

**Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”
Hospital Pediátrico “Paquito González Cueto”**

**COVID-19 en niños y adolescentes de
Cienfuegos: Seguimiento, seguridad y respuesta
inmune a la vacunación con FINLAY FR-1A**

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

Dra. Mercedes Fonseca Hernández, MSc

Cienfuegos

2023

**Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”
Hospital Pediátrico “Paquito González Cueto”**

**COVID-19 en niños y adolescentes de
Cienfuegos: Seguimiento, seguridad y
respuesta inmune a la vacunación con FINLAY
FR-1A**

**Tesis presentada en opción al grado científico de
Doctor en Ciencias Médicas**

Dra. Mercedes Fonseca Hernández, MSc

Tutores: Dra. María Felicia Casanova González, Dr. C.

Dra. María Eugenia Toledo Romani, Dr. C.

Cienfuegos

2023

Agradecimientos

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a mis tutoras:

Dra. C. María Felicia, por la paciencia, la ayuda permanente, por aceptar conducirme en este camino, ejemplo siempre de perseverancia y por ser una de las personas que me impulsó a concluir esta investigación, dedicándome siempre y sin límite alguno, su tiempo.

Dra. C. María Eugenia por dedicarnos parte de ese precioso tiempo, por confiar en nosotros, agradecer siempre sus orientaciones, recomendaciones y el estímulo a la investigación. Por ser esa investigadora incansable.

Agradecer al Instituto Finlay de Vacunas y al Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri”, por la oportunidad de forjarme como mejor persona y profesional.

A mis compañeros de trabajo del Hospital Pediátrico “Paquito González Cueto” por el apoyo constante, el tiempo entregado y la ayuda permanente.

A toda mi familia por el tiempo del que los he privado por estar enfrascada en esta investigación.

Por mis orígenes, mi procedencia humilde, hija de padres prácticamente analfabetos, no puedo dejar de agradecer a la Revolución Cubana la oportunidad que me ha dado para superarme, crecer como profesional y como ser humano.

Dedicatoria

DEDICATORIA

A mi familia, que ha sido siempre mi razón de ser,

A mis hijos, por ese amor y cariño permanente,

A mi nieta Ana Sofía, sol que ilumina nuestra vida,

A mi esposo, por ser mí guía en el camino de la investigación, sin el cual este logro no sería posible,

A todos los niños que enfermaron de COVID-19,

Dedicado muy especialmente a todo el personal de salud, a los científicos e investigadores, por esa entrega sin límites durante esta terrible pandemia.

Síntesis

SÍNTESIS

La pandemia de COVID-19, considerada el mayor desafío sanitario ocurrido en el mundo durante el último siglo. **Objetivos:** Caracterizar el comportamiento clínico de la enfermedad en pacientes pediátricos durante los diferentes momentos epidemiológicos, evaluar la seguridad y reactogenicidad en la administración de FINLAY FR-1A en niños y adolescentes que presentaron la enfermedad y explorar los cambios en la respuesta inmune asociada a la administración del candidato. **Metodología:** Diseño híbrido, se combinó: 1) Estudio descriptivo en pacientes hospitalizados con COVID-19, 2) Ensayo Clínico Fase II en sujetos con edad pediátrica que presentaron Covid-19 y 3) Seguimiento inmunológico de una cohorte de pacientes vacunados. **Resultados:** La enfermedad afectó fundamentalmente niños preescolares, con antecedentes de salud y mostró diferentes patrones clínicos. En Delta se hospitalizaron el mayor número de casos, con complicaciones y gravedad. Una dosis de FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes asintomáticos o no de la enfermedad resultó segura y provocó una robusta respuesta inmune, tanto a corto como a mediano plazo. **Conclusiones:** El patrón de comportamiento clínico varió en los diferentes momentos epidemiológicos (pre-delta, Delta y Ómicron). La administración de una dosis de FINLAY FR-1A resulta una alternativa segura para incrementar los títulos de anticuerpos protectores en estos sujetos.

Abreviaturas

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

ACE2: Enzima convertidora de la angiotensina

Ac: Anticuerpo

Ag: Antígeno

AI: Asentimiento informado

AUE: Autorizo de uso de emergencia

BPC: Buenas Prácticas Clínicas

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

CI: Consentimiento informado

CEI: Comité de Ética de las Investigación

CENCEC: Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CP: Consulta presencial

EA: Evento Adverso

EAS: Evento Adverso Solicitado

EAG: Evento Adverso Grave

ELISA: Análisis de Inmunoabsorción Ligado a Enzima, del inglés Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FR: Frecuencia respiratoria

HPU: Hospital Pediátrico Universitario de Cienfuegos

IFV: Instituto Finlay de Vacunas

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

Min: Mínimo

Max: Máximo

mVNT50: Dilución que inhibe el 50% de la interacción RBD-ACE2 (Título de inhibición molecular)

PCR: Reacción en Cadena a la Polimerasa. (PCR por sus siglas en inglés)

RBD: Unión al dominio del receptor (RBD, por sus siglas en inglés)

RIS: Respuesta inmunológica satisfactoria

SNS: Sistema Nacional de Salud

SARS-CoV2: Coronavirus que produce el síndrome respiratorio agudo grave

TRAg: Prueba Rápida de Antígenos

TR PCR: Reacción en Cadena a la Polimerasa en tiempo real

Índice

INDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
1.2. Justificación de la investigación	5
1.3. Planteamiento del problema científico	6
1.4. Objetivos	8
1.5. Hipótesis	8
1.6. Novedad científica y aportes teóricos	8
1.7 Valor práctico y metodológico	9
II. MARCO TEORICO	10
2.1 Virus SARS-CoV2. Agente.....	10
2.2 COVID-19. La Enfermedad	11
2.2.1 Vía de transmisión	11
2.2.2 Clasificación clínica de la COVID-19 en población pediátrica.....	15
2.2.3. Estado de convalecencia de la COVID-19.....	16
2.3. Respuesta inmune a la infección contra el SARS-CoV-2.....	17
2.4. Vacunación antiCOVID-19	19
2.5. Candidatos vacunales cubanos contra el SARS-CoV-2.....	21
III. METODOLOGÍA	25
3.1. Diseño de la investigación.....	25
3.2. Contexto.....	26
3.3. Definición y Operacionalización de las variables	27
Variables independientes.....	30
Variables independientes.....	32

3.4. Técnicas y procedimientos para la recolección y análisis de la información.	33
3.4.1. Para dar salida al objetivo 1: Caracterizar el comportamiento clínico de la COVID-19 en pacientes pediátricos en los diferentes momentos epidemiológicos de la enfermedad.	33
3.4.2. Evaluar la seguridad y reactogenicidad en la administración del candidato vacunal cubano FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes y en infectados asintomáticos de COVID-19.	35
3.4.3. Para dar salida al objetivo 3: Explorar los cambios en la respuesta inmune a corto (14 y 28 días) y mediano plazo (4 meses), asociada a la administración del candidato vacunal FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes y en infectados asintomáticos de COVID-19.	44
3.5. Control de sesgo	50
3.6. Consideraciones éticas	50
IV. RESULTADOS	52
4.1 Características clínicas de la COVID-19 en pacientes pediátricos en los diferentes momentos epidemiológicos de la enfermedad en Cuba.	52
4.2 Evaluación de la seguridad y reactogenicidad al candidato vacunal FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes de COVID-19.	62
4.3 Evaluación de la respuesta inmune tras la administración de FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes o infectados de COVID-19.	70
V. DISCUSIÓN	76
VI. CONCLUSIONES	92
VII. RECOMENDACIONES	93
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94
IX. ANEXOS	

1. Introducción

I. INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), ha provocado la enfermedad conocida como COVID-19, que se expandió mundialmente a partir de su brote inicial en diciembre de 2019 en Wuhan, China. ¹⁻³ El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró la enfermedad por coronavirus como una emergencia de salud pública de importancia internacional. ⁴

A pesar de los subsecuentes esfuerzos de contención, el virus continuó extendiéndose en el resto de Asia y Europa y se reportó en América Latina desde 26 de febrero de 2020, con el primer caso informado en territorio brasileño. ^{5,6} Debido a su distribución, gravedad y el creciente número de casos fuera de China, la OMS anunció a la COVID-19 como pandemia el 11 de marzo de ese año. ⁷

En los primeros cuatro meses posteriores a su identificación, la humanidad registró más de cuatro millones de casos y casi 300 mil muertes. Ante estas cifras era de esperar que la respuesta inicial de los servicios de salud fuera puesta en tensión llegando, en ocasiones, a desbordar su capacidad resolutive y originar pánico y desesperación. ⁸

La COVID-19 se diseminó por todos los continentes, con una letalidad global que osciló en las diferentes etapas de la enfermedad y con un comportamiento variable

entre diferentes contextos geográficos. Inicialmente su gravedad y letalidad se concentró en los mayores de 70 años y en personas con comorbilidades, pero afectó todos los grupos de edades sin distinción. ⁶

En Cuba, el 11 de marzo de 2020 se reportaron los tres primeros casos positivos a la COVID-19. Comenzó así el desafío de controlar y contener el índice de contagios del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en el país. ⁹

El virus se transmite mediante la inhalación de microgotas de saliva, producidas por la tos y el estornudo y que pueden depositarse en alguna superficie, luego cualquier persona puede hacer contacto con dicha superficie y posteriormente tocar su boca, nariz u ojos. La mayor carga viral de los portadores se sitúa en la cavidad nasal en comparación con la faringe, independiente de poseer o no sintomatología. ^{10,11}

Importantes estudios señalan que el sistema inmunológico es capaz de eliminar al SARS-CoV-2 o evitar que ocurra una enfermedad grave en la mayoría de los casos. En determinadas personas, por causas multifactoriales no bien precisadas, se promueve la replicación viral y se produce una tormenta de citocinas que origina un estado inflamatorio exagerado que puede resultar fatal. ^{12,13}

La inmunidad adquirida de forma natural, proporciona un 83% de protección frente a la reinfección, en comparación con las personas que no han tenido la enfermedad anteriormente. ¹⁴

La gran cantidad de casos asintomáticos o con escasos síntomas que transmiten la infección y la aparición de variantes genéticas del SARS-CoV-2 debido a las

mutaciones virales, hicieron de la COVID-19 una enfermedad altamente transmisible que limitó su control. ^{15,16}

Reportes generales indicaron que la población pediátrica representó alrededor del 4% de los casos totales, con una letalidad menor al 0,1%, con variaciones en relación de las cepas circulantes, así como los ingresos de cada territorio. En comparación con los países de ingresos altos, los de ingresos medianos y bajos presentaron una mayor carga de morbilidad, menos personal médico y de enfermería por 1 000 habitantes, menor capacidad de camas y menor cobertura de vacunación. Los casos de niños, niñas y adolescentes de la región del Caribe oscilaron entre 0,60% y 16,9%. ^{6,7,17}

En Cuba se diagnosticaron 1 308 pacientes en edad pediátrica a través de la Reacción en Cadena a la Polimerasa (PCR) durante el 2020, cifra que ascendió a 176 708 en 2021; de ellos 11 692 fueron menores de un año. ¹⁸

Los mayores reportes de infección se constataron en julio, agosto y septiembre de 2021, con una supervivencia del 99,9% en este grupo poblacional. ¹⁸

La provincia de Cienfuegos, ubicada en el centro sur de Cuba, reporta el primer caso positivo a partir de una turista croata, de paso por la ciudad el 21 de marzo de 2020. Al cierre del mes de junio de 2021, ya se acumulaban 4 294 casos confirmados.

Las diferencias del comportamiento de la enfermedad en cuanto a incidencia, letalidad, mortalidad y variante circulante, permitió establecer tres momentos

epidemiológicos en la provincia, cada uno de ellos con patrones clínicos diferentes.

El conocimiento de la respuesta inmunológica al virus es fundamental para comprender la fisiopatología y la sintomatología de esta enfermedad, así como para el diseño y empleo de terapias basadas en la respuesta inmune natural y adquirida. ^{19,20} Desde el inicio de la pandemia la OMS señaló a la vacunación como la herramienta fundamental para el control de esta enfermedad. ^{21,22} Esta resulta la intervención más eficaz para prevenir las enfermedades transmisibles en los seres humanos. Por esta razón, el mundo apostó por desarrollar vacunas contra la COVID-19 desde los primeros meses de su aparición. ^{23,24}

El Sistema Nacional de Salud cubano, a pesar de tener como máxima prioridad la vacunación contra enfermedades infecciosas y tener garantizada una elevada cobertura, no podía acceder a las vacunas contra esta enfermedad para garantizar coberturas sostenibles en la población infantil. Por este motivo, desde inicio de la pandemia se decidió el desarrollo de candidatos vacunales propios sobre la base de la fortaleza de la ciencia en el país. ²⁵

El Instituto Finlay de Vacunas (IFV) de conjunto con el Centro de Inmunología Molecular y la Universidad de la Habana, desarrollaron las vacunas SOBERANA 02 y FINLAY FR-1A para la prevención de las formas graves de esta enfermedad. Ambas son vacunas de subunidad proteica basadas en el dominio de unión al receptor RBD, receptor binding domain (por sus siglas en inglés), cuyos antígenos están diseñados para favorecer la presentación multiepitópica del RBD y

garantizar una óptima activación del sistema inmune. Un esquema que combina estas dos vacunas recibió la autorización de uso en emergencia por el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CEDMED) para población mayor de 19 años de edad en el mes de agosto de 2021 y posteriormente fue evaluado en población pediátrica con excelentes resultados.^{23,24}

La estrategia de desarrollo de productos liderada por el IFV también permitió la disponibilidad en Cuba, primer país en el mundo en producir una vacuna como opción para quienes sufrieron la enfermedad (convalecientes) y que inmunológicamente permitiera reforzar la respuesta al virus SARS-CoV-2, intentando con ello prevenir procesos de reinfección (consecuencia de nuevas variantes del virus debido por posibles mutaciones).^{23,24}

1.2. Justificación de la investigación

La extensa propagación mundial del SARS-CoV-2 y la transición a un comportamiento endemo-epidémico trajo consigo importantes desafíos para la prevención y el control de la epidemia de COVID-19 entre los niños. Adicionalmente, las características de esta nueva enfermedad en la población pediátrica necesitan ser científicamente documentadas en cada uno de los momentos epidemiológicos y en línea de tiempo con las intervenciones de prevención y control conducidas en Cuba que soporten la toma de decisiones para la introducción de nuevas vacunas.

