



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURI"

CENTRO DE INVESTIGACIONES, DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA

**Respuesta Inmune humoral a las vacunas Soberana y Abdala en
Trabajadores del Centro Internacional de Salud La Pradera, 2021**

Tesis para optar por el Título de Especialista en primer grado de Microbiología
Médica

Autor: Dra. Yulianka Salgado Barahona

La Habana Cuba

2024



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

INSTITUTO DE MEDICINA TROPICAL "PEDRO KOURI"

CENTRO DE INVESTIGACIONES, DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA

**Respuesta Inmune humoral a las vacunas Soberana y Abdala en
Trabajadores del Centro Internacional de Salud La Pradera, 2021**

Tesis para optar por el Título de Especialista en primer grado de Microbiología
Médica

Autora: Dra. Yulianka Salgado Barahona

Tutora: Dra. Licel de los Ángeles Rodríguez Lay, Dr.C

“El esfuerzo y la dedicación son los pilares sobre los cuales se construye el éxito.”

Agradecimientos

Quiero agradecer a todas las personas que han hecho posible la elaboración de esta tesis.

Primeramente, agradecer a mi tutora de tesis Dra. Licel de los Ángeles Rodríguez Lay, por su apoyo durante este proceso. Al Dr. Waldemar Baldoquin y la Dra. Loida Torres, sus conocimientos y consejos han sido fundamentales para este trabajo.

A mis compañeros y amigos por su apoyo incondicional, las horas de estudios y las conversaciones enriquecedoras. Gracias por compartir este viaje académico y por estar siempre ahí para motivarme.

A mi familia por su amor y comprensión. A mis padres Juana y José por inculcarme el esfuerzo y la perseverancia. Gracias por ser mi refugio y mi fuerza en momentos difíciles.

A Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí por brindarme los recursos para desarrollar esta investigación y poder alcanzar mis objetivos.

Finalmente, agradezco a todas las personas que, de alguna manera, contribuyeron a este trabajo.

Dedicatoria

A mi querida hija.

A mis padres.

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar la respuesta inmune de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S en el personal del CIS La Pradera posterior a recibir tres dosis de las vacunas Abdala o Soberana. Se realizó un estudio de corte transversal, se recogieron datos sociodemográficos y clínico-epidemiológicos y se colectaron muestras de suero para medir los niveles de anticuerpos mediante el estuche Elecsys anti-SARS-CoV-2 S. Participaron 82 voluntarios, 44 (53.7%) fueron vacunados con Abdala y 38 (46.3%) con Soberana. Predomino el sexo masculino (59%) y la mediana de la edad fue de 53 años con una mayoría de los menores de 60 años (65%). Predominaron, además, los sobrepesos y obesos (56%) y aquellos sin antecedentes patológicos personales. El 97.5% (80/82) poseían títulos anticuerpos anti-S; predominaron los títulos entre 0.80 y 250 U/mL (45/82, 54.8%), con una mediana de 209 U/mL. El análisis de los modelos de regresión logística univariada y multivariada arrojó resultados significativos en aquellos vacunados con Soberana ($p < 0.05$), tomando como referencia la vacuna Abdala y al antecedente de COVID-19 (después de aplicada la vacuna). Asimismo, los títulos de anticuerpos bajos (<50) y altos (≥ 2500) mostraron resultados significativos entre ambas vacunas, tomando como referencia la vacuna Abdala y en aquellos con antecedentes de haber tenido Covid-19 ($p < 0.05$). No hubo diferencias significativas con el resto de las variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas estudiadas. La mayoría de los trabajadores de la salud vacunados desarrollaron anticuerpos y el antecedente de COVID-19 después de la vacunación podría influir en los títulos más elevados de anticuerpos.

LISTADO DE ABREVIATURAS

IPK: Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí

OMS: Organización mundial de la Salud.

FDA: Agencia de Administración de medicamentos y alimentos.

MINSAP: Ministerio de salud pública.

IFV: Instituto Finlay de Vacunas

CECMED: Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos

LNRVR-Laboratorio nacional de virus respiratorios

SARS- COV- 2: Coronavirus del tipo 2 causante del síndrome respiratorio severo.

COVID - 19: Enfermedad causada por coronavirus de 2019.

SARS: Síndrome respiratorio severo.

MERS-COV: Coronavirus del síndrome de Oriente Medio.

ARN: Ácido ribonucleico. A

DN: Ácido desoxirribonucleico

ACE 2: Enzima convertidora de angiotensina 2.

ME: microscopio electrónico

RBD: Dominio de unión al receptor ORF:

Marco abierto de lectura ACE2:

Enzima convertidora de angiotensina

TMPRSS2: Proteasa transmembrana serina 2

IgM: Inmunoglobulina M.

IgG: Inmunoglobulina G.

IL: Interleuquina. T

NF: factor de necrosis tumoral.

(NFkB): factor nuclear kappa B

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	2
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	8
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
.....	30
VI. RESULTADOS	33
VII. DISCUSIÓN	43
VIII. CONSIDERACIONES GENERALES	49
IX. CONCLUSIONES.....	51
X. RECOMENDACIONES	52

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La emergencia y reemergencia de patógenos constituyen una amenaza constante para la seguridad de la humanidad y las consecuencias sanitarias, sociales y económicas asociadas son impredecibles. En las últimas dos décadas hemos sido testigos del impacto provocado por la emergencia de dos coronavirus, *SARS-CoV* en 2002 y *MERS-CoV* en 2012 causando brotes de neumonías graves en humanos y mostrando un claro potencial pandémico. Finalizando el 2019 nos sorprende la emergencia de un tercer nuevo coronavirus inicialmente nominado *2019-nCoV*¹.

Los primeros casos se presentaron a principios del mes de diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan provincia de Hubei en China, el cual provocó un brote de neumonía viral inusual, altamente transmisible que condujo a una emergencia sanitaria mundial sin precedente². Para el 9 de enero de 2020, los investigadores del Centro de Control de Enfermedades (CDC) de China reportaban un nuevo coronavirus como agente responsable del brote de neumonías¹.

Debido a la rápida expansión geográfica y el alarmante incremento en el número de casos, el 30 de enero de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS), de acuerdo con el Reglamento Sanitario Internacional (RSI), declaró a este brote como un evento con características de emergencia de salud pública internacional (ESPII)³. El 11 febrero de 2020 la nombró la enfermedad COVID-19⁴ y el mismo día el virus fue nombrado SARS-COV-2 por el Comité Internacional en la Taxonomía de Virus⁵. El 11 de marzo de 2020, la OMS caracterizó a la COVID-19 como una pandemia⁶. Para esa fecha el total de casos confirmados en el mundo se elevaba a 118.000 con 4.291 fallecidos⁷.

En Cuba, coincidiendo con esta fecha se reportaron los primeros casos confirmados de COVID-19, informado por el Laboratorio Nacional de Referencia de Virus Respiratorios (LNRVR) del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK), correspondiente a tres turistas italianos (Lombardía) que presentaban sintomatología respiratoria⁸. Fue declarada por autoridades del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) del país el comienzo de la fase de transmisión autóctona limitada el 7 de abril de 2020⁹.

La elevada tasa de morbilidad y mortalidad proporcionó la investigación acelerada del SARS-CoV-2 globalmente, lo que permitió la producción de vacunas acortando los procesos de producción no experimentados en el pasado, y el desarrollo de ensayos clínicos a nivel mundial que permitieran conocer la respuesta de anticuerpos protectores frente a las vacunas desarrolladas. En julio de 2021 eran ya cuatro las vacunas aprobadas para su uso por parte de la OMS; la Agencia Europea de Medicamentos y la Agencia Federal de Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, del inglés, Food and Drug Administration): Comirnaty® de Pfizer BioNTech, Spikevax® de Moderna, Vaxzevria® de AstraZeneca y COVID-19 Vaccine® de Janssen¹⁰.

La vacunación es el método más eficaz para una estrategia a largo plazo para la prevención y el control de la COVID-19 en el futuro. Se desarrollaron muchas plataformas de vacunas diferentes contra el SARS-CoV-2, cuyas estrategias incluyeron vectores recombinantes, ADN, ARNm en nanopartículas lipídicas, virus inactivados, virus vivos atenuados y subunidades de proteínas¹¹.

Al llegar el COVID-19 a Cuba, el Gobierno movilizó de inmediato a su extenso sistema de salud pública y a su industria de biotecnología líder a nivel mundial. Cuba desarrollo 5 candidatos vacunales, entre ellos, el instituto Finlay de vacunas (IFV) como titular de las vacunas SOBERANAS, y el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología como titular de la vacuna Abdala (CIGB). El 26 de marzo de 2021 ya se estaban realizando ensayos de fase 3 con SOBERANA 02 y Abdala. El Centro de control estatal de medicamentos y dispositivos médicos (CECMED) debido la alta tasa de incidencia de casos, autorizó el uso de emergencia de los candidatos vacunales SOBERANA 02 y ABDALA que empezó con los trabajadores de la Salud que estaban en la primera línea de atención al paciente¹².

El Instituto Finlay de vacunas (IFV), desarrolló de manera acelerada los candidatos vacunales cubanos Soberanas (Soberana 01, 02 y Plus). Las vacunas Soberana Plus y 01 han sido concebidas como vacuna de refuerzo con capacidad de reactivar la respuesta inmune preexistente y con potencial protección a la reinfección a nuevas cepas, tanto en convalecientes y personas inmunizadas con otras vacunas. En la

evaluación los resultados de la reactogenicidad y la inmunogenicidad de cada vacuna fueron satisfactorios. El 20 de agosto 2021 el Centro Estatal de control de Medicamentos (CECMED), autorizo los ensayos clínicos de emergencia a las vacunas Soberanas¹³. El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) es la entidad titular de la vacuna Abdala. El candidato vacunal tiene como principio activo la proteína recombinante, molécula que ha sido expresada en la levadura *Pichia pastoris* y adyuvada en hidróxido de aluminio. Abdala demostró una eficacia de 92.28% en la reducción del riesgo de padecer enfermedad sintomática por COVID-19, en comparación con el grupo placebo, esta vacuna es eficaz y cumple con los requisitos exigidos por la OMS. Todas son de proteínas, esto significa que contienen una parte de la proteína S utilizada por el virus para unirse a las células humanas, lo que genera anticuerpos neutralizantes que bloquean este proceso de unión¹⁴.

El CECMED el 9 de julio de 2021 decidió otorgar el Autorizo de Uso de Emergencia (AUE) a la vacuna cubana **Abdala 50 µg**, cuyo titular es el CIGB, y el 20 de agosto del 2021 a las vacunas **Soberana 02 y Soberana plus**, cuyo titular es el IFV, de conformidad y en observancia a lo dispuesto en las regulaciones y disposiciones vigentes, una vez confirmado que se cumplía con los requisitos y parámetros exigidos en cuanto a calidad, seguridad y eficacia para este tipo de trámite¹⁵.

Los niveles o títulos de anticuerpos se utilizan como biomarcadores sustitutos de la eficacia de la vacuna. Se espera una caída en los niveles de anticuerpos lentamente con el tiempo después de la vacunación. Se han observado hallazgos similares después de la administración de vacunas contra el COVID-19 (14). Sin embargo, no hay datos suficientes para sugerir que esta caída se correlaciona con una disminución en la protección contra el virus SARS-CoV-2 (correlatos de protección)¹².

La vacunación para la COVID-19 en los trabajadores de la salud es fundamental para proteger a una de las poblaciones más expuestas a esta enfermedad. Sin embargo, los datos de la tasa de respuesta humoral a la vacuna y los factores asociados a la misma en esta población son limitados.

El propósito de esta investigación fue evaluar la respuesta inmune humoral en un grupo de trabajadores del Centro Internacional de Salud La Pradera (CIS) con esquema completo de Soberana y Abdala.

I.2. OBJETIVOS

I.2.1 GENERAL:

1. Evaluar la respuesta inmune humoral en un grupo de trabajadores del CIS La Pradera vacunados con Soberana y Abdala, 2021.

I.2.2 ESPECÍFICOS:

1. Determinar niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S en individuos vacunados con Soberana y Abdala.
2. Relacionar los niveles de respuesta anti-SARS-CoV-2 S con las variables socio-demográficas y clínico-epidemiológicas de la población a estudiar.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

II.1 Antecedentes y origen del SARS-CoV-2.

Los coronavirus son un grupo muy diverso de virus que pueden causar infecciones respiratorias, entéricas, hepáticas y neurológicas de diversa severidad en una gran variedad de animales^{16,17}. En 1966 se describen los primeros coronavirus en humanos (HCoV), HCoV-E229 y HCoV-OC43 agentes etiológicos frecuentes de infecciones respiratorias agudas estacionales y que también incluyen a HCoV-NL63 y HKU1 descritos el 2005. Estos HCoV son endémicos, con amplia distribución geográfica, de circulación estacional y responsables del 2 al 18% de todas las infecciones respiratorias altas. Producen enfermedad leve como resfrío común en la mayoría de los casos y ocasionalmente cuadros más severos en lactantes, niños pequeños y adultos mayores. Se estima que un 50% de los infectados no presentan síntomas^{16,18}. Estos 4 coronavirus están presentes en las plataformas moleculares múltiples para el diagnóstico de laboratorio de infecciones respiratorias agudas, utilizados frecuentemente en práctica clínica.

En 2002 y 2012 emergen SARS-CoV y MERS-CoV, responsables de síndromes respiratorios agudos severos. SARS-CoV se originó en la provincia de Guangdong, China, provocando un brote de neumonías severas en adultos, inicialmente ligados epidemiológicamente a mercados de animales. El total de casos confirmados alcanzó a 8.098 y 774 fallecidos, con una letalidad de 10%. La severidad y letalidad estuvo fuertemente relacionada con la edad. Este brote, el primero del siglo XXI, encendió las alarmas de los científicos por el potencial pandémico de los Coronavirus, demostrando una rápida diseminación geográfica, afectando a más de una docena de países¹⁷. En 2012 emerge MERS-CoV en la Arabia Saudita, nuevamente asociado a neumonías graves en pacientes adultos, pero con mayor letalidad que su predecesor, siendo de 35 a 45%. Los pacientes que presentaron el mayor riesgo de neumonía grave fueron hombres, presencia de inmunosupresión y comorbilidades asociadas. Hasta noviembre de 2019, se habían notificado a la OMS un total de 2.494 casos y 858 fallecidos. A diferencia de SARS-CoV, MERS-CoV no ha logrado diseminarse efectivamente entre distintas áreas geográficas y solo se reportan casos

esporádicos fuera de la península arábiga. Dada la severidad y el potencial rol pandémico de los coronavirus, la OMS el año 2017 los incorpora a la lista de agentes prioritarios para ser investigados¹⁷.

II.2 SARS-COV-2, agente etiológico de la COVID-19.

