



CIENCIAS BIOMÉDICAS

Artículo original de investigación

Seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas SOBERANA[®] 02 y SOBERANA[®] Plus en población pediátrica

Rinaldo Puga-Gómez^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-7364-3352>
Mercedes Fonseca Hernández³ <https://orcid.org/0000-0003-1777-4806>
Yarisset Ricardo-Delgado¹ <https://orcid.org/0009-0009-5310-4069>
Beatriz Paredes-Moreno⁴ <https://orcid.org/0000-0003-2034-6773>
Meiby Rodríguez-González⁴ <https://orcid.org/0000-0002-4205-0415>
Rocmira Perez Nicado⁴ <https://orcid.org/0000-0002-1657-6130>
María Felicia Casanova González³ <https://orcid.org/0000-0002-7690-3762>
Carmen María Valenzuela Silva⁵ <https://orcid.org/0000-0002-1082-2089>
Sonsire Fernández Castillo⁴ <https://orcid.org/0000-0001-5329-5971>
Yanet Climent Ruiz⁴ <https://orcid.org/0000-0002-2824-6374>
Darielys Santana Mederos⁴ <https://orcid.org/0000-0001-5333-554X>
Laura Marta Rodríguez-Noda⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0171-4681>
Belinda Sánchez Ramírez⁶ <https://orcid.org/0000-0003-4675-4740>
Tays Hernández García⁶ <https://orcid.org/0000-0001-8414-0040>
Ariel Palenzuela Díaz⁷ <https://orcid.org/0000-0001-5930-7849>
Chaumey Rojas Iriarte⁸ <https://orcid.org/0000-0002-1247-7151>
Julio Cesar Francisco Pérez¹⁰ <https://orcid.org/0000-0002-3099-4339>
Dunia María Chávez Amaro³ <https://orcid.org/0000-0001-6218-8019>
Yanet Chappi Estevez¹¹ <https://orcid.org/0000-0002-1457-1678>
Arlilia García López¹¹ <https://orcid.org/0009-0008-4117-5735>
Pedro Pablo Guerra Chaviano¹¹ <https://orcid.org/0000-0001-9882-8583>
Juliet M. Enríquez Puertas¹² <https://orcid.org/0000-0002-3951-2498>
Yenicet Infante Hernández¹² <https://orcid.org/0000-0001-8565-5353>
Marta Dubed Echevarría¹² <https://orcid.org/0000-0002-0072-8590>
Enrique Noa Romero¹² <https://orcid.org/0000-0003-2656-0228>
Raúl González Mugica⁴ <https://orcid.org/0000-0002-6445-5501>
Ilianet Palmero-Álvarez⁴ <https://orcid.org/0000-0003-0543-7271>
Aniurka Garcés-Hechavarría⁴ <https://orcid.org/0000-0002-4574-5861>
Talía Fundora-Barrios⁶ <https://orcid.org/0009-0000-4602-1585>
Yanelda García Vega⁶ <https://orcid.org/0000-0001-5534-6090>
Misleidys Piedra Bello¹ <https://orcid.org/0000-0002-3236-7371>
Dania Liria Vega Mendoza¹ <https://orcid.org/0009-0009-7847-8980>
Noelvia Pestana Pérez¹ <https://orcid.org/0000-0001-5994-1831>
Daniel G. Rivera¹³ <https://orcid.org/0000-0002-5538-1555>
María Eugenia Toledo Romaní¹⁴ <https://orcid.org/0000-0001-8600-9062>
Marisel Martínez Pérez⁴ <https://orcid.org/0000-0001-6585-5454>
Yury Valdés-Balbín⁴ <https://orcid.org/0000-0002-0638-3896>
Dagmar García-Rivera^{4*} <https://orcid.org/0000-0002-2099-1791>
Vicente Vérez-Bencomo⁴ <https://orcid.org/0000-0001-5596-6847>

¹ Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez. La Habana, Cuba

² Clínica Central Cira García. La Habana, Cuba

³ Hospital Pediátrico Paquito González Cueto. Cienfuegos, Cuba

⁴ Instituto Finlay de Vacunas. La Habana, Cuba

⁵ Instituto de Matemática, Física y Computación. La Habana, Cuba

⁶ Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba

⁷ Centro de Inmunoensayos. La Habana, Cuba

⁸ Policlínico 5 de Septiembre. La Habana. Cuba

⁹ Policlínico Carlos J. Finlay. La Habana. Cuba

¹⁰ Hospital Pediátrico Borrás-Marfán. La Habana, Cuba

¹¹ Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos La Habana, Cuba

¹² Centro de Investigaciones Científicas de la Defensa Civil. La Habana, Cuba

¹³ Facultad de Química, Universidad de La Habana. La Habana, Cuba

¹⁴ Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri. La Habana, Cuba

* Autor para la correspondencia: dagarcia@finlay.edu.cu

Editor

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

Traductor

Darwin A. Arduengo García
Academia de Ciencias de Cuba.
La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: Las vacunas SOBERANA® 02 y SOBERANA® Plus en su combinación heteróloga han demostrado su seguridad, inmunogenicidad y eficacia en adultos, mientras que una dosis única de SOBERANA® Plus es suficiente para la protección de

las personas convalecientes de COVID-19. **Objetivo:** Evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacunación pediátrica con SOBERANA® 02 y SOBERANA® Plus. **Métodos:** Se diseñaron 2 estudios clínicos fase 1 y 2 para la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas SOBERANA®02 y SOBERANA® Plus en niños sanos y convalecientes de COVID-19. **Resultados:** La aplicación de la combinación heteróloga de estas vacunas demostró ser segura en población pediátrica. Predominaron los eventos adversos locales leves, de corta duración y no se reportaron eventos graves relacionados con la vacunación. La inmunogenicidad demostró que el 96,2 % de los participantes seroconvirtieron después de 2 dosis de SOBERANA® 02 y el 100 % después de la tercera dosis con SOBERANA® Plus. Se demostró la inducción de anticuerpos neutralizantes para las diferentes variantes: alpha, delta, beta y ómicron. Adicionalmente se demostró la no inferioridad para la variable de neutralización viral entre niños y adultos jóvenes. El estudio de la respuesta celular en niños vacunados con el esquema heterólogo de 3 dosis mostró la inducción de una potente respuesta de células T efectoras y de memoria, específicas a SARS-CoV-2, superior a lo observado en individuos expuestos a infección natural. **Conclusiones:** La vacunación fue segura, inmunogénica y eficaz en niños de (3 a 18) años de edad.

