

Vacunación con SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]Plus en trabajadores: éxito en el enfrentamiento a la pandemia de COVID-19

Nevis Amin-Blanco^{1*} ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8723-3963>
Meiby de la Caridad Rodríguez-González¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4205-0415>
Sonia Pérez-Rodríguez² ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0755-6373>
Junior González-Freyre² ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3301-2599>
Alina Alvarez-León¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8628-9623>
Isis de los Ángeles Quiala-Granado¹ ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5735-3600>
Servicio de Ensayo Clínico del Centro Nacional de Toxicología (CENATOX)² ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3135-2853>
Greissi Justiniani-González¹ ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9998-0468>
Raquel Dupeyrón-Veloz¹ ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-9966-9923>
Alicia Margarita Perojo-Bellido de Luna¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8748-4375>
Alberto Fidel Rivero-Pérez¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7557-7571>
Yudiel Merladet-Milán¹ ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1580-2167>
Loreley Zamora-Alonso¹ ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-9526-1547>
Esperanza Caballero-González¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8790-4402>
Dagmar García-Rivera¹ ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2099-1791>

¹ Instituto Finlay de Vacunas. La Habana, Cuba.

² Centro Nacional de Toxicología (CENATOX). La Habana, Cuba.

Autor para correspondencia: namin@finlay.edu.cu

La vacunación es una forma de contribuir a la protección de la población al reducir el riesgo de los efectos graves de la enfermedad COVID-19. Para marzo de 2021, en tiempo récord, la industria biotecnológica cubana contaba con cinco candidatos vacunales. Se realizó una intervención sanitaria con un esquema heterólogo: dos dosis de SOBERANA[®]02 más una dosis de SOBERANA[®]Plus en trabajadores, durante el período de marzo a junio de 2021, en el Instituto Finlay de Vacunas, en La Habana, Cuba. Se evaluaron los efectos directos e indirectos de la vacunación con SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]Plus en una cohorte de riesgo de infección, enfermedad y diseminación de la COVID-19. La cohorte se estableció en marzo de 2021 en trabajadores con alta exposición al coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo, en el área de consulta médica de Instituto Finlay de Vacunas, establecida como sitio clínico. Entre el 22 de marzo de 2021 y el 11 de junio de 2021, se inscribieron un total de 1.776 participantes; de ellos, 1.719 cumplieron los criterios de inclusión con un porcentaje de 96,79 % para la primera dosis, 1.675 recibieron la segunda dosis y 1.653 se vacunaron SOBERANA[®]Plus como tercera dosis para un 97,87%. Mil cuatrocientos cincuenta y siete tenían entre 19 y 59 años, con predominio del sexo femenino. De los participantes, 175 tuvieron acontecimientos adversos y se observaron, predominantemente, una hora después de la administración de cada dosis. La reacción local más referida fue el dolor en el lugar de la inyección. Se registraron pocos acontecimientos adversos no solicitados. No se notificó ningún evento adverso grave o severo asociado a la vacuna. La distribución de casos de COVID-19 fue de 30, 16 y 6 posterior a cada dosis recibida. No se notificaron muertes asociadas a COVID-19. Las vacunas SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]Plus tuvieron un buen perfil de seguridad y fueron capaces de reducir la enfermedad grave por COVID-19 y la muerte, ayudando a revertir la situación epidemiológica causada por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo en Cuba.

Palabras clave: COVID-19; vacunas; trabajadores.

* Doctora en Medicina, Dr. Ciencias Médicas. Instituto Finlay de Vacunas, La Habana, Cuba.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el 30 de enero de 2020 la epidemia de COVID-19 (evento iniciado en China de “enfermedad por coronavirus 2019” o COVID-19) como una emergencia de salud pública de importancia internacional.⁽¹⁾

Para el 11 de marzo del 2020, el director general de la OMS pronunció que esta enfermedad era una pandemia que se había extendido por varios países de todo el mundo, afectando a un gran número de personas. Ese mismo día, Cuba detectó los tres primeros casos importados, con el consiguiente contagio de sus contactos, lo que marcó la entrada en el país del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés). Desde esta alerta, el Ministerio de Salud Pública (Minsap) elaboró un plan de acción para enfrentar esta contingencia.⁽²⁾

La comunidad científica y médica a nivel mundial acometió grandes esfuerzos para limitar esta pandemia y las subsecuentes olas epidémicas producto de la aparición de nuevas variantes, para lo cual se enfocó en el desarrollo de vacunas y búsqueda de potenciales terapias antivirales.⁽³⁾ Cuba elaboró su Plan Nacional de Prevención y Control de la COVID-19 y acordó conformar el Comité de innovación para lograr candidatos vacunales cubanos.⁽⁴⁾

La ciencia cubana junto a la industria biofarmacéutica (BioCubaFarma) se movilizaron para desarrollar una vacuna contra la enfermedad COVID-19; para marzo del 2021, en tiempo récord, CUBA tenía cinco candidatos vacunales.^(2,4)

Una de las aristas de esta nueva realidad (la COVID-19) es la salud laboral. La salud de los trabajadores es un requisito esencial para los ingresos familiares, la productividad y el desarrollo económico de una nación.⁽⁵⁾ El sector salud ha sido grandemente impactado por la pandemia, especialmente, los trabajadores que se encuentran en la primera línea de enfrentamiento a la enfermedad: cientos de médicos y enfermeras. Dentro de este sector, la susceptibilidad a enfermarse se incrementa, y la morbimortalidad puede causar crisis severas, al producirse ausencias al trabajo, además, de ser el personal, en sí mismo, un riesgo para infectar a otros por el contacto con los enfermos.⁽⁶⁾

De igual forma, son reconocidos por el riesgo laboral de contraer COVID-19 otros sectores como el productivo, que conducen operaciones y servicios esenciales. La industria farmacéutica se enfrascó entonces en lograr vacunas y medicinas para la cura de la COVID-19, y sus trabajadores desarrollaban las actividades, que implicaban exposición a riesgos biológicos,⁽⁷⁾ por lo que fue de vital importancia implementar medidas de prevención para garantizar la protección de los trabajadores durante la pandemia.⁽⁷⁾ Entre las medidas de protección fundamentales establecidas en lugares con un riesgo importante de contraer la enfermedad, como por ejemplo las plantas de producción, se destacan: ajustes de nóminas con las modalidades de trabajo a distancia y teletrabajo, garantizar el distanciamiento físico, prohibición de la entrada de trabajadores con síntomas respiratorios a los centros de trabajo y remisión a los centros de salud con inmediatez, uso obligatorio de nasobuco, obligatoriedad de la desinfección de las manos al entrar a las instituciones, así como la desinfección sistémica de las superficies con hipoclorito de sodio o solución hidroalcohólica.⁽²⁾