II.2.1 Taxonomía

Los coronavirus pertenecen al orden *Nidovirales*, suborden *Cornidovirineae*, miembros de la familia *Coronaviridae* pertenecientes a la subfamilia *Orthocoronavirinae*. Esta subfamilia se divide en 4 géneros: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus*, *Gammacoronavirus* y *Deltacoronavirus*¹⁹. Los Alfacoronavirus y Betacoronavirus infectan a los mamíferos, mientras que, los Gammacoronavirus y Deltacoronavirus tienden a infectar a las aves, aunque, también algunos de ellos pueden transmitirse a los mamíferos²⁰. El SARS-CoV-2 es un virus zoonótico emergente que, basado en las relaciones filogenéticas y estructuras genómicas, pertenece al género *Betacoronavirus* y al subgénero *Sarbecovirus* (beta-coronavirus, beta-2b)²¹.

II.2.2 Estructura genética

El genoma del SARS-CoV-2, al igual que el resto de los coronavirus, lo conforma una sola cadena de ácido ribonucleico (ARN) de polaridad positiva (+ssARN), de 30,000 nucleótidos aproximadamente. Esta cadena de ARN se asemeja, estructuralmente a un ARN mensajero (ARNm) de células eucarióticas, ya que, presenta una capucha metilada (cap) en el extremo 5' y una cola poliadenilada (poli-A) en el extremo 3', lo que le da un gran parecido a los ARNm de la célula hospedera. Sin embargo, a diferencia de los ARNm eucarióticos, este genoma viral contiene al menos seis marcos abiertos de lectura (ORF, siglas del inglés *open reading frames*) que codifican para dos proteínas no estructurales: replicasa y proteasa (ORF1a/ORF1b); cuatro proteínas no estructurales: espícula (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N)²², aunque contiene siete marcos abiertos putativos, que codifican para las proteínas accesorias. La mayoría de estos genes solo presentan una homología del 80% con el SARS-CoV; sin embargo, los genes implicados en la replicación (ORF1ab) presentan una homología del 94% con este virus²³. El gen de la replicasa y proteasa (ORF1ab) cubre dos tercios del extremo 5' del genoma viral, la

cual codifica para una poliproteínas (pp1ab) que es cortada proteolíticamente en 16 proteínas no estructurales, las cuales están involucradas en la replicación y transcripción del virus. La Figura 1 muestra un diagrama esquemático del genoma del SARS-CoV-2 ²⁴.

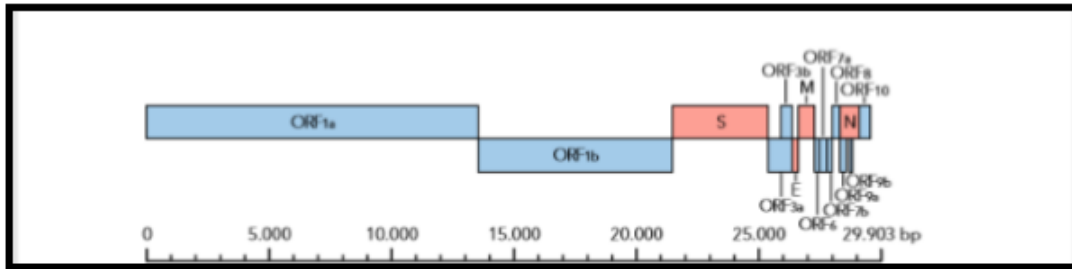


Figura 3. Estructura del genoma del SARS-CoV-2; dos tercios del ARN viral, ubicados en el extremo 5' (ORF1a y ORF 1b), generan dos poliproteínas NS 1a y 1ab. La parte restante del genoma del virus codifica para otras proteínas de función desconocida, y para las cuatro proteínas estructurales: la S (spike), la E (envoltura), la M (membrana) y la N (nucleocápside). (24)

A pesar de ello, la secuenciación completa de los genomas de los coronavirus detectados en pacientes, y especialmente el gen de la RpRd y el gen S, muestran que las cepas humanas constituyen un linaje distinto del SARS-CoV, pero muy cercano al linaje detectado en algunos murciélagos (BatCoV RaTG) ²¹. La proteína S del nuevo coronavirus presenta menos del 75% de semejanza con la de los otros coronavirus conocidos pero una identidad del 93% con la procedente del coronavirus del murciélago. Estas semejanzas genéticas parecen confirmar el origen del SARS-CoV- 2, que sería algún murciélago salvaje de la zona ²⁵. Otros hallazgos en el genoma del SARS-CoV-2 es la inserción de cuatro residuos aminoacídicos (PRRA) en la unión a la subunidad 1 y 2 de la proteína S. Esta inserción genera un sitio de corte polibásico, el cual permite la acción de proteínas como la furina y otras proteasas. Los estudios estructurales de este sitio de corte han demostrado que el mismo reduce la estabilidad de la proteína S del agente viral, además facilita su adaptación conformacional para unirse al receptor de la célula hospedera. Sin

embargo, aún no se ha demostrado que este sitio de corte este asociado a la alta transmisibilidad del SARS-CoV-2 ¹¹.

II.2.3 Filogenia

El análisis filogenético de todo el genoma muestra que el SARS-CoV-2 está agrupado con el SARS-CoV y los coronavirus relacionados con el SARS (SARS-CoV), que se encuentran en los murciélagos, lo que lo coloca en el subgénero Sarbecovirus del género Betacoronavirus (linaje B). Dentro de este clado, el SARS-CoV-2 se agrupa en un linaje distinto junto con cuatro coronavirus aislados de murciélago herradura (RaTG13, RmYN02, ZC45 y ZXC21), así como un nuevo coronavirus identificado recientemente en pangolines, que se agrupan en paralelo al SARS-COV-2²⁶. En figura 2 se puede observar el árbol filogenético de coronavirus.

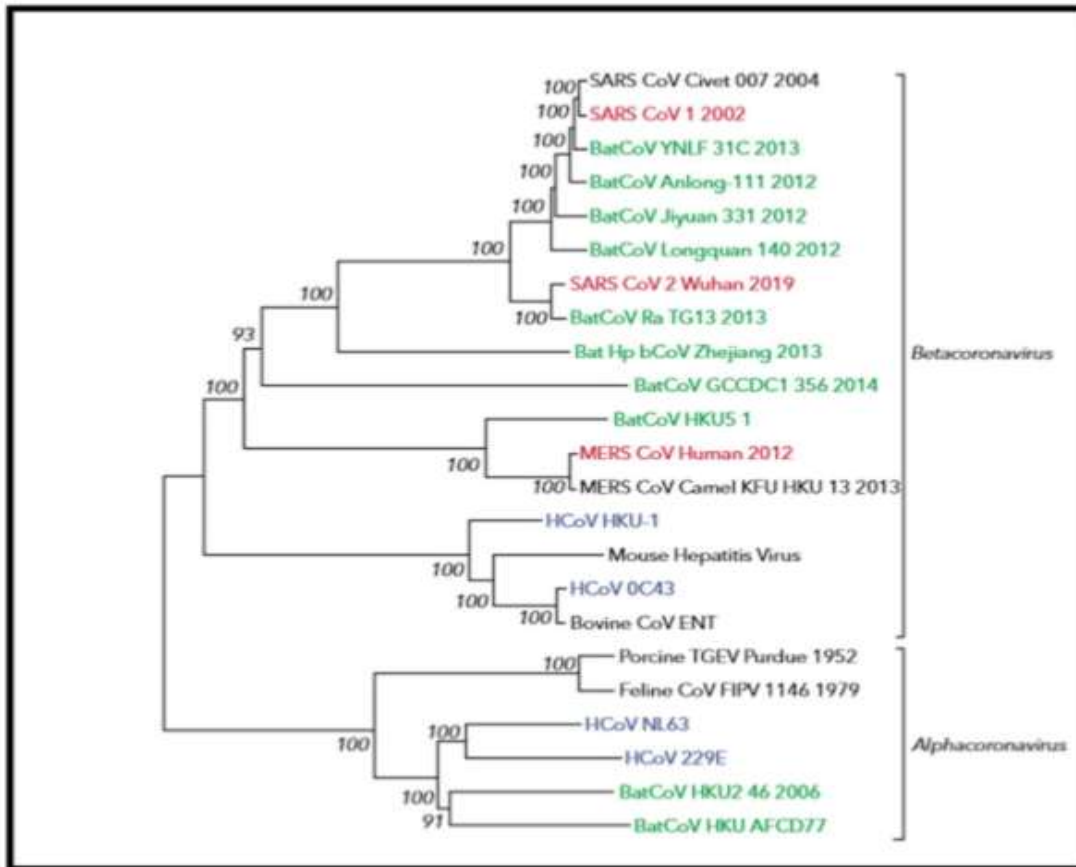


Figura 2. Arbol filogenético de los coronavirus. En azul aparecen los coronavirus que producen resfriados. En rojo, se muestran los coronavirus zoonóticos de importancia médica y en verde los coronavirus de murciélagos. En negro aparecen otros coronavirus en animales. Los números cerca de los nodos del árbol corresponden al soporte estadístico o valor de "bootstrap". (24)

II.2.4 Morfología y estructuras moleculares

Mediante imágenes de microscopía electrónica de transmisión, la apariencia que tiene la partícula vírica o virión del SARS-CoV-2 es la de una corona solar (de allí el nombre de coronavirus). Esta partícula vírica presenta una morfología esférica de un diámetro que está alrededor de los 100 [nm] junto con espigas de 8 a 12 [nm] de longitud aproximadamente, compuesto por un denso viroplasma²⁷. La estructura del virión consiste principalmente en una nucleocápside (que protege al material genético viral) y en una envoltura externa. El genoma del SARS-CoV-2 codifica

cuatro proteínas estructurales: proteínas S, E, N y M además de proteínas accesorias, tales como la proteína hemaglutinina esterasa (HE), proteína 3, proteína 7a, entre otras ²⁸. La Fig. 3 muestra una microfotografía y un esquema del SARS-CoV-2 con los diferentes componentes estructurales del virión ²⁹.

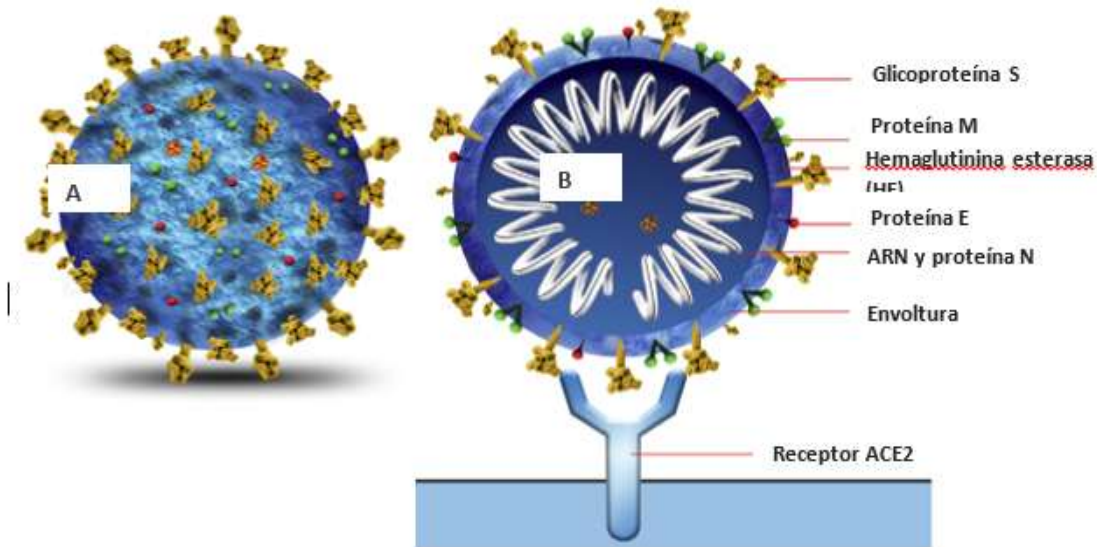


Figura 3. A: Estructura tridimensional (3D) del nuevo coronavirus (SARS-CoV-2). B: Diagrama esquemático de la estructura del SARS-CoV-2 que representa las proteínas estructurales del virus. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en la superficie de las células humanas es el receptor que interactúa con la glicoproteína S del virus ²⁹

La proteína S (150 kDa) es una proteína altamente N-glicosilada y sus trímeros forman la estructura de espícula peculiar en la superficie del virus³⁰. Esta proteína trimérica facilita la unión del virus al receptor celular ACE-2 (siglas del inglés *angiotensin converting enzyme II*) y es la encargada del proceso de fusión con el mismo, determinando con ello el tropismo y la capacidad de transmisión en un nuevo hospedero³¹. Además, es el Ag inmunodominante y el más reconocido por el sistema inmune del hospedero. Para que la proteína S pueda ejercer su función debe ser hidrolizada por las proteasas pulmonares dando lugar al fragmento S1, responsable de la unión al receptor, y al fragmento S2, responsable del proceso de fusión³².

La proteína M (25-30 kDa) se encuentra en abundancia en el virión y tiene tres dominios transmembrana³³. Esta proteína da forma al virión y tiene un ectodominio

N-terminal y un endodominio C-terminal. La proteína M se encuentra en el virión como un dímero y ayuda a mantener la curvatura de la membrana y la unión a la nucleocápside³⁴.

La proteína E, es una proteína transmembrana de 8-12 kDa que se encuentra en el virión y tiene un ectodominio N-terminal y un endodominio C-terminal. La misma tiene dentro de sus funciones el ensamblaje y liberación del virus y la de actuar como una viroporina en la membrana de la célula hospedera como canal iónico, necesario para la patogénesis del SARS-CoV y probablemente del SARS-CoV-2³⁵.

La proteína N a través de sus aproximadamente 140 aminoácidos, tiene un dominio de unión al ARN. Esta proteína juega un rol importante en el empaquetamiento del ARN viral, y en cuanto al SARS-CoV-2 está altamente conservada y tiene un 90% de similitud con el SARS-CoV. La poliproteína replicasa no estructural es una proteína multifactorial que contribuye a la patogénesis del virus, aunque su papel principal es potenciar la replicación y transcripción del ARN viral. El ORF1ab contiene un dominio específico RdRp que actúa como pivote en la transcripción y replicación del SARS-CoV-2³⁶.

II.2.5 Ciclo replicativo

Para iniciar la infección, la proteína S se une al receptor en la célula, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para unirse a las células del hospedero en las células epiteliales. La proteína S es encendida por una serina proteasa celular (TMPRSS2), en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD, del n inglés Receptor Binding Domain), y la subunidad S2 contiene una molécula que determina la fusión a la membrana celular³⁷. Luego de su entrada a la célula, mediante la formación de un endosoma, el virus es desenvuelto y el ARN viral es liberado al citoplasma, para iniciarse en los ribosomas la traducción. De los genes ORF 1a y 1b, codifican proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral (Figura 4)³⁸. Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de ARNms transcritos desde la hebra de polaridad negativa, que se forma durante la replicación del genoma viral. Estas proteínas estructurales son posteriormente ensambladas con el genoma viral, en las membranas celulares

internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Finalmente, las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior de la célula, proceso llamado exocitosis³⁷.

