



## CONTRIBUCIONES ESPECIALES

Artículo original de investigación

# SOBERANA®Plus: refuerzo seguro y eficaz de la inmunidad natural preexistente contra SARS-CoV-2

Vicente Verez Bencomo <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5596-6847>  
Rolando Ochoa Azze <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8008-2944>  
Dagmar García Rivera <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2099-1791>  
Yanet Climent Ruiz <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2824-6374>  
Yury Valdés Balbín <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0638-3896>  
Arturo Chang Monteagudo <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0843-372X>  
Carmen María Valenzuela Silva <sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1082-2089>  
Consuelo Milagro Macías Abraham <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5484-096X>  
Belinda Sánchez Ramírez <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4675-4740>  
Laura Marta Rodríguez Noda <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0171-4681>  
Rocmira Perez Nicado <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1657-6130>  
Tays Hernández García <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-8414-0040>  
Ivette Orosa Vázquez <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3818-3271>  
Marianniz Díaz Hernández <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6838-2568>  
Olivia Fernández Medina <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2390-6721>  
Anet Valdés Zayas <sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0849-2172>  
María de los Ángeles García García <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4747-5084>  
Yanet Jerez Barceló <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7820-2847>  
Yenisey Triana Marrero <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3391-0767>  
Laura Ruiz Villegas <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6009-4393>  
Luis Dairon Rodríguez Prieto <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1378-8154>  
Rinaldo Puga Gómez <sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7364-3352>  
Pedro Pablo Guerra Chaviano <sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9882-8583>  
Yaïma Zúñiga Rosales <sup>7</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9483-9971>  
Beatriz Marcheco Teruel <sup>7</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6009-0405>  
Mireida Rodríguez Acosta <sup>8</sup> <https://orcid.org/0000-0002-1574-6951>  
Enrique Noa Romero <sup>8</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2656-0228>  
Juliet Enríquez Puertas <sup>8</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3951-2498>  
Ivis Ontivero Pino <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6684-8026>  
María Amalia Camaraza Soler <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4690-0624>  
Delia Esther Porto González <sup>9</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8111-2930>  
Luis Saturnino Herrera Martínez <sup>10,11</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6542-7596>

<sup>1</sup> Instituto Finlay de Vacunas. La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba

<sup>3</sup> Instituto de Cibernética, Matemática y Física. La Habana, Cuba

<sup>4</sup> Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba

<sup>5</sup> Clínica Central Cira García. La Habana, Cuba

<sup>6</sup> Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba

<sup>7</sup> Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba

<sup>8</sup> Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil. Mayabeque, Cuba

<sup>9</sup> Ministerio de Salud Pública. La Habana, Cuba

<sup>10</sup> BioCubaFarma. La Habana, Cuba

<sup>11</sup> Academia de Ciencias de Cuba. La Habana, Cuba

\*Autor para la correspondencia: [ochoa@finlay.edu.cu](mailto:ochoa@finlay.edu.cu)

---

#### Revisores

Enrique Galván García  
Instituto Nacional de Gastroenterología. La  
Habana, Cuba

Enrique Arús Soler  
Instituto Nacional de Gastroenterología.  
La Habana, Cuba

---

#### Editor

Lisset González Navarro  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

---

#### Traductor

Yoan Karell Acosta González  
Academia de Ciencias de Cuba.  
La Habana, Cuba

---

## RESUMEN

**Introducción.** La vacuna SOBERANA®Plus se evaluó en convalecientes de COVID-19 ante la emergencia de nuevas variantes del SARS-CoV-2. SOBERANA®Plus se basa en el dímero de la proteína recombinante del dominio de unión al receptor (RBD) con secuencia 319-354. **Métodos.** Se ejecutaron 2 estudios clínicos, en los que se evaluó una dosis de la vacuna. En el ensayo Fase I abierto en 30 convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico asintomático y leve, en edades entre 22 años hasta 57 años, se evaluó su seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad, mediante ELISA anti-RBD, la prueba de inhibición in vitro RBD:hACE2, la de neutralización viral y la evaluación de células T efectoras. Inscrito en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, WHO-ICTRP: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000349-Sp>. El estudio Fase II, controlado, aleatorizado y con grupo placebo, en 450 convalecientes de COVID-19 asintomático, leve o moderado, entre 19 años hasta 78 años de edad. Se evaluó la reactogenicidad e inmunogenicidad humoral. WHO-ICTRP: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000366-Sp>. **Resultados y Discusión.** En ambos estudios no se reportaron eventos adversos graves. Predominaron los leves, el más común, dolor local. La vacuna estimuló un incremento mayor que 21 veces de los anticuerpos IgG anti-RBD 28 días después de la vacunación en el ensayo Fase I, y mayor que 31 veces en el Fase II. La mediana de los títulos de anticuerpos inhibidores en ambas fases fue de 94,0 %. Se detectó un aumento significativo de los títulos de neutralización viral contra las variantes D614G, alfa, beta y delta, y de las células T específicas que producen IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . **Conclusiones,** se demostró que SOBERANA®Plus tiene un excelente perfil de seguridad y que una sola dosis es capaz de reforzar eficazmente la inmunidad natural preexistente.

**Palabras clave:** Infección por SARS-CoV-2; vacunas contra la COVID-19; seguridad; inmunogenicidad

---

## SOBERANA®Plus: safe and efficient reinforcement of the preexisting natural immunity against SARS-CoV-2

---

### ABSTRACT

**Introduction:** SOBERANA®Plus vaccine was evaluated in COVID-19 convalescents in the face of the emergence of new SARS-CoV-2 variants. SOBERANA®Plus is based on the recombinant receptor binding domain (RBD) protein dimer with sequence 319-354. **Methods:** Two clinical studies were executed, in which one dose of the vaccine was evaluated. In the open-label Phase I clinical trial, in 30 COVID-19 convalescents with asymptomatic and mild clinical presentation, aged 22 to 57 years, safety, reactogenicity and immunogenicity were evaluated, by means of anti-RBD ELISA, in vitro RBD:hACE2 inhibition test, viral neutralization test and evaluation of effector T cells. Registered in the Cuban Public Registry of Clinical Trials, WHO-ICTRP: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000349-Sp>. The randomized and placebo-controlled Phase II study, in 450 COVID-19 convalescents, asymptomatic, mild or moderate, between 19 and 78 years of age. Reactogenicity and humoral immunogenicity were evaluated. WHO-ICTRP: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000366-Sp>. **Results and Discussion:** No serious adverse events were reported in both studies. Mild events predominated, being the most common, the local pain. The vaccine stimulated an increase of >21-fold in the anti-RBD IgG antibodies 28 days after vaccination in the Phase I trial, and >31-fold in the Phase II trial. Median of inhibitory antibody titers in both phases were 94.0%. A significant increase in viral neutralizing titers against D614G, alpha, beta and delta variants, and specific IFN- $\gamma$ - and TNF- $\alpha$ -producing T cells was detected. **Conclusions,** SOBERANA®Plus has demonstrated an excellent safety profile and a single dose was able to effectively boost pre-existing natural immunity.