Palabras clave: vacunas; SARS-CoV-2; COVID-19; SOBERANA; pediatría

Safety, immunogenicity and efficacy of SOBERANA® 02 and SOBERANA® Plus vaccines in pediatric population

ABSTRACT

Introduction. SOBERANA® 02 and SOBERANA® Plus vaccines in their heterologous combination have demonstrated their safety, immunogenicity and efficacy in adults, while a single dose of SOBERANA® Plus is sufficient for the protection of COVID-19's convalescents. **Objective:** To evaluate the safety, immunogenicity and efficacy of SOBERANA® 02 and SOBERANA® Plus vaccines in pediatric population. **Methods:** Two phase clinical studies were designed to evaluate the safety and immunogenicity of the SOBERANA® 02 and SOBERANA® Plus vac-

cines in healthy children and convalescents from COVID-19. **Results:** The application of the heterologous combination of these vaccines proved to be safe in the pediatric population. Mild, short-term local adverse events predominated and no serious events related to vaccination were reported. Immunogenicity demonstrated that 96.2% of participants seroconverted after two doses of SOBERANA® 02 and 100% after the third dose with SOBERANA® Plus. The induction of neutralizing antibodies was demonstrated for the different variants: **alpha, delta, beta** and omicron; and duration of response up to 5-7 months after completion of the heterologous three-dose regimen. Additionally, non-inferiority was demonstrated for the viral neutralization variable among children and young adults. The study of the cellular response in children vaccinated with the heterologous three-dose schedule showed the induction of a powerful response of effector and memory T cells, specific to SARS-CoV-2, higher than that observed in individuals exposed to natural infection. **Conclusions:** The heterologous scheme of two doses of SOBERANA® 02 and a third dose with SOBERANA® Plus was safe, immunogenic and effective in children from (3 to 18) years of age.

Keywords: vaccine; SARS-CoV-2; COVID-19; SOBERANA; pediatric

INTRODUCCIÓN

La vacunación de los niños contra la COVID-19 se identificó como una pieza clave para el control de la pandemia de COVID-19, lo que aceleró el desarrollo de ensayos clínicos en poblaciones pediátricas. ^(1,2) El Instituto Finlay de Vacunas (IFV) ha liderado el desarrollo de las vacunas SOBERANA® 02 y SOBERANA® Plus. La vacuna SOBERANA® 02 consiste en el dominio de unión al receptor conocido como RBD de la proteína S del virus SARS-CoV-2, conjugado con Toxoide Tetánico y adyuvado en hidróxido de aluminio. SOBERANA® Plus consiste en el dímero de RBD en adyuvado hidróxido de aluminio.

La combinación heteróloga de SOBERANA® 02 y SOBERANA® Plus ha demostrado su seguridad, inmunogenicidad y eficacia en población adulta. ^(3,4,5) SOBERANA® Plus como dosis única en personas adultas recuperadas de la COVID-19, demostró su seguridad e inmunogenicidad. ⁽⁶⁾ Basado en la eficacia de la vacunación en adultos, la estrategia para población de niños sanos (que no hayan padecido de COVID-19) definió la evaluación del esquema heterólogo de dosis de SOBERANA® 02 y SOBERANA® Plus a intervalos de 28 días (0-28).

Esto favorece la maduración de la afinidad de los anticuerpos y la generación de memoria inmunológica, propiedades del sistema inmunológico que dependen, entre otros factores, del intervalo entre dosis; y por las ventajas de las vacunas conjugadas para niños. Para los niños que habían padecido de COVID-19, se propuso evaluar el efecto de una dosis única de SOBERANA® Plus, similar a lo evaluado en adultos convalecientes de COVID-19. El presente trabajo tiene como objetivo evaluar

la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas SOBERANA® 02 y SOBERANA® Plus como esquema heterólogo de vacunación en población pediátrica, y una dosis única de SOBERANA® Plus en niños convalecientes de COVID-19.

MÉTODOS

Estrategia de evaluación clínica de las vacunas SOBERANA® 02 y SOBERANA® Plus

La estrategia de evaluación clínica de las vacunas anti-COVID-19 en pediatría definió la evaluación de 2 esquemas de vacunación: esquema heterólogo de 2 dosis SOBERANA® 02 y una tercera dosis con SOBERANA® Plus para los niños que no habían padecido la COVID-19, y una dosis única de SOBERANA® Plus para los niños convalecientes de COVID-19. Se realizaron 2 ensayos clínicos.

Para comparar la respuesta inmune inducida por la vacunación con la inducida por la vacunación natural se constituyó un panel de sueros de niños convalecientes cubanos con sueros de 82 pacientes ([3-18] años) recuperados de la COVID-19: 5 sueros de niños con enfermedad moderada sintomática, 29 con enfermedad leve y 48 asintomáticos. De ellos, 21 individuos estuvieron enfermos durante la ola delta y 61 cuando las variantes D614G y beta predominaron en La Habana. En todos los casos, las muestras de suero fueron obtenidas entre (1,5 y 2) meses después de la enfermedad. Los niños convalecientes fueron atendidos por médicos especialistas; sus padres dieron su consentimiento por escrito

para estudiar su estado inmunológico después de la infección natural, lo que permitió su uso para la investigación epidemiológica. Este panel se caracterizó por la concentración de IgG anti-RBD (UA/mL), la inhibición de la interacción RBD-hACE2 (porcentaje de inhibición y título de neutralización molecular) y el título de neutralización del virus (cVNT50) y una muestra de 10 de ellos para el estudio de poblaciones B y T.