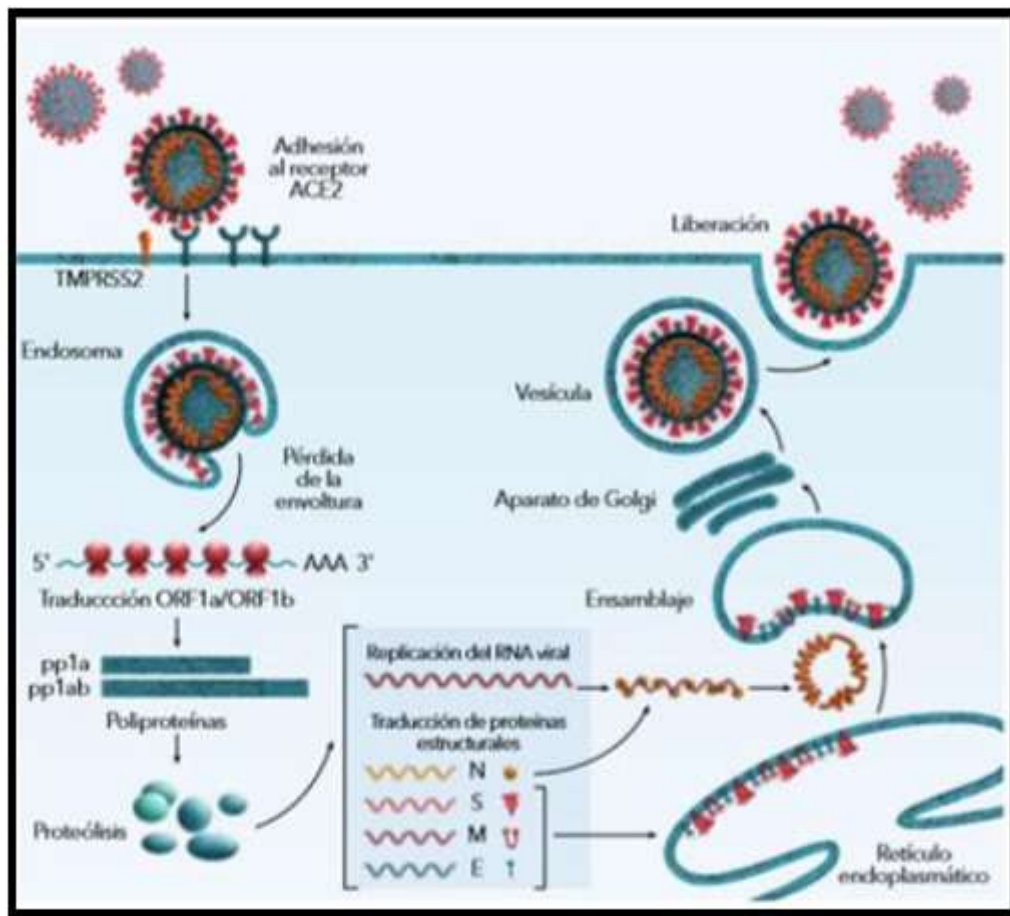


Figura 4. Ciclo replicativo del SARS-CoV-2. (24)

II.2.6 Características, manifestaciones clínicas y epidemiología de la enfermedad.

Mientras que en el SARS-CoV el período de transmisibilidad solo se producía desde el inicio de la aparición de los síntomas característicos de la enfermedad asociada a este coronavirus, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 puede hacerlo desde el período de incubación. Incluso, surge la posibilidad de que existan transmisores asintomáticos con un largo período de excreción³⁹.

El curso de la COVID-19 es variable y se presenta con tres patrones clínicos, más allá de los casos asintomáticos: (a) una infección moderada del tracto respiratorio superior con síntomas leves; (b) una neumonía clínica y radiológicamente evidente; y (c) una neumonía grave asociada a un dolor agudo respiratorio que podría progresar hacia la insuficiencia respiratoria y fallecimiento del paciente. La neumonía grave se presenta preferentemente en varones con edad superior a los 65 años y con comorbilidades como diabetes, patologías pulmonares, cardíacas e hipertensión⁴⁰.

Los síntomas más comunes, fiebre y tos, están presentes en la mayoría de los pacientes, pero no en todos los casos sintomáticos. La fiebre puede ser alta y prolongada, lo que se asocia a un desenlace desfavorable⁴¹. La tos puede ser seca o productiva con igual frecuencia, y a veces se acompaña de hemoptisis. Además, pueden desarrollarse otros síntomas como fatiga, cefalea, disnea, alteraciones de los sentidos del gusto (ageusia) y del olfato (anosmia), dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea. Las manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos, malestar abdominal y diarrea, son síntomas que por lo general se presentan de forma temprana en algunos pacientes⁴². Estos síntomas digestivos se correlacionan con mayor frecuencia de detección y mayor carga viral en materia fecal⁴³.

Entre las complicaciones más comunes de la COVID-19 se menciona la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico. El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas

bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina⁴¹.

Desde el punto de vista epidemiológico, la fuente primaria más probable de la enfermedad producida por el SARS-CoV-2 es de origen animal. En este momento parece claro que el reservorio del virus es el murciélago, mientras que se sigue investigando acerca del animal hospedador intermediario, donde ha surgido controversia entre el pangolín y otros⁴⁴. La vía de transmisión entre humanos se considera similar al descrito para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente por contacto directo con gotas respiratorias de más de 5 micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta 2 metros) y las manos o los fómites contaminados con estas secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos⁴⁵. El SARS-CoV-2 se ha detectado en las heces y la orina, ya que, una de las vías de transmisión es la fecal-oral, sin embargo, no es una vía muy considerada por la baja carga viral que se ha encontrado, comparado con los exudados nasofaríngeos⁴⁶. El período de incubación medio para este coronavirus, es de 5-6 días, con un amplio rango de 0 a 24 días y la transmisión de la infección ocurre fundamentalmente en la primera semana de la presentación de los síntomas, desde 1-2 días antes hasta 5-6 días después. En los casos más graves esta transmisión sería más intensa y más duradera^{11, 41}.

II.2.7 Situación epidemiológica y circulación de variantes del SARS-CoV-2 en Cuba.

El 11 de marzo en Cuba fueron detectados los primeros casos, se trataba de 3 turistas italianos provenientes de la ciudad de Lombardía, Italia. El diagnóstico fue realizado por el Laboratorio Nacional de Referencia de Virus Respiratorios (LNRVR) del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK). El 7 de abril 2020 fue declarada por autoridades del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) del país el comienzo de la fase de transmisión autóctona limitada⁹. Con la llegada de la variante delta, se produjo un aumento sostenido de pacientes infectados con el SARS-CoV-2 y de fallecidos. Cuba presentaba la situación más compleja debido al incumplimiento de las medidas sanitarias, la movilidad de la población y la presencia de la variante delta considerada como la más transmisible. El MINSAP pasó a ejecutar el plan

intersectorial, que había elaborado dos meses antes junto con la Defensa Civil, aprobado por las autoridades centrales del gobierno a finales de enero 2021. En este plan, denominado Plan de Enfrentamiento a la COVID-19, se estableció entre las principales prioridades el fortalecimiento de la vigilancia epidemiológica nacional para una identificación temprana de los casos. Así, se procedió a la investigación y seguimiento de todos los contactos familiares, vecinos con la colaboración de los estudiantes de medicina que hacían la pesquisa casa por casa y participaron también diferentes organizaciones masas, los centros de trabajo seguían el protocolo establecido por el MINSAP. Se incluyó su seguimiento en centros de aislamiento y hospitales previamente identificados en el territorio nacional⁴⁷. También mediante los medios de difusión informando los casos y las medidas a seguir personalmente por el director de epidemiología. A todas las personas que pudieron haber contraído la COVID-19, y a sus contactos, se les realiza la prueba molecular de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR-RT), que identifica la presencia del virus en muestras de secreción orofaríngea⁴⁸.

En Cuba se presentaron tres olas epidémicas, la primera desde el 11 de marzo hasta el 19 de julio del 2020, con un pico de 847 casos activos. La segunda desde principios de septiembre hasta el 19 de noviembre, con un pico de 676 casos activos y la tercera desde esa fecha hasta julio del 2021 que tuvo los peores indicadores. Se incrementaron notablemente las pruebas diagnósticas y las muestras en los laboratorios a nivel mundial, se han identificado cinco variantes de preocupación: alfa, beta, gamma, delta, y Omicrón; adicionalmente, existen actualmente dos variantes de interés (VOI): Lambda y Mu. En febrero de 2020, Cuba estableció la vigilancia de laboratorio para el SARS CoV-2, incluida la vigilancia genómica, la que permitió determinar la presencia de la variante D614G en los primeros casos importados y autóctonos. Esta variante viral siguió circulando en 2020. La distribución de las variantes cambió con el tiempo según el surgimiento y expansión de aquellos con la mayor ventaja evolutiva. A fines de diciembre de 2020, cuatro variantes, D614G, Alfa, Beta y A.2.5, fueron detectados en el país, con predominio de D614G. En enero de 2021, se detectaron seis variantes más incluyendo la cepa original de Wuhan, B.1.575.1, Zeta/P2, así como los patrones mutacionales 1, 2 y 3. La D614G aumentó

siendo del 82,3% en enero. Dos nuevas variantes (patrón 4 y B.1.623) se detectaron en febrero, acompañadas de un aumento en la detección de la variante beta (14,9%). Aunque la variante D614G fue aun circulando ampliamente, su detección disminuyó en ese período^{48,49}.

En marzo, se detectó la variante B.1.1.519 y en este momento, Beta y D614G circularon con similar frecuencia. De abril a mayo se observó un aumento en la circulación de Beta. Además, se detectaron las variantes Gamma/P1, B.1.1.523 y Delta (B.1.617.2) por primera vez en abril. Delta aumentó rápidamente y ya para septiembre, el 100% de las muestras estudiadas se clasificaron como Delta. En paralelo, la variante Beta disminuyó del 60,58% en mayo a 5,93% en agosto^{48,49}.

Se informaron múltiples variantes en la mayoría de las provincias cubanas; sin embargo, Beta, detectada inicialmente en La Habana a finales de diciembre fue progresivamente extendiéndose a otras provincias. Por otro lado, Delta, primero detectado en la provincia de Matanzas, en dos meses se extendió rápidamente al resto de las provincias. La introducción de ambas variantes Beta y Delta en una provincia se llevó a cabo acompañado por un rápido aumento en la incidencia de casos. La variante Alfa fue primero detectada en diciembre, en febrero se detectó nuevamente en La Habana y un mes después en Santiago de Cuba y no es hasta abril que se registran casos con esta variante se reportaron en otras provincias. Sin embargo, esta variante no fue asociada a un brote en ninguna de estas provincias. La variante A.2.5, descrita originalmente en California, EE. UU. fue identificada en Cuba a finales de diciembre de 2020^{48,49}.

El primer caso de COVID-19 atribuido a la variante ómicron fue detectado en Cuba durante la episemana 48 de 2021, solo unos días después que la OMS declaró esta variante como de preocupación. Inicialmente, esta variante fue detectada en viajeros, provenientes principalmente de países africanos o los EE. UU. donde esta variante ya había sido reportada. Todos los aislamientos cubanos fueron clasificados como BA.1. Como en otros países, ómicron surgió en Cuba cuando delta era la variante circulante predominante y lo desplazó rápidamente, debido a su mayor tasa de transmisión, infectividad y evasión de la inmunidad inducida por vacunas. En ese

momento, Cuba estaba en una situación y contexto epidemiológico favorable con bajas cifras de nuevos casos y número extremadamente bajo de muertes principalmente debido a los altos niveles de inmunidad atribuible a la alta cobertura de vacunación y a la inmunidad natural adquirida como consecuencia de una infección previa durante la ola delta. Cuando se detectó ómicron en Cuba el 91,1% de las personas en Cuba habían recibido al menos una dosis de las vacunas cubanas Abdala o SOBERANA y el 83% de ellos habían completado el calendario de vacunación de 3 dosis.

Desde los primeros reportes y alertas de la OMS, Cuba confeccionó e implementó el Plan Nacional de Enfrentamiento a la COVID-19, que ha permitido mantener controlada la situación epidemiológica. Hasta septiembre del 2023 se han reportado en Cuba, 1 millón 113 mil 131 casos confirmados y 8530 fallecidos⁵¹. Analizando el impacto de estas acciones en cifras, se advierte que Cuba ha registrado inferiores cifras de casos diagnosticados por millón de habitantes y de tasas de fallecidos por millón de habitantes en comparación con el mundo, en general, y con América Latina, en particular. Los datos evidencian el impacto positivo de las estrategias y las acciones implementadas en el país en su enfrentamiento a la COVID-19. En este sentido, el desarrollo de varias investigaciones nacionales de las ciencias biomédicas, biotecnológicas, inmunológicas, entre otras ha sido esencial para la confección, implementación y actualización del Plan Nacional de Enfrentamiento a la COVID-19.

II.3 Respuesta Inmune

II.3.1 Respuesta Innata

La primera barrera defensiva frente a una infección viral es la inmunidad innata: los receptores celulares reconocen algunos componentes virales e inducen respuestas de producción de interferón de tipo I (INF1) y de citosinas proinflamatorias. Los interferones son moléculas inespecíficas capaces de detener la replicación viral en células infectadas. En los coronavirus, el propio ARN del genoma viral y los complejos de ARN bicatenario formados con el intermediario de replicación negativo y los +ssARN son reconocidos por receptores intracelulares: TLR3 y TLR7, en el endosoma, y RIG-I/MDA⁵². La respuesta inflamatoria tiene valor defensivo, ya que promueve la salida de leucocitos de los vasos sanguíneos y su acumulación en los

tejidos infectados; pero también conlleva una agresión al propio tejido, consecuencia de la liberación de radicales citotóxicos por las células inflamatorias. Por ello, es crucial la regulación de la respuesta inmune, ya que una inflamación excesiva incrementará la gravedad del proceso; la situación extrema es la inflamación generalizada, que aparece como consecuencia de una liberación masiva de citosinas proinflamatorias (Interleucina 1, factor necrosante de tumores alfa, interleucina 6, interleucina 12, quimiocinas, entre otros), lo que se conoce como “tormenta de citocinas”⁴⁸. Además, las citosinas proinflamatorias, son un quimioatrayente para los macrófagos, las células T y las células *natural killer* que son inducidas mayoritariamente por las infecciones ocasionadas por el SARS-CoV, que por el SARS-CoV-2, de ahí la alta mortalidad de este agente infeccioso⁴⁹.

La activación excesiva del sistema inmune innato que causa tormentas de citocinas ocasionando daño del sistema microvascular y activa el sistema de coagulación e inhibición de la fibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada conduce a trastornos generalizados de la microcirculación que conllevan a un fallo multiorgánico⁵⁰.