La tasa de infección autóctona en la población cubana estaba en incremento al cierre del 6 de marzo de 2021, con un total de 55.693 casos positivos a la COVID-19, ocurriendo los mayores reportes de casos positivos en las provincias de La Habana, Pinar del Río, Santiago de Cuba y Guantánamo.⁽⁸⁾ En este mismo periodo ya se tenían resultados satisfactorios de las vacunas cubanas Abdala[®], SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]Plus, con elevados niveles de seguridad e inmunogenicidad y estaba en inicio la ejecución de un ensayo clínico Fase 3 multicéntrico para evaluar la eficacia.⁽²⁾ Para detener la propagación de la enfermedad, en el contexto de la situación epidemiológica en que ese encontraba el país, y tomando en consideración los datos presentados, resultaba justificado evaluar estas vacunas en poblaciones de riesgo, incluyendo el sector biofarmacéutico cubano, representado por el grupo BioCubaFarma.

En el periodo de marzo a junio de 2021, se desarrolló una intervención sanitaria en trabajadores aplicando el esquema heterólogo: dos dosis de SOBERANA[®]02 y una tercera de SOBERANA[®]Plus, en las áreas del Instituto Finlay de Vacunas (IFV), en La Habana, Cuba.

Los objetivos fueron: revertir la situación epidemiológica ocasionada por la epidemia de la COVID-19 en las organizaciones, documentar el perfil de seguridad de estas vacunas y evaluar el comportamiento de la enfermedad COVID-19 a partir de la aplicación del esquema de vacunación.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio, participantes y procedimientos

Se realizó un ensayo comunitario tipo intervención al estrato o cohorte identificado como grupo 1 dentro del “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”. El IFV funcionó como centro promotor siendo responsable del desarrollo del mismo.

La cohorte se estableció en marzo 2021 en las áreas del consultorio médico del IFV, que cuenta con las condiciones necesarias para la atención adecuada a los participantes del estudio. El sitio clínico estuvo conformado por dos vacunatorios previamente certificados por el Programa Nacional de Inmunización (PNI) del Minsap.

La intervención consistió en la vacunación anti SARS-CoV-2 con esquema de dos dosis de SOBERANA[®]02 y una dosis de SOBERANA[®]Plus, a una cohorte de trabajadores de BioCubaFarma, que incluye: IFV, Empresa Empleadora de BioCubaFarma: CAPITAL, BioCubaFarma S.A, SolMed. El estudio incluyó, además, trabajadores del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos y del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La población de trabajadores fue incluida entre el 22 de marzo del 2021 y el 11 de junio del 2021.

El promotor escogió un equipo de investigadores constituido principalmente por personal del grupo de Salud Ocupacional de la Dirección de Capital humano y del Grupo de Ensayos Clínicos de la Dirección de Investigaciones del IFV, Grupo de Ensayos Clínicos del Centro Nacional de Toxicología (CENATOX), así como personal de apoyo de otras áreas del IFV. Todos con la

información y dominio necesario del protocolo del estudio y sobre vacunación.

Los participantes fueron de ambos sexos, con edades comprendidas entre los 19 y 80 años, y nacionalidad cubana. Los investigadores clínicos ofrecieron a los voluntarios toda la información relativa al estudio. Los individuos fueron evaluados clínicamente mediante interrogatorio y examen físico para definir su posible inclusión para la vacunación. Se incluyeron todos los sujetos que otorgaron su consentimiento para participar en la investigación, plasmado mediante firma en el registro de consentimiento informado.

Se excluyeron aquellos individuos previamente vacunados con un candidato vacunal o vacuna anti SARS-CoV-2; con antecedentes documentados de infección previa por COVID-19 como resultado del interrogatorio médico; alérgicos a alguno de los componentes de la vacuna (tiomersal, toxoide tetánico); a los que se les administró inmunomoduladores en los 30 días previos a la vacunación; con enfermedades crónicas descompensadas; enfermedad aguda que contraindicara la vacunación; VIH positivos con carga viral detectable, enfermedad oportunista o CD4+ menor de 200 copias, según último chequeo de seguimiento del paciente y embarazo y lactancia.

La información generada de la evaluación y seguimiento de cada sujeto se recogió en el registro individual diseñado específicamente para el estudio de intervención. Una vez incluido, se realizó la indicación de la vacunación que fue administrada por una enfermera vacunadora.

Todos los participantes recibieron un esquema heterólogo de dos dosis de SOBERANA[®]02 y como tercera dosis, SOBERANA[®]Plus. La administración de cada dosis se realizó con intervalo de cero, 28 y 56 días. Ambas vacunas fueron producidas en el IFV y en el Centro de Inmunología Molecular en La Habana, Cuba, acorde a las Buenas Prácticas de Fabricación.

Se administró 0,5 mL de cada vacuna en el tercio superior del brazo no dominante, 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 1,0 mL y agujas 23 G x 1.

Los sujetos fueron considerados completamente vacunados si habían recibido el esquema completo de vacunación.

Consideraciones éticas

El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos, autoridad reguladora de Cuba, aprobó el estudio y fue registrado con el Código de Registro Público RPCEC00000360.

El estudio se realizó siguiendo las guías de las Buenas prácticas clínicas emitidas por el Minsap en la Resolución Ministerial No 165 del año 2000.⁽⁹⁾

Seguridad

El personal médico responsable realizó la vigilancia activa de los eventos adversos (EA) durante la primera hora posterior a cada dosis administrada a los sujetos. Se continuó la vigilancia pasiva de los EA desde el día cero hasta 28 días después de cada dosis. Se le indicó al sujeto que, ante la aparición de algún EA, acudiera al consultorio del médico de familia o cuerpo de guardia de su área de salud, presentando la constancia de vacunación.

Los EA referidos por cada sujeto fueron escritos en la sección, diseñada para estos, del modelo de recolección de datos individuales, y se incluyeron posteriormente en la base de datos. Además, se informaron, como parte del proceso, en el formato 84-30-2 del Minsap,⁽¹⁰⁾ por un miembro designado en el equipo de trabajo. Cada evento adverso fue presentado según la definición de casos de la *Brighton Collaboration*⁽¹¹⁾ y los Criterios Comunes de Toxicidad de EA versión 5.0 (*CTCAE*, Common Terminology Criteria for Adverse Events, por sus siglas en inglés).⁽¹²⁾

Los EA solicitados de tipo locales fueron: dolor en el sitio de inyección, calor, enrojecimiento, aumento de volumen e induración en el sitio de la inyección; y los sistémicos: fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) y malestar general durante los 7 días, todos posteriores a cada dosis. Otros EA fueron evaluados hasta 28 días posteriores a la última inmunización.