Evaluación de seguridad e inmunogenicidad de esquema heterólogo de SOBERANA en ensayo clínico fase I/II en edad pediátrica

Se diseñó un estudio fase I/II, abierto, adaptativo y multicéntrico, para evaluar la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad de 2 dosis de SOBERANA® 02 y una tercera dosis heteróloga de SOBERANA® Plus, en 350 niños ([3-11] años) y adolescentes ([12-18] años). El estudio se desarrolló durante junio-abril 2021, en el Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez y los policlínicos 5 de septiembre y Carlos J. Finlay de La Habana. La fase I se concibió secuencial, incorporando primero a 25 niños de 12 años a 18 años (secuencia 1). El primer informe intermedio (sin efectos adversos [EA] graves) a los 7 días de vacunados, permitió incorporar 25 niños de 3 años a 11 años (secuencia 2 de la fase I) e iniciar la fase II en niños de 12 años a 18 años ($n = 150$). Un segundo informe intermedio 7 días después de la secuencia 2 (sin EA graves) permitió iniciar la fase II en niños de 3 años a 11 años ($n = 150$).

La evaluación de la inmunogenicidad incluyó las variables concentración de IgG anti-RBD (UA/mL), la inhibición de la interacción RBD-hACE2 (porcentaje de inhibición y título de neutralización molecular) y el título de neutralización del virus (cVNT50) para las variantes D614G, *alpha*, *beta*, *delta* y ómicron.

Los ensayos clínicos en población pediátrica ocurrieron durante la ola de la variante delta en Cuba, que involucró un aumento significativo de casos en todos los grupos etarios. En este contexto epidemiológico, no se consideró ético la realización de ensayos controlados con un grupo placebo. Por ello, siguiendo las recomendaciones de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para la autorización de emergencia de vacunas para la prevención de la COVID-19 en niños, se realizó una comparación de la respuesta de neutralización viral (inmunopuente) en los niños respecto a sujetos jóvenes en los cuales se ha demostrado previamente la eficacia clínica de la vacuna. (7)

Con el objetivo de evaluar la duración de la respuesta inmune, los niños del ensayo clínico fueron evaluados entre (5 y 7) meses después de concluir la vacunación con el esquema heterólogo. Para una mejor caracterización de la inmunidad causada por la vacunación, y considerando que este periodo de seguimiento estuvo marcado por el alza de casos causa-

dos por la ola de la variante delta en Cuba, se incorporó la determinación de proteína N en el suero de los niños, clasificándolos en proteína N positivos o negativos. Para esta determinación, se utilizó el ensayo de UMELISA de proteína N, desarrollado por el Centro de Inmunoensayos para este fin.

Para evaluar la respuesta de las células T en sujetos vacunados con esquema heterólogo de SOBERANA, se tomaron muestras de sangre 14 días después de la última dosis a 15 niños pertenecientes al estudio fase 1/2. Como control se tomaron muestras de sangre de niños recuperados de COVID-19. La inhibición de IgG anti-RBD y ACE2-RBD se evaluó mediante ELISA; la IgA, las citocinas y las proteínas relacionadas con las citotóxicas se determinaron mediante ensayos múltiples. Las subpoblaciones totales de células B y T y la liberación de IFN γ se midieron mediante citometría de flujo multiparamétrica utilizando un gran panel de anticuerpos después de la estimulación *in vitro* con péptidos de la proteína S1 de SARS-CoV-2.

Evaluación de seguridad e inmunogenicidad de una dosis de SOBERANA® Plus en ensayo clínico fase I/II en pacientes pediátricos convalecientes de COVID-19

En el estudio fase I/II en pacientes pediátricos convalecientes de COVID-19 se incluyeron 518 sujetos con edades comprendidas entre (12-18) años y (2-11) años. Estos constituyeron los 2 estratos del estudio para la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad. Esta última incluyó las variables: concentración de IgG anti-RBD (UA/mL), la inhibición de la interacción RBD-hACE2 (porcentaje de inhibición y título de neutralización molecular) y el título de neutralización del virus (cVNT50) para las variantes D614G, *alpha*, *beta*, *delta* y ómicron. También se realizó el análisis de no inferioridad entre los resultados inmunológicos obtenidos en niños convalecientes y adultos jóvenes convalecientes inmunizados con una dosis de SOBERANA® Plus y los niños sanos vacunados con esquema heterólogo. El estudio se desarrolló durante octubre-diciembre 2021, en los hospitales pediátricos Juan Manuel Márquez de La Habana y Paquito González de Cienfuegos.

RESULTADOS

Ambas vacunas resultaron seguras en población pediátrica, sin la ocurrencia de EA severos o graves asociados a los inmunógenos. Predominaron los EA locales, siendo el más común el dolor en el sitio de inyección (47,7 %), mientras el resto de los EA tuvieron frecuencia mayor que 5 % y sólo el 1,1 % informó fiebre. Más del 90 % de los EA se clasificaron como leves y duraron menor e igual que 72 h. No se observaron cambios clínicamente relevantes en los análisis de he-

matología y química sanguínea luego de la vacunación.

Observamos que 2 dosis de SOBERANA® 02 indujeron seroconversión en el 96,2 % de los participantes. Por subgrupos de edad la seroconversión fue del 99,4 % en niños de (3 a 11) años y del 93,1 % en niños de 12 años a 18 años. La mediana de IgG anti-RBD fue de 57,0 UA/mL, siendo mayor en niños más pequeños (93,3 UA/mL). La respuesta de anticuerpos específicos fue superior a la provocada por la infección natural, evaluada en un panel de niños cubanos convalecientes (anti-RBD IgG mediana 11,5). La tercera dosis heteróloga aumentó la seroconversión al 100 % y los títulos de IgG anti-RBD a 325,7 UA/ml. En ambos grupos etarios se detectó un incremento significativo de la capacidad neutralizante después de 3 dosis, con intervalos de confianza excluyentes respecto al panel de convalecientes desde la administración de la segunda dosis (figura 1).⁽⁸⁾

La prueba de hipótesis para el análisis de no inferioridad

entre la respuesta de niños/adolescentes respecto a los adultos jóvenes (inmunopuente) reveló que después de 3 dosis (el día 70), la MGT cVNT₅₀ 131 niños entre (3 y 18) años fue 158,4 (IC 95 %; 123,0; 204,0) mientras que para los adultos jóvenes de (19 a 39) años fue 127,0 (IC 95 %; 89,6; 179,8) ($n = 43$). La razón de la media geométrica (MGT cVNT en [3-18] años/ MGT cVNT en [19-39] años) para cVNT₅₀ 14 días después de la tercera dosis fue de 1,25 (IC 95 % 0,77; 2,02) cumpliéndose con el criterio de no inferioridad (límite inferior del intervalo de confianza del 95 % bilateral de mayor que 0,67) para la edad global ([3-18] años) así como para todos los subgrupos evaluados (figura 1).