**Keywords:** SARS-CoV-2 Infection; COVID-19 Vaccines; safety; immunogenicity

---

## INTRODUCCIÓN

La COVID-19 se caracteriza por una mayor letalidad en individuos con afectaciones cuantitativas o cualitativas de la inmunidad y con la presencia de comorbilidades. La respuesta inflamatoria incontrolada y la tormenta de citocinas son responsables de su evolución tórpida. <sup>(1,2,3)</sup>

En el otro espectro clínico-epidemiológico se observan infectados asintomáticos, otros con cuadros clínicos leves y moderados, así como individuos con evidencia de haber tenido una infección subclínica, detectada mediante estudios serológicos poblacionales. <sup>(4,5)</sup> Además de las particularidades de la evolución clínica de esta enfermedad, otra característica importante radica en su elevada transmisibilidad. <sup>(3,4,5)</sup>

El porcentaje de sujetos asintomáticos ha oscilado entre el 20 % y el 60 % entre todos aquellos casos con PCR positivo. Por otra parte, se ha reportado que el número de infectados no detectados, y por tanto no incluidos en las tasas de incidencia, puede ser entre 10 y 20 veces mayor que los diagnosticados. En ambos casos será en dependencia de la efectividad de las pesquisas activas y las políticas de salud establecidas en cada país. <sup>(5,6,7)</sup>

Respecto a la posibilidad de volver a padecer la enfermedad, hay criterios diversos: algunos investigadores reportan inmunidad, de corta o larga duración, en dependencia de los niveles de anticuerpos neutralizantes. <sup>(4,8-11)</sup> Otros estudios aportan evidencias de reinfección, en especial ante la emergencia de nuevas cepas del SARS-CoV-2. <sup>(8,9)</sup>

En Cuba, el tratamiento precoz, incluyendo el uso masivo de inmunomoduladores y anti-inflamatorios, no facilita la inducción de anticuerpos protectores y otros efectores de la respuesta inmune. <sup>(6)</sup> Por todo ello, algunos convalecientes de COVID-19, posiblemente no estén protegidos adecuadamente ante un nuevo contacto con el SARS-CoV-2.

Los anticuerpos neutralizantes contra este virus son estimulados por la subunidad S1 de la proteína espicular, especialmente el dominio de unión con el receptor ACE2: conocido como RBD por sus siglas en inglés (*receptor binding domain*). Otras proteínas del virus pueden propiciar el mecanismo inmunopatogénico mediado por anticuerpos: ADE (*antibody dependent enhancement*). <sup>(1,2,3,9,11)</sup> Por ello, se ha priorizado el desarrollo de candidatos vacunales en diferentes plataformas, basados en el RBD como inmunógeno vacunal timodependiente, los que han demostrado su seguridad e inmunogenicidad, tanto en estudios nacionales como internacionales. <sup>(10,12-15)</sup>

La evaluación preclínica del RBD dimérico recombinante (d-RBD) como inmunógeno vacunal de SOBERANA®Plus ha demostrado que es seguro mediante estudios toxicológicos; e inmunogénico en ratones y conejos, en los que ha estimulado

la producción de altos títulos de anticuerpos contra el RBD, con un alto índice de avidéz por el antígeno, y con la capacidad de inhibir la interacción del RBD con su receptor ACE2, así como neutralizar el virus vivo.

Nuestra hipótesis científica se fundamenta en la existencia de clones de linfocitos de memoria en individuos previamente infectados por el SARS-CoV-2, que se estimulan selectivamente con una dosis de la vacuna SOBERANA®Plus, induciendo así elevados niveles de anticuerpos neutralizantes, que pudieran protegerlos ante una reinfección, en particular contra nuevas variantes del SARS-CoV-2.

Esta vacuna, al reactivar de forma específica la respuesta inmune inducida por la infección natural, pudiera constituir una alternativa diferenciada para el sector de la población que ha padecido la COVID-19, y que no fuera incluida en las primeras etapas de la campaña cubana de vacunación contra esta enfermedad.

El objetivo general de esta investigación fue evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad de la vacuna SOBERANA®Plus contra el SARS-CoV-2 basado en d-RBD en hidróxido de aluminio; en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, moderado y asintomáticos con PCR positivos.

## MÉTODOS

### Diseño y participantes

**Fase I.** Ensayo clínico fase I, adaptativo, abierto y monocéntrico, en el Instituto Nacional de Hematología e Inmunología de La Habana, Cuba preveía las siguientes adaptaciones prospectivas:

- Regla de interrupción por toxicidad inaceptable (si la tasa de probabilidad de eventos adversos graves asociados a la vacuna era superior a 0,05).
- Evaluación temprana de la inmunogenicidad (si la probabilidad de respuesta inmune era superior a 0,90 se presentaría un informe a la agencia reguladora para avanzar en el diseño del siguiente estudio).
- Inclusión de otros criterios de evaluación en función de los datos externos acumulados.

Se reclutaron 30 individuos entre los convalecientes de COVID-19 en La Habana que cumplían los criterios de selección. Se computó el tiempo transcurrido desde el alta hospitalaria o el diagnóstico serológico hasta la vacunación. Los participantes se distribuyeron en 3 grupos: convalecientes de COVID-19 leve (N = 11), convalecientes asintomáticos (N = 10), ambos con prueba de PCR positiva en el momento del diagnóstico y aclarados al menos 2 meses antes del inicio del

estudio (un requisito de seguridad del protocolo cubano para pacientes convalecientes), e individuos con infección subclínica detectada por investigación comunitaria con IgG específica para el SARS-CoV-2, pero que nunca fueron confirmados por PCR (N = 9). Los convalecientes de COVID-19 de los 2 primeros grupos tenían antecedentes de ingreso hospitalario de acuerdo con el protocolo cubano. Los sujetos del tercer grupo fueron identificados durante estudios seroepidemiológicos dirigidos a personas sin antecedentes de manifestaciones clínicas de COVID-19.