II.3.2 Respuesta Adaptativa

Las respuestas de inmunidad específica se producen por los linfocitos B (respuesta de Ac) y T (inmunidad celular). No todos los Ac que se producen protegen frente a la infección; algunos son capaces de neutralizar la infectividad de los viriones y de acelerar su eliminación, pero otros carecen de eficacia e incluso algunos pueden facilitar la entrada del virus en células que carezcan de receptores para él, pero que posean receptores para la parte inespecífica de las inmunoglobulinas, como ocurre con los macrófagos, neutrófilos y algunas poblaciones linfocitarias. Este mecanismo, en el que determinados anticuerpos facilitan la infección de células inmunitarias, se ha descrito en enfermos de COVID-19 y se ha relacionado con la desregulación de las respuestas⁵¹.

Aunque aún es muy limitado el conocimiento sobre la respuesta humoral en SARS-CoV-2, la evidencia muestra que las respuestas específicas de los linfocitos T son importantes para el reconocimiento del virus y a su vez, en la destrucción de las

células infectadas, particularmente, en los pulmones de los individuos infectados⁴⁹. Los resultados de un estudio con 128 casos mostraron que el número y función de los linfocitos T citotóxicos (CD8+) fueron mayores que las respuestas de los linfocitos *T helper* (CD4+) (61). Respecto a los anticuerpos producidos por los linfocitos B, la IgM se produce cuando la infección es más incipiente, mientras que, la IgG se produce en etapas más tardías. Se han reportado limitados detalles serológicos de los Ac frente a la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, en un estudio preliminar, se mostró, que después del inicio de la enfermedad, se obtuvo un pico para IgA después de cinco días de aparecidos los síntomas, IgM al noveno día, mientras que, para IgG se obtuvo esta respuesta en la segunda semana^{52,49}. Además, se ha reportado que el SARS-CoV-2 induce producción de IgG contra la proteína (N), la que puede ser detectada en el suero a los 14 días después del inicio de la enfermedad⁴⁹.

II.4 Vacunas Cubanas

Con la llegada del SARS-CoV-2 que causa la COVID-19, Cuba puso en práctica la producción de sus propias vacunas. Décadas de experiencia e inversión en los sectores biotecnológico y farmacéutico, que en sus primeras etapas contó con el apoyo de la Organización de las Naciones Unidas y otras organizaciones internacionales. Esto permitió a la industria dirigir recursos de forma rápida y eficaz hacia el desarrollo de vacunas de emergencia.

El Instituto Finlay de vacunas (IFV) ante la situación de emergencia global, la experiencia en la investigación de vacunas profilácticas y la revisión de diseños de ensayos clínicos internacionales en vacunas específicas anti-SARS-CoV-2, desarrolló de manera acelerada los candidatos vacúnales cubanos SOBERANAS (SOBERANA 01, 02 y Plus)^{53, 54}. Las vacunas SOBERANA Plus y 01 han sido concebidas como vacuna de refuerzo con capacidad de reactivar la respuesta inmune preexistente y con potencial protección a la reinfección a nuevas cepas, tanto en convalecientes y personas inmunizadas con otras vacunas⁵⁵. En la evaluación los resultados de la reactogenicidad y la inmunogenicidad de cada vacuna fueron satisfactorios. El 20 de agosto 2021 el Centro Estatal de control de Medicamentos

(CECMED), autorizo los ensayos clínicos de emergencia a las vacunas SOBERANAS⁵⁶.

El Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) es la entidad titular de la vacuna Abdala. El candidato vacunal tiene como principio activo la proteína recombinante, molécula que ha sido expresada en la levadura *Pichia pastoris* y adyuvada en hidróxido de aluminio. En estudios clínicos Fase I/II en 792 voluntarios ABDALA, generó un elevado nivel de seroconversión de anticuerpos anti-RBD en más del 90% de los individuos vacunados, con edades entre 19 y 80 años de edad, tan solo 14 días luego de la última inmunización. Además, se ha evidenciado la funcionalidad de los anticuerpos inducidos, existiendo una correlación positiva en ensayos de inhibición de la unión al receptor del virus SARS-CoV-2 y en estudios de neutralización viral. La vacuna Abdala demostró una eficacia de 92.28% en la reducción del riesgo de padecer enfermedad sintomática por COVID-19, en comparación con el grupo placebo, esta vacuna es eficaz y cumple con los requisitos exigidos por la OMS⁵⁷. El candidato vacunal Mambisa es un candidato que se administra de forma intranasal como aerosol, y forma parte de un proyecto de investigación China-Cuba denominado pan-corona, que busca una vacuna recombinante que incluya los antígenos conservados en los CoVs de modo que induzca una respuesta inmune frente a este reto viral⁵⁷.

Un cuadro describiendo las principales vacunas internacionales y cubanas se muestra en anexo 1.

MATERIAL Y MÉTODOS

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. Diseño del estudio: Se realizó un estudio de corte transversal con componente analítico, para evaluar la respuesta inmune humoral (anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S) en trabajadores de salud vacunados con esquema completo de Soberana y Abdala.

III.2 Universo de estudio: Estuvo representado por 105 trabajadores del CIS La Pradera, vacunados con esquema completo de vacunación contra la Covid-19. Se invitó a todos los trabajadores a participar de forma voluntaria, entregando su consentimiento informado.

III.3 Muestras: Teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión se utilizaron 82 muestras de 82 individuos.

1. Criterios de inclusión.

- Todos los trabajadores que dieron su consentimiento informado para la colecta de muestra.
- Los trabajadores con esquema completo de vacunación con Soberana y Abdala.

2. Criterios de exclusión.

- Los trabajadores con enfermedades crónicas no compensadas, o enfermedad aguda en evolución.
- Los trabajadores que a pesar de su consentimiento se negaron a participar en el estudio.
- Los trabajadores que a pesar de dar su consentimiento no cumplieron el esquema completo de vacunación (primovacunación).

III.4 Operacionalización de las variables

Se tomaron las variables identificadas en la base de datos, descritas a continuación:

Tabla 1. Operacionalización de las variables

Variable	Clasificación	Escala	Descripción y definición operacional
----------	---------------	--------	--------------------------------------

Edad	Cuantitativa Continua	- 19 a 30 años - 31 a 40 años - 41 a 50 años - 51 a 60 años - 61 a 70 años - 71 a 80 años	Edad en años Cumplidos
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	- Masculino - Femenino	Sexo biológico
Color de la piel	Cualitativa Nominal Politómica	- Blanco - Negro - Mestizo	Raza
APP*	Cualitativa Nominal Politómica	- HTA *** - DM **** - CI ***** -FUMADOR -ECV -EVP	Según padecimiento
Peso	Cuantitativa Continua	Kg	Unidad de medida
Talla	Cuantitativa Continua	metros	Unidad de medida
IMC**	Cuantitativa Continua en el valor calculado y cualitativa ordinal en categorías.	Kg/m ² Categorías: Bajo peso, normal, sobrepeso, obesidad I, obesidad II y obesidad III.	Índice de masa corporal calculado como peso/talla ² y clasificado en Categorías
Antecedentes de Covid-19	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Sí: (antes o después de vacuna) -No	Referido por la persona.
Tipo de Vacuna	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Soberana -Abdala	Por carnet de vacunación.
Título de Anti Sars-Cv-2 S	Cuantitativa Continua	-No reactivo: COI<8U/mL -Reactivo: COI≥ 0.80 U/mL - ≤ 250 U/mL= con un valor numérico en la media del intervalo.	Según resultados

*APP: Antecedentes Patológicos Personales

**IMC: Índice de masa corporal

*** HTA: hipertensión arterial

****DM. Diabetes mellitus
****CI: cardiopatía isquémica
*****Fumador
*****Enfermedad cerebrovascular
*****Enfermedad venosa periférica.

III. 5 Métodos e instrumentos de recolección de datos

La recolección de la información se realizó a partir de encuestas al personal de salud. Se crearon bases de datos en formato Microsoft Excel 97-2003 con la información de las variables, que se declararon en operacionalización de las variables.

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas se describieron mediante medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Para la relación entre variables se empleó la prueba Chi- cuadrado de Pearson con el nivel de significación ≤ 0.05 . Se utilizaron Modelos de regresión logística univariadas y multivariadas para relacionar los factores sociodemográficos y clínico-epidemiológicos con los títulos de anticuerpos anti SARS-CoV 2 Se utilizó el paquete estadístico R. Versión 3,4 para Windows.

III.6. Consideraciones éticas

Toda la información utilizada en el estudio se conservó bajo los principios de máxima confiabilidad, y en ningún caso se reflejó la identidad de las personas. El uso de la misma fue únicamente con fines científicos. Todos los procedimientos serán realizados según lo aprobado por los Comités Internacionales para ensayos en humanos, como la Declaración de Helsinki y la Asamblea Médica Mundial, 2000⁵⁸, así como a las normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y regulaciones legales vigentes en Cuba.

En individuos que cumplían con el criterio de selección se tomaron 5mL de sangre total para evaluar la persistencia y calidad de los anti-SARS-CoV-2. Se incluyeron personas con plena capacidad mental y apta para firmar su anuencia para ser incluidas en la investigación. Se les explico a los participantes que las muestras solo serían empleadas para los propósitos del proyecto y luego serían destruidas. Los participantes tenían la libertad de retirarse del estudio si así lo decidían.

Para la colecta de las muestras se tomaron todas las medidas de asepsia y antisepsia previstas para la extracción de sangre. Todos los datos generados en el estudio fueron almacenados en bases de datos a los que tendrían acceso los investigadores responsables del proyecto, al aplicar una clave de entrada al fichero creado para el estudio. Los investigadores del laboratorio, así como el personal técnico fueron los responsables de la custodia de las muestras. Los datos fueron protegidos en discos extraíbles a la que solo se tuvo acceso con claves (Dra. Loida Torres Pérez, Dra. Licel A. Rodríguez Lay, y Dra. Yulianka Salgado Barahona), para conservar y garantizar la seguridad de la información.

Los resultados obtenidos fueron informados a los participantes para que conocieran el estatus serológico y el nivel de protección serológica que tienen para la COVID-19. En casos de que requieran interconsultas con alguna especialidad clínica relacionados con los parámetros medidos, esta fue tramitada por los responsables del estudio. Los resultados parciales fueron dados a conocer a través de los chequeos de investigaciones trimestrales que se hacen por laboratorio en el Departamento, informes semestrales del estado de los proyectos, tesis y publicaciones.

El resto de los resultados que se deriven serán informados a los médicos de asistencia y a los responsables de las comisiones científicas relacionadas con la COVID-19 en Cuba.

III.7 Medidas de bioseguridad

Las muestras fueron recolectadas por personal especializado cumpliendo las normas de bioseguridad, el uso de batas sanitarias, gorro, guantes protectores oculares, (gafas) protectores faciales (careta), higiene de las manos con soluciones desinfectantes (hipoclorito y alcohol), etc ⁶⁴. Las muestras fueron transportadas y guardadas en empaques cumpliendo las normas de bioseguridad establecidas⁵⁴, el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), fue realizado por personal calificado, siguiendo las normas de bioseguridad.

III.8 Métodos

III.8.1. Detección de títulos de Ac anti-SARS CoV2 S

Las muestras fueron analizadas en un Analizador COBAS e 411 con reactivos, calibrador y control suministrados por la Compañía ROCHE. Se utilizó el Elecsys® Anti -SARS-CoV-2 S para la detección de los niveles de anticuerpo contra Sars-CoV-2 S.

➤ Principio del ensayo

Principio sándwich de doble antígeno. Duración total del ensayo: 18 minutos.

- ✓ 1.^a incubación: 20 µL de muestra, un antígeno recombinante biotinilado específico del SARS- CoV- 2 S- RBD y un antígeno recombinante específico del SARS- CoV- 2 S- RBD marcado con quelato de rutenioa) reaccionan para formar un complejo sándwich.
- ✓ 2.^a incubación: después de incorporar las micropartículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.
- ✓ La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.
- ✓ Los resultados se determinaron mediante una curva de calibración generada específicamente para el instrumento a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster proporcionada por el código de barras del reactivo o el código de barras electrónico.

➤ Cálculo

El analizador calcula automáticamente la concentración de analito de cada muestra en U/mL.

➤ **Interpretación de los resultados**

Resultado	Interpretación
< 0.80 U/mL	Negativo para anti-SARS-CoV-2-S
≥ 0.80 U/mL	Positivo para anti-SARS-CoV-2-S

Un resultado negativo del ensayo no descarta por completo la posibilidad de una infección por SARS-CoV-2. Las muestras de suero o plasma de una fase muy temprana (previa a la seroconversión) pueden arrojar resultados negativos. Por lo tanto, este ensayo no puede utilizarse para el diagnóstico de la infección aguda. También se ha detectado que algunos pacientes con infección confirmada no desarrollan anticuerpos específicos para el SARS-CoV-2⁶⁵. Por otra parte, se ha identificado una disminución de los títulos de anticuerpos en algunos pacientes al cabo de unos meses de la infección, un hecho detectado también con otros coronavirus^{66,57,68}

➤ **Límites e intervalos**

Intervalo de medición 0.40- 250 U/mL (definido por el Límite de Cuantificación y el máximo de la curva principal).

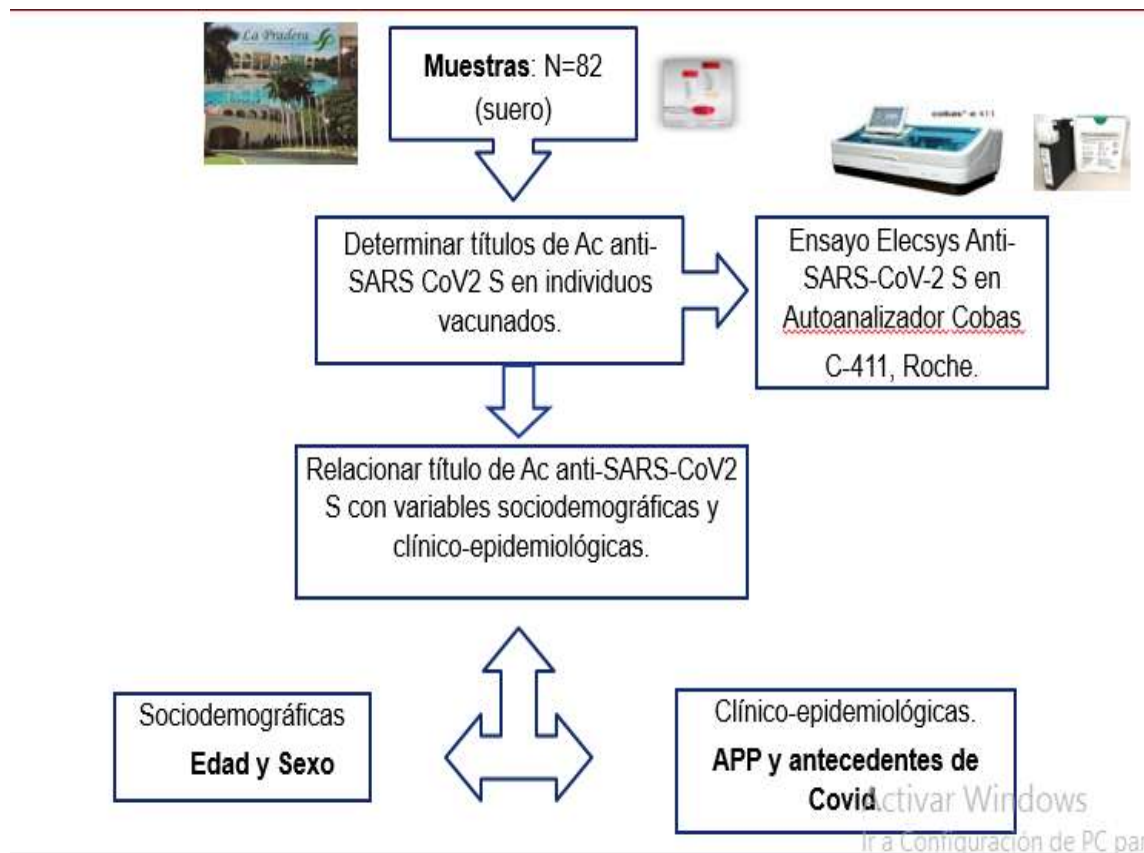
Los valores inferiores al Límite de Cuantificación se indican como < 0.40 U/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 250 U/mL (o hasta 2500 U/mL en muestras diluidas al 1:10).