La serorespuesta se consideró como un título de neutralización viral cVNT mayor e igual que 20, lo que representa un incremento 4 veces del título mínimo determinado en el ensayo de neutralización viral, en sujetos seronegativos prevacunación. El criterio de no inferioridad respecto a la proporción

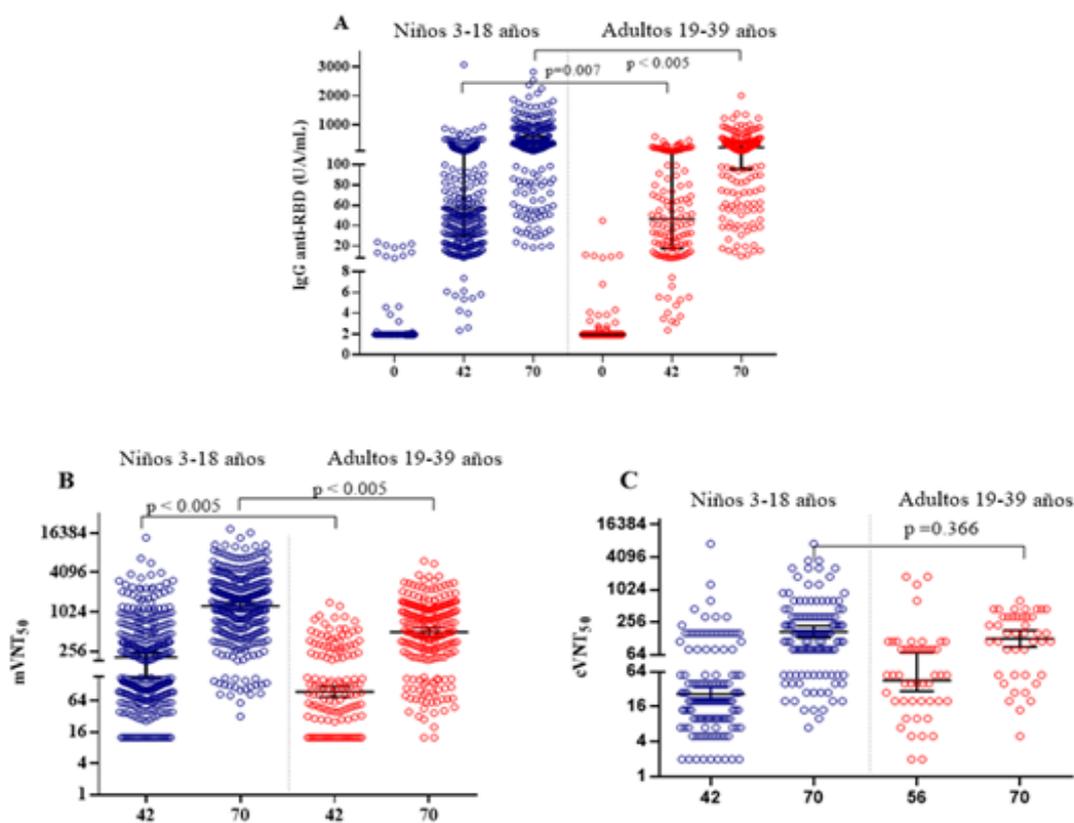


Fig. 1. Comparación de la respuesta inmune humoral en niños/adolescentes (3-18 años) respecto a adultos jóvenes (19-39 años de los ensayos fase I y fase II en adultos), después de dos dosis de SOBERANA® 02 (día 42) y una tercera dosis de SOBERANA® Plus (día 70). A) mediana (percentiles 25th-75th de concentración de anticuerpos IgG anti-RBD); B) mVNT₅₀ MGT (IC 95 %); C) cVNT₅₀ MGT (IC 95 %). Las muestras fueron tomadas en los días 42 y 70 (14 días posteriores a la segunda y tercera dosis), excepto para cVNT₅₀ en los adultos que se midió en el día 56. Prueba U Mann-Whitney (concentración de anticuerpos IgG anti-RBD UA/mL) o prueba t Student (mVNT₅₀, cVNT₅₀, log-transformadas)

de sujetos con serorespuesta (límite inferior del intervalo de confianza 95 % mayor que -10 %) se satisface para el grupo de 3 años a 18 años y todos los subgrupos evaluados.

El análisis de la duración de la respuesta inmune de los niños de 3 años a 18 años negativos a proteína N, entre los (5 y 7) meses de concluido el esquema heterólogo, reveló que la mediana de la concentración de anticuerpos fue de 83,8 UA/mL (percentil 25-75: 36,7; 179,0), mientras que los niños de (3-11) años fue de 93,4 UA/mL (percentil 25-75: 39,5; 226,8) y 60,0 UA/mL (percentil 25-75: 35,9; 146,9) para aquellos entre (12-18) años. Los valores de inhibición de la interacción del RBD con el receptor ACE2 (% Inh RBD:hACE2) y el título de neutralización molecular se mantienen en 86,2 % (percentil 25-75: 61,2; 91,7) y 456,2 (IC 95 %: 310,0; 671,2), y la neutralización viral persiste en valores de títulos de 62,9 (IC 95 % 43,8; 90,5) y frente a Ómicron en títulos de 37,4 (IC-95 %; 24,7; 56,7). Estos resultados indican que, como consecuencia de la vacunación, persisten los anticuerpos específicos y neutralizantes en circulación aun entre (5-7) meses de la última dosis en un rango similar a lo alcanzado con la aplicación de las 2 primeras dosis del esquema.

