)
Diabetes mellitus tipo 1	0	(0,0)	1	(1,6)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(0,5)
Enfermedades neurológicas	1	(1,5)	0	(0,0)	0	(0,0)	1	(2,6)	2	(1,0)
Otras	1	(1,5)	4	(6,3)	8	(25,0)	3	(7,9)	16	(8,0)

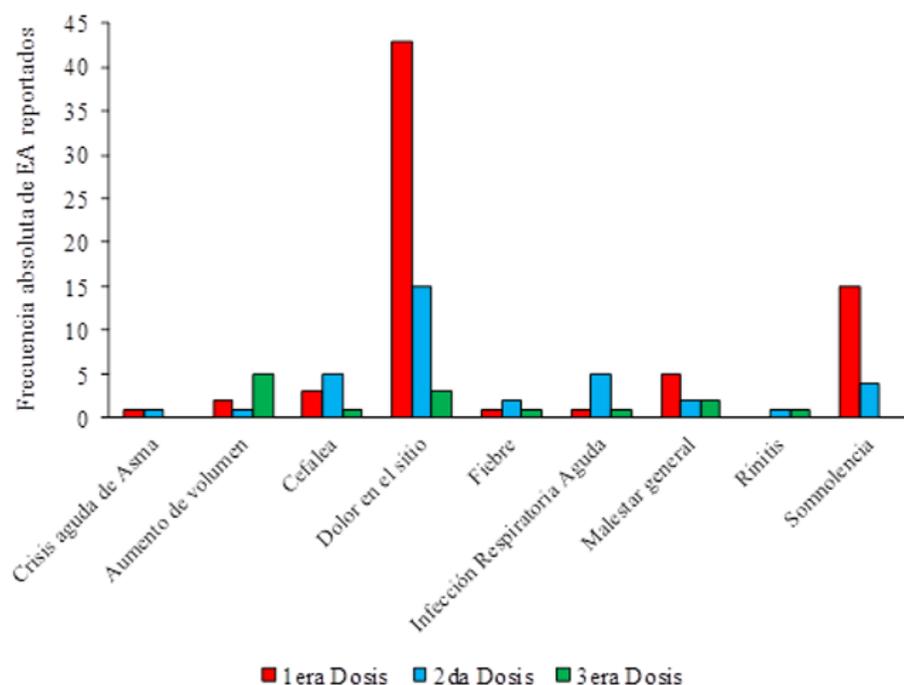


Fig 2. Frecuencia de eventos adversos con cada dosis.

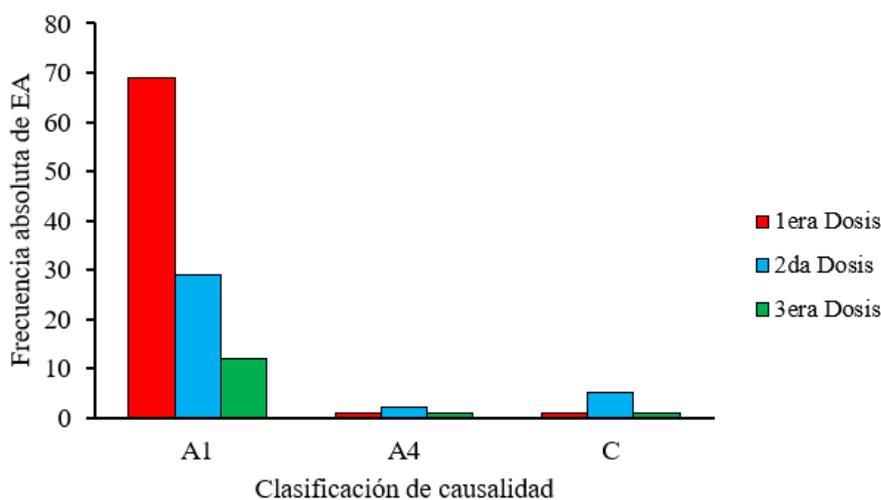


Fig 3. Causalidad de los EA con cada dosis.

que recibieron, al menos, una dosis, 77 individuos (que representaron el 38,5 % de los vacunados) reportaron, al menos, un EA; de ellos, 37 fueron niños (28,5%) de 2 a 10 años y 40 (57,1%) adolescentes de 11 a 18 años.