Una vez alcanzadas altas coberturas de vacunación en el país, incluyendo la población pediátrica y la población adulta convaleciente, el espacio de vacunación que quedaba sin cubrir era el de los niños convalecientes o infectados por el SARS-CoV-2.

No se conocía con exactitud el tiempo de protección post infección, la respuesta inmune generada por ésta ni la probabilidad de reinfecciones ante el contexto de una mayor circulación de nuevas variantes más infecciosas.

Un aspecto importante es el relacionado con la seguridad del proceso de vacunación ^{23,24,26-28} en sujetos previamente infectados y el seguimiento de las cohortes de enfermos para verificar la respuesta inmunológica y las tasas de reinfecciones asociadas al predominio de diferentes variantes del virus.

En esta dirección el Ministerio de Salud Pública de Cuba incluyó en los Protocolos de actuación nacional para el enfrentamiento a esta enfermedad en sus diferentes versiones, un capítulo detallado para el manejo del paciente convaleciente desde la Atención Primaria de Salud. ²⁹

1.3. Planteamiento del problema científico

El **problema científico** ha sido formulado a través de las siguientes interrogantes:

- ¿Cuál fue el comportamiento clínico de la COVID-19 en la población pediátrica hospitalizada de la provincia de Cienfuegos, en los diferentes momentos de la enfermedad en Cienfuegos (*pre-delta*, *Delta* y *Ómicron*)?

- ¿Resultó segura la administración del candidato vacunal cubano FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes o infectados asintomáticos de COVID-19?
- ¿Qué efecto produjo en el estado inmunológico de pacientes pediátricos convalecientes o infectados asintomáticos de COVID-19, la utilización del candidato vacunal FINLAY FR-1A?

1.4. Objetivos

1.- Caracterizar el comportamiento clínico de la COVID-19 en pacientes pediátricos en los diferentes momentos epidemiológicos de la enfermedad en Cienfuegos.

2.- Evaluar la seguridad y reactogenicidad en la administración del candidato vacunal cubano FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes o infectados asintomáticos de COVID-19.

3.- Explorar los cambios en la respuesta inmune, a corto (14 y 28 días) y mediano plazo (4 meses), asociada a la administración del candidato vacunal cubano FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes o infectados asintomáticos de COVID-19.

1.5. Hipótesis

La administración de una dosis del candidato vacunal cubano FINLAY FR-1A en sujetos previamente infectados, independientemente del patrón de comportamiento clínico de la enfermedad, resulta segura e incrementa significativamente la respuesta inmune.

1.6. Novedad científica y aportes teóricos

La investigación constituye el primer resultado publicado en Cuba donde son delimitadas las particularidades clínico-evolutivas de la COVID-19 en población pediátrica, teniendo en cuenta los diferentes momentos epidemiológicos por los que transitó la enfermedad en Cienfuegos.

Se compilan las primeras evidencias de seguridad e inmunogenicidad de la vacunación en población infantojuvenil infectada de COVID-19. Se documentan los cambios de la respuesta inmune relacionados con la administración de una dosis de FINLAY FR-1A como estrategia para evitar las reinfecciones y las formas severas de la enfermedad.

1.7 Valor práctico y metodológico

Los resultados obtenidos en la evaluación de la seguridad y de la respuesta inmune constituyen evidencias científicamente fundamentadas para la toma de decisiones sanitarias relacionadas con la estrategia de vacunación del país en general y con el registro e introducción del candidato vacunal cubano FINLAY FR-1A en los niños y jóvenes cubanos infectados de COVID-19, en particular.

La demostración de la seguridad y respuesta inmune de este candidato vacunal cubano resulta imprescindible para su registro, utilización a gran escala y comercialización.

2. Marco Teórico

II. MARCO TEORICO

2.1 Virus SARS-CoV2. Agente

Los coronavirus son un grupo amplio de virus que infectan a mamíferos y aves, pueden producir una amplia variedad de enfermedades en humanos y animales que van desde leves a graves.

Se dividen en cuatro géneros: alfa, beta, gamma y delta. Existen coronavirus humanos endémicos como los alfacoronavirus 229E y NL63 y los betacoronavirus OC43 y HKU1 que pueden causar enfermedades de tipo influenza o neumonía en humanos. Sin embargo, tres coronavirus zoonóticos que causan enfermedades graves en humanos han emergido: el coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV) que afectó a 32 países en 2002-2003 con una letalidad del 10%; el coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) en el 2012, alcanzando una letalidad del 35% y limitado a 27 países y el denominado SARS-CoV-2 responsable de la más reciente pandemia que ha azotado al mundo: la COVID-19.³⁰

Los coronavirus adquiridos en la comunidad (no SARS-CoV, MERS-CoV) son ubicuos, el más comúnmente aislado es HCoV-OC43 seguido de HCoV-NL63.³¹ Estos virus tienen comportamiento estacional; las infecciones respiratorias por coronavirus son más frecuentes en invierno. Esta familia de patógenos es responsable de alrededor de 10% de las infecciones agudas de vías respiratorias

superiores que ocurren en la comunidad. ^{8,10} La reinfección es común, presumiblemente por lo efímero de la respuesta inmunológica antiviral efectiva y la posibilidad de variación antigénica dentro de la especie. ^{8,10}

El SARS-CoV-2 es un virus cuyo genoma está formado por una única cadena de ácido ribonucleico (ARN), pertenece al orden *Nidovirales*, familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae*, su envoltura está provista de la típica glicoproteína superficial S, que da al virus su característica apariencia de corona. ^{8,10,32}

2.2 COVID-19. La Enfermedad

El 31 de diciembre de 2019, 27 casos de neumonía de etiología desconocida se notificaron en Wuhan, provincia de Hubei, China. ¹⁻³ La enfermedad, conocida a partir del 12 de enero de 2020 como COVID-19 era producida por un nuevo que a partir del 11 de febrero recibiría el nombre de SARS-Cov-2 dada su semejanza genómica con el SARS-CoV. ³ El epicentro de la pandemia, inicialmente en China, luego en Europa (fundamentalmente en Italia y España) y luego se localizó en los Estados Unidos de América (EEUU) donde la cifra de infectados creció aceleradamente con posterior desplazamiento hacia América del Sur y África. ^{5,6}

El 11 de marzo de 2020, se habían diagnosticado 118 000 casos en 114 países y 4 291 muertes en todo el mundo. Como resultado la OMS anunció que el brote de COVID-19 debería considerarse una pandemia. ⁷

2.2.1 Vía de transmisión

La vía de transmisión entre humanos se considera similar a la descrita para otros coronavirus a través de las secreciones de personas infectadas, principalmente

por contacto directo con gotas respiratorias de más de cinco micras (capaces de transmitirse a distancias de hasta dos metros) por las manos o los fómites contaminados con secreciones seguido del contacto con la mucosa de la boca, nariz u ojos. El SARS-CoV-2 se ha detectado en secreciones nasofaríngeas, incluyendo la saliva. ² Autores nacionales e internacionales han publicado en relación con la transmisión del SARS-CoV-2; ³²⁻³⁴ todos ellos admiten que el contagio del SARS-CoV-2 se puede producir a través de los siguientes medios:

1. *Gotículas respiratorias* (diámetro 100-1000 micrómetros [μm]). Se emiten cuando hablamos, respiramos, gritamos, cantamos, tosemos y estornudamos. Caen al suelo a 1-2 metros de distancia. El contagio puede ser:

- Directo: por contacto cercano, a menos de un metro, con una persona infectada. El virus entra en el receptor a través de boca, nariz o conjuntiva.
- Indirecto: por contacto a través de fómites (superficies u objetos) en el entorno inmediato de una persona infectada. Se piensa que este medio de transmisión tendría poco peso, pues solo se ha podido aislar ARN viral muy escaso de ellas en comparación con las cargas virales que hay en nasofaringe.

2. *Aerosoles*: núcleos goticulares con un diámetro $< 100 \mu\text{m}$. Se emiten cuando hablamos, respiramos, gritamos, cantamos, tosemos y estornudamos (al hablar se emiten 10 veces más aerosoles que al respirar, al gritar y cantar fuerte 50 veces más). Tanto Cañete y colaboradores como Salazar y colaboradores en sus revisiones, coinciden en que la vía más importante de transmisión del SARS-CoV-

2 ha sido las gotas respiratorias y el contacto, situando a los aerosoles en un segundo plano. ^{31,34}

La OMS también considera que el contagio por aerosoles solo se produce en ambientes cerrados, mal ventilados y con alta ocupación. ^{4,7} Los aerosoles, debido a su tamaño, se mantienen suspendidos en el aire (el tiempo depende del tamaño de las partículas y oscila entre segundos las más grandes a horas las más pequeñas), donde pueden permanecer durante periodos de tiempo prolongados y llegar a personas situadas a más de un metro de distancia o incluso sin emisor. El contagio se produce al ser inhaladas por personas cercanas (conversación) o que comparten aire en ambientes cerrados. Estos aerosoles también pueden depositarse en las superficies. ³⁵

3. *Contacto directo con personas infectadas o superficies contaminadas* (tocada por personas infectadas o en las que se han depositado secreciones de personas infectadas). El SARS-CoV-2 puede mantenerse viable en superficies hasta 72 horas, e incluso hasta seis días en plásticos o en acero inoxidable.

Las cargas virales en estas superficies se ha demostrado que son inferiores a las que se encuentran en nasofaringe. Varios estudios cuestionan la infectividad de superficies en las que se detecta ARN del SARS-CoV-2 y la relevancia de este hecho. ^{32,34} Esta vía de contagio se considera minoritaria, aunque aceptada por la comunidad científica. ¹⁹

4. *Heces*: se ha detectado excreción viral en las heces, principalmente en niños. En un estudio realizado en Zhejiang encontraron que el 93% de los niños

infectados excretaban virus por heces y que esta excreción podía durar hasta 70 días. No se detectó transmisión de la infección desde niños con excreción viral en heces, tampoco se ha encontrado transmisión vía fecal-oral en otros virus respiratorios similares; los autores sugieren que en pacientes con remisión clínica no debe considerarse este parámetro para decidir sobre el alta o alargar una cuarentena,²⁰ lo que coincide con otros investigadores.^{34,36}

5. *Sangre*: aún incierto. Hasta el momento no se ha comunicado transmisión del SARS-CoV-2 por transfusiones ni se han aislado virus capaces de replicarse a partir de muestras de sangre.³⁴

6. *Madre-hijo*: la transmisión podría producirse a partir de una doble vía: intraútero y vía lactancia materna. Aunque se han comunicado casos aislados de transmisión del virus por vía intrauterina, esta vía se considera poco probable³⁴. Se han encontrado fragmentos de ARN viral en leche materna pero ningún virus viable. En general, se recomienda a las mujeres infectadas por SARS-CoV-2 seguir amamantando, pues los beneficios son superiores a los riesgos.³⁴

7. *Otras*: no se ha podido demostrar la transmisión por vía sexual, aunque algunos estudios han mostrado la existencia de ARN viral en semen o fluidos vaginales, sin haberse podido demostrar la existencia de virus.³¹⁻³⁴ No existen evidencias de transmisión del SARS-CoV-2 de animales domésticos a humanos, aunque sí se han comunicado casos de transmisión de ratones a humanos en granjas.³⁷

En resumen, el SARS-CoV-2 es un virus que se contagia mayoritariamente por vía respiratoria (gotículas y aerosoles), sin poder precisar la importancia relativa de

cada una de estas por las dificultades metodológicas para separarlas en los diferentes estudios; por tanto, la proximidad y la ventilación parecen parámetros clave en la transmisión. El peso de la proximidad en la infección por SARS-CoV-2 sugiere un papel más importante de las gotas que de los aerosoles. ³⁷⁻³⁹

2.2.2 Clasificación clínica de la COVID-19 en población pediátrica

Para la clasificación uniforme de la COVID-19 en la población pediátrica, la OMS estableció los siguientes criterios: ^{29,40}

- Asintomático: Paciente infectado con SARS-CoV-2 (PCR positivo) sin manifestaciones clínicas.
- Sintomático:
 - Leve: presencia de fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, ligera cefalea, malestar general, diarreas y/o vómitos. Radiología de tórax normal. Saturación de oxígeno mayor que 95%.
 - Moderado: presencia de fiebre, tos, polipnea. Cambios leves en la radiografía de tórax o en la ecografía pulmonar. Saturación de oxígeno mayor o igual al 90%.
 - Grave: presencia de fiebre, tos, polipnea. Condensación inflamatoria en la radiografía o ecografía pulmonar. Saturación de oxígeno menor que 90%, o requiere ventilación asistida.
 - Crítico: presencia de síndrome de distrés respiratorio, sepsis o shock séptico; necesidad de ventilación mecánica.