Por otra parte, el análisis de neutralización frente a la variante de preocupación del virus reveló una reducción de 7,1 veces de MGT para beta, pero solo 2,3 veces y 1,7 veces

para las variantes delta y ómicron (BA1.21K), respectivamente (figura 2).⁽⁸⁾ Ante la emergencia de la aparición de nuevas subvariantes de ómicron, se evaluó la capacidad de los anticuerpos de reconocer la proteína S1 de las subvariantes BA.4/BA.5 comparado con la variante D614G. Si bien se aprecia una disminución significativa de la respuesta contra ómicron BA4/BA5 respecto a D614G ($p = 0,0137$), es importante notar que las 20 muestras de suero presentaron una respuesta positiva a la proteína S ómicron BA4/BA5 (todos los títulos $\text{Log} > 1,7$), mostrando que la inmunización con el esquema heterólogo induce anticuerpos que reconocen las subvariantes de ómicron BA4/BA5.

La comparación de la respuesta inmune inducida por la vacunación con el esquema heterólogo fue comparada con la inducida por la infección natural con COVID-19. Los resultados mostraron niveles significativamente más altos ($p < 0,0001$) de IgG e IgA anti-RBD específicos, así como mayor capacidad de inhibición de la interacción ACE2-RBD en los niños vacunados en comparación con los niños recuperados de COVID-19. El título neutralizante contra las variantes D614G, delta y Ómicron (BA.1) también se evaluó mediante el ensayo de neutralización convencional. Para las 3 variantes de SARS-CoV-2, el título neutralizante en los niños vacunados fue mayor que en los niños recuperados de COVID-19 (contra D614G, $p < 0,0001$; contra

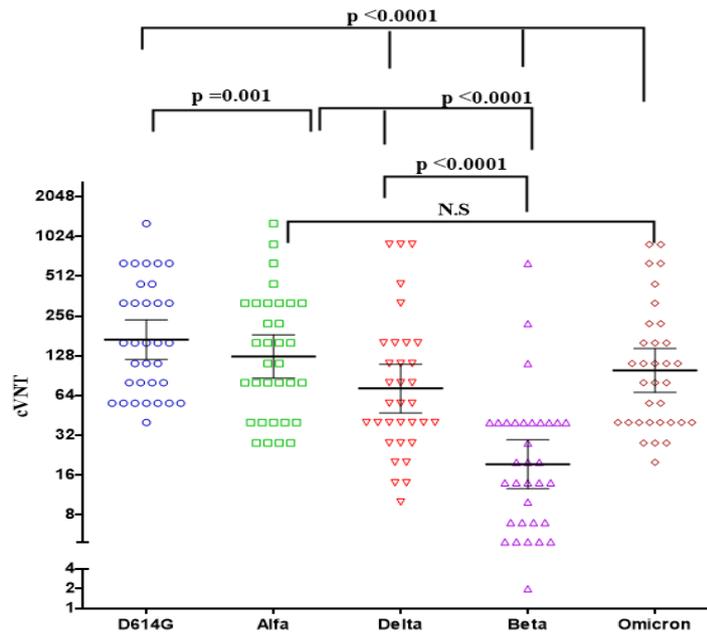


Fig. 2. Respuesta inmune contra las variantes de SARS-CoV-2; panel A) Neutralización viral frente a variantes del SARS-CoV2. (33 muestras pareadas contra 5 variantes); panel B) Título de anticuerpos IgG específico anti-S de SARS-CoV-2 variantes D614G y ómicron BA4/BA5 en muestras de sueros provenientes de individuos de (3 a 18) años vacunados con el esquema heterólogo

delta, $p = 0,0182$; y contra Ómicron (BA.1), $p < 0,0001$).⁽⁹⁾

Las células T CD4⁺ indicativas de respuesta Th1 y Th2 también fueron significativamente mayores en los sujetos vacunados (figura 3). La secreción de IFN γ fue mayor en las células T CD4⁺ de memoria central de los niños recuperados de COVID-19, pero no hubo diferencias entre ambos grupos en las subpoblaciones de células T efectoras CD4⁺ y CD8⁺, efectoras terminales y células T vírgenes (figura 4). Se observó la inducción de niveles bajos de IL-4 y niveles altos de IL-2, IL-6, IFN γ e IL-10 sugiriendo una polarización predominante de células Th1. También se encontraron proteínas citotóxicas granzima A y B, perforina y granulina en el sobrenadante después de la estimulación con S1 en niños vacunados y recuperados.⁽⁹⁾

En el caso del estudio fase I/II en convalecientes pediátricos de COVID-19, se observó que transcurridos 14 días después de la aplicación de una dosis única de SOBERANA® Plus en sujetos convalecientes pediátricos, se alcanzó un 91,7 % (IC 95 %: 89,0; 93,9) de seroconversión de los títulos de anticuerpos IgG anti-RBD, sin diferencias entre los 2 estratos evaluados. Se apreció un aumento de más de 80 veces y 60 veces en los

títulos de anticuerpos neutralizantes evaluados por ensayo de neutralización molecular y convencional, respectivamente.

El análisis de inmunopunto entre la respuesta de neutralización convencional (cVNT50) obtenida en este ensayo respecto a adultos jóvenes convalecientes inmunizados con una dosis de SOBERANA® Plus y los niños sanos vacunados con esquema heterólogo mostró la no inferioridad de la respuesta inmune neutralizante inducida en niños convalecientes respecto a los otros 2 grupos.^(6,8)

La neutralización molecular fue superior en los niños convalecientes comparada con los adultos convalecientes, después de una dosis única de SOBERANA® Plus. Para las variables inmunológicas de concentración de anticuerpos y por ciento de inhibición se demuestra que hay similar respuesta en los niños convalecientes respecto a los adultos jóvenes convalecientes y respecto a los niños/adolescentes sanos vacunados con esquema heterólogo de 3 dosis. Por tanto, se demuestra que la vacunación de los niños convalecientes con una dosis única de SOBERANA® Plus induce una respuesta inmune protectora similar a la vacunación