Se registraron 71 EA con la primera dosis, 36 con la segunda y 14 con SOBERANA® PLUS, para un total de 121 EA. De ellos, solo 10 (8,3%) ocurrieron en la primera hora después de la vacunación, siendo considerados como FVA. En los resultados mostrados,

no se incluyen los casos diagnosticados como COVID-19 que constituyeron causas de interrupción durante la intervención, los que representaron EA categoría C según la clasificación de causalidad.

Los EA registrados en cada dosis se muestran en la Figura 2. Los más frecuentes fueron dolor en el sitio de administración, somnolencia, cefalea y malestar general (en dicho orden).

Según la clasificación por intensidad, 115 EA, que representan el 95% de los ocurridos, fueron leves. Solamente seis EA (5%) fueron moderados, todos fueron detectados por FVP, con relación de causalidad con SOBERANA[®]02 y se trató, en todos los casos, de dolor en el sitio de administración. No se reportaron EA severos.

En la Figura 3 se muestra la causalidad de los EA con cada dosis de vacunación. De los 121 EA registrados, 110 (90,9%) fueron relacionados con la vacuna (A1). Siete infecciones respiratorias agudas, que constituyen el 5,8% de los eventos, se clasificaron como categoría C, o sea, con una asociación causal inconsistente con la vacunación. Otros cuatro EA que representan el 3,3% (dos rinitis alérgica y dos crisis agudas de asma) estuvieron relacionados con las condiciones inherentes al vacunado (A4).

No ocurrieron EA graves relacionados con los productos en estudio.

Discusión

El 11 de marzo de 2020 se confirmaron en Cuba los primeros casos importados de adultos con COVID-19, 10 días después, el 21 de marzo, se confirmó el primer caso importado en edad pediátrica procedente de España. Posteriormente se diagnosticaron otros infantes procedentes de Estados Unidos, Guyana y Francia, hasta que se comenzaron a diagnosticar niños cubanos (casos autóctonos). Transcurridos 70 días de evolución de la epidemia en el país, 223 niños y adolescentes habían sido confirmados con COVID-19. De esta manera, los casos confirmados en niños y adolescentes continuaron aumentando en el país según aumentó la transmisión. A finales de abril de 2021, se apreció un nuevo incremento en la detección con registros de más de 600 y cerca de 800 casos semanales. A partir de ese momento, la detección se elevó a más de 1.000 casos por semana, cifra que alcanzó más de 7.000 casos a mediados del mes de julio de 2021. El total de casos superó los 10.000 entre julio y septiembre de 2021. El día 17 de septiembre (semana 37) se reportaron 2.045 casos pediátricos, el número más elevado de casos diarios de niños y adolescentes desde el inicio de la epidemia en el país, con el consiguiente pico de casos activos.⁽¹⁴⁾

Cuando las hospitalizaciones pediátricas por COVID-19 alcanzaban cifras récord a nivel mundial, la decisión de Cuba de lanzar una campaña de vacunación masiva contra la COVID-19, para niños de hasta dos años, llamó la atención de médicos, inmunólogos, expertos en salud pública, gobiernos y autoridades reguladoras en todo el mundo. Se desplegó en todo el país un cronograma de vacunación comenzando el 5 de septiembre de 2021 con la vacunación a los niños entre 11 y 18 años, y a partir del 17 de septiembre con la población entre los 2 y 10 años de edad. La vacunación de los adolescentes comenzó el 16 de septiembre en el BioCen y el 17 de ese mes se continuó con la vacunación de los niños más pequeños.

Del total de individuos vacunados en esta investigación, el 10,5% eran asmáticos, un porcentaje semejante al reportado para Cuba en población pediátrica mayor de un año (11,8%), según el Anuario Estadístico de Salud de 2020.⁽¹⁵⁾ Es de destacar la alta prevalencia de más de un 45% de niños alérgicos, enfermedad considerada un problema de salud pública por su elevada frecuencia, su impacto económico y repercusión en la calidad de vida de los pacientes. La rinitis alérgica y el asma tienen una alta prevalencia en la población pediátrica cubana.⁽¹⁶⁾ En el momento de la administración de la vacuna, estos niños se encontraban controlados y sin síntomas agudos de su patología. No obstante, por FVP se registraron cuatro EA de manifestaciones alérgicas. En todos los casos existía el diagnóstico previo de la enfermedad alérgica en los sujetos y habían transcurrido más de 10 días de la vacunación.