2.2.3. Estado de convalecencia de la COVID-19

La palabra convalecencia proviene del vocablo latino convalescere, cuyo significado es “recobrar las fuerzas perdidas por una enfermedad”. Este período va desde la desaparición de los síntomas principales de cualquier padecimiento hasta alcanzar una “nueva salud” de forma gradual. ^{41,42}

La persistencia de signos y síntomas post infección pueden convertirse en crónicos y, por lo tanto, en secuelas; existe evidencia recogida, y experiencia clínica de ello en los pacientes tras la infección aguda por COVID-19. ⁴³

Se plantea secuelas de la COVID-19 cuando existe el antecedente durante la enfermedad de síntomas y manifestaciones que han requerido hospitalización, afecciones graves, incluso ingresos en la terapia intensiva con síntomas derivados del daño estructural de las complicaciones. ⁴³

El seguimiento de estos pacientes y las secuelas clínicas generadas por la infección, conduce a una nueva necesidad asistencial con un abordaje multidisciplinario, protocolizado y equitativo en el conjunto del Sistema Nacional de Salud de Cuba. ²⁹

Desde finales del 2020 se reconoció los efectos a largo plazo de la COVID-19 como una entidad y se elaboró una guía para su manejo clínico, llamándole COVID persistente o long COVID, entidad que afectó a un gran número de personas por lo que tuvo un gran impacto sanitario y social. Se consideran portadores de esta entidad, aquellas personas que enfermaron por COVID-19 y no llegaron a recuperar su estado vital previo pasadas 4 a 12 semanas. ⁴⁴

2.3. Respuesta inmune a la infección contra el SARS-CoV-2

La inmunidad natural adquirida por COVID-19, incluida la duración de la misma, aún no se comprende del todo. Hay evidencias que sugieren que es probable que la infección por el SARS-CoV-2 confiera una inmunidad protectora contra la reinfección; sin embargo, la calidad de los estudios es variable y la comparación de los resultados es difícil. ^{12,14,19}

Los niños infectados con SARS-CoV-2 tienen un perfil inmunitario diferente, con una mayor cantidad de células T y un bajo nivel de factores inflamatorios, lo que podría estar relacionado a los cuadros clínicos con sintomatología leve. En este tipo de infección las células T CD8 (linfocitos T citotóxicos) fueron las principales células inflamatorias que desempeñaron un papel vital en la eliminación del virus. ^{12-14,19,26,45,46} Como ya fue expuesto, la mayoría de los niños infectados evolucionaron con buen pronóstico. ⁴⁷⁻⁵⁵

La aparición de inmunidad a largo plazo (llamada adaptativa) en respuesta al SARS-CoV-2 comienza dentro de los primeros 7 a 10 días después de la infección. Comprender las características clave de esta inmunidad es esencial para pronosticar los resultados de COVID-19 y para el desarrollo de vacunas eficaces y de otras estrategias para controlar la pandemia. ^{19, 26,27,46}

La infección por SARS-CoV-2 genera, en la mayoría de los individuos, un importante sistema inmunológico adaptativo, respuesta tanto del brazo productor de anticuerpos como del brazo mediado por células del sistema inmunitario. ^{13,19,26,27,46}

La respuesta de anticuerpos se debe a la fuerte expansión de dos importantes células inmunes, llamadas células B de memoria y células plasmáticas, al inicio de la infección. Dos clases de anticuerpos, específicamente IgM e IgA, se detectan en la sangre entre los días 5 y 7 y una tercera clase, IgG entre los días 7 y 10 después de la aparición de los síntomas. ^{46,56,57}

En general, los niveles de IgM y los anticuerpos IgA (medidos en títulos) en la sangre disminuyen después de aproximadamente 28 días, y los títulos de IgG alcanzan su punto máximo aproximadamente a los 50 días antes de que comiencen a disminuir lentamente. De manera simultánea, la infección por SARS-CoV-2 activa respuestas inmunes mediadas por células T, en la primera semana de infección. ^{26,46,56,57}

Las células CD4+ de memoria específica del virus SARS-CoV-2 y T CD8+ alcanzan su punto máximo en dos semanas, permanecen detectables a niveles más bajos durante 100 o más días después de la infección. Las células T CD4+ de memoria específica del SARS-CoV-2 se encuentran en el 100% y las células T CD8+ en aproximadamente el 70% de los pacientes que se recuperan de COVID-19. ^{46,56,57}

La generación de anticuerpos neutralizantes dirigidos a la proteína de pico es la base de múltiples vacunas humanas en ensayos clínicos para contrarrestar el virus SARS-CoV-2. La neutralización también es la base de anticuerpos específicos únicos (llamados anticuerpos monoclonales) que han sido aislados,

fabricados y administrados para prevenir o tratar la enfermedad humana COVID-19. ^{58,59}

Se ha demostrado en modelos animales que los anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2 pueden ser protectores en la infección por COVID-19. Según estudios en primates, potentes anticuerpos neutralizantes y las respuestas de las células T CD4+ a la proteína de pico protegen contra la infección por SARS-CoV-2 en los pulmones y la nariz, sin evidencia de ningún efecto adverso de impacto. ^{46,56,57}

2.4. Vacunación antiCOVID-19

Frente al SARS-CoV-2 se han desarrollado cinco grandes grupos de vacunas. ^{57,60}

1. Vacunas de vectores virales que utilizan virus no relacionados e inofensivos para proporcionar material genético del SARS-CoV-2 (ejemplos: Astrazeneca y Gamaleya [Sputnik V]).
2. Vacunas genéticas que contienen un segmento del material genético del virus SARS-CoV-2 (ejemplos: Pfizer y Moderna).
3. Vacunas inactivadas que contiene al virus SARS-CoV-2 completo (ejemplos: Sinovac/Butantan, SinoPharm, BharatBiotech).
4. Vacunas que contienen al SARS-CoV-2 atenuado (ejemplo: Codagenix).
5. Vacunas de sub-unidades de proteínas que contienen péptidos de SARS-CoV-2 que desencadenan una respuesta inmune (ejemplo: Novavax, Sanofi/GSK. Las vacunas cubanas pertenecen a este grupo. ^{26,56,57,60,61}

Todos estos preparados han pasado por diferentes fases de investigación en las cuales se ha evaluado la seguridad e inmunogenicidad.^{60,62,63}

Entre las vacunas actualmente aceptadas por la OMS para su uso de emergencia en el control de la pandemia se encuentran aquellas fabricadas por las compañías de Pfizer-BioNTech, Oxford-AstraZeneca, Johnson & Johnson, Moderna, Sinopharm y Sinovac.^{60,64,65}

Las vacunas de Pfizer y Moderna fueron las primeras autorizadas para su uso de emergencia.^{60,62} El tres de enero de 2021, se aprobó la vacuna Covaxin en la India;^{62,64} Johnson & Johnson se comenzó a distribuir en marzo de 2021.^{62,64} De esta manera, el siete de septiembre de 2021 la OMS había concedido licencias para uso de emergencia a seis vacunas y en marzo de 2022 había aprobado 11, incluyendo una de la India.^{62,63,66} La vacunación frente a la COVID-19 se inició en la mayoría de los países de ingresos altos a finales de diciembre de 2020, con una disponibilidad de dosis de vacunas muy limitada en todo el mundo.⁶⁶ Estos países acapararon el mercado de producción de vacunas y reservaron cantidades suficientes para inmunizar hasta más de tres veces a su población; como consecuencia, se ha generado una clara desigualdad en la distribución de vacunas que atenta por una parte al principio de equidad y por otra al control eficaz de la pandemia a nivel mundial.⁶⁶

El cómputo mundial de dosis de vacunas administradas supera ya los 13 200 millones de dosis y la media diaria se aproxima a los dos millones, según los datos recogidos sobre la vacunación en el mundo.⁶⁶

Casi tres mil millones de personas seguían sin vacunarse contra la COVID-19 a inicios de 2022; gran parte de África no ha alcanzado el nivel de vacunación esperado, pero tampoco países de Europa, Latinoamérica y Oceanía. Aunque los productores de vacunas apuntan a un exceso de producción de estas, el problema se agudiza por otros factores, como las dudas sobre las vacunas y los problemas logísticos para inmunizar a la población, o sea, no faltan ya vacunas, sino condiciones para administrarlas, especialmente en los países de bajos y medianos ingresos. ⁶⁶

Las vacunas han demostrado una eficacia muy alta para prevenir hospitalizaciones y defunciones, con una efectividad moderada para prevenir la infección. Cada vez se suman más evidencias del impacto que se está consiguiendo con la vacunación, sobre todo en la reducción de las hospitalizaciones y de las defunciones de los pacientes infectados por este virus.

23-25,27,63,67,68

Las vacunas disponibles actualmente frente a COVID-19 han demostrado evidente eficacia en la reducción del riesgo de infección con síntomas, de infección asintomática y de la carga viral en la infección asintomática. ^{23-25,27,63,67,68}

Los beneficios de las vacunas superaron los eventos adversos aislados posteriores a la vacunación. ^{23-25,27,46,62,63,67,68}

2.5. Candidatos vacunales cubanos contra el SARS-CoV-2

En el caso de los candidatos vacunales cubanos frente a COVID-19 todos tienen en común la molécula que se emplea como inmunógeno, que es la proteína RBD;

^{23-25,27,46,57,62,63,67-69} los mismos podrían pasar a formar parte de la cantera de productos que necesitará el continente durante muchos años. No se producen bajo licencia de compañías internacionales, sino que son desarrollos originales del sector biotecnológico de la isla. ^{24-26,57,69,70}

Si bien los candidatos vacunales de Cuba aún no han recibido el reconocimiento de la Organización Mundial de la Salud, han resistido la prueba de su implementación práctica. Una vez que comenzó la campaña de vacunación de la isla, gradualmente disminuyó la curva de infecciones. ^{24-26,57,69,70}

Cuba también se convirtió en el primer país del mundo en vacunar a niños mayores de dos años. ^{24,26,28,57} Datos estadísticos de octubre de 2022 apuntan que el 98,6% de la población vacunable en el país para el control de la COVID-19 tenía completo su esquema de vacunación. En esas cifras están incluidos los menores con edades comprendidas entre 2 y 18 años. ⁷¹

Es importante señalar que, a pesar de las semejanzas con las estrategias internacionales, Cuba les impregnó particularidades a sus candidatos vacunales: apostó por cinco candidatos, no por uno solo, lo que garantizó mayor disponibilidad, permitiendo que aún si alguno no sobrepasara todas las fases de los ensayos clínicos (cosa que no ocurrió) quedasen candidatos para continuar la producción vacunal. ²⁵ Otra particularidad es que tuvo en su diana a todos los individuos, incluso los convalecientes, pues existían reportes de reinfecciones en personas con bajos títulos de anticuerpos neutralizantes. ^{23,24,69,70} Se utilizaron plataformas conocidas y montadas en el país, con años de aplicación en la

producción de vacunas, permitiendo acortar el tiempo de obtención sin violar requerimientos científicos y logrando productos de calidad. ^{27,57,60,65}

Las principales características de los candidatos vacunales cubanos se describen a continuación:

- SOBERANA 01: Sustentada por la combinación del RBD (en forma dimérica) del virus SARS-CoV-2 y las vesículas de membrana externa del meningococo B, que provoca la estimulación de la inmunidad innata como complemento a la inmunidad adaptativa específica contra el antígeno viral. ^{23-25,27,46,57,62,63,67,68}

- SOBERANA 02: candidato vacunal conjugado, empleada seis moléculas de RBD conjugadas químicamente a toxoide tetánico, para lograr una activación de la respuesta inmunológica humoral y celular y la inducción de memoria inmunológica. ^{23-25,27,46,57,62,63,67,68}

- FINLAY FR-1A: se ha concebido como un candidato para convalecientes o para reactivación de pacientes ya inmunizados, está diseñada con menos epitopes que las anteriores y sin conjugación, ha sido utilizada en esquemas como tercera dosis en primovacunación, en población de riesgo, adultos y también en niños. ^{23-25,27,46,57,62,63,67-69}

- Abdala y el candidato vacunal Mambisa producidos por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. ^{23-25,27,46,57,62,63,67-69}

- Abdala: posee estructura proteínica que en si misma activa la producción de anticuerpos y provoca la activación de linfocitos. ⁷¹

- Mambisa: Combina la respuesta sistémica con la respuesta mucosal. La aplicación de la misma por vía nasal estimula la inmunidad de mucosa. La compartimentación de la respuesta inmune mucosal hace que por vía nasal aumente la producción de IgA en mucosa respiratoria y digestiva. Se encuentra aún en fase de investigación clínica. ⁷¹

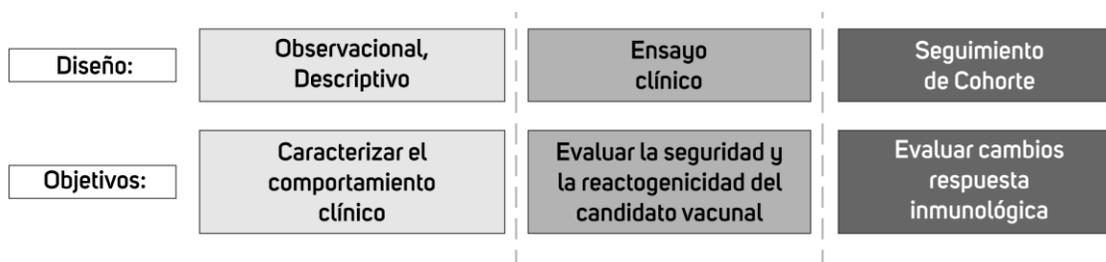
Todos los candidatos vacunales cubanos presentaron resultados favorables en ensayos clínicos, alta seguridad y favorable respuesta inmune. ^{23-26,27,28,57,68,69,72}

3. Metodología

III. METODOLOGÍA

3.1. Diseño de la investigación

Se realizó un estudio con diseño híbrido, donde se combinó: 1) Un estudio observacional, descriptivo, en pacientes hospitalizados con diagnóstico positivo de COVID-19 por PCR, 2) Un Ensayo Clínico Fase II, abierto, adaptativo y multicéntrico en niños y adolescentes de 2 a 18 años convalecientes o infectados asintomáticos de la enfermedad, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad del candidato vacunal FINLAY FR-1A y 3) Un estudio de seguimiento de una cohorte de pacientes vacunados que fueron evaluados inmunológicamente cuatro meses después.