➤ **Límites inferiores de medición**

- Límite de Blanco,
- Límite de Detección y
- Límite de Cuantificación Límite de Blanco = 0.30 U/mL Límite de Detección = 0.35 U/mL Límite de Cuantificación = 0.40 U/mL.

Para una mejor comprensión de la investigación se muestra un diagrama de flujo que resume la estrategia a seguir.

FLUJOGRAMA



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

VI. RESULTADOS

Los trabajadores de salud pública entraron en la fase III de los ensayos clínicos de las vacunas SOBERANA y ABDALA y fueron los primeros en ser vacunados en la estrategia de intervención por encontrarse en la primera línea de enfrentamiento al virus en la atención al paciente, por tanto, era el grupo de mayor exposición al SARS-CoV-2. La vacunación de los trabajadores del CIS La Pradera se realizó casi en su totalidad con el esquema de tres dosis (0-28-56 días) de los candidatos vacunales SOBERANA 02-SOBERANA plus y ABDALA (0, 14, 28). Esta investigación era una necesidad para los servicios de salud, ya que se necesitaba conocer la inmunogenicidad de las vacunas cubanas y así evitar las complicaciones, entrada a las unidades de terapia intensiva y muerte.

De esta forma se incorporaron al estudio todos los individuos con un esquema completo de vacunación. El estudio estuvo conformado por 82 muestras de suero colectadas tras 3 meses después de haber recibido el esquema completo. En el presente estudio se determinó los niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S y se relacionó la presencia de anticuerpos con variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas.

Descripción de la población de estudio.

➤ Variables sociodemográficas.

En la Tabla 1 se muestran los vacunados por variables sociodemográficas. La población de estudio estuvo integrada por 82 individuos donde 44 (53,5%) fueron vacunados con el esquema de ABDALA y 38 (43,6%) con el esquema de SOBERANA, predominó el sexo masculino, 48 (59%), con una mediana de edad de 53 años, predominando los menores de 60 años de edad, 53 (65%). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de vacunados ($p > 0.05$) lo que nos indica que ambos grupos de vacunados poseen características sociodemográficas similares.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la población de estudio.

Características	Total, N = 82 ¹	Abdala, N = 44 ¹	Soberana, N = 38 ¹	p-value ²
Sexo				>0.9
F	34 (41%)	18 (41%)	16 (42%)	
M	48 (59%)	26 (59%)	22 (58%)	
Edad	53 (38, 65)	56 (40, 66)	50 (37, 62)	0.5
Edad_60 y mas				0.5
<60	53 (65%)	27 (61%)	26 (68%)	
60+	29 (35%)	17 (39%)	12 (32%)	

¹n (%); Mediana (Rango Intercuantilico, RIQ)

²Prueba exacta de Fisher; prueba de suma de rangos de Wilcoxon; Prueba de chi-cuadrado de Pearson

Fuente: Datos del LNRHV y del laboratorio CIS La Pradera

➤ Variables clínico-epidemiológicas.

En la Tabla 2 se muestran las características clínico-epidemiológicas de la población de estudio. En la variable IMC la mediana fue de 25.6 kg/m² predominando levemente el grupo de > 25 kg/m² (sobrepesos y obesos). Sólo 6 trabajadores (7,3%) tenían antecedente de haber presentado Covid 19 después de la vacunación. Trece trabajadores (16%) tenían un historial de tabaquismo. Los porcentajes de trabajadores con hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatía, enfermedad cerebrovascular y enfermedad venosa periférica fueron de 18%, 7%, 9%, 1%, 4%, respectivamente, es decir, la mayoría de los participantes no tenían los APP anteriormente señalados. Igualmente, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de vacunados (p>0.05) lo que nos indica que ambos grupos poseen características clínico-epidemiológicas similares.

Características	Total, N = 82 ¹	Abdala, N = 44 ¹	Soberana, N = 38 ¹	p-value ²
			19 (50%)	0.14 0.3
APP_COVID				0.2
No	76 (93%)	39 (89%)	37 (97%)	
Si, después de la vacuna	6 (7.3%)	5 (11%)	1 (2.6%)	
APP_FUM				>0.9
No	69 (84%)	37 (84%)	32 (84%)	
Si	13 (16%)	7 (16%)	6 (16%)	
APP_HTA				0.2
No	64 (78%)	32 (73%)	32 (84%)	
Si	18 (22%)	12 (27%)	6 (16%)	
APP_DM				0.12
No	75 (91%)	38 (86%)	37 (97%)	
Si	7 (8.5%)	6 (14%)	1 (2.6%)	
APP_CI				0.2
No	73 (89%)	37 (84%)	36 (95%)	
Si	9 (11%)	7 (16%)	2 (5.3%)	
APP_ECV				0.5
No	81 (99%)	44 (100%)	37 (97%)	
Si	1 (1.2%)	0 (0%)	1 (2.6%)	
APP_EVP				0.6
No	78 (95%)	41 (93%)	37 (97%)	
Si	4 (4.9%)	3 (6.8%)	1 (2.6%)	

¹n (%); Mediana (RIQ)

² Prueba exacta de Fisher; prueba de suma de rangos de Wilcoxon; Prueba de chi-cuadrado de Pearson

➤ **Comportamiento de los títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S.**

En la tabla 3 se muestran los valores de los títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S obtenidos en la población de estudio. La mediana de los títulos de anticuerpos fue de 209 U/mL y la mediana del logaritmo de los títulos de anticuerpos fue de 5.34. Predominaron los títulos menores de 2500 (76%) (comparando títulos altos) y los títulos de 50 y más (76%) (comparando títulos bajos). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de vacunados ($p > 0.05$) en lo que respecta a mediana de los títulos de anticuerpos, mediana del logaritmo de los títulos de anticuerpos y títulos menores de 2500. Sí se observó diferencia significativa ($p = 0.007$) al comparar títulos de anticuerpos bajos (menos de 50 y más de 50).

Tabla 3. Comportamiento de los títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S de la población de estudio.

Características	Total, N = 82¹	Abdala, N = 44¹	Soberana, N = 38¹	p-value²
Título de acs	209 (62, 2,392)	119 (15, 2,500)	378 (105, 1,997)	0.079
Log Título de acs	5.34 (4.13, 7.78)	4.78 (2.67, 7.82)	5.93 (4.65, 7.59)	0.079
Título de acs_alto				0.5
<2500	<u>62 (76%)</u>	32 (73%)	30 (79%)	
>=2500	20 (24%)	12 (27%)	8 (21%)	
Título de acs_bajo				<u>0.007</u>
50+	<u>62 (76%)</u>	28 (64%)	34 (89%)	
<50	20 (24%)	16 (36%)	4 (11%)	

¹n (%); Mediana (RIQ); acs: anticuerpos

²Prueba exacta de Fisher; prueba de suma de rangos de Wilcoxon; Prueba de chi-cuadrado de Pearson

Fuente: Datos del LNRHV y del laboratorio CIS La Pradera.

En el Gráfico 1 se muestra un resumen de los títulos de anticuerpos obtenidos con la vacunación de Abdala y Soberana en la población de estudio. Se observa que el **97.5%** (80/82) poseían títulos anticuerpos anti-S; 2 participantes fueron no reactivos tras la vacunación con Abdala y ninguno con Soberana. Predominaron los títulos comprendidos entre 0.80 y 250 U/mL (45/82, **54.8%**), siendo con la vacuna Abdala 27/44 (61.3%) y 18/38, 47.3% con Soberana. Quince vacunados presentaron títulos entre 251 y 2500 (18.3%), siendo menor con la vacuna Abdala (3/44, 6.8%) que con Soberana 12/38, 31.6%. Mostraron títulos por encima de 2500, 20 (24.4%) vacunados, obteniendo Abdala la mayoría de títulos por encima de 2500 U/mL comparada con Soberana.

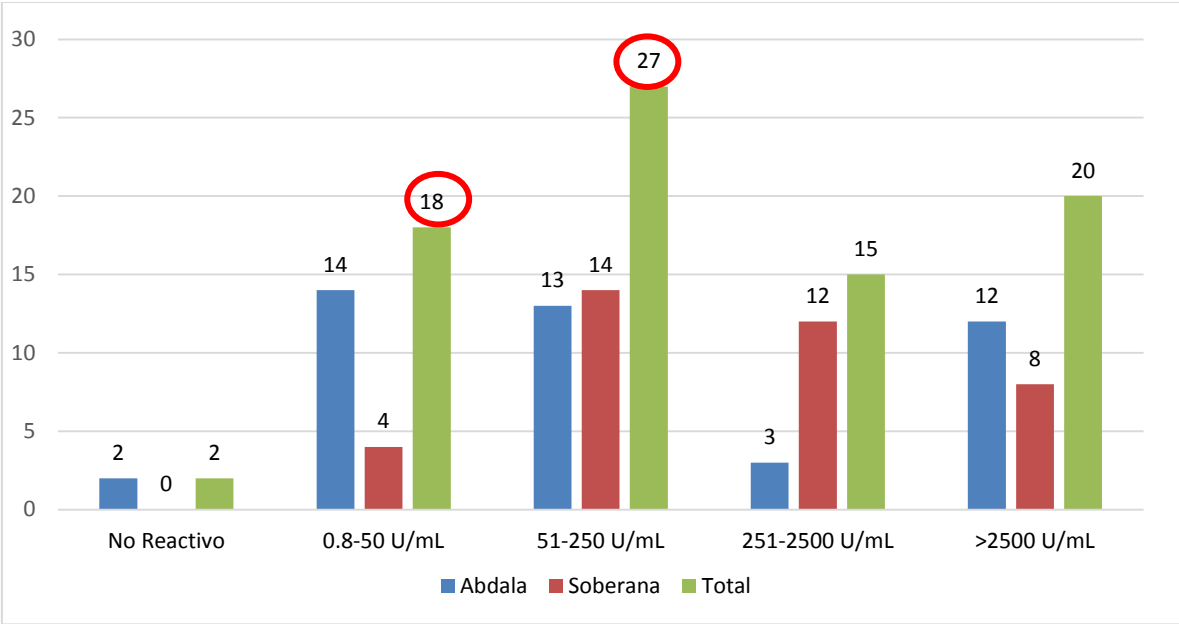


Grafico 1. Títulos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S obtenidos con la vacunación con Abdala y Soberana. Fuente: Datos del LNRHV y del laboratorio CIS La Pradera

- Relacionar el título de anticuerpos con variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas.

En la Tabla 4 se muestra el análisis de los resultados utilizando los modelos de regresión logística univariada y multivariada. Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en la población vacunada con Soberana ($p < 0.05$), tomando como referencia la vacuna Abdala. En cuanto al antecedente de COVID-19 (después de aplicada la vacuna) también se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en este grupo de población ($p < 0.05$). No hubo diferencias estadísticamente significativas con el resto de las variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas estudiadas.

Tabla 4. Análisis de los modelos de regresión logística univariadas y multivariadas.

Características	Univariado				Multivariado		
	N	Beta	95% IC ¹	p-value	Beta	95% IC ¹	p-value
vacuna	82						
Abdala		—	—		—	—	
Soberana		1.2	0.20, 2.2	<u>0.019</u>	1.5	0.47, 2.5	<u>0.005</u>
app_covid	82						
no		—	—		—	—	
si, después de la vacuna		2.3	0.45, 4.2	<u>0.016</u>	3.4	1.4, 5.4	<u>0.001</u>
sexo	82						
F		—	—		—	—	
M		0.53	-0.50, 1.6	0.31	0.30	-0.74, 1.3	0.6
edad	82	-0.01	-0.04, 0.02	0.67	-0.01	-0.04, 0.03	0.7
peso	82	0.01	-0.03, 0.06	0.53	-0.30	-0.78, 0.18	0.2
talla	82	-0.21	-6.3, 5.9	0.94	26	-16, 68	0.2
imc_kg_m2	82	0.05	-0.07, 0.18	0.41	0.87	-0.39, 2.1	0.2
app_fum	82	-0.60	-2.0, 0.78	0.39	-0.72	-2.1, 0.67	0.3
app_hta	82	-0.63	-1.9, 0.59	0.30	0.11	-1.5, 1.8	0.9
app_dm	82	-0.82	-2.6, 0.99	0.37	-0.65	-2.6, 1.2	0.5
app_ci	82	-0.67	-2.3, 0.95	0.41	-0.62	-2.7, 1.4	0.5
app_ecv	82	-0.77	-5.4, 3.9	0.74	-0.55	-5.4, 4.3	0.8
app_evp	82	1.0	-1.3, 3.4	0.39	1.7	-0.83, 4.3	0.2

¹IC = Intervalos de Confianza

En la Tabla 5 se muestra el análisis de los resultados utilizando los modelos de regresión logística univariada y multivariada asociados a los títulos de anticuerpos bajos (<50). Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre ambas vacunas, tomando como referencia a la vacuna Abdala. En el resto de las variables no hubo significación estadística.

En la Tabla 6 se muestra el análisis de los resultados utilizando los modelos de regresión logística univariada y multivariada asociados a los títulos de anticuerpos altos (≥ 2500). Se obtuvieron resultados estadísticamente significativos en los individuos con APP de haber tenido Covid-19 (después de aplicada la vacuna) ($p < 0.05$), en el resto de las variables no hubo significación estadística.

Tabla 5. Factores asociados a los títulos de anticuerpos bajos (<50), modelos de regresión logística univariadas y multivariadas.