Todos estos EA fueron clasificados como leves y se presentaron en pacientes diferentes, o sea, ningún niño luego de haber presentado este tipo de EA con una dosis, tuvo otra manifestación similar o más severa en dosis subsiguientes, como hubiera pasado si la reacción alérgica estuviera relacionada con la vacuna. Por otra parte, octubre y noviembre, meses en los que transcurrió la mayor parte del estudio, han evidenciado mayor incidencia de exacerbaciones de asma en niños cubanos pudiendo estar en relación con la época de polinización y otros factores ambientales.⁽¹⁷⁾ Todo lo planteado fue tenido en cuenta durante el análisis de causalidad de estos EA, considerándolos no relacionados con las

vacunas SOBERANAS[®], sino con las características inherentes a los sujetos (A4). La clasificación según la asociación de causalidad se establece a partir de varios elementos, entre los que se incluyen la relación de temporalidad y la información previa disponible sobre el producto.⁽¹³⁾ En esta investigación se obtuvo un porcentaje de EA relacionados (90,9%), semejante al reportado (88,5%) en el ensayo clínico SOBERANA-PEDIATRÍA⁽⁷⁾ (estudio fase I-II, secuencial durante la fase I, abierto, adaptativo, y multicéntrico para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad, de un esquema heterólogo de dos dosis del candidato vacunal profiláctico anti SARS-CoV-2, FINLAY-FR-2 y una dosis de FINLAY-FR-1A en niños adolescentes cubanos RPCEC 00000374).

A través de los canales de comunicación de BioCen, se informó a los trabajadores la importancia del reporte espontáneo de EA por FVP. De manera semejante a lo reportado en otras investigaciones, 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 total de EA, sin cambios en su intensidad o gravedad.^(5,6,7,11) Sin embargo, en estudios con otras vacunas anti COVID-19, la segunda dosis se asocia con mayor incidencia de EA y mayor gravedad de los mismos.⁽¹⁸⁾

En el caso de la tercera dosis con SOBERANA[®]PLUS, no existió entrevista directa con los padres/hijos como sucedió con las administraciones anteriores de SOBERANA[®]02. Por tanto, no se puede descartar totalmente la posibilidad de un sub-registro de EA para esta vacuna. No obstante, en otras publicaciones se resaltan los pocos EA para SOBERANA[®]PLUS, tanto en estudios en adultos,^(5,6,11) como en el ensayo clínico Fase I/II en niños.⁽⁷⁾

Al comparar de manera global los resultados obtenidos en este estudio con los del ensayo clínico SOBERANA-PEDIATRÍA⁽⁷⁾ se aprecia que del total de niños que recibieron, al menos, una dosis de SOBERANA[®], un porcentaje menor de sujetos (38,5% respecto a lo obtenido en el presente estudio 53,1%) presentaron al menos un EA. En lo anterior pudo influir el seguimiento más estricto que se da a los individuos en el contexto de un ensayo clínico. No obstante, los datos del presente estudio coinciden con los mostrados en el ensayo clínico

en relación al mayor reporte de EA en el grupo de 11 a 18 años, en comparación con los niños más pequeños (2 a 10 años). En nuestra investigación fue dos veces mayor el porcentaje de EA en los adolescentes (57,1%) con relación al obtenido en los niños de 2-10 años (28,5%) y en el ensayo clínico esta proporción fue de 1,3 (60% para los adolescentes frente a 46,3% en los niños de 2-10 años).⁽⁷⁾

El dolor en el sitio de administración constituyó el 50% de los EA reportados en esta investigación. Tanto en los ensayos clínicos realizados en adultos con SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]PLUS,^(5,6) como en el estudio de intervención realizado en los trabajadores de BioCen,⁽¹¹⁾ este EA fue también el más reportado. Igualmente en el ensayo clínico SOBERANA-PEDIATRÍA,⁽⁷⁾ este evento alcanzó el 47,7% del total de eventos reportados. El dolor local es reportado por la mayoría de las vacunas que utilizan como adyuvante el hidróxido de aluminio. En todos los casos se trató de cifras menores que lo reportado con vacunas contra la COVID-19 basadas en tecnología de ARN. Después de la vacunación con dos dosis de las vacunas BNT162b2 y mRNA-1273, los investigadores informaron un 86% y 94,2%, respectivamente, de adolescentes (edad 12-15 años) con EA locales en el sitio de la inyección.^(19,20) Mientras que los niños de 5 a 11 años vacunados con BNT162b2 informaron dolor local en el 74% de los casos.⁽²¹⁾

Resultó muy favorable que cerca del 93% de los EA registrados fueron leves y todos de corta duración, en concordancia con otros reportes para las vacunas anti COVID-19 disponibles en la actualidad. De manera muy satisfactoria, al igual que en los ensayos clínicos publicados con SOBERANA[®], tanto en pediatría como en adultos,^(5,6,7) no ocurrieron en los niños y adolescentes del estudio EA graves relacionados.