La intensidad de los EA fue clasificada como leve o ligera, moderada y severa. Todos los EA reportados fueron evaluados por una comisión de expertos clínicos

y se asignó una relación de causalidad a cada uno según la clasificación de la OMS: A1-A2: “evento relacionado con la calidad de la vacuna”; A3: “evento relacionado con error en la inmunización (error programático)”; A4: “evento relacionado con la ansiedad por la vacunación”; B1: “la asociación temporal es consistente, pero no hay evidencias suficientes que permitan establecer una relación causal entre el evento y la inmunización”; B2: “los factores de revisión dan como resultado tendencias contradictorias de coherencia e inconsistencia con asociación causal a la inmunización”; C: “asociación causal inconsistente con la vacunación (coincidental)”.⁽¹³⁾

Evaluación de la incidencia de COVID-19

La aparición de casos de COVID-19 entre los participantes se evaluó a partir de los 14 días después de la última dosis recibida o en aquellos que estaban completamente vacunados.

Los participantes fueron instruidos para informar o contactar, a través de un teléfono móvil, con el investigador principal o el coordinador del estudio ante la aparición de un síntoma o signos de sospecha de enfermedad COVID-19. A cada participante sospechoso se le indicó una muestra de exudado nasofaríngeo tan pronto fuera posible.

Las muestras fueron procesadas mediante RT-PCR, según las recomendaciones de la OMS⁽¹⁴⁾ en los laboratorios de Microbiología del Centro Provincial de Higiene y Epidemiología de La Habana.

Aquellos participantes contactos cercanos de un caso positivo a SARS-CoV-2 (laboral, familiar u otro tipo) se notificarían al coordinador por vía telefónica.

El seguimiento se realizó diariamente a los participantes enfermos de COVID-19 que estaban en la modalidad de ingreso en el hogar, en centros de aislamientos o en hospitales. Ante un fallecido asociado con COVID-19, se informaría por un familiar directamente al coordinador del estudio.

Todos los datos informados por cada participante del estudio (síntomas, resultados de laboratorio o esquema de vacunación) se verificaron y consultaron rápidamente con las bases de datos del Minsap; la habilitada para la gestión de la epidemia fue la

plataforma en línea HIGIA ANDARIEGO (GEOCUBA, Cuba, <http://higia.andariego.cu>). Esta plataforma se creó para la geo-localización de los sujetos con RT-PCR positivo a SARS-CoV-2 a nivel nacional.

La definición de caso de COVID-19 se realizó según el Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 del Minsap⁽¹⁵⁾ y la muerte por causa directamente atribuible a COVID-19 por los criterios de la OMS.⁽¹⁶⁾

Toda la información generada durante este tiempo fue recogida en un registro y en modelos diseñados para el estudio. Los modelos estaban en formato impreso y electrónico. La introducción de los datos de cada sujeto fue completada en un sistema electrónico para la gestión de datos, confeccionado para este fin por el IFV.

Análisis

Los valores de las características demográficas y los EA se presentan en números y frecuencias en tablas y figuras.

Cada EA se evaluó acorde al protocolo del estudio respecto a duración y momento de aparición posterior a la administración de cada dosis, intensidad, resultado y asociación de causalidad.

Resultados y Discusión

Los dos vacunatorios habilitados y certificados fueron considerados unidad experimental del estudio. La Figura 1 muestra el diagrama del estudio. Fueron evaluados 1.776 trabajadores posibles a vacunar. La cobertura vacunal de la primera y segunda dosis con SOBERANA[®]02 fue 96,79% (1.719 vacunados) y 95,58% (1.675 vacunados), respectivamente y 97,87% (1.653 vacunados) con tercera dosis de SOBERANA[®]Plus. El tiempo operacionalmente necesario para lograr una cobertura de vacunación $\geq 90\%$ del universo fue estimado entre 3 a 8 meses. Entre el 22 de marzo al 11 de junio se ejecutó el estudio de intervención, tiempo razonable de aproximadamente 4 meses.

En la Tabla 1 se presentan las características demográficas, edad y sexo de los sujetos que se incluyeron en el estudio.

La muestra poblacional perteneciente a BioCubaFarma y otros centros laborales fue diversa y heterogénea. Cada centro realizaba distintas funciones, desde el tipo administrativo o en la fabricación de medicamentos y/o vacunas. Las principales causas por las cuales los sujetos no completaron el estudio fueron similares, entre ellas: abandono voluntario, traslado de la zona del estudio por viaje al exterior o a provincia, embarazo o inicio de un criterio de exclusión.

Dentro de los criterios de exclusión reportados estuvieron antecedentes documentados de infección por COVID-19 y embarazo.

Seguridad

De manera global, se registraron 175 individuos con EA: 74 con la primera dosis, 40 con la segunda y 79 con la tercera. El mayor número de EA se observó una hora posterior a la administración de cada dosis de vacuna, constatada durante la vigilancia activa estricta en ambos vacunatorios (Tabla 2).

La mayoría de los EA ocurridos en las primeras 12 a 24 horas fueron locales y de ligera intensidad. La mayor proporción (44,29%) se observó en sujetos que recibieron la tercera dosis, con remisión de los síntomas y signos antes de los 7 días de aparición.

Los EA que empezaron durante los 7 días posteriores a cada dosis fueron clasificados como eventos del tipo no solicitado. En la Tabla 3 se muestra la frecuencia de EA locales y generales.

De los EA locales, el dolor en el sitio de inyección fue el más reportado (59,28%), Figura 2A. Otros eventos locales fueron, enrojecimiento, inflamación y calor local. La frecuencia fue similar comenzando en las primeras 12 horas posterior a la administración de cada dosis. La resolución ocurrió a los 4 a 5 días posteriores a la vacunación. De manera general, los eventos locales fueron de intensidad moderada y, principalmente, siguiendo la primera y segunda dosis. Otros eventos de tipos locales y no solicitados ocurrieron menos comúnmente como prurito, calambres y sensibilidad en el sitio de la inyección.