Características	univariado				multivariado		
	N	OR ¹	95% CI ¹	p-value	OR ¹	95% CI ¹	p-value
vacuna	82						
Abdala		—	—		—	—	
Soberana		0.21	0.05, 0.64	0.010	0.18	0.04, 0.61	0.010
app_covid	82						
no		—	—		—	—	
si, después de la vacuna		0.00		>0.99	0.00		>0.9
sexo	82						
F		—	—		—	—	
M		0.63	0.23, 1.75	0.37	0.76	0.21, 2.81	0.7
app_fum	82	1.47	0.36, 5.20	0.56	1.31	0.24, 6.49	0.7
app_hta	82	2.50	0.79, 7.70	0.11	1.38	0.18, 8.70	0.7
app_dm	82	2.56	0.47, 12.7	0.25	2.50	0.22, 31.5	0.5
app_ci	82	2.85	0.64, 12.0	0.15	6.05	0.38, 201	0.2
app_ecv	82	0.00		>0.99	0.00		>0.9
app_evp	82	0.00		0.99	0.00		>0.9
edad_60ym	82						
<60		—	—		—	—	
60+		1.30	0.45, 3.65	0.62	1.02	0.24, 3.90	>0.9
imc_25ym	82						
<25		—	—		—	—	
25+		0.94	0.34, 2.65	0.91	0.75	0.20, 2.81	0.7

¹OR = Odds Ratio, ¹IC = Intervalos de Confianza

Tabla 6. Factores asociados a los títulos de anticuerpos altos (>=2500), modelos de regresión logística univariada y multivariada.

Características	univariado				multivariado		
	N	OR ¹	95% IC ¹	p-value	OR ¹	95% IC ¹	p-value
vacuna	82						
Abdala		—	—		—	—	
Soberana		0.71	0.25, 1.96	0.51	1.02	0.30, 3.54	>0.9
app_covid	82						
no		—	—		—	—	
si, después de la vacuna		20.3	3.00, 405	0.008	55.8	5.57, 1,778	0.003
sexo	82						
F		—	—		—	—	
M		1.08	0.39, 3.12	0.88	0.89	0.26, 3.18	0.9
app_fum	82	0.92	0.19, 3.42	0.90	0.70	0.12, 3.14	0.7
app_hta	82	1.26	0.36, 3.96	0.71	2.57	0.48, 13.5	0.3
app_dm	82	1.27	0.17, 6.45	0.79	0.49	0.04, 3.84	0.5
app_ci	82	0.87	0.12, 4.01	0.87	0.18	0.01, 2.11	0.2
app_ecv	82	0.00		>0.99	0.00		>0.9
app_evp	82	1.04	0.05, 8.64	0.98	0.87	0.04, 9.43	>0.9
edad_60ym	82						
<60		—	—		—	—	
60+		1.30	0.45, 3.65	0.62	1.02	0.27, 3.59	>0.9
imc_25ym	82						
<25		—	—		—	—	
25+		1.63	0.59, 4.86	0.36	2.56	0.73, 10.6	0.2

¹OR =Razón de probabilidades, ¹IC = Intervalos de Confianza

VII. DISCUSIÓN

Las infecciones virales emergentes y reemergentes constituyen amenazas continuas para la salud del humano a nivel global. En el siglo XXI la emergencia de coronavirus altamente patógenos de origen zoonótico, los convirtieron en una nueva preocupación para la salud pública mundial¹.

La elevada tasa de morbilidad y mortalidad proporcionó la investigación acelerada del SARS-CoV-2 globalmente, que permitió la producción de vacunas acortando los procesos de producción no experimentados en el pasado. Además, se desarrollaron ensayos clínicos a nivel mundial, que permitieran conocer la respuesta de anticuerpos protectores frente a las vacunas¹⁰.

Tan temprano como julio de 2021, cuatro vacunas fueron aprobadas para su uso por parte de la OMS, la Agencia Europea de Medicamentos y la FDA: Comirnaty® de la Pfizer BionTech, Spikevax® de Moderna, Vaxzevria® de AstraZeneca y COVID-19 Vaccine® de Janssen. (15) Posteriormente, fueron aprobadas nuevas vacunas entre ellas, Sputnik V, CoronaVac, Sinopharm, Cansino Biológicos, EpiVacCorona, entre otras¹⁰.

Cuba desarrollo 5 candidatos vacunales: SOBERANA 01, 02 y Plus, Abdala y Mambisa. A finales de marzo de 2021 ya se estaban realizando ensayos de fase III con SOBERANA 02 y ABDALA¹². Debido a la alta tasa de incidencia de casos, el CECMED autorizó el uso de emergencia de los candidatos vacunales SOBERANA 02 y ABDALA que empezó con los trabajadores de la Salud que estaban en la primera línea de atención al paciente.

Los trabajadores de la salud pertenecen a grupos de alto riesgo, se estima que el riesgo de ser positivo para SARS-CoV-2 fue mayor entre los trabajadores de primera línea (definidos como aquellos con contacto directo con el paciente), que entre la comunidad en general, y el riesgo de ingreso hospitalario entre los trabajadores de la puerta de entrada (definidos como paramédicos o trabajadores en otras especialidades de recepción de enfermos agudos) y personal expuesto a

procedimientos generadores de aerosoles, fue mayor que entre otros trabajadores de atención médica de primera línea⁶⁹.

Los trabajadores de la salud deben vacunarse, ya que ellos tienen el deber ético general de proteger a los demás y a la vez cuidarse, para poder brindar ayuda a los demás. Este precepto no es nuevo, ya que muchos trabajadores de la salud se les exige estar vacunados contra la influenza, hepatitis B, y otras enfermedades infecciosas⁷⁰.

A pesar del suministro gratuito y suficiente de vacunas a los trabajadores sanitarios, en algunos países como Estados Unidos, la vacunación voluntaria ha sido deficiente, lo que ha llevado a los sistemas de salud a adoptar políticas de vacunación obligatoria con repercusiones para los no cumplidores no exentos⁷¹.

La aplicación de las vacunas a nivel global significó la realización de estudios de seguimiento de la inmunidad inducida por las vacunas y su efectividad. Se observó que los títulos de anticuerpos neutralizantes disminuyeron con el tiempo para ambos tipos: Vacunas de ARNm y vacunas de vectores virales como la Ad26.COVID-19 S (J&J/Janssen). Otros estudios, por el contrario, observaron que la inmunidad mediada por células se mantuvo 6 meses, después de la segunda dosis⁷².

En el presente estudio se evaluaron las respuestas de anticuerpos anti-SARS CoV 2 S en trabajadores del CIS La Pradera. Tres meses posteriores a la primera vacunación, se encontró en la mayoría de los individuos participantes del estudio, presencia de anticuerpos anti SARS CoV 2 S por encima del umbral, siendo 95.4% en Abdala y un 100% para Soberana, para un total de **97.5%**.

Estudios de fase I y II realizados con la vacuna Abdala por Hernández-Bernal y cols., mostraron su elevada inmunogenicidad en población cubana entre 19 y 80 años, con una seroconversión del 95.2% en el grupo de 50 mcg⁷³. Igualmente, con la vacuna Soberana, Toledo-Romani y cols., obtuvieron una elevada respuesta inmune en población de entre 19 y 80 años de edad⁷⁴.

Los excelentes resultados de inmunogenicidad y seguridad obtenidos con las fases 1 y 2 de las vacunas cubanas Abdala y Soberana, permitieron realizar estudios de fase 3 en Cuba, obteniendo una eficacia del 92.88% con la vacuna Abdala y 92.0% con la vacuna Soberana. Estos resultados se obtuvieron en un contexto de amplia circulación de las variantes de preocupación Beta y Delta^{75.76}.

Un análisis comparativo de las respuestas de anticuerpos contra el SARS-Cov-2 entre varias vacunas bien conocidas (Pfizer (BNT162b2), AstraZeneca (ChAdOx1-S), conjuntamente con otras menos conocidas y estudiadas (Soberana (Soberana 02), Abdala (CIGB-66), y Sputnik V/Sputnik Light), realizado en Nicaragua, encontró que los beneficiarios de Soberana tuvieron la mayor respuesta de anticuerpos anti-espícula, seguido de Abdala⁷⁷.

En trabajadores de la salud (IPK), vacunados con Soberana 02, también se obtuvo más del 90% de positividad 5 meses después de la primovacunación⁷⁸. Los resultados mencionados anteriormente son similares a los obtenidos en la presente investigación, lo que constituyen avales de las vacunas cubanas.

Es importante acotar, que, si bien en el análisis de los resultados utilizando los modelos de regresión logística univariada y multivariada se obtuvo una diferencia significativa entre las 2 vacunas, tomando como referencia a la vacuna Abdala, la presente investigación no tuvo como objetivo comparar las vacunas cubanas entre sí, sino conocer la respuesta inmune humoral en un grupo de trabajadores altamente expuestos a la infección por el SARS-CoV-2.

Otro aspecto a destacar es que se ha encontrado una correlación significativa entre los anticuerpos IgG del dominio de unión al receptor y los títulos de neutralización, sugiriendo que los anticuerpos IgG podrían servir como correlatos de la neutralización. Este es un aspecto importante, cuando se interpretan los resultados de detección de anticuerpos⁷⁹.

A nivel internacional se han realizado numerosos estudios de evaluación de la respuesta inmune humoral anti-S en trabajadores de la salud. En el Hospital Universitario AgaKhan de Nairobi, Kenia, vacunados con AstraZeneca, Pfizer o

Moderna, se detectaron anticuerpos anti-S contra el SARS-CoV-2 en el 100% de los vacunados⁸⁰.

Juarez y cols., en Argentina realizaron una investigación donde participaron voluntarios que fueron vacunados con Sputnik- V. La edad promedio fue de 45.5 años con predominio del sexo femenino (71%). Las comorbilidades más frecuentes reportadas fueron hipertensión arterial (HTA) 57 (14%), tabaquismo 27 (7%), hipotiroidismo 25 (6%), síndrome metabólico / diabetes mellitus (DM) 24 (6%) y enfermedad pulmonar crónica 4 (1.0%). Luego de la aplicación del esquema completo de vacuna, la tasa de seroconversión fue de 99% en la generación de respuesta inmunológica, lo que indica la efectividad de estas vacunas para estimular una respuesta inmunológica robusta⁸¹.

En Vietnam, se realizó un estudio de inmunogenicidad de la vacuna Oxford-AstraZeneca en trabajadores de la salud de un importante hospital de enfermedades infecciosas. Un total de 554 trabajadores (136 hombres y 418 mujeres; rango de edad, 22-71 años; edad media, 36 años) participaron en el estudio. Se midieron los anticuerpos neutralizantes antes y 14 días después de cada dosis, y el día 28 y al 3er. mes después de la 1ra. dosis. Los participantes con anticuerpos neutralizantes detectables aumentaron del 70,2 % antes de la 2da. dosis al 98,1 %, 14 días después. En el 3er. mes, los anticuerpos neutralizantes disminuyeron y el 94,7 % de los participantes del estudio siguieron siendo seropositivos⁸².

Un ensayo clínico de fase 3 en Irán, tras la administración de la vacuna Sputnik-V en trabajadores de la salud con ocupaciones de alto riesgo en el hospital universitario de Razi, se comprobó una tasa de seroconversión del 98,25%⁸³.

Por otra parte, Salvagno y cols., en Italia, reportaron un estudio en trabajadores de la salud del hospital de Peschiera del Garda, los cuales recibieron voluntariamente un ciclo completo (dos dosis) de la vacuna Pfizer BNT162b2 mRNA COVID-19 (Comirnaty; Pfizer Inc, NY, EE. UU.). La población final del estudio estuvo formada por 194 trabajadores sanitarios (mediana de edad 42 años, (RIQ)30-52 años; 59,3% mujeres), 30 (15,5%) de los cuales se consideraron positivos para SARS-CoV-2 al

inicio del estudio por tener niveles de S-RBD >1,0 kU/l (edad media 44 años, IQR 33-52 años; 50,0% mujeres). Como era de esperar, la vacunación con ARNm de Pfizer BNT162b2 fue eficaz para provocar un aumento de los niveles de IgG anti-S-RBD en ambas cohortes de sujetos seronegativos y seropositivos al SARS-CoV-2 basal⁸⁴.

Una investigación llevada a cabo en el hospital de Samut Sakhon, Tailandia, con la vacuna CoronaVac, la tasa de seroconversión de anticuerpos totales contra RBD después de la primera dosis fue del 67% con una concentración media geométrica (GMC por sus siglas en inglés) de 1,98 U/ml. Después de la dosis 2 de CoronaVac, la tasa de seroconversión aumentó al 100% con un GMC de 92,9 U/ml⁸⁵.

Asimismo, en Turquía, un estudio para evaluar los niveles de anticuerpos después de la vacunación con CoronaVac, se incluyeron 148 trabajadores sanitarios (74 con infección previa por COVID-19 y 74 sin infección). Todos los participantes desarrollaron respuestas de anticuerpos después de la segunda dosis. Los participantes con infección previa por COVID-19 tuvieron niveles más altos de anticuerpos como títulos medios geométricos en todos los momentos ($p < 0,001$)^{86, 87}.

En la presente investigación no se encontró asociación entre las variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas y los títulos de anti-S. Es bien conocido que variables como el sexo influyen en la respuesta inmune humoral después de la vacunación. Un ejemplo de ello, lo constituye la vacunación anti-hepatitis B en donde el sexo femenino responde mejor a la vacuna⁸². También la edad, producto de la inmunosenescencia puede ser responsable de disminución de la respuesta inmune humoral tras la vacunación, y por tanto, se ven afectadas por enfermedades infecciosas comunes que se caracterizan por una alta mortalidad, e incluyen COVID-19, VIH y tuberculosis^{87, 88}.

Salvagno et al, y Padoan et al, ambos en Italia, tampoco encontraron correlación con la edad o el sexo de los receptores, lo que sugiere que estas variables demográficas pueden no ser determinantes o predictores significativos de la respuesta anti-S-RBD en cohortes compuestas principalmente por trabajadores de la salud relativamente

jóvenes⁸⁴. La población participante en la presente investigación estuvo compuesta mayormente por menores de 60 años, aspecto que pudo influir en los resultados.

Israel fue uno de los primeros países en realizar estudios con la vacuna Pfizer–BioNTech BNT162b2 y los trabajadores de la salud se priorizaron. Un estudio de cohorte longitudinal, prospectivo, unicéntrico, en el Centro Médico Sheba (Tel-Hashomer), demostró que dicha vacuna indujo una respuesta de anticuerpos rápida y sólida. El 96,5% y el 99,9% de los trabajadores de la salud que fueron vacunados desarrollaron anticuerpos neutralizantes e IgG contra el SARS-CoV-2, 7 a 14 días después de la vacunación y después de la segunda dosis de vacuna, respectivamente. Se demostró, además, que los trabajadores de la salud de diferentes edades, sexos y comorbilidades responden de manera diferente a la vacunación y que cada dosis de vacuna provoca respuestas de anticuerpos específicas⁷⁹.