Conclusiones

Las vacunas SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]PLUS evidenciaron un perfil de seguridad muy favorable durante su administración a niños y adolescentes, hijos de los trabajadores de BioCen.

Agradecimientos

Agradecemos al resto de los miembros del equipo de trabajo del vacunatorio de BioCen, al personal de apoyo y a los directivos de dicho centro y, en especial, a los padres trabajadores de BioCen por su disciplina y confianza en nuestro equipo para la vacunación de sus niños.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Roles de autoría

Suset Rodríguez-Chávez: conceptualización, investigación, metodología, análisis formal y redacción del borrador original.

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

Raúl Lázaro Castro-Almarales: investigación, metodología, análisis formal y revisión del artículo.

Juan Carlos Vega-Valdés: investigación, metodología y revisión del artículo.

Yamilet Díaz-Barroso: investigación, curación de datos y análisis formal y revisión del artículo.

Daysi Rodríguez-Barrientos: investigación, metodología y revisión del artículo

Norma Izquierdo-Alfonso: investigación, metodología y revisión del artículo.

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

Referencias

1. Martinón-Torres F. Vacunación pediátrica frente al COVID-19 y a pesar del COVID-19. *An Pediatr (Barc)*. 2022;96(1):4-7. doi: <https://10.1016/j.anpedi.2021.11.008>.

2. World Health Organization. Interim statement on COVID-19 vaccination for children and adolescents. Ginebra: World Health Organization; 2021. Disponible

en: <https://www.who.int/news/item/24-11-2021-interimstatement-on-covid-19-vaccination-for-children-and-adolescents> (Consultado en línea: 24 octubre 2022).

3. Zimmermann P, Pittet LF, Finn A, Pollard AJ, Curtis N. Should children be vaccinated against COVID-19? *Arch Dis Child*. 2022;107(3):e1. doi: <https://10.1136/archdischild-2021-323040>.

4. López L, Egües LI, Pérez A, Galindo BM, Galindo MA, Resik S, et al. Experiencia cubana en inmunización, 1962–2016. *Rev Panam Salud Publica*. 2018;42:e34. doi: <https://10.26633/RPSP.2018.34>.

5. Toledo ME, Verdecia L, Rodríguez M, Rodríguez L, Valenzuela C, Paredes B, et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS CoV-2 vaccine SOBERANA 02 in homologous or heterologous scheme: Open label phase I and phase IIa clinical trials. *Vaccine*. 2022;40(31):4220-30. doi: <https://10.1016/j.vaccine.2022.05.082>.

6. Toledo-Romaní ME, García-Carmenate M, Valenzuela-Silva C, Baldoquín-Rodríguez W, Martínez-Pérez M, Rodríguez-González MC, et al. Safety and efficacy of the two doses conjugated protein-based SOBERANA-02 COVID-19 vaccine and of a heterologous three-dose combination with SOBERANA-PLUS: double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Lancet Reg Health Am*. 2023; 18:100423. doi: <https://10.1016/j.lana.2022.100423>.

7. 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 of SARS-CoV-2 receptor binding domain-tetanus toxoid conjugate vaccine (FINLAY-FR-2) in combination with receptor binding domain-protein vaccine (FINLAY-FR-1A) in children. *Int J Infect Dis*. 2023; 126:164-73. doi: <https://10.1016/j.ijid.2022.11.016>.

8. CECMED. Aprueba el CECMED la Autorización de Uso en Emergencia a la Vacuna cubana SOBERANA® 02 en población pediátrica. CECMED. 2021 sept 3. Disponible en: <https://www.cecmeced.cu/noticias/aprueba-cecmeced-autorizacion-uso-emergencia-vacuna-cubana-soberana-02-poblacion-pediatrica>. (Consultado en línea: 24 octubre 2022).