Diseño general de la investigación "COVID-19 en niños y adolescentes de Cienfuegos: Seguimiento, seguridad y respuesta inmune a la vacunación con FINLAY FR-1A".

Escenario: Hospital Pediátrico "Paquito González Cueto".

Horizonte temporal: Comprendido entre marzo 2020 y marzo 2022.

La población de referencia de Cienfuegos: 11 240 casos positivos en edad pediátrica con PCR positivo a COVID-19.

Hospitalizados por la enfermedad: 2 097 pacientes en edad pediátrica.

Para la realización del estudio observacional que permitió la evaluación del comportamiento clínico en los diferentes momentos epidemiológicos, se estudiaron 784 pacientes.

En el Ensayo Clínico (EC) con el candidato vacunal cubano FINLAY FR-1A se incluyeron 240 niños y adolescentes de 2 a 18 años convalecientes o infectados asintomáticos de COVID-19.

A los 4 meses de la vacunación se les midió la duración de la respuesta inmune a 115 sujetos de los que participaron en el EC.

3.2. Contexto

La COVID-19 en la provincia de Cienfuegos se comportó de manera similar al resto del país.

En la etapa denominada "periodo pre-delta" (marzo 2020 a junio/2021), la atención médica no representó una sobrecarga asistencial, no se visualizó una ola epidemiológica, tampoco se presentaron casos graves. De manera general, se registró la circulación de las variantes patrón mutacional (DG614) y beta (B.1.351). En el mes de julio, el pico máximo de ingresos superó la capacidad total de camas destinadas a la hospitalización. A inicios de agosto se registraron los mayores reportes de casos con la introducción de nueva variante: Delta. Se estableció zona de epidemia en el canal endémico tanto en atenciones médicas como en las hospitalizaciones por IRA.

El "momento Ómicron", declarado a partir de diciembre de 2021, se caracterizó por el reemplazo de la variante Delta por la variante Ómicron, por una disminución en el número atenciones médicas y hospitalizaciones, sin gravedad de los casos en pediatría.

3.3. Definición y Operacionalización de las variables

Definición de variables:

- Caso: Paciente en edad pediátrica con PCR positivo a COVID-19.
- Clasificación de la enfermedad:
 - Asintomático: Paciente infectado con SARS-CoV-2 (PCR positivo) sin manifestaciones clínicas.
 - Sintomático:
 - Leve: Presencia de fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, ligera cefalea, malestar general, diarreas y/o vómitos. Radiología de tórax normal. Saturación de oxígeno mayor que 95%.
 - Moderado: Presencia de fiebre, tos, polipnea. Cambios leves en la radiografía de tórax o en la ecografía pulmonar. Saturación de oxígeno mayor o igual al 90%.
 - Grave: Presencia de fiebre, tos, polipnea. Condensación inflamatoria en la radiografía o ecografía pulmonar. Saturación de oxígeno menor que 90%, o requerimiento de ventilación asistida.
 - Crítico: Presencia de síndrome de distrés respiratorio, sepsis o shock séptico; necesidad de ventilación mecánica.
- Evolución de la enfermedad:
 - Favorable

- Con complicaciones
- Fallecido

Operacionalización de las variables:

- Patrón clínico. Variables independientes

Variable	Descripción	Medición
Objetivo 1.		
Grupo de edad	Edad en años cumplidos. Según la edad cronológica del paciente: Menor de un año 1 a 4 años 5 a 9 años 10 a 14 años 15 a 18 años	Cuantitativa continua. Frecuencia absoluta y relativa
Sexo	Según el sexo biológico registrado en la historia clínica. Femenino, Masculino.	Cualitativa nominal dicotómica. Frecuencia absoluta y relativa
Momentos epidemiológicos	Definido de acuerdo al momento epidemiológico en la provincia de Cienfuegos. Evaluación de: Incidencia, letalidad, mortalidad y predominio de la variante circulante. Pre-delta: Circulación de las variantes patrón mutacional D614G y Beta (B.1.351). Delta: predominio de la variante Delta (B.1.617.2). Ómicron: predominio de la variante Ómicron (B.1.1.529)	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa
Antecedentes patológicos	Asma bronquial, diabetes	Cualitativa nominal

personales	mellitus, obesidad, alergias, cardiopatías congénitas, anemias hemolíticas, HTA, enfermedades renales, parálisis cerebral infantil y otras.	politémica. Frecuencia absoluta y relativa
Sintomatología	Fiebre, síntomas respiratorios: tos, secreción nasal, obstrucción nasal, dificultad respiratoria, vómitos, diarreas, cefalea, malestar general, anorexia, anosmia, ageusia y otros.	Cualitativa nominal politémica. Frecuencia absoluta y relativa
Clasificación de la enfermedad	Infección asintomática, enfermedad sintomática, Enfermedad grave, Fallecido por COVID-19.	Cuantitativa discreta Frecuencia absoluta y relativa
Complicaciones	Neumonía, insuficiencia respiratoria aguda, convulsión, síndrome inflamatorio multisistémico, insuficiencia cardíaca, otros	Cuantitativa discreta Frecuencia absoluta y relativa
Evolución de la enfermedad	Favorable Con complicaciones Muerte	Cuantitativa discreta. Frecuencia absoluta y relativa
Fecha de ingreso	Mes y año de ingreso	Cuantitativa continua. Frecuencia absoluta

Variables independientes

Variable	Descripción	Medición
Objetivo 2		
Evento adverso	Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado.	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa
Evento adverso grave	Cualquier ocurrencia médica desfavorable que concluye con la muerte, amenaza la vida, resulta en una discapacidad/incapacidad persistente o significativa, requiere la hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización actual.	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa
Evento adverso solicitado	Aquellos eventos adversos locales y sistémicos que a partir de la revisión de la evidencia y estudios clínicos previos del candidato vacunal se reportaron asociados a la vacunación anti COVID-19.	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa
Evento adverso no solicitado	Cualquier otro evento que se reportó durante el periodo de 28 días de observación	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa

Evento adversos solicitados locales en el sitio de inyección	Dolor, enrojecimiento, aumento de volumen, induración y calor	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa
Evento adverso sistémico	<p>Fiebre: Aumento de origen endógeno de la temperatura corporal hasta una temperatura, observada en al menos una medición, igual o superior a 38°C. Se tomó la temperatura axilar.</p> <p>Malestar general: Trastorno caracterizado por una sensación de incomodidad o malestar general, una sensación de mal humor.</p> <p>Rash: Erupción cutánea caracterizada por la presencia de máculas o pápulas delimitadas o ambas.</p>	Cualitativa nominal politómica. Frecuencia absoluta y relativa

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variable	Descripción	Medición
Objetivo 3		
Concentración de anticuerpos IgG específicos anti- RBD.	Niveles de anticuerpos. Proporción de sujetos con niveles de anticuerpos detectados en un ELISA cuantitativo, equivalente a una inhibición del 60% de la unión RBD con ACE2. Se calculó la seroconversión, definida como el incremento en cuatro veces de los valores de anticuerpos IgG anti-RBD respecto a los niveles basales.	Cuantitativa Continua. Número, Porcentaje, IC95%
Títulos de anticuerpos neutralizantes	Títulos de anticuerpos neutralizantes, determinado por ensayo de neutralización.	Cuantitativa Continua. Media Geométrica del título de anticuerpos neutralizantes e IC95%. Su correlación respecto a los niveles de anticuerpos IgG anti-RBD y al % de inhibición RBD:ACE2
% de Inhibición de ACE2.	% de inhibición de la interacción RBD:ACE2 en un rango de dilución a partir de 1/100.	Cuantitativa Continua. Mediana (IC 95%) Correlación respecto a: -Niveles de anticuerpos IgG anti-RBD. -Títulos de anticuerpos neutralizantes
Título de neutralización molecular (título que inhibe el 50% de la interacción RBD – ACE2)	Se determinó mVNT y aquellos con valores ≥ 100 ("RIS", valor correspondiente a 3 veces el valor de la MGT en t0.	Cuantitativa Continua. MGT con IC95% Frecuencia y % de sujetos con mVNT50 ≥ 100

3.4. Técnicas y procedimientos para la recolección y análisis de la información.

3.4.1. Para dar salida al objetivo 1: Caracterizar el comportamiento clínico de la COVID-19 en pacientes pediátricos en los diferentes momentos epidemiológicos de la enfermedad.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo que tuvo como escenario el Hospital Pediátrico “Paquito González Cueto” de Cienfuegos.

El total de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de COVID-19 hospitalizados en dicha institución fue de 2 097. Para la caracterización clínica, del total de población a estudiar se seleccionaron, por muestreo estratificado, 784 pacientes en diferentes momentos epidemiológicos de esta enfermedad en Cienfuegos (pre-delta, Delta y Ómicron). El diagnóstico se realizó por la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (TR-PCR).

Los momentos epidemiológicos fueron definidos considerando las diferencias del comportamiento epidemiológico (incidencia, letalidad, mortalidad y variante predominante) de la enfermedad y atendiendo a la variante predominante en la circulación:

- Marzo 2020-junio 2021: Pre-delta (circulación de diferentes variantes del SARS-Cov-2 sin predominio de ninguna)
- Julio 2021-diciembre 2021: Delta
- Enero 2022-marzo 2022: Ómicron

Para la selección del tamaño muestral en cada momento epidemiológico se utilizó la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Total de pacientes hospitalizados en cada momento epidemiológico}}{\text{Totalidad de pacientes hospitalizados en el período de estudio}} \times 100$$

La proporción de sujetos en cada estrato fue distribuida proporcional a la cantidad de casos reportados en cada momento:

- Etapa pre-delta: se estudió el 36% de los casos hospitalizados (269)
- Etapa Delta: el 46% de los casos hospitalizados (447)
- Etapa Ómicron: el 18% de los casos hospitalizados (68)

La muestra correspondiente a cada momento epidemiológico fue resultado del porcentaje a estudiar en cada uno de ellos. Los sujetos fueron escogidos por muestreo aleatorio simple del total de pacientes hospitalizados en cada momento.

Se revisaron los expedientes clínicos de cada paciente y se extrajeron las siguientes variables clínico epidemiológicas: edad, sexo, antecedentes patológicos personales, fecha de ingreso, sintomatología, clasificación de la enfermedad, complicaciones y evolución de la enfermedad (Anexo 1).

La sistematización de estas variables en los diferentes momentos epidemiológicos permitió la elaboración de los patrones de comportamiento clínico de la enfermedad. La recogida de datos fue conducida por la autora de la investigación.

Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 21.0 para Windows. En el tratamiento estadístico de los resultados fue utilizado el estadígrafo χ^2 para diferencias de proporciones; se consideró un nivel de confianza de 95% ($p < 0.005$).

Los resultados se presentan siguiendo las normas internacionales STROBE (para estudios observacionales).⁷³

3.4.2. Evaluar la seguridad y reactogenicidad en la administración del candidato vacunal cubano FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes y en infectados asintomáticos de COVID-19.

Se realizó un Ensayo Clínico Fase II, abierto, adaptativo y multicéntrico para evaluar la seguridad y reactogenicidad del candidato vacunal cubano FINLAY FR-1A (FINLAY FR-1A) en niños y adolescentes de 2 a 18 años convalecientes o infectados asintomáticos de COVID-19. Se incluyeron en este estudio los resultados de la cohorte de niños del sitio clínico de Cienfuegos.