En España, un estudio con la vacuna Pfizer en trabajadores de salud y residentes de una institución de personas mayores de 65 años de edad sin infección previa por SARS-CoV-2 encontró una reducción significativa de los niveles de anti-S seis meses de la vacunación en ambos grupos (trabajadores y residentes) justificando el uso de una tercera dosis, la cual indujo un significativo aumento de la respuesta inmune⁸⁹.

Igualmente, en Vietnam, con la vacuna Oxford-AstraZeneca en trabajadores de la salud, la inmunogenicidad después de la 2da. dosis, no tuvo asociación entre las variables edad y género⁸².

Las comorbilidades pueden impactar en la respuesta serológica a la vacunación anti-COVID-19. Una cohorte taiwanesa, compuesta por individuos con una edad media de 58,9 años y predominio del sexo masculino, donde se vacuno con diferentes combinaciones de vacuna (AZ-AZ-Moderna, Moderna-Moderna-Moderna y AZ-AZ-BNT, la mediana del nivel de IgG fue de 9812 AU/mL, lo que correspondió a un título de 3,11 log BAU/mL con una mediana de 48 días después de la tercera dosis de vacunación. Aquí, los sujetos con más comorbilidades respondieron menos serológicamente a 3 dosis de la vacuna COVID19⁹⁰.

En el análisis de los factores asociados a los títulos de anticuerpos altos (≥ 2500), utilizando los modelos de regresión logística univariada y multivariada, encontramos que el antecedente de COVID-19 después de la vacuna, se asociaba significativamente. Este resultado es esperado, ya que la infección natural puede haber reforzado o tenido efecto "refuerzo" en los títulos de anticuerpos anti-S⁸⁴.

VIII. CONSIDERACIONES GENERALES

Una característica importante del momento donde transcurrió el presente estudio fue el escenario epidémico y la capacidad de los servicios de salud: saliendo de la ola de la variante Delta, la cual ocasiono un incremento de casos confirmados y, por tanto, de la enfermedad severa y los casos fatales. La situación puso en tensión los servicios de salud y los recursos disponibles tanto materiales como humanos, expresados en déficit de medicamentos, entre ellos el oxígeno medicinal e insumos médicos. Otra característica importante fue el establecimiento de medidas no farmacológicas implementadas en todo el período analizado. Durante la ola de Delta se mantuvo el cierre de instituciones como las escuelas, centros recreativos, entre otros.

Es importante también mencionar que, dentro de las características de la población cubana, se encuentra la confianza en los productos biotecnológicos de producción nacional. Un conjunto de acciones permitió que el MINSAP acometiera con éxito el estudio de intervención en trabajadores de la salud, y luego en los meses de noviembre-diciembre aplicara la dosis de refuerzo con igual éxito. De ahí que, además, de conocer los títulos generados por la vacunación en trabajadores de la salud primovacunados, la presente investigación constituye un punto de partida para el análisis del refuerzo en los trabajadores de la salud, ocurrido en los meses de noviembre-diciembre cuando comenzaba la ola de Ómicron.

Los resultados obtenidos en la presente investigación, marcada por el elevado nivel de los títulos de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 S, en muestras colectadas 3

meses después de la terminación del esquema completo de inmunización, aumenta aún más la confianza de nuestro pueblo y confirma que la estrategia llevada a cabo en el estudio de intervención en los trabajadores de la salud fue acertada. Además, se confirmó que las vacunas cubanas SOBERANA y ABDALA son capaces de inducir una respuesta inmune adecuada, comparable con las vacunas disponibles comercialmente en la actualidad. El presente trabajo constituye un aval del uso de las vacunas cubanas en personal de riesgo.

La presente investigación tiene algunas limitantes que no demeritan sus resultados, el primero es el número pequeño de muestras y el otro es no poder discernir los títulos de anticuerpos más allá de 2500 U/mL por falta de reactivos.

IX. CONCLUSIONES

1. Se demuestra la inmunogenicidad del esquema de vacunación con Abdala y Soberana en los trabajadores de la salud estudiados, ya que en la mayoría se cuantificaron anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S, constituyendo un aval científicamente demostrado.
2. La respuesta de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 S en los trabajadores de la salud se indujo independientemente de las características socio-demográficas y el APP de sobrepeso/obesidad.
3. El antecedente de COVID-19 después de la vacunación podría influir positivamente en los títulos altos de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 S.

X. RECOMENDACIONES

- Aumentar el número de muestras en trabajadores de la salud y realizar nuevos análisis teniendo en cuenta otras variables sociodemográficas y clínico-epidemiológicas.
- Identificar las clases o subclases de anticuerpos neutralizantes a las diferentes variantes de SARS-CoV-2, que estén relacionados con una respuesta inmune efectiva y prolongada en trabajadores de la salud.
- Profundizar acerca de la respuesta inmune celular al virus SARS-CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Dabanca J. Emergencia de SARS-CoV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. Rev Med Clin. Condes. 2021; 32(1): 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.12.003>
2. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, Wang L, Wu X, Liu J. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. Europ J Clin Microbiol & Infec Dis. 2020. 39:1629–1635.
3. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report – 10. 30 January 2020 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200130-sitrep-10-ncov.pdf?sfvrsn=d0b2e480_2
4. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020 <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-directorgeneral-s-remark-at-the-media-media-brief-on-2019-ncov-on-11-February-2020>
5. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. Nat. Microbiol. 5, 536-544 (2020).
6. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time Ensheng Dong, Hongru Lauren Gardner Published: February 19, 2020. Doi: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120)
7. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 51. 11 March 2020 https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10
8. MINSAP. Cuba reporta como positivos a la COVID-19 a tres turistas italianos que se alojaban en Trinidad Cubadebate2020 [Disponible en: www.cubadebate.cu/noticias/2020/03/11/cuba-reporta-como-positivos-a-la-COVID-19-a-tresturistas-italianos-que-se-alojaban-en-Trinidad
9. Cuba divulga el Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 (MINSAP). Boletín Epidemiológico Semanal: Protocolo de actuación nacional para la covid-19. Infomed: IPK, 2020, 11 de mayo de 2020

10. Picazo JJ. Vacuna frente al COVID-19. Sociedad Española de Quimioterapia. 2021 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).
11. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar; 19(1): 141-54. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>
12. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Soberana 02A ,2021 [Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/en/ensayos/RPCEC00000347Sp>. 294. Valdes- Balbin Y, Santana-Mederos D, Quintero L, Fernández S, Rodríguez L, Sánchez Ramírez B, et al. SARS-CoV-2 RBD-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Induces a Strong Neutralizing Immunity in Preclinical Studies. *ACS Chem Biol.* 2021;16(7):1223-33. DOI: 10.1021/acscchembio.1c00272.
13. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Soberana Plus, 2021 [Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000366-En>. 296. Instituto Finlay de Vacunas. Soberana Plus ,2021 [Disponible en: <https://www.finlay.edu.cu/blog/wp-content/uploads/2021/06/Ficha-SOBERANA-Plus-Esp.pdf>.
14. Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivo Médicos del Ministerio de Salud Pública (CECMED). Resumen de las características del producto ABDALA 50 µg [Internet]. La Habana: Cecmed; 2021 [Citado 29/10/2022]. Disponible en: <https://www.Cecmed.cu>
15. Centro Para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivo Médicos del Ministerio de Salud Pública (CECMED). Resumen de las características del producto SOBERANA PLUS [Internet]. La Habana: Cecmed; 2021 [Citado 07/10/2022]. Disponible en: <https://www.cecmec.cu>
16. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019 Mar;17(3):181-192. [https://doi: 10.1038/s41579-018-0118-9](https://doi.org/10.1038/s41579-018-0118-9)

17. Paules CI, Marston HD, Fauci AS. Coronavirus Infections-More Than Just the Common Cold. *JAMA*. 2020 Feb 25;323(8):707-708. [https://doi: 10.1001/jama.2020.0757](https://doi.org/10.1001/jama.2020.0757).
18. Felsenstein S, Herbert JA, McNamara PS, Hedrich CM. COVID- 19: Immunology and treatment options. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108448. [https://doi: 10.1016/j.clim.2020.108448](https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108448).
19. Park S. E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr*. 2020. 63(4):125-132.
20. Ozma M. A , Maroufi P, Khodadadi E, Köse Ş, Esposito I, Ganbarov K y Zeinalzadeh, E. Clinical manifestation, diagnosis, prevention and control of SARS-CoV-2 (COVID-19) during the outbreak period. *Infez Med*. 2020. 28(2): 153-165.
21. Reina J. El SARS-CoV-2, una nueva zoonosis pandémica que amenaza al mundo. *Vacunas*. 2020. 21(1): 17-22.
22. Mousavizadeh L y Ghasemi, S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *J Microbiol, Immunol Infect*. 2020.
23. Kaur N, Singh R, Dar Z, Bijarnia R. K, Dhingra, N y Kaur, T. Genetic comparison among various coronavirus strains for the identification of potential vaccine targets of SARS-CoV2. *Infec, Gene Evol*. 2020. 104490.
24. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J autoimm*. 2020. 109: 10243.
25. Boni M, Lemey P, Jiang X, Lam T, Perry B, Castoe, T y Robertson, D. Evolutionary origins of the SARS-CoV-2 sarbecovirus lineage responsible for the COVID-19 pandemic. *Nat Microbiol*. 2020.
26. Helmy YA, Fawzy M, Elasad A, Sobieh A, Kenney SP, Shehata AA. The COVID-19 Pandemic: A Comprehensive Review of Taxonomy, Genetics, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Control. *Journal of clinical medicine*. 2020;9

27. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A y Li, F. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Nat Academy of Sciences*. 2020. 117(21): 11727-11734.
28. Rabaan A, Al-Ahmed S. H, Haque S, Sah R, Tiwari R, Malik, Y. S y Rodríguez-Morales, A. J. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-COV: a comparative overview. *Infez Med*. 2020. 28(2): 174-184.
29. Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Farahani F, Khodadadi I y Tayebinia, H. Diagnosis and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): Laboratory, PCR, and chest CT imaging findings. *Int J Surgery*. 2020.
30. Zhou Y, Jiang S, Du L. Prospects for a MERS-CoV spike vaccine. *Expert review of vaccines*. 2018. 17(8): 677-686.
31. Zakhartchouk A. N, Sharon C, Satkunarajah M, Auperin T, Viswanathan S, Mutwiri G, et al. Immunogenicity of a receptor-binding domain of SARS coronavirus spike protein in mice: implications for a subunit vaccine. *Vaccine*. 2007.25(1): 136-143.
32. Lim YX, Ng YL, Tam JP y Liu DX. Human coronaviruses: a review of virus–host interactions. *Diseases*. 2016. 4(3): 26.
33. Pallesen J, Wang N, Corbett K. S, Wrapp D, Kirchdoerfer R. N, Turner, H. L y Shi, W. Immunogenicity and structures of a rationally designed prefusion MERS-CoV spike antigen. *Proc Nat Academy of Sciences*. 2017. 114(35): E7348-E7357.
34. Muthumani K, Falzarano D, Reuschel E. L, Tingey C, Flingai S, Villarreal D. O y Aljuaid, A. A synthetic consensus anti–spike protein DNA vaccine induces protective immunity against Middle East respiratory syndrome coronavirus in nonhuman primates. *Science translational medicine*. 2015. 7(301): 301ra132-301ra132.
35. Lan J, Yao Y, Deng Y, Chen H, Lu G, Wang W y Gao, G. F. Recombinant receptor binding domain protein induces partial protective immunity in rhesus macaques against Middle East respiratory syndrome coronavirus challenge. *EBioMedicine*. 2015. 2(10): 1438-1446.

36. Naqvi A, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh I, Singh A, et al. Insight into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: structural genomics approach. *Mol Bas Dis*. 2020.1866:165878.
37. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-80. e8.
38. Díaz-Castrillón FJ y Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Medicina & Laboratorio* 2020; 24:18367.
39. Hui D. S, Azhar E. I., Madani T. A, Ntoumi F, Kock R, Dar O y Drosten C. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health—The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Inf Dis*. 2020. 91: 264-266.
40. da Rosa Mesquita R, Junior L, Santana F, de Oliveira T. F, Alcântara R. C, Arnozo G. M, et al. Clinical manifestations of COVID-19 in the general population: systematic review. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2020: 1-6.
41. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020. 382(10): 929-936.
42. Borges do Nascimento I. J, Cacic N, Abdulazeem H. M, von Groote T. C, Jayarajah U, Weerasekara, et al. Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Humans: A Scoping Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020. 9(4).
43. Cheung K. S, Hung I. F, Chan P. P, Lung K, Tso E, Liu R. y Leung W. K. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Fecal Samples from a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenter*. 2020. 159(1): 6-13.
44. Cyranoski D. Mystery deepens over animal source of coronavirus. *Nat*. 2020. 579(7797): 18-20.
45. Hung L. S. The SARS epidemic in Hong Kong: what lessons have we learned? *J Roy Soc Med*. 2003. 96(8): 374-378.

46. To KW, Tsang O, Leung W. S, Tam A. R, Wu T. C, Lung D. C, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020.20(6): 657-658
47. Castro M, Jiménez N y Cabrera M. Capacitación para la COVID-19: experiencias del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*, 2020; 57: e669.
48. Guzmán MG, Pérez L, Tejero Y, et al. Emergence and evolution of SARS- CoV-2 genetic variants during the Cuban epidemic. *J Clin Virol Plus.* 2022;2(4):100104. doi:10.1016/j.jcvp.2022.100104
49. Beldarrain Chaple E, Más Bermejo P, Alfonso Sánchez IR. Sixteen Months of the COVID-19 Pandemic in Cuba. *Revista de Información científica para la Dirección en Salud. INFODIR.* URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/445/4453347002/>
50. Información oficial del Minsap Cuba [https:// Salud .msp. gov.cu](https://Salud.msp.gov.cu) Coronavirus Cuba.
51. MINSAP.2023. Reportes de casos de COVID-19 en Cuba. Citado el 31 mayo del 2023
52. TongZ D, Tang A, Li K. F, Li P, Wang H. L, Yi J. P, et al. Potential Presymptomatic Transmission of SARS-CoV-2, Zhejiang Province, China, 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020. 26(6): 1320-1323.
53. 57. Tindale L, Coombe M, Stockdale J. E, Garlock E, Lau W, Saraswat, M, et al. Transmission interval estimates suggest pre-symptomatic spread of COVID-19. *MedRxiv.* 2020.
- 54.58. Rokni M, Ghasemi V y Tavakoli Z. Immune responses and pathogenesis of SARS-CoV-2 during an outbreak in Iran: comparison with SARS and MERS. *Rev med virol.* 2020.30(3): e2107.
55. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nat.* 2002. 420(6917): 885-891.
56. Jaume M, Yip M. S, Cheung C. Y, Leung H. L, Li P. H, Kien F, et al. Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger

- infection of human immune cells via a pH-and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J virol.* 2011.85(20): 10582-10597.
57. Prompetchara E, Ketloy C y Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020. 38(1): 1-9.
 58. Valdes-Balbin Y, Santana-Mederos D, Quintero L, Fernández S, Rodríguez L, Sánchez Ramírez B, et al. SARS-CoV-2 RBD-Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Induces a Strong Neutralizing Immunity in Preclinical Studies. *ACS Chem Biol.* 2021;16(7):1223-33. DOI: 10.1021/acscchembio.1c00272
 59. 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. Promotor Instituto Finlay de Vacunas. IFV/COR/04
 60. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Soberana Plus, 2021 [Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000366-En>. 296. Instituto Finlay de Vacunas. Soberana Plus ,2021 [Disponible en: <https://www.finlay.edu.cu/blog/wp-content/uploads/2021/06/Ficha-SOBERANA-Plus-Esp.pdf>.
 61. Burki T. Behind Cuba's successful pandemic response. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(4):465-6. DOI: 10.1016/s1473-3099(21)00159-6.
 62. Vela Valdés J. How relevant are the five Cuban vaccine candidates against COVID-19? Editorial *Rev Cubana Salud Pública* 46 (Suppl 1) 05 Feb 20212020
 63. Association (WMA) WM. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA cardiology.* 2013;310(20):2191±4
 64. PAHO/WHO. Requirements and technical specifications of personal protective equipment (PPE) for the novel coronavirus (2019-nCoV) in healthcare settings, Interim recommendations. Washington, DC: 2020.