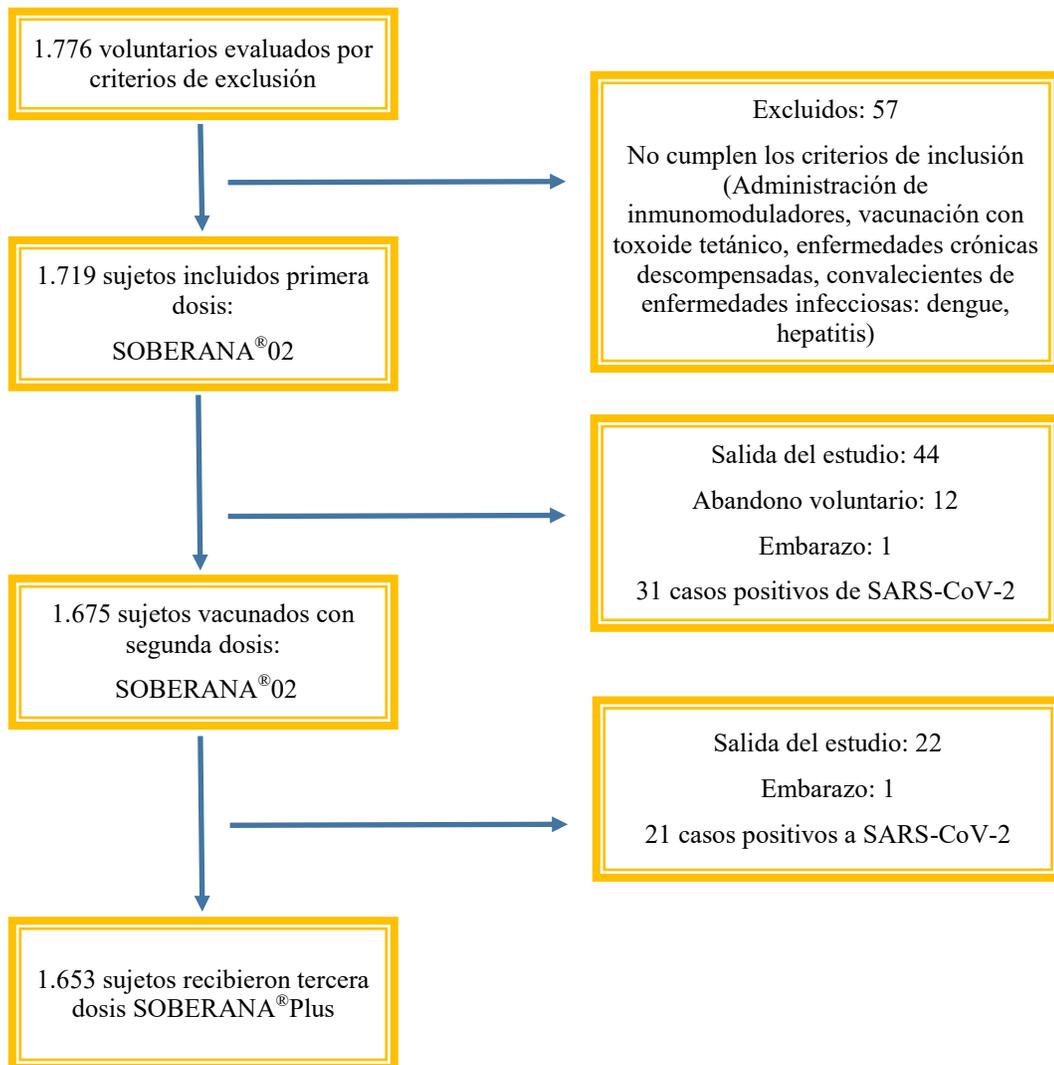


Fig. 1. Diagrama del estudio.

Tabla 1. Características demográficas de la población vacunada con esquema heterólogo de tres dosis de SOBERANA® en el sitio clínico IFV.

Variables	Categoría	Frecuencia (%)
Edad (años)	19	18 (1,05)
	20-29	389 (22,63)
	30-39	273 (15,88)
	40-49	350 (20,36)
	50-59	427 (24,84)
	≥ 60	262 (15,24)
Sexo	F	934 (54,33)
	M	785 (45,67)
Total		1.719 (100)

Fuente: registro individual del sujeto en intervención.

Tabla 2. Características de los eventos adversos siguiendo a la vacunación del esquema heterólogo de SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]Plus.

Eventos adversos		Número (%)
Gravedad	No-grave	183 (98,91)
	Grave	2 (1,08)
Tipo	Local	140 (75,68)
	Sistémico	45 (24,32)
	Leve	103 (55,68)
Intensidad	Moderada	43 (23,24)
	Severa	39 (21,08)
Resolución	Recuperado	184 (99,45)
	Recuperado con secuelas	1 (0,54)
	Persiste	0
	Muerte	0
Solicitado	Solicitado	127 (68,65)
	No solicitado	58 (31,35)
Tiempo de aparición	≤ 60 min	108 (58,37)
	24-72 horas	70 (37,83)
	>7 días	1 (0,54)
	≤7 días	6 (3,24)

Eventos adversos		Número (%)
Gravedad	No-grave	183 (98,91)
	Grave	2 (1,08)
Tipo	Local	140 (75,68)
	Sistémico	45 (24,32)
	Leve	103 (55,68)
Intensidad	Moderada	43 (23,24)
	Severa	39 (21,08)
Resolución	Recuperado	184 (99,45)
	Recuperado con secuelas	1 (0,54)
	Persiste	0
	Muerte	0
Solicitado	Solicitado	127 (68,65)
	No solicitado	58 (31,35)
Tiempo de aparición	≤ 60 min	108 (58,37)
	24-72 horas	70 (37,83)
	>7 días	1 (0,54)
	≤7 días	6 (3,24)

Tabla 3. Número y por ciento de voluntarios con eventos adversos locales y sistémicos posteriores a la administración de cada dosis (SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]Plus).

	Número (%)			
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Total
Individuos con EA sistémicos	22 (48,89)	15 (33,33)	8 (17,78)	45(24,32)
Individuos con EA locales	53 (37,86)	25(17,86)	62 (44,29)	140 (75,68)

Fuente: modelos de recolección de datos. EA: eventos adversos.