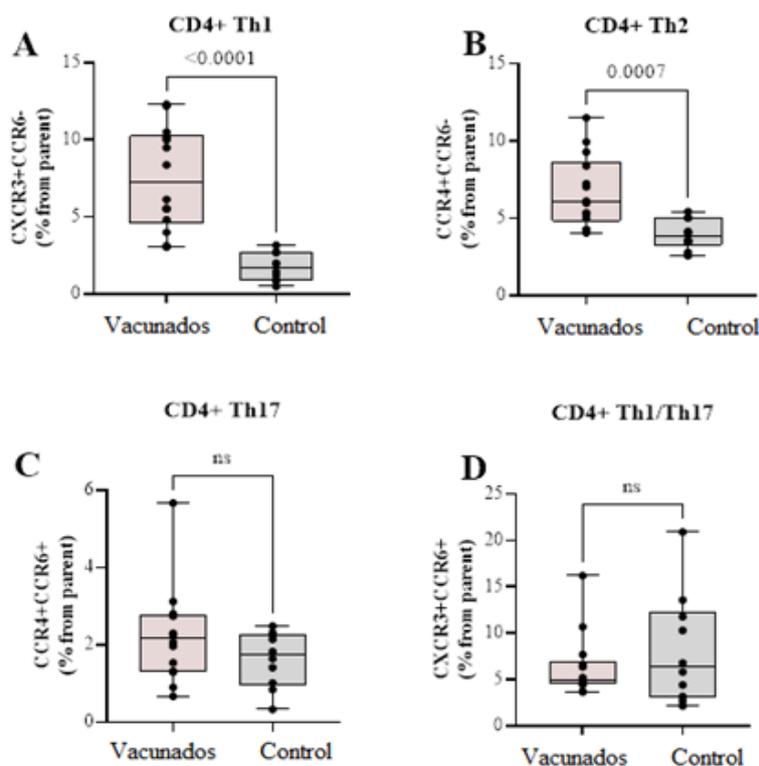


Fig. 3. Poblaciones de células T CD4⁺ colaboradoras estimuladas en niños vacunados con esquema heterólogo, comparado con las estimuladas en niños con infección natural. PBMCs fueron aisladas y teñidas con mezcla de anticuerpos para la identificación de diferentes poblaciones de células T colaboradoras. A) Células Th1. B) Células Th2 C) Células Th17 D) Células Th1/Th17. Los grupos fueron comparados con prueba no paramétrica de Mann-Whitney

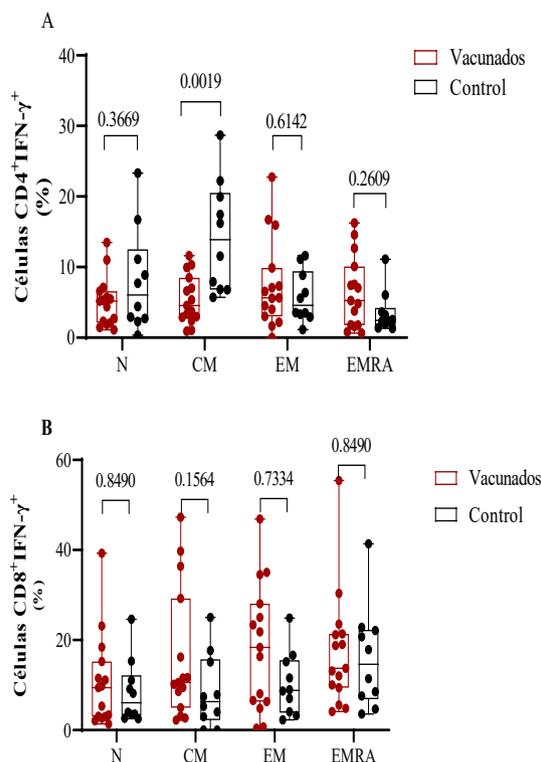


Fig. 4. Células T específicas CD4⁺ y CD8⁺ secretoras de IFN- γ en niños vacunados y recuperados de COVID-19. Las PBMC de niños convalecientes y vacunados se dejaron sin estimular o se estimularon con un conjunto de péptidos de S1 SARS-CoV-2, después se evaluó la respuesta específica de células T como secreción de IFN- γ en las subpoblaciones de células T CD4⁺ (A) y CD8⁺ (B) con respecto a su fenotipo de memoria. Se muestra el ANOVA bidireccional de medidas repetidas con corrección de Geisser-Greenhouse y prueba de comparaciones múltiples de Tukey

con el esquema de 3 dosis, de los niños que no padecieron COVID-19. Un resultado importante es que no se detectaron diferencias significativas entre los estratos de niños asintomáticos y los niños sintomáticos.

DISCUSIÓN

El aumento de los casos y las hospitalizaciones por COVID-19 entre los niños y adolescentes, en su mayor parte impulsados por la variante *delta* durante el año 2021 fue evidente, tanto a nivel nacional como internacional. En la actualidad, la variante ómicron del coronavirus, altamente contagiosa se ha propagado rápidamente alrededor del mundo provocando nuevos brotes en algunos países, particularmente entre las personas no vacunadas. La protección de la población pediátrica contra la COVID-19 es esencial, no solo para disminuir la incidencia de la enfermedad sino para controlar la diseminación del virus, reducir sus probabilidades de mutación y proteger a la comunidad en general.

Las vacunas SOBERANA[®] 02 y SOBERANA[®] Plus en su

combinación heteróloga han demostrado su seguridad, inmunogenicidad y eficacia de adultos, mientras que una dosis única de SOBERANA[®] Plus es suficiente para la protección de las personas convalecientes de COVID-19.

En el presente trabajo se resumen los resultados de 2 estudios clínicos fase 1/2 para la evaluación de la seguridad e inmunogenicidad de las vacunas SOBERANA[®] 02 y SOBERANA[®] Plus en niños sanos y convalecientes de COVID-19. Además, se presentan las evidencias de la caracterización de la respuesta humoral y celular de niños vacunados con el esquema heterólogo de SOBERANA[®] 02 y SOBERANA[®] Plus, y se comparan con la inducida por la infección natural.