Todos los participantes fueron pesquisados (historia clínica completa, prueba rápida de embarazo en mujeres en edad fértil, pruebas de PCR del SARS-CoV-2, análisis de sangre -VIH; serología de la hepatitis B y C; recuento sanguíneo completo; pruebas de función renal y hepática, anticuerpos IgG anti-RBD, anticuerpos bloqueadores de la interacción RBD:hACE2, prueba de neutralización del virus e inmunidad celular-). Los criterios de exclusión fueron: por razones de seguridad: antecedentes de hospitalización por COVID-19 moderada o grave durante los últimos 2 meses, y cualquier enfermedad grave o enfermedad crónica descompensada, inmunodeficiencia, antecedentes de alergia grave, embarazo, lactancia, tratamiento inmunológico durante los últimos 30 días; PCR positiva para SARS-CoV-2, detección de anticuerpos bloqueadores de la interacción RBD:hACE2 superior al 60 % a una dilución sérica 1/100. El estudio fue registrado en el Registro Público de Ensayos Clínicos de Cuba: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000349-Sp>, incluido en la Plataforma de Ensayos del Registro Clínico Internacional de la OMS.

**Fase II.** Ensayo clínico Fase II, secuencial, multicéntrico, aleatorizado, en grupos paralelos, controlado con placebo y doble ciego, se realizó en el Instituto Nacional de Hematología e Inmunología y en el Centro Nacional de Educación Sexual. Se estudiaron sujetos convalecientes de COVID-19 asintomáticos, leves o moderados. Se reclutaron 450 individuos de ambos sexos entre 19 años y 80 años de edad entre los convalecientes de COVID-19 que cumplían los criterios de selección.

Se computó el tiempo transcurrido desde el alta hospitalaria hasta la vacunación (todos los individuos con pruebas de PCR positivas, incluidos los asintomáticos, fueron ingresados en los hospitales de Cuba, según la normativa nacional). Se requirió una prueba de PCR negativa al menos 2 meses antes del inicio del estudio.

Los participantes fueron asignados al grupo experimental o de control: el grupo experimental fueron vacunados con una dosis única de la vacuna SOBERANA®Plus y el grupo de control (placebo) recibió el excipiente de la vacuna. Se evaluaron los eventos adversos y la respuesta inmune humoral.

El estudio se realizó secuencialmente en 2 fases:

- Fase Ia: Etapa abierta y no controlada para definir la participación de sujetos convalecientes de COVID-19 entre 60 años hasta 80 años en la siguiente Fase Ib. Este grupo de edad se incluiría en la Fase Ib si la tasa de eventos adversos graves asociados a la vacuna fuera inferior a 0,05 y se alcanzara una respuesta inmune satisfactoria en más del 50 % de los voluntarios.
- Fase Ib: Fase aleatorizada, controlada con placebo y doble ciego. Los sujetos convalecientes de COVID-19 de entre 19 años y 80 años fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos: el grupo experimental, que recibió la intervención, y el grupo de control, que recibió placebo.

Todos los participantes se sometieron a pesquaje (historia clínica completa, prueba rápida de embarazo en mujeres en edad fértil, prueba rápida de antígeno COVID-19 (Roche). El recuento sanguíneo completo y las pruebas de función renal y hepática se añadieron solo en la fase Ia). Los criterios de exclusión fueron: por razones de seguridad, historia de COVID-19 grave, hospitalización debido a COVID-19 durante los últimos 2 meses, cualquier enfermedad grave o enfermedad crónica descompensada, inmunodeficiencia, historia de alergia grave, embarazo, lactancia, prueba de COVID-19 positiva, tratamiento inmunológico durante los últimos 30 días. El estudio se inscribió en el Registro Público de Ensayos Clínicos de Cuba: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000366-Sp>, incluido en la Plataforma de Ensayos del Registro Clínico Internacional de la OMS.

## Consideraciones éticas

El Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP) estableció un programa de atención médica para los pacientes convalecientes de COVID-19. El Instituto Nacional de Hematología e Inmunología (INHI) -sitió clínico de los ensayos- y el equipo de investigación clínica del ensayo están incluidos en este programa de atención médica. El MINSAP, el Comité de Ética Independiente para Estudios en Seres Humanos, en el INHI y la Agencia Nacional Reguladora de Cuba (Centro de Control Estatal de Medicamentos y Dispositivos Médicos, CECMED), aprobaron el ensayo y los procedimientos. Fase I: Fecha de autorización: 30/12/2020, Número de referencia: 542/05.017.20B. Fase II: Fecha de autorización: 9/4/2021, Número de referencia: 110/05.008.21BA. Se llevaron a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y las Buenas Prácticas Clínicas.

Un Comité Independiente de Monitorización de Datos (4 miembros especializados en ensayos clínicos y monitorización de datos, independientes de los patrocinadores y de los investigadores clínicos) realizó un análisis intermedio de

datos de seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad. El análisis final de seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad fue realizado por el estadístico responsable del diseño y del análisis estadístico. Todos los sujetos fueron estudiados durante los análisis intermedios y durante el análisis final.

Durante el reclutamiento, los investigadores proporcionaron a los potenciales participantes una amplia información relevante, tanto oral como escrita. Se aclararon todas las preguntas y dudas. La decisión de participar en el estudio fue totalmente voluntaria. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los participantes. Durante el estudio, los comités evaluaron la relación riesgo-beneficio del ensayo y garantizaron los derechos, la salud y la privacidad de los voluntarios, incluida la confidencialidad de la información.

### Producto en evaluación

Antígeno vacunal: RBD del SARS-CoV-2 (secuencia: 319-541 residuos de aminoácidos), expresada en células CHO, purificada y caracterizada como de costumbre. La RBD se dimeriza a través de un puente disulfuro entre cadenas Cys538-Cys538. Vacuna SOBERANA®Plus, composición por dosis (0,5 mL): d-RBD 50 µg, NaCl 4,250 mg, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 0,03 mg, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,02 mg, tiomersal 0,05 mg, agua de inyección, gel de hidróxido de aluminio 1,25 mg, pH 6,0-7,2. La vacuna fue fabricada según las Buenas Prácticas de Manufactura por el Instituto de Vacunas Finlay en La Habana, Cuba.