El cálculo del tamaño muestral se realizó para todo el ensayo clínico, que no fue estratificado por sitio clínico. El tamaño de muestra de la primera etapa (Fase I) se estimó para dar respuesta a la hipótesis de seguridad (toxicidad grave consistente con la vacunación inferior al 5%), utilizando el método de estimación del intervalo de confianza (IC95%) para proporciones, lo que dio lugar a un tamaño de muestra de 40 sujetos, que se incluyeron en la Habana.

El cálculo del tamaño de muestra de la segunda etapa (Fase II), se estimó en función de dar respuesta a la hipótesis de inmunogenicidad: Respuesta

Inmunológica Satisfactoria (RIS) en más del 70% de los sujetos vacunados, utilizando igualmente el método de estimación de un intervalo de confianza al 95% para una proporción, con lo que se obtuvo que eran necesarios 520 sujetos en total. Para esta fase fue necesario completar la inclusión de 480 sujetos (520 menos 40 incluidos en la Fase I) y se decidió que los 480 fuesen igualmente distribuidos entre ambos sitios clínicos, con lo cual la muestra de Cienfuegos quedó fijada en 240 niños.

El período de estudio fue de octubre a noviembre de 2021, en el Hospital Pediátrico “Paquito González Cueto”.

Para el reclutamiento de los sujetos por cada una de las áreas de salud y a través de los médicos de familia y pediatras, se realizó el proceso de información a los pacientes y familiares de todos los aspectos relacionados con el estudio (Anexo 2).

El reclutamiento de los sujetos a participar se realizó en el Hospital Pediátrico “Paquito González Cueto” de Cienfuegos, por el equipo de investigación tres días previos al inicio del ensayo clínico, como se muestra en la figura anterior.

Criterios de inclusión

Fueron seleccionados

- Sujetos de ambos sexos y de nacionalidad cubana, diagnosticados positivos a COVID-19 por PCR, que cursaron de forma asintomática o con síntomas leves, moderados o grave
- Con más de dos meses de su egreso

- Sujetos con edad comprendida entre 2 y 18 años
- Voluntariedad expresada mediante consentimiento informado de participación en el estudio:
 - Sujetos de 2-11 años: Consentimiento Informado de la madre, padre o tutor legal (Anexo 3).
 - Sujetos de 12-18 años: Consentimiento Informado de la madre, padre o tutor legal y Asentimiento Informado del adolescente (Anexo 4).
- Evaluación nutricional peso-talla entre el 10^{mo} y 90 percentil (para sujetos entre 2 y 9 años de edad) o el IMC entre el 10^{mo} y 90 percentil (para los sujetos entre 10 y 18 años de edad), según los puntos de corte para la población pediátrica cubana.⁷⁴
- Examen físico general, regional y por aparatos sin alteraciones.
- Adolescente que en edad fértil use métodos anticonceptivos seguros durante el estudio.
- Prueba rápida de antígeno negativo.
- Evaluación clínica sin alteraciones a partir del interrogatorio y el examen físico.

Se incluyeron sujetos de forma consecutivas en dos estratos: 1) sujetos que cursaron de forma asintomática y 2) sujetos que cursaron con síntomas, en cualquiera de su clasificación (leve, moderada o grave). En cada estrato el 50% de los casos correspondió a sujetos de 2 a 11 años de edad y el otro 50% a niños entre 12 y 18 años de edad. La fuente de datos se extrajo del registro de casos positivos de COVID-19 de la provincia.

Criterios de exclusión

- Sujetos con antecedentes de COVID-19 y alta médica de dos o menos meses previos al reclutamiento.
- Haber presentado enfermedad febril o alguna enfermedad infecciosa aguda en los siete días previos al estudio o en el momento de la vacunación.
- Sujetos con tratamiento con antimicrobianos o tratamiento sostenido con antiinflamatorios no esteroideos en los siete días previos a la administración del candidato vacunal.
- Sujetos con enfermedades crónicas no transmisibles no controladas, según criterios clínicos o de laboratorio (asma bronquial, cardiopatía, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades del tiroides, neurológicas, del sistema hemolinfopoyético, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad psiquiátrica a nivel psicótico, entre otras); enfermedad del sistema inmune congénita o adquirida, antecedentes de enfermedad neoplásica; facultades mentales disminuidas; antecedentes de enfermedad alérgica severa (shock anafiláctico, edema angioneurótico, edema de la glotis, urticaria severa).
- Aplicación de otra vacuna en los últimos 30 días.
- Tratamiento con inmunomoduladores en los últimos 30 días, ejemplo: esteroides (excepto el uso ocasional de esteroides tópicos o inhalados, citostáticos, interferón, inmuferón, factor de transferencia, anticuerpos monoclonales, biomodulina T, cualquier gammaglobulina, levamisol,

heberferón, timosina) o previsiblemente aquellas personas que por su enfermedad de base requieran tratamiento inmunomodulador, que pueda coincidir durante el desarrollo del estudio.

- Antecedentes de haber recibido transfusión de sangre o hemoderivados en los últimos tres meses.
- Sujetos con dificultades para asistir a las consultas de seguimiento previstas.
- Esplenectomía o disfunción esplénica.
- Embarazo, puerperio o lactancia; presencia de tatuajes en la región deltoidea de ambos brazos.

Todos los sujetos fueron nuevamente evaluados clínicamente antes de administrar una dosis del candidato vacunal FINLAY FR-1A, consistente en 0,5 mL del producto en investigación por vía intramuscular, en el músculo deltoides.

Cálculo de la muestra

Se realizó el cálculo de toda la muestra del Ensayo Clínico, tanto para la Fase I como para la Fase II y de ambos sitios clínicos.

Para dar respuesta al objetivo de SEGURIDAD (Fase I)

Se estimó una toxicidad grave consistente con la vacunación a lo sumo del 5%. Se calculó entonces el tamaño de muestra por el método de estimación de un intervalo de confianza (IC) al 95% para una proporción, con una precisión de 0,165 (ancho del intervalo de confianza).

Resultados numéricos para intervalos de confianza para una proporción:

Nivel de Confianza	Tamaño de la muestra (N)	Objetivo	Ancho Actual	Proporción (P)	Límite Inferior	Límite Superior	P = 0.5
0,950	40	0,165	0,163	0,05	0,006	0,169	0,324

Se propuso entonces la inclusión de 40 sujetos.

Para dar respuesta al objetivo de INMUNOGENICIDAD, (Fase II del estudio).

Se realizó el cálculo utilizando el mismo método de estimación de un intervalo de confianza al 95% con una mayor precisión (de 0,130) para estimar en cada estrato de manera independiente una respuesta inmune satisfactoria (RIS) de alrededor del 70% a partir de los 14 días de la vacunación, (con límite inferior del intervalo de confianza superior a 60%).

Resultados numéricos para intervalos de confianza para una proporción:

Nivel de Confianza	Tamaño de la muestra (N)	Objetivo	Ancho Actual	Proporción (P)	Límite inferior	Límite superior	P = 0.5
0.950	204	0.130	0.130	0.700	0.632	0.762	0.141

El tamaño de muestra estimado fue de 204 sujetos. Se consideró un 20% de pérdidas, con lo que el tamaño de muestra ascendió a 255 sujetos, se redondeó a 260 sujetos por estrato (130 por subgrupo etario por estrato), 520 sujetos en total.

En esta fase, para completar el tamaño de muestra, se decidió que los 480 sujetos necesarios para completar los 520 (que incluyen los 40 incluidos en la fase I), con lo cual la muestra de Cienfuegos quedó fijada en 240 niños.

Evaluación de la seguridad y reactogenicidad

Los eventos adversos (EA) fueron vigilados y evaluados durante una hora posterior a la inmunización en el sitio clínico. Se realizó vigilancia activa durante los primeros siete días mediante el registro de síntomas y signos esperados y no esperados, en el cuaderno de recogida de datos (CRD) previamente diseñado y pasiva con seguimiento ambulatorio hasta los 28 días posteriores a la vacunación.

Seguimiento:

- Consultas presenciales a las 24 horas de haber sido vacunado y a los siete días con evaluación clínica del sujeto buscando EA.
- Desde las 48 horas y hasta los 6 días no se programaron visitas presenciales. Sin embargo, de existir EA activos iniciados el día de la vacunación o a las 24 horas de vacunados, se estableció consultas presenciales para el seguimiento de los mismos; si el sujeto no presentó EA el día de la vacunación ni a las 24 horas, los investigadores y los padres o tutores se mantuvieron en comunicación con la investigadora principal por la posible aparición de cualquier evento hasta el día 28.
- Día 28: la consulta fue presencial.

Se consideró como variable principal de reactogenicidad y seguridad aquellos Eventos Adversos Graves (EAG) consistentes con la vacunación.

Según causalidad se evaluaron según:

- A. Asociación causal con la vacunación
- B. Indeterminado
- C. Asociación causal inconsistente con la vacunación
- D. No clasificable

Criterios de parada del estudio

- EAG con sospecha de relación con el producto de investigación, hasta tanto no se concluyó la investigación del evento.⁷⁵
- Más de un 5% de individuos con EAG con relación de causalidad consistente con la vacunación. Se consideró Toxicidad inadmisibles.

Plan de Análisis y Estadístico

Se distinguieron tres poblaciones:

- “Por protocolo” (PP): definido como los individuos que fueron seleccionados y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, que recibieron la dosis planificada, en los que se disponía de la valoración de la variable principal y que no sufrieron ninguna desviación mayor al protocolo.
- “Intención de tratar” (ITT): Todos los individuos incluidos y que recibieron la dosis de tratamiento, con independencia de:
 - La adherencia o no a los criterios de entrada
 - El tratamiento que realmente recibieron
 - El abandono del tratamiento
 - Las desviaciones del protocolo

En este grupo se planificó analizar las variables de seguridad y dentro de las variables de eficacia, las evaluaciones inmunológicas (anticuerpos específicos y anticuerpos neutralizantes).

- “Población de Seguridad”: Todos los individuos que recibieron la dosis. Con todas las variables involucradas (de control, principales y secundarias), se estimó en cada grupo:

En caso de las variables cuantitativas, se estimaron las medidas de tendencia central y dispersión: número de observaciones disponibles, media, mediana, desviación estándar, mínimo, máximo, rango intercuartílico, percentiles 25 y 75.

En el caso de las variables cualitativas, se calcularon las distribuciones de frecuencias.

Una vez que concluyó el EC, toda la documentación generada durante el mismo se archivó en el sitio clínico, lo cual se preservará por 15 años.

Los resultados de este estudio se presentan siguiendo las normas internacionales: Guía CONSORT 2010. Guía para reportar ensayos clínicos. ⁷⁶

3.4.3. Para dar salida al objetivo 3: Explorar los cambios en la respuesta inmune a corto (14 y 28 días) y mediano plazo (4 meses), asociada a la administración del candidato vacunal FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes y en infectados asintomáticos de COVID-19.

Para evaluar la respuesta inmune se tomaron muestras de sangre en diferentes momentos. Se realizó extracción previa a la vacunación (t0), a los 14 (t14) o 28 (t28) días posteriores a la aplicación de la vacuna al 50% de los casos, según estratos de estudio, y a los cuatro meses (t4).



Extracciones de sangre

Se realizaron las siguientes determinaciones inmunológicas: 1) concentración de anticuerpos específicos IgG anti RBD (t0, t14, t28 y t4), 2) porcentaje de inhibición de la interacción RBD:ACE2 en un rango de dilución a partir de 1/100 (t0, t14 y t28), 3) título de neutralización molecular mVNT50 (t0, t14 y t28; t0 solo para los sujetos que tuvieron respuesta de anticuerpos prevacunación) y 4) títulos de anticuerpos neutralizantes (t0 y t28) de sujetos que cumplieron el criterio de superar un título de neutralización molecular de 25.

Variables independientes

Variable	Tipo	Criterios	Evaluación
Concentración de anticuerpos IgG específicos anti- RBD.	Cuantitativa Continua	Niveles de anticuerpos IgG.	Media Geométrica de los niveles de anticuerpos anti- RBD e IC95%. Correlación entre los niveles de anticuerpos IgG anti-RBD respecto al % de inhibición RBD:ACE2 y al título de anticuerpos neutralizantes.
		Proporción de sujetos con niveles de anticuerpos detectados en un ELISA cuantitativo, equivalente a una inhibición del 60% de la unión RBD con ACE2. Se calculó la seroconversión, definida	Número, Porcentaje, IC95%.

		como el incremento en cuatro veces de los valores de anticuerpos IgG anti-RBD respecto a los niveles basales.	
Títulos de anticuerpos neutralizantes	Cuantitativa Continua	Títulos de anticuerpos neutralizantes, determinado por ensayo de neutralización.	Media Geométrica del título de anticuerpos neutralizantes e IC95%. Su correlación respecto a los niveles de anticuerpos IgG anti-RBD y al % de inhibición RBD:ACE2.
% de Inhibición de ACE2	Cuantitativa Continua	% de inhibición de la interacción RBD:ACE2 en un rango de dilución a partir de 1/100.	Mediana (IC 95%). Correlación respecto a: -Niveles de anticuerpos IgG anti-RBD. -Títulos de anticuerpos neutralizantes.
Título de neutralización molecular (título que inhibe el 50% de la interacción RBD – ACE2)	Cuantitativa continua	Se determinó mVNT y aquellos con valores \geq 100 (valor correspondiente a 3 veces el valor de la MGT del mVNT del panel de suero de convalecientes cubanos).	MGT con IC95%. Frecuencia y % de sujetos con mVNT50 \geq 100.