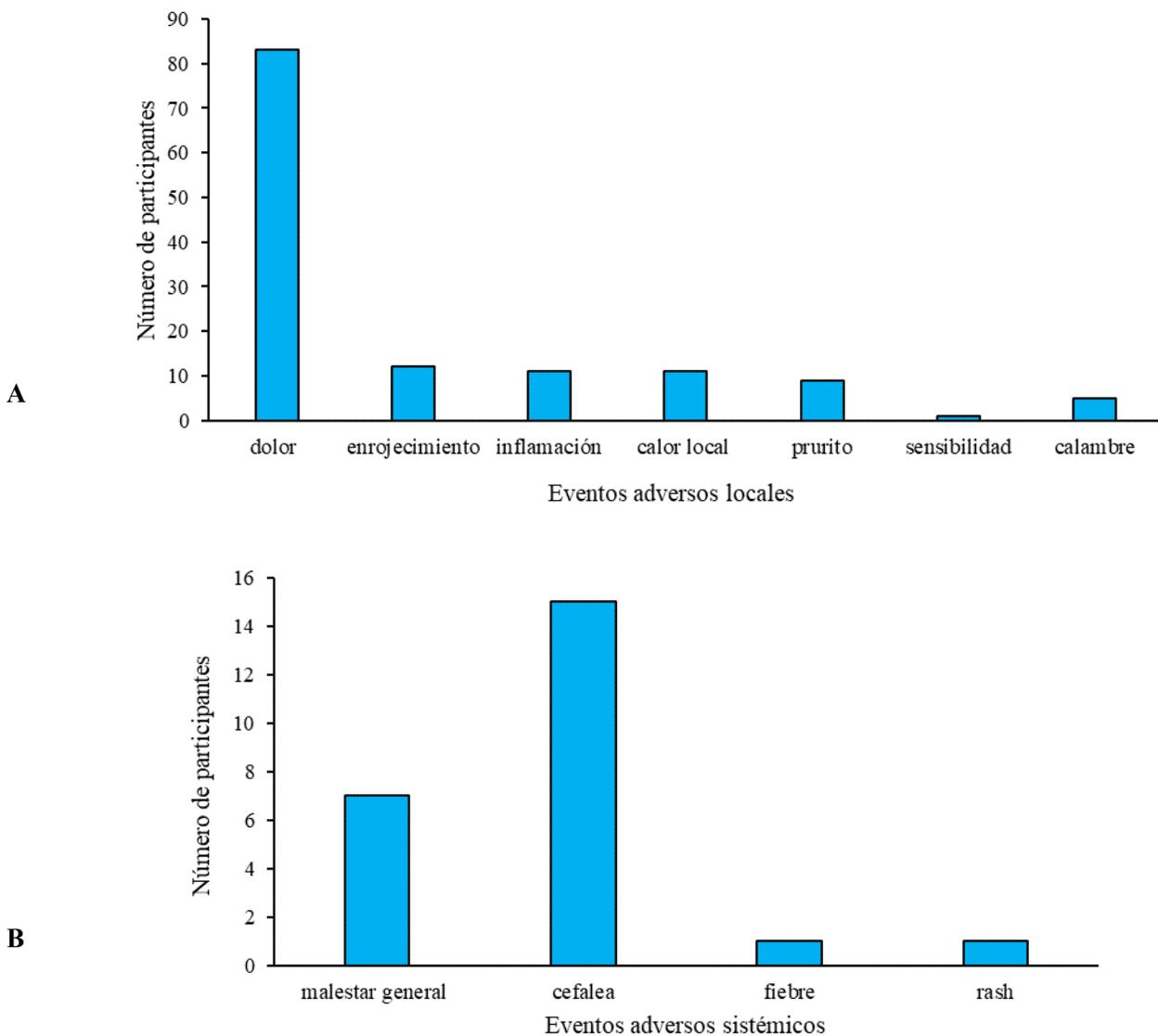


Fig. 2. Número de participantes con eventos adversos posteriores a la administración del esquema completo. A. Frecuencia de eventos adversos locales. B. Frecuencia de eventos adversos sistémicos.

La cefalea, aunque no es un EA solicitado, se consideró el más notificado de los EA generales, comenzando dentro de los primeros 60 minutos para ambos productos vacunales (Fig. 2 B). La fiebre, a pesar de ser uno de los eventos solicitados por protocolo como EA sistémico, presentó baja frecuencia de reporte. En los individuos que refirieron la fiebre como evento, esta estuvo relacionada con la aparición de casos de COVID-19 virológicamente confirmados.

La mayoría de los EA de intensidad severa ocurrieron principalmente después de la dosis de SOBERANA®Plus (tercera dosis). Los sujetos declararon en mayor proporción el dolor espontáneo, que impedía la realización de las actividades cotidianas, seguidos por el eritema y un incremento del volumen (inflamación) abarcando un área de ≥ 5 cm que circundaba la zona de la vacunación, típico de una respuesta severa. Aunque ambos eventos (eritema e inflamación) representaron el 34%, todos fueron transitorios y desaparecieron a los 3 días sin secuelas. El prurito y el calor local se clasificaron como leves o moderados, aparecieron acompañando a los antes descritos y resolvieron durante el periodo de seguimiento.

Trece sujetos presentaron dos o más signos y síntomas en el sitio de inyección posterior a la dosis con SOBERANA®Plus; como consenso de los investigadores clínicos se decidió reportar los eventos por separado en cada vacunado y no como un diagnóstico único.

En la Tabla 4 se resume el análisis de la causalidad de los EA, el 91,2% de los EA solicitados fueron A1, con consistente asociación de causalidad con la vacunación (86,8% y 82,5% después de la primera y segunda dosis de SOBERANA®02, respectivamente y 100% después

de SOBERANA®Plus). Los EA locales, en su totalidad, se relacionaron con la administración del producto vacunal, clasificándose como A1. El dolor local fue el más frecuente y se clasificó como relacionado con ambos productos SOBERANA®02 y con SOBERANA®Plus.

Individuos con enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial (HTA) fueron incluidos en el estudio siempre que se constatará, durante el proceso de reclutamiento, que ambas enfermedades estaban controladas. En dos sujetos se describió HTA después de la segunda dosis, clasificado como categoría A4, relacionado (en ambos) con las condiciones inherentes al vacunado.

Otros dos eventos registrados se clasificaron como A4, fueron eventos de tipo sistémicos, cosquilleo en la región de la orofaringe y sensación de mareo, ambos ocurrieron en la primera hora y después de la primera dosis del esquema.

Un sujeto presentó dolor en el sitio de vacunación que apareció en las primeras 24 horas con la primera dosis; este EA se clasificó como B1, ya que persistió durante los 28 días después de haber sido administrado el producto. El mismo sujeto continuó en el estudio y completó el esquema de vacunación, al no lograr evidencias suficientes para correlacionarlo con el evento de la vacunación.