### Procedimientos

**Fase I.** Se tomaron muestras de sangre los días 0 (antes de la vacunación), 7, 14 y 28. Los voluntarios fueron observados de cerca durante 3 horas después de la vacunación. Después de la vacunación se llevó a cabo una vigilancia activa por parte de los profesionales sanitarios los días 1 (vacunación), 2, 3, 7, 14 y 28. Se instruyó a los participantes para que completaran un registro diario de las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas durante el período de seguimiento de 28 días.

Se registraron durante 7 días las reacciones locales esperadas y definidas por el protocolo (dolor en el lugar de la inyección, calor, enrojecimiento, hinchazón, induración) y los síntomas sistémicos (malestar general, sarpullido y fiebre definida como una temperatura axilar  $\geq 38$  °C). Todos los demás acontecimientos, -en particular, los posibles acontecimientos adversos graves- se registraron durante los 28 días de seguimiento. La gravedad de los acontecimientos adversos locales y sistémicos previstos y definidos por el protocolo se clasificó como leve, moderada y grave, según la definición de la Brighton Collaboration y los Criterios Terminológicos Comunes para los Acontecimientos Adversos versión 5.0<sup>(16,17)</sup> La gravedad de los acontecimientos adversos no solicitados se

calificó como: leve (molestias transitorias o leves, sin interferencia con la actividad), moderada (limitación de la actividad de leve a moderada), grave (marcada limitación de la actividad). Se revisó la causalidad de todos los acontecimientos adversos y se clasificaron según la OMS: Asociación causal inconsistente con la inmunización, asociación causal consistente con la inmunización, indeterminada, inclasificable.<sup>(18)</sup>

**Fase II.** La Fase IIa fue abierta, con un solo grupo. La Fase IIb fue aleatoria con un grupo experimental y otro de control. En esta última fase se utilizó un muestreo ciego aleatorio estratificado para seleccionar la muestra entre ciudadanos cubanos de 19 años a 80 años, que se dividió proporcionalmente en 2 subgrupos de edad: (19-59) años y (60-80) años para asegurar una representación proporcional de cada subgrupo de edad según los informes nacionales del COVID-19.

Se aplicó una asignación aleatoria de 4:1 a los grupos experimental y de control con placebo, respectivamente. La asignación de los participantes en cada grupo se realizó mediante un muestreo ciego aleatorio simple utilizando una tecnología centralizada. Cada participante recibió un código de identificación, que coincidía con el código de la etiqueta del vial.

Todo el personal del estudio, los investigadores, el personal del patrocinador y los sujetos, permanecieron ciegos hasta la conclusión del estudio (28 días después de la aplicación de la vacuna a todos los voluntarios). Todos los viales tenían las mismas características: Frasco R2, dosis única, volumen y tapón rosa.

Se pesquisarón voluntarios con antecedentes de COVID-19, se reclutaron 450 sujetos elegibles de entre 19 años hasta 80 años. En la fase IIa se incluyeron 20 sujetos de entre 60 años hasta 80 años. Fueron asignados 430 participantes aleatoriamente a 2 grupos: experimental (vacuna) y control (placebo). Todos los participantes recibieron una única dosis de la vacuna o del placebo.

Los voluntarios fueron observados atentamente durante una hora después de la vacunación. Después de la vacunación, se llevó a cabo una vigilancia activa por parte de los profesionales sanitarios los días 1, 2, 3, 7, 14 (solo en la fase IIa) y 28. Se instruyó a los participantes para que completaran un registro diario de las reacciones adversas locales y sistémicas solicitadas durante el período de seguimiento de 28 días. El resto de los procedimientos se realizó con los mismos criterios descritos en la Fase I.

### Evaluación de la respuesta inmunitaria

La respuesta inmunitaria humoral basal y tras la vacunación en el ensayo Fase I y Fase II se evaluaron mediante:

- ELISA cuantitativo de IgG para detectar anticuerpos contra d-RBD, utilizando d-RBD como antígeno de recubrimiento.

El ensayo utiliza un suero caracterizado como estándar interno, al que se le asignó 200 AU/mL (basándose en un título inhibitorio semimáximo de 200 y un título de neutralización del virus convencional de 160). La curva estándar se construyó realizando 6 diluciones dobles-seriadas (1:100 a 1:1600). Se utilizó un conjugado anti- $\gamma$  humano:peroxidasa; la curva de referencia se construyó utilizando la función log-logística de cuatro 4 parámetros del Programa de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. <sup>(19)</sup>

- Prueba de neutralización molecular del virus, basada en el bloqueo mediado por anticuerpos de la interacción RBD:hACE2. Esta prueba es un sustituto *in vitro* de la prueba de neutralización de virus vivos. Utiliza RBD-Fc de ratón recombinante (RBD-Fcm) y el receptor de la célula huésped hACE2-Fc (ACE2-Fch) como antígeno de recubrimiento. Los anticuerpos humanos contra RBD pueden bloquear la interacción RBD-Fcm con ACE2-Fch. La RBD-Fcm no inhibida puede unirse a ACE2-Fch, y es reconocida por un anticuerpo monoclonal anti- $\gamma$  murino conjugado con fosfatasa alcalina. Este ELISA de inhibición imita la interacción virus-huésped a nivel molecular. Se calculó la relación de inhibición de la interacción RBD:hACE2 a una dilución de suero de 1/100 y la dilución inhibitoria 50 (mVNT50) que es la dilución de suero que inhibe el 50 % de la interacción RBD:hACE2. <sup>(20)</sup>
- Prueba de neutralización viral. Este ensayo de neutralización de virus vivos es el estándar de oro para determinar la eficacia de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2. Se trata de un ensayo colorimétrico basado en la neutralización por anticuerpos del efecto citostático del SARS-CoV-2 en las células Vero E6. Se calcularon los títulos convencionales de neutralización del virus (cVNT). <sup>(21)</sup> Se evaluó una submuestra en el Hospital Amadeo di Savoia contra las variantes alfa, beta y delta.