Criterios para evaluar la inmunogenicidad:

- Título de neutralización molecular (sVNT50 \geq 100), definido como “respuesta inmune satisfactoria”.
- Título de neutralización molecular (sVNT*50 \geq 100), excluyendo los sujetos con sVNT50 \geq 100 previo a la vacunación.
- Media Geométrica de los Títulos (MGT). IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%.

* $p < 0.005$ (prueba de Wilcoxon para IgG Anti-RBD IgG y INH% RBD: hACE2; prueba t de Student para sVNT50 and cVNT log-transformadas) respecto a la pre-inmunización.

En el análisis se realizó además una comparación con los resultados inmunológicos de la aplicación de una dosis de FINLAY FR-1A, respecto a un control histórico (niños y adolescentes con edad entre 3-18 años) no convalecientes, vacunados con esquema heterólogo.

Descripción de las técnicas para las variables inmunológicas

- ELISA indirecto cuantitativo para determinar los niveles de anticuerpos IgG específicos anti-RBD.
- ELISA de inhibición de la interacción RBD: ACE2.
- Ensayo de neutralization viral.

Las mediciones inmunológicas se realizaron por duplicado y por personal entrenado.

Las variables cuantitativas continuas fueron expresadas usando como medidas de tendencia central y dispersión la media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico y valores mínimos y máximos. Para las variables cualitativas se estimaron las distribuciones de frecuencia (valores absolutos y porcentajes).

Los cambios pre-post vacunación fueron analizados utilizando la prueba t de Student para datos pareados o la prueba de rangos de Wilcoxon, dependiendo del cumplimiento de aproximación de los datos a una distribución normal (prueba de Kolmogorov-Smírnov).

Con niños no infectados previamente, inmunizados con el esquema heterólogo, se realizan análisis descriptivos en función de la intersección de los intervalos de confianza.

Análisis Estadístico

- A los 14 días de vacunación, con 130 sujetos vacunados, se estimó la probabilidad de RIS, bajo el procedimiento previamente descrito (respecto a la seguridad). La RIS fue superior al 70%, se entregó el reporte a la autoridad reguladora solicitando la extensión de uso de emergencia en esta población.
- Con las determinaciones inmunológicas en T28 a los 130 sujetos restantes, se estimó la probabilidad de $RIS > 70\%$ en T28 y de manera global (posterior a la vacunación, considerando los resultados de T14 y T28).
- Estimación en cada caso (T14, T 28 y Global), los intervalos de confianza al 95% para la RIS.

VARIABLES SECUNDARIAS:

- Seroconversión (Según nivel de anticuerpos IgG anti-RBD alcanzado a los 14 o 28 días de la dosis empleada, respecto a los niveles prevacunales); Proporción de sujetos con niveles de anticuerpos IgG inhibitorios mayor al 70% de la unión RBD con ACE2 a una dilución 1/100:
- Estimación del intervalo de confianza al 95% en T14, T28 y de manera global.
- Título de anticuerpos neutralizantes, Títulos de neutralización molecular (dilución que inhibe el 50% de la interacción RBD: ACE2):
- Estimación en T14, T28 y de manera global la media geométrica de los niveles de anticuerpos, con el intervalo de confianza al 95% asociado.

- Estimación de la correlación entre los títulos de anticuerpos neutralizantes, los títulos de neutralización molecular, los niveles de anticuerpos IgG, así como el % de inhibición RBD: ACE2, utilizando el coeficiente de correlación de Pearson o el coeficiente de correlación de Spearman (en caso de no aproximación de los datos a una distribución normal).
- Estimar en cada grupo, las medidas de tendencia central, con su intervalo de confianza al 95%.
- Evaluación de la capacidad de discriminación, respecto a la RIS y Anticuerpos Neutralizantes, a través de una curva ROC (por sus siglas en inglés: receiver operating characteristic). En caso de capacidad significativa de discriminación, se identificó el punto de corte que mejor discriminaba a los sujetos (de mayor sensibilidad y especificidad).

3.5. Control de sesgo

Durante la realización del estudio se estandarizaron todos los procedimientos para el llenado de los modelos de recogida de información. Se estandarizaron las definiciones de casos para evitar el sesgo de confusión a la hora de clasificar los mismos y se garantizó además que fuera el mismo investigador clínico el que realizara la evaluación y observación del sujeto de estudio.

3.6. Consideraciones éticas

El estudio se adhiere a los principios fundacionales de la Declaración de Helsinki y de la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.⁷⁷ Se cumplió con el deber médico de velar por el bienestar de cada sujeto, respetar los derechos de

los niños incluidos en la investigación y se cumplieron los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

Previo al inicio del estudio, el protocolo fue evaluado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Pediátrico “Paquito González Cueto.” Este comité está conformado acorde a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los procedimientos de trabajo diseñados para su correcto funcionamiento. El comité fue informado permanentemente sobre la marcha del estudio y participó e intervino en todas sus etapas.

Los investigadores clínicos, le ofrecieron a los padres o tutores legales (en lo adelante padres) de los niños (as) y adolescentes incluidos en el estudio, toda la información relativa al ensayo clínico y al producto en evaluación con el objetivo que los padres ofrecieran el consentimiento de participación de su hijo(a) en el estudio. El Formulario de Consentimiento (Anexo 3) fue firmado y fechado, los padres conservaron un duplicado del mismo.

A los sujetos de 12- 18 años, se les informó de las características del estudio y se les explicó que podían decidir si participarían o no en el mismo, que la decisión de hacerlo era de manera voluntaria, para ello se les entregó un documento de “Asentimiento Informado” (Anexo 4) donde plasmó por escrito si estaban de acuerdo en participar.

Toda la información individual relacionada con los sujetos durante el estudio, quedó debidamente custodiada por los responsables del ensayo de forma tal que se garantiza la absoluta confidencialidad.

4. Resultados

IV. RESULTADOS

4.1 Características clínicas de la COVID-19 en pacientes pediátricos en los diferentes momentos epidemiológicos de la enfermedad en Cuba.

La Figura 1 muestra el diagrama de estudio para la caracterización clínica de los pacientes menores de 18 años con PCR positivo al SARS-CoV-2, hospitalizado en Cienfuegos durante los tres momentos epidemiológicos de la enfermedad.

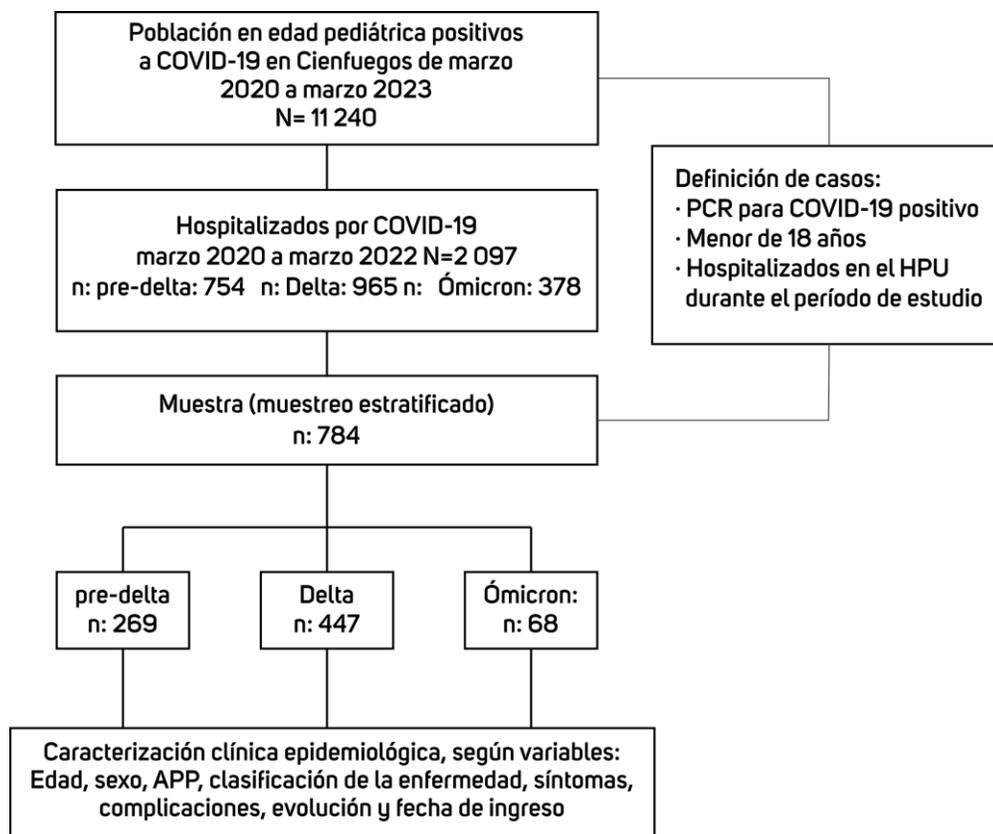


Figura 1. Diagrama general de la investigación para la caracterización clínica de los pacientes en edad pediátrica hospitalizados con COVID-19. Cienfuegos, marzo 2020 a marzo 2022.

La distribución de los sujetos de estudio según grupos de edades, sexo y presencia de comorbilidades, en cada momento epidemiológico de la COVID-19 en Cienfuegos, se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución proporcional según edad, sexo y antecedentes patológicos personales en cada uno de los momentos epidemiológicos de la COVID-19 en los pacientes con edad pediátrica hospitalizados. Cienfuegos, marzo 2020 a marzo 2022.

	pre-delta (n=269)		Delta (n=447)		Ómicron (n=68)		TOTAL (N=784)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
EDAD (años)								
< 1	21	8	151	34	15	22	187	24
1-4	76	28	153	34	28	41	257	33
5-9	62	23	67	15	13	19	142	18
10-14	66	25	49	11	7	10	122	15
15 y +	44	16	27	6	5	8	76	10
SEXO								
Femenino	145	54	228	51	35	52	408	52
Masculino	124	46	219	49	33	48	376	48
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS PERSONALES								
Si	8	3	206	46	17	25	230	29
No	261	97	241	54	51	75	554	71

Para el total de la población estudiada, la mayor proporción de pacientes correspondió al subgrupo de 1 a 4 años (33%), seguido de los menores de un año.

De esta forma, más de la mitad de los sujetos de estudio (57%) tenía menos de cinco años de edad.

El predominio de niños menores de cinco años, fue observado en los momentos Delta y Ómicron (68% y 63% respectivamente). No así en el momento pre-delta, donde fue registrada la menor proporción de pacientes menores de un año (8%), resultando estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2 = 60.66$, $p < .0000$) cuando se comparó con el momento Delta y con el momento Ómicron ($\text{Chi}^2 = 10.1$, $p < .0014$).

En cuanto a la distribución según sexo, se observó un discreto predominio del femenino, tanto en el total de pacientes (52%) como en cada uno de los momentos epidemiológicos independientes (pre-delta: 54%; Delta: 51%; Ómicron: 52%).

Aunque en sentido general, la presencia de comorbilidades estuvo presente solo en el 29% de los casos; el 46% de los sujetos pertenecientes al momento Delta tenían APP. La elevada frecuencia de comorbilidades en el momento Delta fue estadísticamente significativa en su comparación con el momento pre-delta ($\text{Chi}^2 = 146.8$, $p < .0000$) y con el momento Ómicron ($\text{Chi}^2 = 9.84$, $p < .0017$); también fueron significativas las diferencias entre los momentos pre-delta y Ómicron ($\text{Chi}^2 = 35.2$, $p < .0000$).

Los antecedentes patológicos personales más frecuente fueron la alergia (9%), seguida del bajo peso al nacer (6%), el asma bronquial (5%) y la prematuridad (3%).

En la serie estudiada, la COVID-19 fue clasificada como enfermedad sintomática en 447 sujetos (57%), y solo 12 sujetos (2%) presentaron formas graves de la enfermedad (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los pacientes pediátricos hospitalizados según clasificación de la enfermedad y momento epidemiológico de la COVID-19. Cienfuegos, marzo 2020 a marzo 2022.

Clasificación	pre-delta (n=269)		Delta (n=447)		Ómicron (n=68)		Total (N=784)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
	Infección asintomática	212	79	103	23	10	15	325
Enfermedad sintomática	54	20	335	75	58	85	447	57
Formas graves	3	1	9	2	-	-	12	2

Los pacientes asintomáticos predominaron en el momento epidemiológico pre-delta (79%), lo cual fue estadísticamente significativo cuando se comparó con el momento Delta ($\text{Chi}^2 = 209.7$, $p < .0000$) y con el momento Ómicron ($\text{Chi}^2 = 96.3$, $p < .0000$). La frecuencia más elevada de pacientes con enfermedad sintomática fue observada en el momento Ómicron (85%), donde, además, no se presentaron casos con formas graves.

Las menores frecuencias de pacientes asintomáticos fueron registradas en los grupos de edad comprendidos entre uno y nueve años (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución proporcional de la infección asintomática según grupo de edades por momento epidemiológico de la COVID-19 en los pacientes pediátricos hospitalizados. Cienfuegos, marzo 2020 a marzo 2022.