La frecuencia de EA locales y sistémicos fue del 49,0 % y el 2,6 % respectivamente, más baja que después de la vacunación con ARNm de COVID-19. ^(1,2) Al analizar los resultados de seguridad, de forma similar a lo que ocurre en la población de sujetos adultos, aproximadamente la mitad de los niños pueden tener EA, se presentan con mayor frecuencia en la primera dosis, se caracterizan por ser may-

oritariamente de intensidad leve (ninguno grave, ni severo) y de corta duración (ocurren en las primeras 24 h después de la administración de cada dosis). Además, los tipos de EA presentados son similares a los descritos en los ensayos clínicos fase I y II, realizados en población adulta con igual esquema de inmunización. ^(3,4)

La comparación de la respuesta inmune humoral provocada por la vacunación con la provocada por la infección natural ha sido una herramienta útil para el desarrollo de varias vacunas anti-SARS-CoV-2. Comprobamos que 2 inyecciones de FINLAY-FR-2 cada 28 días en niños indujeron una respuesta humoral robusta, con mayores niveles de anticuerpos y capacidad neutralizante similar a la provocada por la infección natural. La tercera dosis de SOBERANA Plus potenció tanto la producción de anticuerpos como su capacidad neutralizante, superando la respuesta inmune en niños convalecientes, tal y como se había observado previamente en ensayos clínicos en adultos. ^(3,4) Igualmente, se informa la capacidad de los anticuerpos anti-RBD generados durante la vacunación para neutralizar las variantes *alfa*, *beta*, *delta* y ómicron, como se encontró en adultos. ⁽⁴⁾

La respuesta inmune celular también juega un papel protector en las infecciones por SARS-CoV-2. ^(10,11) La respuesta de las células T específicas del virus se han asociado con una enfermedad menos grave entre los pacientes con COVID-19. ⁽¹²⁾ También se ha observado que las células T CD4+ específicas son importantes para provocar respuestas potentes de células B que dan como resultado la maduración de la afinidad de los anticuerpos y los niveles de células T específicas contra la proteína espiga correlacionan con los títulos de IgG e IgA séricos. ⁽¹³⁾ Se demostró que la vacunación estimula induce un perfil Th1 superior al inducido por la infección natural. Adicionalmente, se demostró la presencia de células B del fenotipo de memoria en los niños vacunados.

La demostración de la no inferioridad de la respuesta inmune inducida en niños vacunados respecto a los adultos jóvenes coincide con lo observado para otras vacunas basadas en tecnología de ARNm (BNT162b2 y mRNA-1273). ^(14,15) Para BNT162b2, por ejemplo, la media geométrica de los títulos neutralizantes contra SARS-CoV-2 después de la segunda dosis en los participantes de 12 años a 15 años en relación con los participantes de 16 años a 25 años fue de 1,76 (IC 95 %; 1,47; 2,10), que cumplió con el criterio de no inferioridad de un límite inferior del IC bilateral del 95 % mayor que 0,67 e indicó una mayor respuesta en el subgrupo de 12 años a 15 años. ⁽¹⁴⁾

Las personas convalecientes de COVID-19 desarrollan una inmunidad natural a la infección, pero esta inmunidad depende del curso sintomático de la enfermedad y no garantiza la protección contra las nuevas variantes del virus. ⁽¹⁶⁾ Los re-

sultados del ensayo clínicos fase I/II con SOBERANA® Plus en niños y adolescentes convalecientes de COVID-19 mostraron que la administración de una sola dosis es segura e inmunogénica tal y como se había observado previamente en los estudios realizados en pacientes convalecientes adultos. ^(6,17)

En conclusiones se demuestra que el esquema heterólogo de 2 dosis SOBERANA® 02 y una tercera dosis con SOBERANA® Plus fue seguro, inmunogénico y eficaz en niños de 3 años a 18 años de edad. La administración de una dosis única de SOBERANA® Plus fue segura e inmunogénica en niños de 2 años a 18 años convalecientes de COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, *et al.* Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021;385:2241-51
2. Frenck R, Klein N, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S *et al.* Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* 2021;385:239-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2107456.
3. Toledo-Romaní ME, Verdecia-Sánchez L, Rodríguez-González M, Rodríguez- Noda L, Valenzuela-Silva C, Paredes-Moreno B, *et al.* Safety and immunogenicity of anti-SARS CoV-2 vaccine SOBERANA 02 in homologous or heterologous scheme: open label phase I and phase IIa clinical trials. *Vaccine* 2022a;40:4220-30. DOI: 10.1016/j.vaccine.2022.05.082.
4. Toledo-Romaní ME, García-Carmenate M, Verdecia-Sánchez L, Pérez- Rodríguez S, Rodríguez-González M, Valenzuela-Silva C, *et al.* Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 heterologous scheme with SOBERANA 02 and SOBERANA Plus vaccines: phase IIb clinical trial in adults. *Med* 2022b;3. DOI: 10.1016/j.medj.2022.08.001.
5. Toledo-Romaní ME, García-Carmenate M, Valenzuela-Silva C, Baldoquín-Rodríguez W, Martínez-Pérez M, Rodríguez-González M, Paredes-Moreno B, Mendoza-Hernández I, González-Mujica Romero R, Samón-Tabio O, *et al.* Safety and efficacy of the two doses conjugated protein-based SOBERANA-02 COVID-19 vaccine and of a heterologous three-dose combination with SOBERANA-Plus: A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Lancet Reg. HealthAm.* 2023;18:100423.
6. Ochoa-Azze R, Chang-Monteagudo A, Climent-Ruiz Y, Macías-Abraham C, Valenzuela-Silva C, de los Ángeles García-García M, Jerez-Barceló Y, Triana-Marrero Y, Ruiz-Villegas L, Dairon Rodríguez-Prieto L *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. *Lancet Respir. Med.* 2022;10:785-95.
7. FDA. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. June 10, 2021. Licensure and Emergency Use Authorization of Vaccines to Prevent COVID-19 for Use in Pediatric Populations. Disponible en: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-june-10-2021-meeting-announcement>
8. Puga, R, *et al.* Open label phase I/II clinical trial of SARS-CoV-2