En el ensayo Fase I se estudió la respuesta celular: Tras la vacunación, se cuantificaron las células T específicas de RBD que producían IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  mediante citometría de flujo intracelular multiparamétrica. Brevemente, se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC), se cultivaron en presencia de RBD recombinante de longitud completa, se añadió una solución de Brefeldina A, se recogieron las células y se tiñeron primero con el colorante fluorescente (Invitrogen), y luego, con los marcadores extracelulares anti-CD3 PE/cy7 (SK7) y anti-CD4 PE/cy5 (RPA-T4). Las células se fijaron, se permeabilizaron y se tiñeron con anti IFN- $\gamma$  PE (4S.B3) y TNF- $\alpha$  FITC (mAb11). Los linfocitos se adquirieron

en un citómetro Gallios y los datos se analizaron con el software Kaluza versión 1.2. <sup>(22)</sup>

En ambos estudios la respuesta inmune humoral provocada por la vacuna se comparó con el Panel de Suero de Convalecientes Cubanos (PSCC o CCSP por sus siglas en inglés), compuesto por 68 muestras de suero de individuos asintomáticos (25), y los recuperados de COVID-19 leve/moderada (30) y grave (13), caracterizados por ELISA, ensayo de inhibición *in vitro* y prueba de neutralización de virus vivos.

## Variables

**Fase I.** Las variables co-primarias, seguridad y la reactogenicidad, se evaluaron durante los 28 días posteriores a la vacunación. La seguridad se midió por la aparición de acontecimientos adversos graves. Los resultados preliminares se evaluaron por la aparición de reacciones locales y sistémicas esperadas y definidas por el protocolo, así como de acontecimientos adversos no solicitados, en los días 7 y 14 después de la vacunación; la evaluación final se realizó el día 28 después de la vacunación. Las pruebas de laboratorio clínico posvacunación se compararon con los valores previos a la vacunación.

El resultado secundario, la inmunogenicidad de la vacuna, se estimó en los días 7, 14 y 28, y se comparó con los valores iniciales. El ELISA de IgG anti-RBD y la prueba de neutralización molecular del virus se realizaron los días 0, 7, 14 y 28; la prueba de neutralización convencional del virus los días 0 y 14, y la evaluación de la inmunidad celular los días 0 y 28.

**Fase II.** Las variables coprimarias fueron la seguridad y la inmunogenicidad. La seguridad se midió por la aparición de acontecimientos adversos graves durante los 28 días posteriores a la vacunación. La inmunogenicidad se evaluó con la prueba de neutralización molecular del virus, calculando la respuesta inmunitaria satisfactoria (mVNT50  $\geq$  250). Se evaluó en los días 0, 14 (solo en la Fase IIa) y 28. Las pruebas de laboratorio clínico realizadas en la Fase IIa en el día 14 se compararon con los valores previos a la vacunación.

Los resultados secundarios: reactogenicidad e inmunogenicidad. La reactogenicidad se evaluó mediante la aparición de reacciones locales y sistémicas solicitadas y definidas por el protocolo, diariamente durante los 7 días posteriores a la vacunación, así como de acontecimientos adversos no solicitados, diariamente durante los 28 días posteriores a la vacunación. La inmunogenicidad de la vacuna se estimó después de la vacunación, y se comparó con la línea base: El ELISA de IgG anti-RBD y la prueba de neutralización molecular del virus se realizaron en los días 0, 14

(Fase IIa) y 28; se estimaron respectivamente las tasas de seroconversión y la relación de inhibición de la interacción RBD:hACE2. La prueba convencional de neutralización del virus vivo se realizó en los días 0 y 28.

## Análisis estadístico

**Fase I.** El cálculo del tamaño de la muestra se basó en una tasa de eventos adversos graves inferior al 5 %. Se calcularon intervalos de confianza del 95 % de 2 colas para una proporción; con una precisión de 0,194.

La seguridad y reactogenicidad se describen como frecuencias (%). Se informan los siguientes valores: media, desviación estándar (DE), mediana, rango intercuartil y rango, para las características demográficas y los eventos adversos. Mediana, para los criterios inmunológicos; media geométrica (GMT) e intervalos de confianza (IC) al 95 %, para mVNT50 y cVNT. Se calcularon las tasas de seroconversión de los anticuerpos IgG anti-RBD (aumento  $\geq 4$  veces de la concentración de anticuerpos respecto a los niveles previos a la inmunización) para cada sujeto.

Se utilizó la correlación de rangos de Spearman para evaluar las relaciones entre las técnicas utilizadas para evaluar la respuesta inmunitaria. Se utilizó la curva ROC para elegir el punto de corte más adecuado para las pruebas humorales en relación con el cVNT, y para determinar la relación entre la sensibilidad y la especificidad para cada punto de corte. Se utilizó la prueba t de Student o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para la comparación estadística antes-después. Los análisis estadísticos se realizaron con SPSS versión 25.0; STATISTICA versión 12.0; R versión 3.2.4; EPIDAT versión 4.1, Prism GraphPad versión 6.0 y WinBugs versión 1.4. Se utilizó un nivel de significación alfa de 0.05.

**Fase II.** El cálculo del tamaño de la muestra para la Fase IIa se basó en una tasa de eventos adversos graves inferior al 5 %. Se calcularon intervalos de confianza del 95 % de 2 colas para una proporción, con una precisión de 0,250. En la Fase IIb, el cálculo del tamaño de la muestra se basó en una respuesta inmunitaria satisfactoria del 50 %; que el límite inferior del intervalo de confianza para la diferencia con respecto al control fuera superior al 30 %, y una aleatorización de 4:1. Se calcularon intervalos de confianza al 95 % de 2 colas para la diferencia entre 2 proporciones con una anchura objetivo de 0,200. Por último, se añadió un 5 % del tamaño de la muestra teniendo en cuenta las posibles retiradas del estudio.

La seguridad y reactogenicidad se describieron como frecuencias (%). Se usaron los siguientes valores: media, desviación estándar (DE), mediana, rango intercuartil y rango para las características demográficas y los acontecimientos adversos; mediana, para los criterios de valoración inmunoló-

gicos; títulos medios geométricos (GMT) e intervalos de confianza (IC) del 95 %, para mVNT50 y cVNT. Se calcularon las tasas de seroconversión para los anticuerpos IgG anti-RBD.

Se utilizó la correlación de rangos de Spearman para evaluar las relaciones entre las técnicas utilizadas para evaluar la respuesta inmunitaria. Se utilizó la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para la comparación estadística antes-después. Se utilizó una prueba de chi-cuadrado para determinar si existe una asociación significativa entre 2 variables.