Grupos de edades	pre-delta	Delta	Ómicron	Total
< 1 años	19/21	72/151	1/15	92/187
	90%	48%	7%	49%
1-4 años	57/76	19/153	4/28	80/257
	75%	12%	14%	31%
5-9 años	44/62	5/67	3/13	52/142
	71%	7%	23%	37%
10-14 años	56/66	5/49	2/7	63/122
	85%	10%	29%	52%
15 años o +	36/44	2/27	0/5	38/76
	82%	7%	-	50%

La frecuencia de la forma asintomática de la COVID-19 en la población estudiada, teniendo en cuenta el sexo de los pacientes y el momento de la epidemia, se presenta en la Tabla 4.

Tabla 4. Distribución de los pacientes pediátricos hospitalizados con infección asintomática según sexo en los diferentes momentos epidemiológicos de la COVID-19. Cienfuegos, marzo 2020 a marzo 2022.

MOMENTOS EPIDEMIOLÓGICOS				
Sexo	pre-delta	Delta	Ómicron	Total
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
Femenino	108/145 (74%)	57/228 (25%)	2/35 (6%)	167/408 (41%)
Masculino	104/124 (84%)	46/219 (21%)	8/33 (24%)	158/376 (42%)

Para el total de los sujetos, no hubo diferencias entre el sexo femenino y el masculino (41% y 42% respectivamente).

En el momento pre-delta la frecuencia de pacientes asintomáticos fue mayor en el sexo masculino (84% vs. 74%). En el momento Delta fue más elevada en el sexo femenino (25% vs. 21%) a diferencia del momento Ómicron donde fue mayor en el sexo masculino (24% vs. 6%), aunque no significativas desde el punto de vista estadístico.

El aumento de la temperatura corporal (≥ 38 grados Celsius) fue la manifestación clínica más frecuente en la serie (49%), seguida de la tos (19%) y la secreción

nasal (10%), las dos manifestaciones que siguieron en orden de frecuencia (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución proporcional de las principales manifestaciones clínicas según momento epidemiológico en pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19. Cienfuegos, marzo 2020 a marzo 2022.

Manifestaciones Clínicas	pre-delta (n=269)		Delta (n=447)		Ómicron (n=68)		Total (n=784)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
	Fiebre	46	17	295	66	47	69	388
Tos	28	10	82	18	36	53	146	19
Secreción nasal	16	6	21	5	38	56	75	10
Cefalea	7	3	3	1	10	15	20	3
Síntomas digestivos	2	1	3	1	9	13	14	2

La ocurrencia de fiebre (≥ 38 grados Celsius), tos y secreción nasal también fueron las manifestaciones más frecuentes en cada uno de los tres momentos epidemiológicos de la COVID-19, observándose particularidades en los diferentes momentos.

La presencia de fiebre fue significativamente menor en el momento pre-delta (17%) en relación con los momentos Delta (66%) ($\text{Chi}^2 = 159, p < .0000$) y Ómicron (69%) ($\text{Chi}^2 = 70.9, p < .0000$). Destacar que en el momento Delta un porcentaje elevado (48%) de los pacientes sintomáticos presentaron fiebre como única manifestación clínica.

La frecuencia de tos fue significativamente mayor en el momento Ómicron (53%) que en los momentos pre-delta (10%) ($\text{Chi}^2 = 61$, $p < .0000$) y Delta (18%) ($\text{Chi}^2 = 38$, $p < .0000$); la comparación pre-delta-Delta mostró diferencias estadísticamente significativas ($\text{Chi}^2 = 7.53$, $p < .006$). De forma similar, la frecuencia de secreción nasal fue significativamente mayor en el momento Ómicron (56%) que en los momentos pre-delta (6%) ($\text{Chi}^2 = 96.9$, $p < .0000$) y Delta (5%) ($\text{Chi}^2 = 147.4$, $p < .0000$).

Las manifestaciones digestivas consistieron en vómitos y/o diarreas, y fueron más frecuentes en el momento Ómicron.

En sentido general la frecuencia de complicaciones fue de solo 3%; siendo la neumonía la más frecuentemente observada (22 pacientes, 2,8%) (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución proporcional de las complicaciones según momento epidemiológico en pacientes pediátricos hospitalizados con COVID-19. Cienfuegos, marzo 2020 a marzo 2022.

Complicaciones	pre-delta		Delta		Ómicron		Total	
	(n=269)		(n=447)		(n=68)		(n=784)	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Neumonía	2	0,7	20	4,4	-	-	22	2,8
Convulsiones	-	-	2	0,4	-	-	2	0,2
Insuficiencia respiratoria	-	-	2	0,4	-	-	2	0,2
S. inflamatorio multisistémico	-	-	1	0,2	-	-	1	0,1
Sin complicaciones	267	99,5	425	95	68	100	760	97

Casi la totalidad de los pacientes con esta complicación se presentaron en el momento Delta (20 pacientes, 4,4% de los sujetos de ese momento), lo cual fue estadísticamente significativo cuando se comparó con el momento pre-delta ($\text{Chi}^2 = 6.6, p < .009$).

El resto de las complicaciones (convulsión aguda, insuficiencia respiratoria y síndrome inflamatorio multisistémico) solo se presentaron en el momento Delta. No hubo complicaciones en los pacientes de la serie perteneciente al momento Ómicron.

En cuanto al estado al egreso de los pacientes, solo hubo un fallecido en esta serie: una adolescente de 12 años que enfermó en el momento epidemiológico Delta, y que presentó neumonía con insuficiencia respiratoria. La letalidad de la serie fue de 0,12%.

La Tabla 7 sintetiza, en la población estudiada y de forma comparativa, los patrones clínicos en los diferentes momentos epidemiológicos de la COVID-19.

Tabla 7. Patrones clínicos de la COVID-19 según momento epidemiológico en pacientes pediátricos hospitalizados. Cienfuegos, marzo 2020 a marzo 2022.

Variable	pre-delta	Delta	Ómicron
Edad	Predominio en niños entre 1 y 4 años, con poca afectación de lactantes.	Predominio en niños menores de cinco años, con la frecuencia de lactantes enfermos más elevada.	Predominio en niños de 1 a 4 años.
Sexo	Predominio del sexo femenino, no significativo.		
Clasificación clínica	Predominio significativo de la infección asintomática.	Predominio de la enfermedad sintomática, excepto en los menores de un año.	Frecuencia más elevada de pacientes sintomáticos.
APP	Baja frecuencia de APP.	Mayor frecuencia de pacientes con APP, no significativa.	Baja frecuencia de APP.
Síntomatología predominante	Cuadro febril acompañado de síntomas respiratorios.	Fiebre, tos y secreción nasal como síntomas predominantes. Elevada proporción de pacientes sintomáticos con fiebre como única manifestación clínica.	Fiebre como síntoma predominante. Mayor frecuencia de síntomas digestivos.
Complicaciones	Baja frecuencia de complicaciones.	Mayor proporción de neumonía como complicación. Mayor frecuencia de pacientes reportados de graves. Ocurrencia del único paciente fallecido.	Curso evolutivo favorable, sin complicaciones ni gravedad en ningún caso.

4.2 Evaluación de la seguridad y reactogenicidad al candidato vacunal FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes de COVID-19.

La provincia de Cienfuegos resultó seleccionada para realizar un Ensayo Clínico con el candidato vacunal FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes o infectados con COVID-19. Se incluyeron 240 sujetos, que habían participado en el estudio para la caracterización clínica de la enfermedad, presentado en el epígrafe anterior.

El diagrama de inclusión y seguimiento de sujetos se muestra en la Figura 2

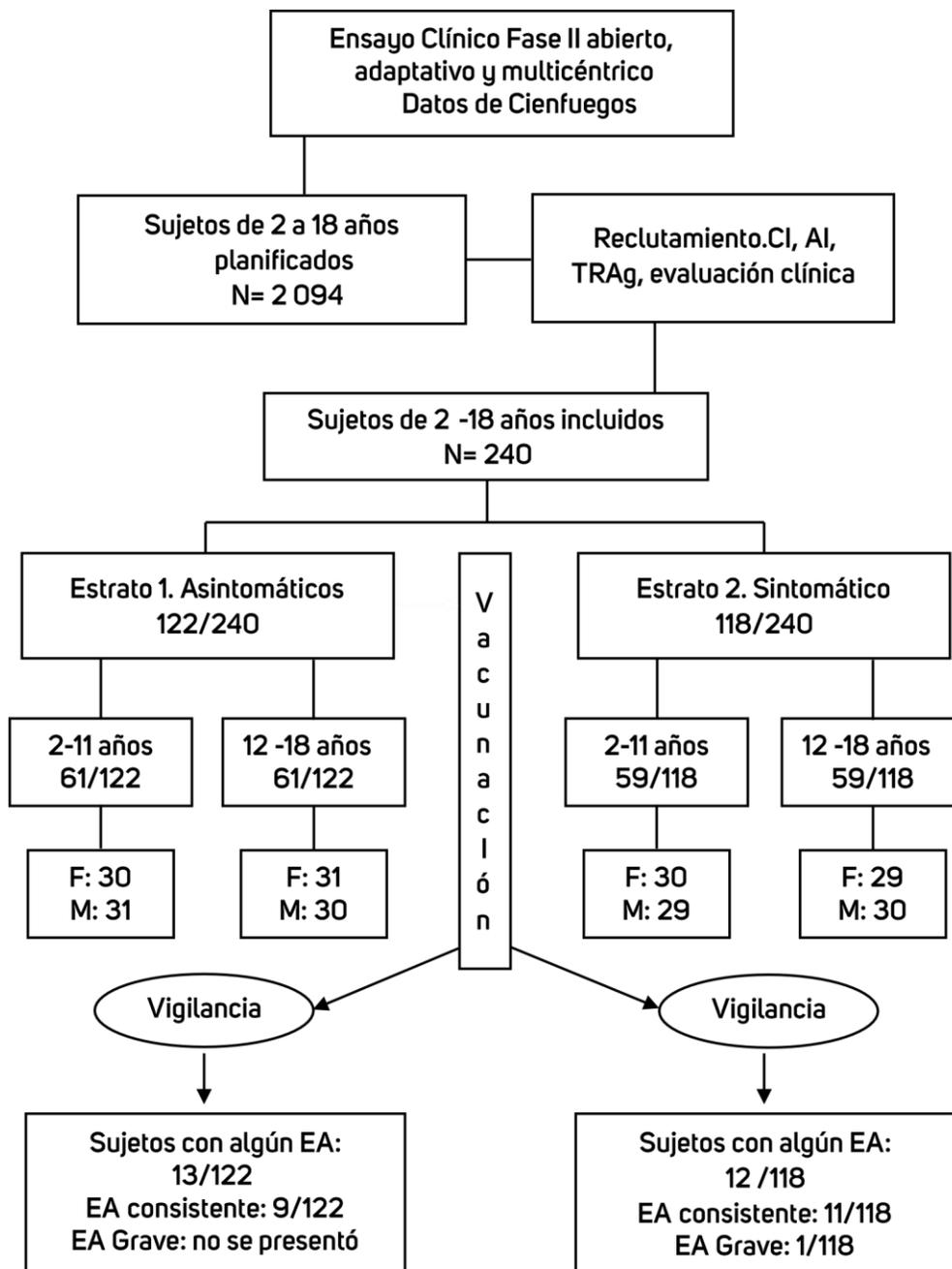


Figura 2. Diagrama de flujo de la evaluación de la seguridad y reactogenicidad al candidato vacunal FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes de COVID-19 en Cienfuegos, octubre a noviembre 2021.

Los 240 sujetos incluidos en el estudio fueron ubicados en dos estratos; el estrato 1 estuvo constituido por 122 sujetos asintomáticos, mientras que el estrato 2 lo conformaron 118 sujetos sintomáticos, ambos estratos a la vez conformados por dos grupos: sujetos de 2 a 11 años y de 12 a 18 años.

Las características demográficas de los sujetos se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Características demográficas de los niños y adolescentes convalecientes de COVID-19 incluidos en el ensayo clínico con el candidato vacunal FINLAY FR-1A, Cienfuegos, octubre a noviembre 2021.

	Estrato 1 (N=122)	Estrato 2 (N=118)	Total (N=240)
Sexo			
Femenino	65 (53,3%)	55 (46,5%)	120 (50,0%)
Masculino	57 (46,7%)	63 (53,4%)	120 (50,0%)
Color de la piel			
Blanca	91 (74,6%)	86 (72,9%)	177 (73,8%)
Negra	21 (17,2%)	18 (15,3%)	39 (16,3%)
Mestiza	10 (8,2%)	14 (11,9%)	24 (10,0%)
Edad (años)			
Media (DE)	10,2 (5,0)	11,1 (4,5)	10,6 (4,8)
Mediana (RIQ)	11,0 (9,0)	12,0 (7,0)	11,5 (8,0)
Rango	(2; 18)	(2; 18)	(2; 18)
Peso (kg)			
Media (DE)	40,6 (17,5)	43,8 (16,)	42,2 (17,2)
Mediana (RIQ)	41,5 (33,0)	45,0 (25,5)	43,5 (30,0)
Rango	(13,0; 81,0)	(14,0; 84,0)	(13,0; 84,0)
Talla (cm)			
Media (DE)	142,2 (26,8)	146, (23,5)	144,3 (25,2)
Mediana (RIQ)	150,0 (43,0)	152,0 (34,0)	151,5 (38,0)
Rango	(90; 186)	(87; 195)	(87; 195)
IMC (kg/m²)			
Media (DE)	18,9 (2,8)	19,4 (3,0)	19,2 (2,9)
Mediana (RIQ)	19,0 (4,3)	19,1 (4,0)	19,1 (4,2)
Rango	(13,0; 25,3)	(14,5; 29,0)	(13,0; 29,0)

Estrato 1: Asintomáticos; Estrato 2: Sintomáticos

En ambos estratos, se observó una proporción similar entre varones y hembras (50%), mayor frecuencia de sujetos con piel de color blanca (más del 70% para

cada uno). La edad media fue de 12 años y el índice de masa corporal (IMC) tuvo una media de 19 kg/m². Todos los sujetos se encontraban entre los percentiles 10 y 90 en su evaluación nutricional con franco predominio de sujetos entre el 50 y 75 percentil.