9. CECMED. Emite el CECMED el Autorizo de Uso en

- Emergencias de la vacuna cubana SOBERANA® PLUS para población pediátrica con edades entre 2 y 18 años. CECMED. 2021 oct 29. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/noticias/emite-cecmed-autorizo-uso-emergencias-vacuna-cubana-soberanar-plus-poblacion-pediatrica>. (Consultado en línea: 24 de octubre de 2023).
10. Fariñas L. Resultados soberanos: 70 000 niños sin contagio gracias a vacunación, Soberana 01 potente refuerzo, Soberana Plus refuerzo de cualquier vacuna. Cubadebate. 2022 abril 29. Disponible en <http://www.cubadebate.cu/noticias/2022/04/29/resultados-soberanos-70-000-ninos-sin-contagio-gracias-a-vacunacion-soberana-01-potente-refuerzo-soberana-plus-refuerzo-de-cualquier-vacuna/>. (Consultado en línea: 24 octubre 2022).
11. Reyes-Zamora MC, Rodríguez-Chávez S, Cruz-Quevedo M, Díaz-Barroso Y, Sánchez-TeXidó C, Garcés -Hechavarría A, et al. Estudio de intervención con SOBERANA® en los trabajadores del Centro Nacional de Biopreparados. *VacciMonitor*. 2022;31(2):43-53. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2022000200043. (Consultado en línea: 28 octubre 2022).
12. 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: 24 octubre 2022).
13. World Health Organization. Causality Assessment of an Adverse Event Following Immunization (AEFI) 2nd Edition. Geneva: WHO; 2018. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259959/9789241513654-eng.pdf>. (Consultado en línea: 24 octubre 2022).
14. www.unicef.org/cuba [homepage on internet]. La Habana: unicef Cuba; c2020-22. Disponible en <https://www.unicef.org/cuba/publicaciones>. (Consultado en línea: 28 octubre 2022).
15. MINSAP. Anuario Estadístico de Salud 2020. La Habana: MINSAP; 2021. Disponible en <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2021/08/11/anuario-estadistico-de-salud-2020/>. (Consultado en línea: 28 octubre 2022).
16. García-Batista N, Torres-Bermúdez J, Batista JR, Maldonado-Ríos V, Villazón-Salem S, Castro-Almarales RL, et al. Tratamiento de la rinitis alérgica en época de pandemia. Documento de consenso de sociedades médicas de América Latina y el Caribe. *VacciMonitor*.2022; 31(3):144-50. Disponible en: <http://vaccimonitor.finlay.edu.cu/index.php/vaccimonitor/article/view/327>. (Consultado en línea: 28 octubre 2022).
17. Oquendo Y, Montoya HH, Valdivia I. Características de la exacerbación del asma bronquial en niños atendidos en el Servicio de Urgencias. *Rev Habanera de Cienc Medicas*. 2022;21(3): e3749. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/1804/180473698006/180473698006.pdf> (Consultado en línea: 28 octubre 2022).
18. 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 (Basel)*. 2021;11(3):249. doi: <https://10.3390/life11030249>.
19. Frenck R, Klein N, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385: 239–50. doi: <https://10.1056/NEJMoa2107456>.
20. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385: 2241-51. doi: <https://10.1056/NEJMoa2109522>.
21. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC et al. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11

Years of Age. N Engl J Med. 2022;386:35-46. doi:
<https://10.1056/NEJMoa2116298> .

Safety of SOBERANAS[®] vaccines in children of workers of a BioCubaFarma institution

Abstract

In a complex national and international epidemiological context of transmission and hospitalization by COVID-19 in the pediatric population, Cuba decided to carry out a massive vaccination campaign against this disease in children and adolescents. The aim of this work was to evaluate the safety of the heterologous scheme of two doses of SOBERANA[®]02 and one dose of SOBERANA[®]PLUS with 28 days between them, in children and adolescents who are sons of workers of the Centro Nacional de Biopreparados which belongs to BioCubaFarma, the Business Group of the Biotechnological and Pharmaceutical Industries of Cuba. The safety of the vaccines was evaluated through the identification and classification of adverse events by active and passive pharmacovigilance. A quantity of 237 children of both sexes was evaluated, and 200 were included (130 from 2 to 10 years, and 70 from 11 to 18). Of those included, 190 children (95%) received the complete vaccination schedule. A total of 121 adverse events were recorded, mostly due to passive pharmacovigilance, of mild intensity and A1 (related) causality. No related serious adverse events occurred. The SOBERANA[®]02 and SOBERANA[®]PLUS vaccines showed a very favorable safety profile during their administration to children and adolescents who are sons of workers at the Centro Nacional de Biopreparados.

Keywords: COVID-19; vaccines; child; safety.

Recibido: 30 de noviembre del 2023

Aceptado: 15 de mayo del 2023