Los análisis estadísticos se realizaron con el SPSS versión 25.0; EPIDAT versión 4.1, Prism GraphPad versión 6.0. Se utilizó un error de tipo I de 0,05.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Fase I

La media del tiempo transcurrido desde el alta hospitalaria o el diagnóstico serológico hasta la vacunación fue de 8 meses (DE = 1,2), la mediana fue de 8,2 meses. El dolor local leve fue el acontecimiento adverso más frecuente secundario a la vacunación (10 %), seguido del enrojecimiento (6,7 %). Ambos fueron los únicos acontecimientos adversos locales esperados con una asociación causal consistente con la vacunación. Las reacciones sistémicas esperadas se limitaron a malestar general con asociación causal y fiebre leve, con asociación causal inconsistente con la vacunación. Solo 6 sujetos (20 %) notificaron acontecimientos adversos (uno notificó 2 reacciones locales: dolor local y enrojecimiento. No se encontraron parámetros de laboratorio anormales relacionados con la vacunación.

La frecuencia de las reacciones locales y sistémicas fue mayor durante las primeras 24 h después de la vacunación; en general, desaparecieron en los primeros 3 días. La intensidad de los acontecimientos adversos solicitados fue generalmente leve; solo 2 participantes informaron de un dolor local moderado en el lugar de la vacunación. Los efectos adversos no solicitados fueron predominantemente leves y moderados y se resolvieron espontáneamente durante el periodo de seguimiento. El principal acontecimiento adverso no solicitado fue la hipertensión arterial; en un solo caso (3,3 %) consistente con la vacunación. Este sujeto fue el único caso catalogado como severo en este ensayo clínico, pero se recuperó en la primera hora después de la vacunación. Los voluntarios con antecedentes de hipertensión arterial fueron admitidos en el estudio si la presión arterial permanecía controlada durante el reclutamiento.

Se detectó un aumento significativo de los anticuerpos RBD el día 7 (mediana: 146,6 AU/mL). El nivel de IgG aumentó

en los días 14 y 28, con medianas de 330,4 y 722,2 AU/mL respectivamente. La vacuna provocó un aumento muy elevado de la respuesta de anticuerpos en el día 28. Los valores de la mediana fueron 14 veces superiores a los del CCSP y 21 veces superiores al nivel anterior a la vacunación. La seroconversión fue del 50 % a los 7 días. Fue del 66,67 % y del 80 % a los 14 y 28 días respectivamente.

Se midió la inhibición de la interacción RBD:hACE2 a una dilución sérica de 1/100. Presentaron niveles de anticuerpos inhibidores en el día 7, 26 sujetos (86,6 %). Estos niveles son significativamente más altos que los títulos previos a la vacunación y que los del CCSP. En el día 7, 23 (76,67 %) individuos alcanzaron un índice de inhibición > 70 % a una dilución sérica de 1/100. En el día 14, 26 participantes (86,67 %) habían respondido a la vacunación; alcanzaron una relación de inhibición del 94 % y la mediana de los títulos de anticuerpos inhibitorios fue 3 veces mayor que la del CCSP.

Para evaluar la funcionalidad de los anticuerpos, el valor mVNT50 complementa la información derivada de la inhibición RBD:hACE2. Se detectaron niveles elevados de mVNT50 en el día 7 posvacunación (significativamente superiores a los títulos previos a la vacunación y al CCSP). El GMT de mVNT50 en el día 28 mostró un aumento de 103 veces con respecto al valor anterior a la vacunación (2243,2/21,7) y un aumento de 38 veces con respecto al valor de CCSP (2243,2/59,3).

Los títulos de neutralización contra el SARS-CoV-2 activo (cVNT) se determinaron el día 14. El GMT -calculado con todos los sujetos de la muestra- fue de 234,3, lo que representa un aumento en 5 veces respecto al valor de CCSP (cVNT=46,4). Tras la vacunación, se encontraron títulos de neutralización viral superiores a 1:160 en 24 participantes (80 %).

Se exploró la inmunidad celular mediante anticuerpos monoclonales anti-CD3 y anti-CD4 para identificar subpoblaciones linfocitarias. La vacuna aumentó la frecuencia de células T TNF- $\alpha$  específicas de RBD en el día 28. La expresión de TNF- $\alpha$  de los linfocitos T CD4 + y CD3 + CD4- fue significativamente mayor que al inicio ( $p = 0,00014$ ; IC 95 %: 0,43; 1,09 y  $p = 0,00025$ ; IC 95 %: 1,19; 4,29, respectivamente). La frecuencia de células T CD3 + CD4- específicas de RBD también aumentó ( $p = 0,030$ ; IC del 95 %: 0,03; 1,09). Estas son pruebas de una respuesta inmunitaria celular desencadenada por la vacuna.

Solo 4 participantes no aumentaron el nivel de anticuerpos tras la vacunación (una mujer convaleciente de COVID-19 leve, otra asintomática; otras 2, convalecientes de infección subclínica (IgG específica del virus, PCR negativa). Antes de la vacunación, tenían un nivel muy bajo de anticuerpos anti-RBD. Las 2 mujeres con antecedentes de COVID-19 leve y la asintomática aumentaron las células T CD3+CD4- TNF- $\alpha$  (probable-

mente células T CD8+) tras la vacunación. La última también aumentó las células T CD3+CD4- IFN- $\gamma$ .

Para todas las variables inmunológicas analizadas, no se encontraron diferencias entre los 3 grupos. Aunque el tamaño de la muestra es pequeño, los intervalos de confianza del 95 % o los rangos del percentil 25-75 de cada grupo se superponen, lo que sugiere una similitud en la respuesta inmunitaria.

## Fase II

Desde el 9 de abril de 2021 hasta el 17 de abril de 2021, se inscribieron en el estudio 663 sujetos convalecientes de COVID-19; se excluyeron 213 participantes por no cumplir los criterios de selección y se asignaron al azar 450 voluntarios. Fueron asignados a la Fase IIa abierta y no controlada 20 sujetos de entre 60 años y 78 años de edad, y fueron vacunados con una dosis única de la vacuna SOBERANA®Plus. No se detectaron acontecimientos adversos graves y se encontró una respuesta inmunitaria satisfactoria en el 95 % de los sujetos; por lo tanto, se aprobó la inclusión de este grupo de edad en la Fase IIb.

Cuatrocientos treinta sujetos de entre 19 años y 78 años fueron asignados aleatoriamente 4:1 a los grupos experimental (N = 344) y de control (N = 86) en la Fase IIb, y recibieron una dosis única de la vacuna o de placebo, respectivamente. Hubo 3 abandonos voluntarios en el grupo experimental. No se evaluaron 8 muestras de suero debido a un gran retraso en el procesamiento de las muestras: 3 en el grupo experimental y 5 en el grupo de control. Todos los sujetos aleatorizados se incluyeron en el análisis de seguridad y se evaluó la inmunogenicidad en la mayoría de los sujetos, excepto en aquellos señalados anteriormente.