Se presentaron pocos EA no solicitados. No ocurrieron EA graves relacionados con la vacunación. Entre los eventos co-incidentales se reportó un voluntario que posterior a la primera dosis tuvo un accidente automovilístico que conllevó a ingreso, se clasificó como categoría C no relacionado con el producto

Tabla 4. Clasificación según la asociación de causalidad de los eventos adversos registrados.

Causalidad	Número (%)			
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Total
A1	66 (86,84)	33 (82,5)	79 (100)	178
A4	2 (2,63)	2 (5)	0 (0)	4
B1	1 (1,32)	0 (0)	0 (0)	1
C	7 (9,21)	5 (12,5)	0 (0)	12
Total	76 (100)	40 (100)	79 (100)	195

vacunal. El sujeto evolucionó a mejoría durante el tiempo del estudio.

La reacción de hipersensibilidad ocurrió en un sujeto, consistió en erupción y prurito generalizado y apareció a los 7 días después de la primera dosis. En un principio fue valorado como relacionado, pero al completar el análisis por el equipo de investigadores, el sujeto declaró tener antecedentes de alergia a algunos alimentos, y se calificó como inconsistente. No fue admitido en un hospital, recibió tratamiento con esteroides y causó baja del estudio.

La vigilancia activa y pasiva de todas las personas vacunadas dentro del estudio de intervención permitió computar los EA ocurridos por dosis, clasificarlos por intensidad, analizar las posibles causas que produjeron estos eventos; los resultados coincidieron con lo descrito en términos de seguridad en los ensayos clínicos de ambas vacunas SOBERANAS[®] (17,18)

Evaluación de la enfermedad COVID-19

Los sujetos del estudio de intervención se siguieron por intervalos entre los 14 días posteriores a cada dosis hasta los 28 días de cumplir con el esquema heterólogo de tres dosis. El seguimiento permitió recoger la ocurrencia de la enfermedad COVID-19 en los vacunados (con síntomas y confirmados virológicamente).

El seguimiento fue posible con el sistema implementado para la consulta y reporte de enfermedad por COVID-

19, empleando medios de comunicación telefónica (móvil), a partir de los coordinadores de salud ocupacional de cada institución.

En la Tabla 5 se muestra la ocurrencia de la enfermedad COVID-19 según cada dosis del esquema y la forma de presentación de los casos diagnosticados.

Los adultos mayores de ≥ 60 años de edad tienen una condición médica que los predispone al riesgo de padecer la forma severa de la enfermedad COVID-19. En el estudio, encontramos un número relativamente pequeño de casos con la forma severa en este grupo etario, cuando comparamos con el resto de los grupos (Tabla 5). El mayor porcentaje de individuos que enfermaron de COVID-19 perteneció al grupo etario de 50 a 59 años con un 25%, que representa la fuerza laboral activa dentro de las empresas de BioCubaFarma, en el momento del estudio (Tabla 6).

El grupo de 20-29 años estuvo compuesto principalmente por estudiantes universitarios, que trabajaban en las diferentes áreas de salud de la provincia de La Habana, en el apoyo al control y atención de la pandemia. En ellos, la vacunación fue una medida para protegerlos contra la infección por COVID-19.

Una gran mayoría de los sujetos presentaron la forma leve o asintomática de la enfermedad COVID-19,

Tabla 5. Sujetos con diagnóstico de enfermedad COVID-19 posterior a cada dosis del esquema heterólogo de tres dosis.

Definición de caso de COVID-19, OMS	Primera dosis (N=1.719)	Segunda dosis (N=1.675)	Tercera dosis (N=1.653)	Total
Enfermedad confirmada virológicamente de COVID-19	22	13	6	41
Enfermedad sistémica severa de COVID-19	3	1	0	4
Infección confirmada de SARS-CoV-2 (a partir de la vigilancia de rutina)*	5	2	0	7
Muerte por causa directamente atribuible a una complicación de COVID-19	0	0	0	0
Total	30	16	6	52

*Confirmados virológicamente por RT-PCR o detección de antígeno.

Tabla 6. Rango de edad de los sujetos que tuvieron enfermedad COVID-19.

Grupo de edades	Frecuencia (%)
19	1(1,92)
20-29	10 (19,23)
30-39	10 (19,23)
40-49	8 (15,38)
50-59	13 (25,00)
60 y más	10 (19,23)
TOTAL	52(100)

Fuente: modelos de recolección de datos.

predominando síntomas y signos menores como cefalea, fiebre, dolor de garganta/odinofagia, tos, malestar general, congestión, secreción nasal y alteraciones del gusto y del olfato.

Uno de los participantes requirió ser ingresado en la sala de cuidados del centro donde estaba en aislamiento por sospecha de la enfermedad. El trabajador presentó síntomas digestivos: diarreas y vómitos durante 5 días, necesitando terapia de hidratación parenteral. La aparición de los síntomas ocurrió después de la primera dosis (21 días post vacunación). La evolución clínica fue satisfactoria y el examen de COVID-19 fue positivo.

Las manifestaciones extrapulmonares de COVID-19 han sido descritas desde el comienzo de la pandemia, entre ellas, las del tipo gastrointestinales: diarreas y vómitos.^(19,20) Singh S et al., en 2022, describieron un total de 20 pacientes de COVID-19 (9,9%) que tenían un cuadro a predominio gastrointestinal, sin síntomas respiratorios. Este tipo de paciente no tiene necesidad de ventilación mecánica, con una estadía corta y baja mortalidad, similar a lo descrito en el trabajo. No obstante, resulta fundamental tomar precauciones en términos de transmisión fecal.

Tras la primera dosis del candidato, tres sujetos del estudio cursaron con neumonía caracterizada por síntomas respiratorios típicos y diagnóstico imagenológico (condensación característica confirmatoria). Dos de estos pacientes cursaron con COVID-19 grave con una saturación de oxígeno menor de 90%, requiriendo hospitalización con una estadía de más de 14 días; tenían una edad de 60 años y más y

presentaban antecedentes patológicos personales de HTA y diabetes mellitus tipo 2. Las comorbilidades se han relacionado con mayor riesgo de contraer COVID-19, de tener mala evolución y de mortalidad.^(21,22) A pesar de la notificación de comorbilidades en los pacientes, no se presentó un desenlace fatal con la totalidad de los pacientes recuperados.

Posterior a los 28 días de la aplicación del esquema completo (totalmente vacunados con esquema heterólogo de SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]Plus), solamente seis sujetos fueron confirmados virológicamente de COVID-19. Ninguno presentó o progresó a la forma grave de la enfermedad y evolucionaron rápidamente a la mejoría del cuadro.