- receptor binding domain-tetanus toxoid conjugate vaccine (FINLAY-FR-2) in combination with receptor binding domain-protein vaccine (FINLAY-FR-1A) in children". *Int J Infect Dis* 2023;126:164-73 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.016>
9. Pérez-Nicado R, Massa C, Rodríguez-Noda LM, Müller A, Puga-Gómez R, Ricardo-Delgado Y, Paredes-Moreno B, Rodríguez-González M, García-Ferrer M, Palmero-Álvarez I, *et al.* Comparative Immune Response after Vaccination with SOBERANA® 02 and SOBERANA® plus Heterologous Scheme and Natural Infection in Young Children. *Vaccines* 2023;11:1636. <https://doi.org/10.3390/vaccines11111636>
10. Sun J, *et al.* Generation of a Broadly Useful Model for COVID-19 Pathogenesis, Vaccination, and Treatment. *Cell* 2020;182:734-43.
11. Liu W J, *et al.* T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. *Antiviral Res* 2017;137:82-92.
12. Sekine T, *et al.* Robust T Cell Immunity in Convalescent Individuals with Asymptomatic or Mild COVID-19. *Cell* 2020;183:158-68.
13. Grifoni A, *et al.* Targets of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. 2020; *Cell* 181:1489-1501.
14. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC *et al.* Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* 2022;386:35-46 DOI: 10.1056/NEJMoa2116298.
15. Oster ME, Shay DK, Su JR, Gee J, Creech B, Broder KR *et al.* Myocarditis cases reported after mRNA-Based COVID-19 vaccination in the US from December 2020 to August 2021. *JAMA* 2022;327:331-40. DOI:10.1001/jama.2021.24110.
16. Stamatatos, et al. mRNA vaccination boosts cross-variant neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection *Science* 372. 2021;1413-18.
17. Chang-Monteagudo, 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*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100079>

Recibido: 28/11/2024

Aprobado: 12/12/2024

Conflictos de intereses

Beatriz Paredes-Moreno, Meiby Rodríguez-González, Rocmira Pérez Nicado, Sonsire Fernández Castillo, Yanet Climent Ruiz, Darielys Santana Mederos, Laura Marta Rodríguez-Noda, Raúl González Mugica, Ilianet Palmero-Álvarez, Aniurka Garcés-Hechavarría, Marisel Martínez Pérez, Dagmar García-Rivera, Yury Valdés-Balbín, Vicente Vérez-Bencomo son trabajadores el Instituto Finlay de Vacunas, institución productora y titular de las vacunas. Belinda Sánchez Ramírez, Tays Hernández García, Talía Fundora-Barrios, Yanelda García Vega son trabajadores el Centro de Inmunología Molecular, institución productora de las vacunas. El resto de los autores no declaran conflictos de intereses.

Ensayo clínico

Estudio Fase I- II, secuencial durante la fase I, abierto, adaptativo y multicéntrico para evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad, de un esquema heterólogo de 2 dosis del candidato vacunal profiláctico anti SARS -CoV-2, FINLAY-FR-2

y una dosis de FINLAY-FR-1A, en niños y adolescentes cubanos. (COVID-19) Código: RPCEC00000374. URL: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000374-Sp#>

Estudio Fase I/II, abierto, adaptativo, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19 en edad pediátrica (COVID-19) Código: RPCEC00000391. URL: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000391-Sp>

Contribuciones de los autores

- Conceptualización: Rinaldo Puga-Gomez, Meiby Rodríguez-González, Rocmira Pérez Nicado, Beatriz Paredes-Moreno, Vicente Vérez-Bencomo, Dagmar García-Rivera, Yury Valdés-Balbín
- Curación de datos: Raúl González Mugica, Yanet Chappi Estevez, Arilia García López, Pedro Pablo Guerra Chaviano
- Análisis formal: Carmen María Valenzuela Silva, Rocmira Pérez Nicado, Dagmar, García-Rivera Vicente Vérez-Bencomo
- Adquisición de fondos: Dagmar García-Rivera
- Investigación: Rinaldo Puga-Gomez, Mercedes Fonseca Hernández, Yariset Ricardo-Delgado, María Felicia Casanova González, María Eugenia Toledo Romani, Miladi Suárez Martínez, Misleidys Piedra Bello, Dania Liria Vega Mendoza, Noelia Pestana Pérez, Marylé García-Ferrer, Ilianet Palmero-Álvarez, Aniurka Garcés-Hechavarría, Talía Fundora-Barrios, Juliet M. Enríquez Puertas, Yenicit Infante Hernández, Marta Dubed Echevarría, Dunia María Chávez Amaro, Laura Marta Rodríguez-Noda, Belinda Sánchez Ramírez, Tays Hernández García Ariel Palenzuela Díaz, Evelyn Gato Orozco, Chaumey Rojas Iriarte, Leyanis Céspedes Henriquez, Julio Cesar Francisco Pérez, Enrique Noa Romero
- Metodologías: Rinaldo Puga-Gomez, Beatriz Paredes-Moreno, Vicente Vérez-Bencomo, Dagmar García-Rivera, Yury Valdés-Balbín, Rocmira Pérez Nicado
- Administración de proyecto: Marisel Martínez Pérez, Sonsire Fernández Castillo, Yanet Climent Ruiz, Darielys Santana Mederos
- Recursos: Marisel Martínez Pérez, Daniel G. Rivera
- **Software:** Raúl González Mugica
- Supervisión: Beatriz Paredes-Moreno, Meiby Rodríguez-González
- Validación: Yanelda García Vega
- Visualización: Rinaldo Puga-Gomez, Meiby Rodríguez-González, Vicente Vérez-Bencomo, Dagmar García-Rivera, Yury Valdés-Balbín
- Redacción-borrador original: Dagmar García-Rivera, Sonsire Fernández Castillo
- Redacción-revisión y edición: Dagmar García-Rivera

Financiamientos

Fondo de Ciencia e Innovación. Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación. Contrato 20/2020.

Cómo citar este artículo

Puga-Gómez R, Fonseca Hernández M, Ricardo-Delgado Y, Paredes-Moreno B, Rodríguez-González M, Pérez Nicado R, *et al.* Seguridad, inmunogenicidad y eficacia de las vacunas SOBERANA® 02 y SOBERANA® Plus en población pediátrica. *An Acad Cienc Cuba [internet]* 2024 [citado en día, mes y año];14(2):e2855. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/2855>

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, 2024.