Entre los grupos experimental y de control no hubo diferencias en las características de línea base y demográficas de la población incluida. El tiempo medio desde el alta hospitalaria hasta la vacunación fue de 4,5 meses (DE = 3,3) en el grupo experimental, y de 4,8 meses (DE = 3,3) en el grupo control. Predominó la COVID-19 leve en ambos grupos.

Se cumplieron los criterios para estimar el tamaño de la muestra. El cálculo del tamaño de la muestra en la Fase IIa se basó en una tasa de acontecimientos adversos graves inferior a 0,05 y no se notificaron acontecimientos adversos graves. El cálculo del tamaño de la muestra en la Fase IIb se basó en una respuesta inmunitaria satisfactoria del 50 % con un límite inferior del intervalo de confianza para la diferencia con respecto al control superior al 30 %. La respuesta inmunitaria satisfactoria se encontró en el 80,7 % de los participantes.

El dolor local fue el efecto adverso asociado a la vacunación más frecuente (28,8 %), seguido del edema (4,4 %). Las

principales reacciones sistémicas solicitadas fueron el malestar general (6,6 %) y la cefalea (4,1 %). La frecuencia de las reacciones locales y sistémicas fue mayor durante las primeras 24 h después de la vacunación; en general, desaparecieron en los primeros 3 días.

No se encontraron eventos adversos graves asociados a la vacuna. La intensidad de los acontecimientos adversos solicitados fue generalmente leve; solo un sujeto (0,3 %) informó de un acontecimiento adverso severo (dolor de cabeza), pero se recuperó en la primera hora después de la vacunación. Cinco participantes (1,37 %) tuvieron acontecimientos adversos moderados: dolor local en el lugar de la vacunación (3), malestar general (1) y cefalea (1). Los acontecimientos adversos no solicitados fueron predominantemente leves y se resolvieron espontáneamente durante el periodo de seguimiento. No se encontraron parámetros de laboratorio anormales relacionados con la vacunación.

Se detectó un aumento significativo de los anticuerpos RBD tras la vacunación (mediana: 301,0 U/mL). Los valores de la mediana fueron 6 veces superiores a los del CCSP, 31 veces superiores al nivel previo a la vacunación y 46 veces superiores a los del grupo de control ( $p = 1,9e-27$ ). La seroconversión fue del 84,4 %.

Se midió la inhibición de la interacción RBD:hACE2 a una dilución sérica de 1/100. En el día 28 después de la vacunación, los niveles de anticuerpos inhibidores eran significativamente superiores a los títulos previos a la vacunación, y la mediana de los títulos de anticuerpos inhibidores (93,5 %) era 3 veces mayor que la del CCSP y 7 veces mayor que la del grupo de control ( $p = 1,7e-27$ ).

Se detectaron niveles elevados de mVNT50 el día 28 posvacunación; significativamente superiores a los títulos prevacunación, al grupo control y al CCSP. El GMT de mVNT50 en el día 28 representa un aumento de 15 veces sobre el valor del CCSP, un aumento de 51 veces sobre el valor de prevacunación y un aumento de 45 veces sobre el grupo control ( $p = 4,7e-33$ ). El  $mVNT50 \geq 250$  se utilizó para definir la respuesta inmunitaria satisfactoria, y es el resultado primario. Se encontró en la mayoría de los sujetos (81 %) inmunizados con SOBERANA@Plus, frente a solo el 5 % en el grupo de control ( $p = 1,6e-83$ ).

Se demostró la asociación entre la respuesta inmunitaria satisfactoria y la clasificación de la enfermedad, así como el alta hospitalaria. Se encontró un mayor número de sujetos vacunados con respuesta satisfactoria en los casos moderados de COVID-19 y en aquellos con alta hospitalaria de más de 4 meses ( $p = 0,0001$ ). No se encontró asociación con el sexo, la raza y la edad.

La prueba de neutralización viral vivo se evaluó en 57 sujetos: todos los sujetos de la fase IIa y 37 sujetos de la fase IIb. El GMT fue de 400,3, lo que representa un aumento de 9 veces con respecto al valor de CCSP ( $cVNT=46,4$ ) y fue 26 veces superior a los títulos previos a la vacunación ( $p = 1,6e-25$ ).

En el Hospital Amadeo di Savoia de Italia, se demostró que la vacuna induce anticuerpos neutralizantes contra las variantes alfa, beta y delta del virus.

Hubo una buena correlación entre la  $cVNT$  y otras variables (coeficientes superiores a 0,7), excepto con la inhibición de RBD:hACE2 a una dilución de 1/100. La  $mVNT50$  y la  $cVNT$  alcanzaron el coeficiente de correlación más fuerte: 0,889; la correlación fue de 0,826 para la  $cVNT$  y la concentración de IgG anti-RBD. También se encontró una fuerte correlación entre  $mVNT50$  y la concentración de IgG anti-RBD (0,934).

## Conclusiones

SOBERANA@Plus es una vacuna muy segura, bien tolerada, con pocos eventos adversos, por lo general leves y locales. Una sola dosis de esta vacuna es capaz de estimular fuertemente la inmunidad humoral y celular en individuos con inmunidad natural preexistente. Induce anticuerpos neutralizantes contra diferentes variantes del virus, incluyendo la variante delta, la más transmisible.

La mayor parte de los convalecientes de la COVID-19 quedan protegidos de la reinfección con solo 1 dosis de SOBERANA@Plus.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Shi-Lee W, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiology* 2020;5:1185-91. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41564-020-00789-5>
- Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Haveran-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature* 2020;584:353-63. Disponible en <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2538-8>
- López-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Torres-Altamirano M.S. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alerg. Asma Inmunol. Pediatr.* 2020; 29(1):5-15. Disponible en: <https://doi.org/10.35366/93321>
- Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Zh. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat. Rev. Immunol.* 2020;20(10):615-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/S41577-020-00434-6>
- Wu SL, Mertens AN, Crider YS, Nguyen A, Pokpongkiat NN, Djajadi S, et al. Substantial underestimation of SARS-CoV-2 infection in the United States. *Nature Communications* 2020;11(4507):10 pp. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18272-4>
- Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.5. La Habana; MINSAP: 2020.

7. Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung S.M, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *Int. J. Infect. Dis.* 2020;94:154-5. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(20\)30139-9/fulltext](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(20)30139-9/fulltext)
8. Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, Eagar TN, Yi X, Zhao P, et al. Relationship between anti-spike protein antibody titers and SARS-CoV-2 in vitro virus neutralization in convalescent plasma. *bioRxiv preprint.* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.06.08.138990>
9. Brouwer PhJM, Caniels TG, van der Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science* 2020;369(6504):643-50. Disponible en: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abc5902>
10. Hotez PJ, Corry DB, Strych U, Bottazzi ME. COVID-19 vaccines: neutralizing antibodies and the alum advantage. *Nat Rev Immunol* 2020;20(7):399-400. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/S41577-020-0358-6>
11. Shen Ch, Wang Zh, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020;323(16):1582-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>
12. Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature* 2020;586(7830):572-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2599-8>
13. Alturki SO, Alturki-Sawsan O, Connors J, Cusimano G, Kutzler MA, Izmirly AM, Haddad EK. The 2020 Pandemic: Current SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Front. Immunol.* 2020;11(1880):13 pp. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01880>
14. Chang-Monteagudo A, Ochoa-Azze R, Climent-Ruiz Y, Macías-Abraham C, Rodríguez-Noda L, Valenzuela-Silva C, et al. A single dose of SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with a very good safety profile: An open-label phase 1 clinical trial. *The Lancet Regional Health-Americas.* 2021;4: 100079. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2667193X21000752?via%3Dihub> DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100079>
15. Ochoa-Azze R, Chang-Monteagudo A, Climent-Ruiz Y, Macías-Abraham C, Valenzuela-Silva C, de los Ángeles García-García M, et al. Safety and immunogenicity of the FINLAY-FR-1A vaccine in COVID-19 convalescent participants: an open-label phase 2a and double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b, seamless, clinical trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2022;10(8):785-795. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00100-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00100-X/fulltext) DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00100-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00100-X)
16. Brighton Collaboration. Case definitions. Basel: BC; 2021. Disponible en: <https://brightoncollaboration.us/category/pubs-tools/case-definitions/>
17. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 5.0. Washington: HHS; 2017. Disponible en: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_50](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_50) Accessed (August 10, 2021)
18. World Health Organization. Causality Assessment of an Adverse Event Following Immunization (AEFI). 2<sup>nd</sup> Edition. Geneva: WHO; 2019. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789241516990>
19. Plikkaytis BD, Carlone GM. Program ELISA for Windows User's Manual. Version 2.0. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2005
20. Tan CW, Chia WN, Qin X, Liu P, Chen MIC, Tiu C, et al. A SARS-CoV-2 surrogate virus neutralization test based on antibody-mediated blockage of ACE2-spike protein-protein interaction. *Nat. Biotechnol.* 2020;38:1073-8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41587-020-0631-z>
21. Manenti A, Maggetti M, Casa E, Martinuzzi D, Torelli A, Trombetta CM, et al. Evaluation of SARS-CoV-2 neutralizing antibodies using a CPE-based colorimetric live virus micro-neutralization assay in human serum samples. *J. Med. Virol.* 2020; 92(10), 2096-2104. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jmv.25986>
22. Keech C, Albert G, Cho I, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *NEJM* 2020. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>

---

Recibido: 20/11/2022

Aprobado: 28/12/2022

---

#### Conflictos de interés

El Instituto Finlay de Vacunas y el Centro de Inmunología Molecular han presentado solicitudes de patentes relacionadas con el uso de la vacuna en personas con inmunidad preexistente al SARS-CoV-2. ROA, YVB, DGR y VVB son investigadores del Instituto Finlay de Vacunas y BSR es investigadora del Centro de Inmunología Molecular, las instituciones que fabrican la vacuna. Los demás autores declaran no tener intereses contrapuestos. Ningún autor recibió honorarios por este trabajo.

#### Contribuciones de los autores

- Conceptualización: Vicente Guillermo Verez Bencomo, Rolando Ochoa Azze, Dagmar García Rivera, Yury Valdés Balbín, Luis Herrera Martínez
- Análisis formal: Carmen Valenzuela Silva
- Investigación: Rolando Ochoa Azze, Yanet Climent Ruiz, Arturo Chang Monteagudo, Consuelo Macías Abraham, Belinda Sánchez Ramírez, Laura Marta Rodríguez Noda, Rocmira Pérez Nicado, Tays Hernández García, Ivette Orosa Vázquez, Marianniz Díaz Hernández, Olivia Fernández Medina, Anet Valdés Zayas, María de los A. García García, Yanet Jerez Barceló, Yenisey Triana Marrero, Laura Ruiz Villegas, Luis Dairon Rodríguez Prieto, Rinaldo Puga Gómez, Beatriz Marcheco Teruel, Mireida Rodríguez Acosta, Enrique Noa Romero, Juliet M. Enríquez Puertas,

Ivis Ontiveiro Pino, María Amalia Camaraza Soler, Delia Porto González

- Metodología: Vicente Guillermo Verez Bencomo, Rolando Ochoa Azze, Dagmar García Rivera, Yury Valdés Balbín, Arturo Chang Monteagudo
- Administración del proyecto: Yanet Climent Ruiz
- Visualización: Rolando Ochoa Azze
- Redacción-borrador original: Rolando Ochoa Azze
- Redacción-revisión y edición: Rolando Ochoa Azze

#### Financiamiento

Se recibió un financiamiento parcial del Proyecto-2020-20, Fondo de Ciencia e Innovación (FONCI), Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente, Cuba.

#### Ensayos clínicos

Fase I: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, WHO-ICTRP: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000349-Sp>. Fase II, Registro

Público Cubano de Ensayos Clínicos WHO-ICTRP: <https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000366-Sp>

#### Cómo citar este artículo

Verez Bencomo V, Ochoa Azze R, García Rivera D, Climent Ruiz Y *et al*. SOBERANA@Plus: refuerzo seguro y eficaz de la inmunidad natural pre-existente contra SARS-CoV-2. An Acad Cienc Cuba [internet] 2023 [citado en día, mes y año];13(1):e1400. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1400>

El artículo se difunde en acceso abierto según los términos de una licencia Creative Commons de Atribución/Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0), que le atribuye la libertad de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), indicar los cambios que haya realizado y no usar el material con fines comerciales (no comercial).

© Los autores, 2023.