Durante el estudio de intervención, no ocurrieron muertes directamente atribuibles a una complicación de COVID-19, a partir de 14 días posteriores a la última dosis del esquema completo o en los intervalos entre los 14 días posteriores a cada dosis del candidato y hasta los 28 días (Tabla 5).

Alcanzar una respuesta inmune que impacte en la desaceleración de la pandemia por COVID-19, podía lograrse mediante la diseminación natural de la infección o la vacunación a gran escala. Se estima que el número mínimo de personas que deben estar totalmente vacunadas para lograr esta inmunidad corresponde entre el 70% y el 85% de la población.⁽²⁾ Con intervenciones de tipo comunitarias se persigue como objetivo principal lograr estas coberturas de vacunación altas ($\geq 90\%$ del universo) en un período corto entre 3 a 8 meses.

La intervención de salud con las vacunas SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]Plus es un estudio que se propuso vacunar cohortes poblacionales con elevado riesgo de infección, enfermedad y dispersión de la epidemia de COVID-19.⁽¹⁴⁾ Se diseñó como un estudio multicéntrico,^(23,24) al cual pertenecen los resultados expuestos en el manuscrito. El esquema de tres dosis permitió la reducción de la gravedad y el número de enfermos entre los vacunados después de administrada la segunda dosis, o al concluir el esquema, como se observa en la Tabla 5.

La pandemia de COVID-19 afecta a toda la sociedad, y de manera especial, a los trabajadores sanitarios que han estado atendiendo a las personas enfermas, dando frente

al sufrimiento y a la muerte. El sector empresarial productivo, y dentro de este sector, las fábricas de producción de medicamentos o vacunas de la industria farmacéutica, es igualmente reconocido por su riesgo laboral.^(5,6,7) A nivel mundial, la industria farmacéutica continuó investigando y fabricando para el bienestar de la humanidad. Con este objetivo se impulsó esta intervención comunitaria para tomar todas las precauciones necesarias para cuidar de sí mismos y de los demás.

BioCubaFarma agrupa un grupo importante de empresas biofarmacéuticas que permitieron, durante la pandemia, obtener el 85% de los productos empleados en el protocolo de tratamiento de la COVID-19, los que, casi en su totalidad, fueron de factura nacional, incluidas las vacunas: SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]Plus. Ambas vacunas demostraron ser seguras y eficaces en la reducción de la enfermedad durante su desarrollo clínico.⁽¹⁸⁾ Una de las mejores formas de prevención de las enfermedades transmisibles es la vacunación y esta ha sido una de las políticas de salud del gobierno cubano para alcanzar el control de esta enfermedad. El estudio de intervención en estos trabajadores vacunados con el esquema heterólogo de SOBERANA[®] mostró elevado perfil de seguridad, reducción de la enfermedad sintomática, la gravedad y la muerte por COVID-19.

Conflicto de intereses

El Instituto Finlay de Vacunas es titular del Registro Médico Sanitario de las vacunas SOBERANA[®]02 y SOBERANA[®]Plus. Nevis Amin-Blanco, Meiby de la Caridad Rodríguez- González, Alina Alvarez-León, Isis de los Ángeles Quiala-Granado, Greissi Justiniani-González, Raquel Dupeyrón-Veloz, Alicia Margarita Perojo-Bellido de Luna, Alberto Fidel Rivero-Pérez, Yudiel Merladet-Milán, Loreley Zamora-Alonso, Esperanza Caballero-González y Dagmar García-Rivera son investigadores del IFV.

Los otros autores no declaran conflictos de intereses.

Roles de autoría

Nevis Amin-Blanco: reclutamiento, seguimiento de eventos adversos, análisis y discusión de los resultados y escritura del manuscrito.

Meiby de la Caridad Rodríguez-González: diseño, discusión del protocolo, monitoreo del ensayo y análisis de los resultados.

Sonia Pérez Rodríguez: reclutamiento, seguimiento de eventos adversos, análisis y discusión de los resultados.

Junior González-Freyre: reclutamiento, seguimiento de eventos adversos, análisis y discusión de los resultados.

Alina Alvarez-León: reclutamiento, vacunación, seguimiento de eventos adversos.

Isis de los Ángeles Quiala-Granado: llevó a cabo la vacunación, el seguimiento de los sujetos y el manejo del producto en investigación.

Servicio de Ensayo Clínico del Centro Nacional de Toxicología (Yudisleidy Esmoris-Mena, Alina Díaz-Machado, Lilia Beatriz Rosales-Gil, Maura Tamayo-Rodríguez, Marlene David-Baldo, María Isabel Pérez-Reyes, Yainet Agüero-Calderón): reclutamiento, vacunación, seguimiento de eventos adversos, contribuyeron con la recogida de datos.

Greissi Justiniani-González: reclutamiento, vacunación y seguimiento de eventos adversos.

Raquel Dupeyrón-Veloz: reclutamiento, vacunación y seguimiento de eventos adversos.

Alicia Margarita Perojo-Bellido de Luna: organizó la documentación y la recogida de datos.

Alberto Fidel Rivero-Pérez: organizó la documentación y la recogida de datos.

Yudiel Merladet-Milán: manejo del producto en investigación.

Loreley Zamora-Alonso: planificación y logística del ensayo.

Esperanza Caballero-González: monitoreo del ensayo y análisis de los resultados.

Dagmar García-Rivera: diseño y discusión del protocolo y revisión del manuscrito.