65. Luchsinger LL, Ransegnola B, Jin D, et al. Serological Analysis of New York City COVID19 Convalescent Plasma Donors [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 Jun [cited 2020 Jul 23]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.08.20124792>
66. Liu A, Wang W, Zhao X, et al. Disappearance of antibodies to SARS-CoV-2 in a Covid-19 patient after recovery. *Clinical Microbiology and Infection* 2020 Jul 8;0(0).
67. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nature Medicine* 2020 Jun 18;1-5
68. Wu L-P, Wang N-C, Chang Y-H, et al. Duration of Antibody Responses after Severe Acute Respiratory Syndrome - Volume 13, Number 10 - October 2007 - *Emerging Infectious Diseases journal* - CDC. [cited 2020 Jul 16]; Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/13/10/07-0576_article
69. Cirillo N. Do health-care workers need a COVID-19 vaccine booster? www.thelancet.com/infection Vol 22 January 2022
70. Emanuel EJ, Skorton DJ. Mandating COVID-19 Vaccination for Health Care Workers. *Ann Intern Med.* 2021 Sep;174(9): 1308-1310.doi: 10.7326/M21-3150
71. Hagan, K., Forman, R., Mossialos, E., Ndebele, P., Hyder, A. A., & Nasir, K. (2021). COVID-19 vaccine mandate for healthcare workers in the United States: a social justice policy. *Expert Review of Vaccines*, 21(1), 37–45. <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.1999811>
72. Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine–induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science* 2021;373(September (6561)):1372–7.
73. Hernández-Bernal et. al Safety tolerability and immunogenicity o SARS-CoV2 recombinant spie RBD protein vaccine: A randomized double blind placebo-controlled phase 1-2 clinical trial (Abdala study). 2022 april; 46. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101383>

74. Toledo-Romani et.al Safety and immunogenicity of anti SARS CoV 2 vaccine Soberana 02 in homologous or heterologous schem: Open label phase I and phase IIa clinical trial. *Vaccine*. 2022; 40 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05082>
75. Hernández-Bernal et. al A phase 3 randomised double blind placebo-controlled clinical trial evaluation of the efficacy and safety of a SARS- CoV 2 spike RBD protein vaccine in adults (Abdala-3 study). 2023 may; 21. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100497>
76. Toledo-Romani et.al Safety and efficacy off the two doses conjugate 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. *Vaccine*.2022.18 <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.00423>
77. Zambrana et. al Comparative Analysis of SARS-CoV-2 Antibody Responses across Global and Lesser-Studied. *Vaccines* 2024, 12, 326. <https://doi.org/10.3390/vaccines12030326>
78. Rodriguez CP
79. Lustig Yaniv et. al BNT162b2 COVID-19 vaccine and correlates of humoral immune responses and dynamics: a prospective, single-centre, longitudinal cohort study in health-care workers. *Lancet Respir Med*.2021, Jule. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00220-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00220-4)
80. Mwangi LW, Omuse G, Adam R, Ong'ete G, Matheka C, Mugaine P, et al. (2024) Post- vaccination SARS-CoV-2 IgG spike antibody responses among clinical and non-clinical healthcare workers at a tertiary facility in Kenya. *PLoS ONE* 19(4):0299302. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0299302>
81. Juárez V, Marina G, Ramón C, Parentis M; Mamaní L, Rúa G. Inmunogenicidad y eventos adversos de vacuna sars-cov-2 en trabajadores de salud. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2024; 84: 496-504
82. Nguyen Van Vinh Chau, Lam Anh Nguyet, Nguyen Thanh Truong, Le Mau Toan, Nguyen Thanh Dung, Le Manh Hung. Immunogenicity of

Oxford-AstraZeneca COVID-19 Vaccine in Vietnamese Health-Care Workers. *J.Trop.Med. Hyg.*, 106(2),2022,556–561. <https://doi:10.4269/ajtmh.21-0849>

83. Babamahmoodi F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R, Hedayatizadeh-Omran A, Abbas Mousavi S, Ovaise G. Side effects and Immunogenicity following administration of the Sputnik V COVID-19 vaccine in health care workers in Iran. *Scientific Reports*.2021.11:21464 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00963-7>
84. Salvagno GL, Henry BM., Pighi L, De Nitto S, Gianfilippi GL, Lippi G. Monitoring of the immunogenic response to Pfizer BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in healthcare workers with Snibe SARS-CoV-2S-RBD IgG chemiluminescent immunoassay. *Clin Chem Lab Med* 2021; 59(10): 377–79 <https://doi.org/10.1515/cclm-2021--0687>
85. Benjamanukul S, Traiyan S, Yorsaeng R, Vichaiwattana P, Sudhinaraset N, Wanlapakorn N, Poovorawan Y. Safety and immunogenicity of inactivated COVID-19 vaccine in health care workers. <https://doi.org/10.1002/jmv.27458>
86. YalçınTY, Topçu DI, Doğan Ö, Aydın S, Sarı N, Erol C. Immunogenicity after two doses of inactivated virus vaccine in healthcare workers with and without previous COVID-19 infection: Prospective observational study.*J Med Virol*. 2022;94:279–286. <https://doi:10.1002/jmv.27316>
87. Lisboa Vega MT. Respuesta Inmune Humoral Posterior a la Reactivación con la Vacuna SOBERANA 01 en Trabajadores del IPK. 2022.
88. Grifoni A, Alonzi T, Alter G, Noonan DM, Landay AL, Albini A and Goletti D. Impact of aging on immunity in the context of COVID-19, HIV, and tuberculosis. *Front. Immunol.* 14:1146704. doi:10.3389/fimmu.2023.1146704. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10246744/>.
89. Rodríguez-Prietoa M, Modino-García F, Arada-Benavidesa C, Puente R, Carvajal A, Rodríguez-Cabañeros I. Immunogenicity of BNT162b2 vaccine

after two and three doses in health personnel and institutionalized elderly people not infected with SARS-CoV 2. *Medicina de Familia, SSemergen*.50.2024.1. 102092.

<https://doi.org/10.1016/j.semerge.2023.102092>.

90. Huang CF, Jang TY, Wu PH, Kuo MC, Yeh ML, Wang CW. Impact of comorbidities on the serological response to COVID-19 vaccination in a Taiwanese cohort. *Virology Journal*.2023. 20:112.

<https://doi.org/10.1186/s12985-023-02056-5>

ANEXO 1

Encuesta para recolección de datos.

1. No. de Registro_____

 2. Edad_____
 3. Sexo: M____ F_____
 4. Peso_____
 5. Talla_____
 6. IMC_____
 7. APP { HTA_____
 - DM_____
 - CI_____
 - Fumador_____
 - ECV_____
 - EVP_____
-
8. Tipo de Vacuna { Soberana_____
 - Abdala_____
-
9. Si presentó COVID: Sí _____ { antes de vacuna _____
 - Después de vacuna_____
 - NO_____

ANEXO 2

Algunas características de las principales vacunas internacionales y cubanas.

Vacuna	País	Tipo	Intervalo Dosis por días
Oxford University/AstraZeneca AZD1222	Uk/Suiza	Adenovirus de chimpancé modificado o ChAdOx1	21
Moderna mRNA-1273	USA	2RNAs mensajeros de proteínas virales S	21
Pfizer/BioNTech BNT162b2	USA/Alemania	1RNA mensajero de viral S	21
Gamaleya Sputnik V	Russia	2 adenovirus Vectoriales de la proteína viral s /AD26 y AD5	15
Sinovac Biotech.Ltda Coronavac	China	Virus inactivado Cepa Czo cultivada en Células Vero	21
Sinopharm	China	Virus inactivado	21
Johnson & Johnson JNJ-78436735 Ad26.COV2. S	USA/Belgica	Adenovirus no replicante	21
CanSino Biologics Ad5-nCoV/Convidicea	China/Canada	Adenovirus no replicante	15
SOBERANA 01 Instituto Finlay de vacunas	Cuba	Dominio de unión al receptor ACE2 (RBD)S1 (VME) de meningococo serogrupo B	21
SOBERANA 02 Instituto Finlay de vacunas	Cuba	Dominio de unión al receptor ACE2 (RBD) de la proteína conjugado covalentemente al toxoides tetánico (RBD-TT)	21
SOBERANA Plus Instituto Finlay de vacunas	Cuba	Dominio de unión al receptor ACE2 (RBD) de la proteína	21
ABDALA Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología	Cuba	Dominio de unión al receptor ACE2 (RBD) de la proteína expresada en la levadura Pichia pastoris y adyuvada en hidróxido de aluminio.	14

ANEXO 3



CONSENTIMIENTO INFORMADO

El médico Dr. / Dra. _____ me ha informado verbal y con documento escrito acerca del estudio en el que participaré. Me ha dado la oportunidad de reflexionar sobre mi decisión. Entiendo la información que se me ha proporcionado.

Por la presente otorgo voluntariamente mi consentimiento a la participación en el **ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO E INMUNOLÓGICO EN VACUNADOS CON SOBERANA Y ABDALA.**

Sé que mi consentimiento puede ser retirado en cualquier momento sin necesidad de explicar, que el médico del estudio podrá detener mi participación si mi salud pudiera verse afectada por mi participación en el estudio y que cualquier causa de retiro no perjudicará mi derecho a la asistencia médica que necesite.

Comprendo los beneficios, las incomodidades y los riesgos del estudio. Tengo el derecho de ser notificado de cualquier nueva información que pueda ser de importancia para mi continuación en el estudio. Si tengo cualquier preocupación puedo ponerme en contacto con el médico en cualquier momento.

Me comprometo a seguir las instrucciones de los médicos del estudio. Le informaré inmediatamente de cualquier alteración que observe o sienta durante todo el tiempo que dure el estudio. Debo consultar con el médico antes de recibir cualquier otro tratamiento médico (excepto en casos de emergencia en que debo acudir inmediatamente a los servicios de urgencia hospitalarios).

Convengo que las muestras de sangre y mis datos podrán utilizarse en el estudio. Los resultados de la investigación pueden ser publicados sin que se me identifique.

Declaración sobre el registro y la transmisión de la información médica y sobre la inspección del informe médico:

Otorgo mi consentimiento para que la información médica sobre mi persona se pueda registrar confidencialmente por el IPK y el personal del estudio. El IPK puede utilizar los datos solamente en una forma anónima en la cual no sea posible identificarme.

Nombre y Apellidos del Voluntario

Firma Fecha

Nombre y Apellidos del Médico Firma Fecha

INFORMACIÓN AL VOLUNTARIO

Los coronavirus son una familia grande de virus alguno de los cuales producen enfermedad en el hombre (catarro común). Recientemente se describió la COVID19 causada por el virus SARS CoV-2 el cual se clasifica como un nuevo coronavirus que se ha extendido por todas las regiones geográficas incluyendo nuestro país donde se reportan casos incluyendo fallecidos. Hoy se reconocen diferentes versiones del virus asociadas a mayor transmisión y severidad clínica. Frente a esta emergencia, el Ministerio de Salud Pública de Cuba trabaja intensamente por controlar su diseminación y ha favorecido el desarrollo de varias vacunas que se están aplicando en campañas de vacunación masivas a la población.

Al ser la Covid-19 una entidad nueva, se requiere profundizar en la respuesta de anticuerpos que se produce por una infección natural o por vacuna frente a varias

variantes del virus. Por otra parte, se requiere medir cuan efectivas son las vacunas en la prevención y control de COVID-19.

El Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK) es Centro de Referencia Nacional y Regional para el estudio de virus respiratorios y entre ellos SARS CoV2 y ha estado desarrollando estudios de importancia científica y social sobre estas enfermedades.

La investigación "ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO E INMUNOLÓGICO EN VACUNADOS CON SOBERANA 02 O ABDALA" tiene como objetivo principal profundizar en el conocimiento de COVID-19 en Cuba para su mejor manejo clínico, diagnóstico y vigilancia de laboratorio. Particularmente, la investigación se dirige a profundizar en el impacto de la vacunación con las vacunas Abdala y Soberanas para conocer el desarrollo de anticuerpos anti SARS CoV-2 en los vacunados.

Esta investigación es de gran importancia ya que permitirá fortalecer las acciones para un mejor enfrentamiento de la enfermedad, su control y prevención logrando además un mejor conocimiento de la misma y del impacto de la vacunación.

Para ello se requiere la colecta de 1 muestra de sangre de 5ml que no representa un riesgo para su salud ni la de su familia y serán utilizadas para estudiar la presencia de anticuerpos al virus SARS CoV-2.

Así mismo, sus muestras formarán parte de un banco de sueros para estudios posteriores de evaluación de pruebas diagnósticas y estudios para conocer los mecanismos patogénicos de la enfermedad. En este caso se le contactará de nuevo para recibir de Ud. su consentimiento.

Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento sin que esto tenga repercusión en la atención de salud que recibe. Por otra parte, garantizamos la confidencialidad de sus datos y la confidencialidad en su identidad.

Contactos para mayor información:

Los médicos cuyos nombres se indican abajo estarán a cargo de Ud. en este estudio. Si usted tiene cualquier preocupación o pregunta, no dude en contactar a uno/a de los doctores.

Investigadores principales:

Dra. Loida Torres Pérez, Dra. Licel A. Rodríguez Lay, Dra. Yulianka Salgado Barahona

Teléfonos: 7255-3161 y 7255-3556 Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri (IPK).