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

Referencias

1. World Health Organization (WHO). WHO declares Public Health Emergency on novel coronavirus. Geneva: WHO; 2020. Disponible en: <https://www.paho.org/news/30-1-2020-who-declare>. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
2. Portal-Miranda José A. Intervención sanitaria con candidatos vacunales, como estrategia temporal de enfrentamiento a la COVID-19, Cuba, 2021. *Rev Cubana de Salud Públ.* 2022;48(1):e3513 Disponible en: <https://revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/3513/1765>. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
3. Funk CD, Laferrière C, Ardakani A. A Snapshot of the Global Race for Vaccines Targeting SARS-CoV-2 and the COVID-19 Pandemic. *Front Pharmacol.*2020; 19;11:937. doi: <https://10.3389/fphar.2020.00937>.
4. Gorry C. SOBERANA, Cuba's COVID-19 Vaccine Candidates: Dagmar García-Rivera PhD. *MEDICC Rev.* 2020;22(4):10-5. doi: <https://10.37757/MR2020.V22.N4.11>.
5. Peraza-de-Aparicio C. Salud laboral frente a la pandemia del COVID-19 en Ecuador. *Medisur.* 2020;18(3). Disponible en: <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4713>. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
6. Benavides FG. La salud de los trabajadores y la COVID-19. *Arch Prev Riesgos Labor.* 2020;23(2):154-8. doi: <https://10.12961/apr.2020.23.02.02>.
7. Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, Agha M, Agha R. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020;78:185-93. doi: <https://10.1016/j.ijssu.2020.04.018>.
8. Equipo de Gestión de Incidentes. COVID-19 Reporte del 27 de Marzo de 2021. La Habana: OPS; 2021. Disponible en: <https://covid19cubadata.github.io/#cuba>. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
9. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). Regulation No. 165–2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba (Good Clinical Practices in Cuba). La Habana: CECMED; 2000. Disponible en: https://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_BPC.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D16. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
10. Galindo BM, Galindo MA, Pérez A. Sistema de vigilancia de eventos adversos consecutivos a la vacunación en la República de Cuba. *Rev Cubana Med Trop.* 1999;51(3):194-200. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07601999000300011&nrm=iso. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
11. Brighton Collaboration. Case definitions. Basel: BC; 2021. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/casedefinitions/>. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
12. US Department of Health and Human Services (HHS). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. Washington: HHS; 2017. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
13. World Health Organization (WHO). Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification (second edition). Geneva: WHO; 2018. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516990>. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
14. World Health Organization (WHO). Laboratory Testing Strategy Recommendations for COVID-19: Interim Guidance. Geneva: WHO; 2020. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331509>. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
15. Ministerio de Salud Pública Cuba (MINSAP). Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 (Versión 1.6) 28 marzo 2021. La Habana: MINSAP; 2021. Disponible en: <https://temas.sld.cu/coronavirus/covid-19/minsap-estrategia-e-indicaciones/>. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
16. World Health Organization (WHO). International guidelines for certification and classification (coding) of COVID-19 as cause of death. Based on ICD International Statistical Classification of Diseases. Geneva: WHO; 2020. https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19.pdf. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
17. Chang-Monteagudo A, Ochoa-Azze R, Climent-Ruiz Y, Macías-Abraham C, Rodríguez-Noda L, Valenzuela-Silva C, et al. A single dose of SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with a very good safety profile: An open-label phase 1 clinical trial. *Lancet Reg Health Am.* 2021; 4:100079. doi: <https://10.1016/j.lana.2021.100079>.
18. Toledo-Romaní ME, García-Carmenate M, Valenzuela-Silva C, Baldoquín-Rodríguez W, Martínez-Pérez M, Rodríguez-González M, 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: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 clinical trial. *The Lancet Regional Health – Americas.* 2023; 18:100423. doi: <https://10.1016/j.lana.2022.100423>.

19. Singh S, Samanta J, Suri V, Bhalla A, Puri GD, Sehgal R, Kochhar R. Presence of diarrhea associated with better outcomes in patients with COVID-19 – A prospective evaluation. *Indian J Med Microbiol.* 2022;40: 404-8. doi: <https://10.1016/j.ijmmb.2022.04.002>.
20. Comoglu Ş, Öztürk S, Kant A, Arslan M, Karakoc HN, Yılmaz G. Evaluation of Diarrhea in Patients with COVID-19. *Dig Dis.* 2021;39:622-5. doi: <https://10.1159/000515521>.
21. Pérez-Zepeda MU, Campos-Fajardo S, Cano-Gutierrez C. COVID-19 related mortality in older adults: analysis of the first wave in Colombia and Mexico. *Rev Panam Salud Publica.* 2021;45:e109. doi: <https://10.26633/RPSP.2021.109>.
22. León-Alvarez J, Calderón-Martínez M, Gutiérrez-Rojas A. Análisis de mortalidad y comorbilidad por COVID-19 en Cuba. *Revista Cubana de Medicina.* 2021; 60 (2):e2117. Disponible en: <http://revmedicina.sld.cu/index.php/med/article/view/2117>. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
23. Fundora-Hernández H, Torres-Lahera ML, García-Mirabal M, Rodríguez-Ortega M. Progresión de la COVID-19 en trabajadores de una institución de salud cubana, vacunados con el esquema heterólogo de SOBERANA. *Vaccinmonitor.* 2022; 31(3):135-43. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-028X2022000300135&lng=es. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).
24. Reyes-Zamora MC, Rodríguez-Chávez S, Cruz-Quevedo M, Díaz-Barroso Y, Sánchez-Textidó C, Garcés-Hechavarría A, et al. Estudio de intervención con SOBERANA® en los trabajadores del Centro Nacional de Biopreparados. *Vaccinmonitor.* 2022; 31(2):43-53. Available from: <https://vaccinmonitor.finlay.edu.cu/index.php/vaccinmonitor/article/view/281>. (Consultado en línea: 15 de noviembre de 2023).

Health intervention with SOBERANA®02 and SOBERANA®Plus vaccines in workers: a successful response in confronting the COVID-19 pandemic

Abstract

Vaccination is a way to help protect people by reducing the risk of serious effects from COVID-19 illness. By March of 2021, in record time, Cuba's biotech industry had five vaccine candidates. A sanitary intervention with a heterologous scheme, two doses of SOBERANA®02 and one dose of SOBERANA®Plus, was carried out in workers during the period of March to June 2021 at Finlay Vaccine Institute, in Havana, Cuba. We evaluated the direct and indirect effects of vaccination with SOBERANA®02 and SOBERANA®Plus, in a cohort at risk of infection, disease and spread of the epidemic COVID-19. The cohort was established in March 2021, among workers with high exposure to SARS-CoV-2, at the area of medical consultation at Finlay Vaccine Institute, established as clinical site. Between March 22, 2021 and June 11, 2021, were enrolled a total of 1,776 participants and, of them, 1,719 met the inclusion criteria with a percentage of 96.79% for first dose, of which 1,675 received the second dose and 1,653 received SOBERANA®Plus as third dose for 97.87%. The majority of participants were aged 19-59 years (1,457), being female, the predominant sex. Among the participants, 175 had adverse events, predominantly observed one hour after the administration of each dose. The most common local reaction was injection site pain. Few unsolicited adverse events were recorded. No vaccine-associated severe or serious adverse events were reported. The distribution of COVID-19 case was 30 post first dose, 16 post second dose and 6 post last dose. No deaths associated with COVID-19 were reported. SOBERANA®02 and SOBERANA®Plus vaccines had a good safety profile and were capable of a reduction of severe COVID-19 illness and death helping to reverse the epidemiological situation caused by the SARS-COV-2 in Cuba.

Keywords: COVID-19; vaccines; workers.