La Tabla 9 resume los tratamientos habituales de los niños para el tratamiento de sus antecedentes personales, así como el motivo de su uso. Se observó una frecuencia ligeramente superior de uso de algún tratamiento en el estrato 2, fundamentalmente de anticonvulsivantes y por el uso de anticonceptivos orales, sin detectarse diferencias estadísticamente significativas. Se reportaron los tratamientos para la epilepsia en 7 sujetos, 5 de ellos tratados con carbamazepina (2.1%).

Tabla 9. Tratamientos previos al inicio de la inmunización en los niños y adolescentes convalecientes de COVID-19 en estudio experimental con el candidato vacunal FINLAY FR-1A, Cienfuegos octubre a noviembre 2021.

APP y tratamiento	Estrato 1 (N=122)	Estrato 2 (N=118)	Total (N=240)
Con algún tratamiento previo	8 (6,6%)	11 (9,3%)	19 (7,9%)
Alergia			
Cetirizine	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Dexclorfeniramina	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Loratadina	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
Ketotifeno	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
Anticoncepción			
Etinor	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Trienor	-	2 (1,7%)	2 (0,8%)
Asma bronquial			
Ketotifeno	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Diabetes mellitus tipo I			
Insulina rápida	2 (1,6%)	-	2 (0,8%)
Epilepsia			
Carbamazepina	1 (0,8%)	4 (3,4%)	5 (2,1%)
Valproato de sodio	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
Fenobarbital	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Glaucoma			
Timolol	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
Hipertensión arterial			
Atenolol	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
Hipotiroidismo			
Levotiroxina	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)

Estrato 1: Asintomáticos; Estrato 2: Sintomáticos

La clasificación de la COVID-19 en los sujetos del estudio y el tiempo desde el alta médica se muestran en la Tabla 10.

Tabla10. Clasificación clínica de la infección por SARS-CoV2 y tiempo transcurrido desde el egreso de los niños y adolescentes convalecientes de COVID-19 incluidos en el ensayo clínico con el candidato vacunal FINLAY FR-1A en Cienfuegos, octubre a noviembre 2021.

	Estrato 1	Estrato 2	Total
	(N=122)	(N=118)	(N=240)
	No. (%)	No. (%)	No. (%)
Clasificación clínica			
Asintomático	122 (100%)	-	122 (50,8%)
Leve	-	115 (97,5%)	115 (47,9%)
Moderado	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Grave	-	2 (1)	2 (0,8%)
Tiempo transcurrido desde el egreso (meses)			
Media (DE)	3,1 (1,6)	2,4 (1,1)	2,7 (1,4)
Mediana (RIQ)	2,0 (2,0)	2,0 (0,0)	2,0 (1,0)
Rango	(2; 8)	(2; 9)	(2; 9)
Estrato 1: Asintomáticos; Estrato 2: Sintomáticos			

El 50,8% de los sujetos fueron asintomáticos, por lo que se incluyeron en el estrato 1. Solo dos sujetos presentaron una forma grave de la enfermedad, ambos ubicados en el estrato 2. El tiempo desde el egreso fue similar en ambos estratos, con una mediana de 2 meses.

El 10.4% (25 sujetos) refirió algún EA. En el 8.3% (20 sujetos) el EA fue consistente con la vacunación, sin diferencias entre los estratos (Tabla 11).

Tabla 11: Frecuencia de niños y adolescentes convalecientes de COVID-19 con eventos adversos (EA) después de haber recibido una dosis del candidato vacunal FINLAY FR-1A. Cienfuegos, octubre a noviembre 2021.

EVENTOS ADVERSOS	ESTRATOS		
	Estrato 1	Estrato 2	Total
	(N=122) No. (%)	(N=118) No. (%)	(N=240) No. (%)
Sujetos con algún EA	13 (10,7%)	12 (10,2%)	25 (10,4%)
EA consistente	9 (7,4%)	11 (9,3%)	20 (8,3%)
EA grave	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
EA severo	-	-	-
Sujetos con EA locales solicitados consistentes con la vacunación			
Dolor local	6 (4,9%)	8 (6,8%)	14 (5,8%)
Sujetos con EA sistémicos solicitados consistentes con la vacunación			
Malestar general	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
EA no solicitados sistémicos consistentes con la vacunación			
Alguno	4 (3,3%)	3 (2,5%)	7 (2,9%)
Cefalea	2 (1,6%)	2 (1,7%)	4 (1,7%)
Mareos	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
Sueño	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
Convulsión	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Otros EA no-consistentes con la vacunación			
Alguno	4 (3,3%)	1 (0,8%)	5 (2,1%)
Fractura de escafoide derecho	-	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Tos	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)
Transgresión dietética	2 (1,6%)	-	2 (0,8%)
Virosis inespecífica	1 (0,8%)	-	1 (0,4%)

Estrato 1: Asintomáticos; Estrato 2: Sintomáticos

El único EA solicitado de tipo local fue el dolor en el sitio de inyección (5.8%,14/240) y el único EA sistémico fue el malestar general (1/240, 0.4%) en un solo sujeto. Entre los no solicitados con frecuencia inferior al 3% se reportó: cefalea (1,7%), mareos (0,4%), sueño (0,4%) y la convulsión aguda (0,4%). La frecuencia de EA no consistentes con la vacunación fue inferior al 3%.

La caracterización global de los EA se muestra en la Tabla 12.

Tabla 12: Distribución proporcional de niños EA según estratos después de haber recibido una dosis del candidato vacunal FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes de COVID-19. Cienfuegos, octubre a noviembre 2021.

		Estrato 1 n (%)	Estrato 2 n (%)	Total n (%)
Número de EA notificados		15	12	27
Tipo	Solicitado	7 (46,7)	8 (66,7)	15 (55,6)
	No solicitado	8 (53,3)	4 (33,3)	12 (44,4)
Locales/Sistémicos	Locales	6 (40)	8 (66,7)	14 (51,9)
	Sistémicos	9 (60)	4 (33,3)	13 (48,1)
Intensidad	Leve	11 (73,3)	9 (75)	20 (74,1)
	Moderado	4 (26,7)	3 (25)	7 (25,9)
Gravedad	Grave	-	1 (8,3)	1 (3,7)
	No grave	15 (100)	11 (91)	26 (96)
Causalidad	A1	11 (73,3)	10 (83,3)	21 (77,8)
	A4	-	1 (8,3%)	1 (3,7)
	C	4 (26,7)	1 (8,3)	5 (18,5)
Resultado	Recuperado	15 (100)	12 (100)	27 (100)
Duración (horas)	≤ 24	10 (55,5)	10 (83,3)	20 (74)
	> 24 a 48	3 (22,2)	2 (5,5)	5 (11,1)
	> 48 a 72	2 (22,2)	-	2 (7,4)

Estrato 1: Asintomáticos; Estrato 2: Sintomáticos

La frecuencia de eventos adversos no solicitados y sistémicos fueron superiores en el estrato uno sin significación estadística. La intensidad fue leve en la mayoría de los casos (74,1%). El único EA grave (convulsión aguda) se presentó en el estrato dos. En todos los sujetos hubo recuperación total y en su mayoría duraron menos de 24 horas.

4.3 Evaluación de la respuesta inmune tras la administración de FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes o infectados de COVID-19.

La Figura 3 muestra el diagrama de flujo del estudio de la evaluación de la respuesta inmune a la vacuna FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes o infectados de COVID-19.

De 240 sujetos de 2 a 18 años incluidos en el estudio de inmunidad fue posible realizar la determinación de IgG anti-RBD en 237 de ellos, tres determinaciones no fueron útiles.

Se evaluó la inmunogenicidad con respuesta inmune satisfactoria (RIS) y seroconversión en cada uno de los estratos, así como la concentración de anticuerpos IgG anti RBD cuatro meses posvacunación vs. prevacunación (t4).

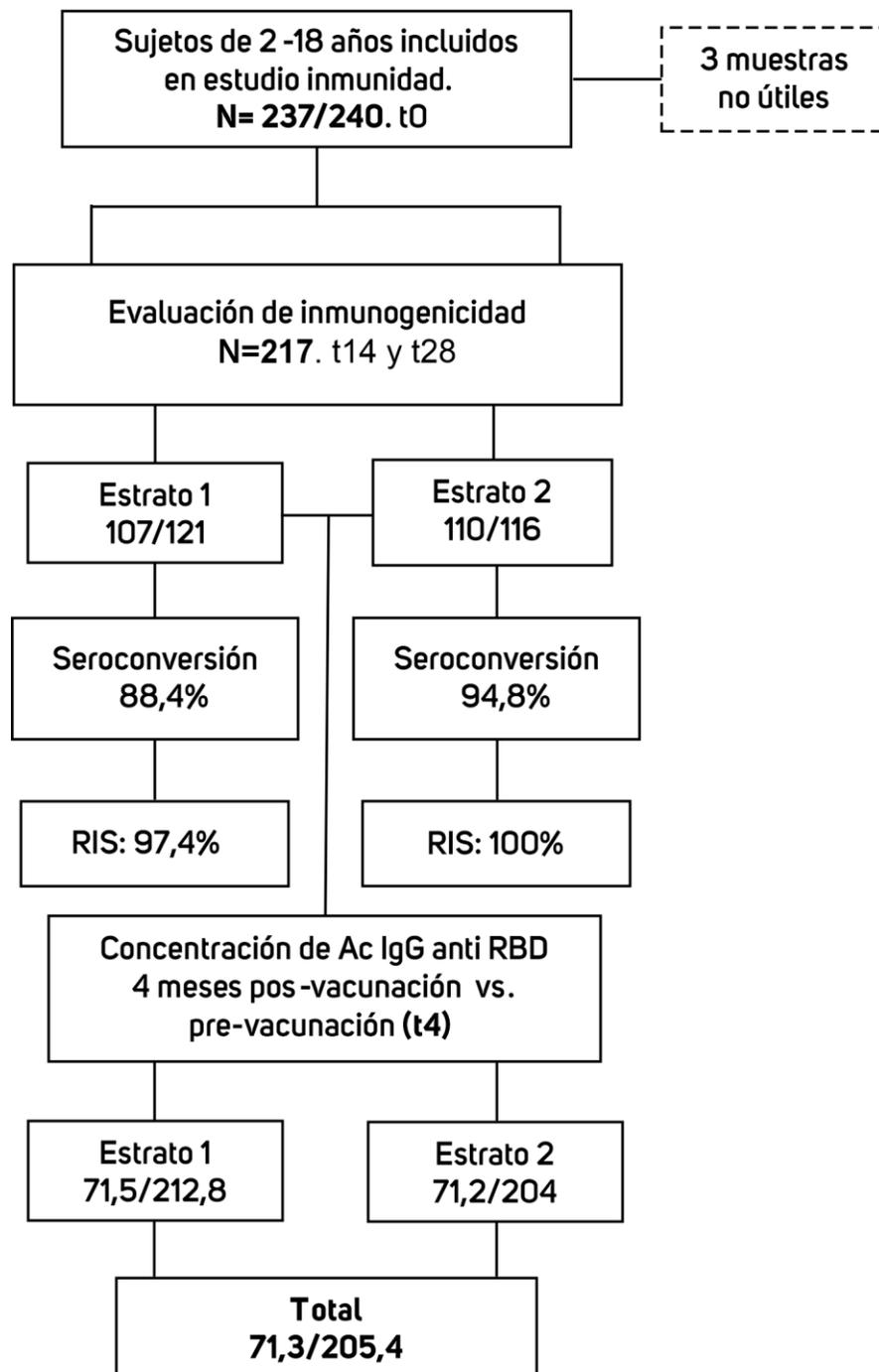


Figura 3. Diagrama de flujo de Evaluación de la respuesta inmune al candidato vacunal FINLAY FR-1A en niños y adolescentes convalecientes de COVID-19. Cienfuegos, octubre a noviembre 2021.

La Tabla 13 resume los resultados inmunológicos previos y posteriores a la administración de una dosis de FINLAY FR-1A, por estratos y de manera global.

Tabla 13. Respuesta inmune inducida por la vacunación en niños convalecientes inmunizados con una dosis única de FINLAY FR-1A, según estratos. Cienfuegos, octubre a noviembre 2021.

Determinaciones	Estrato 1		Estrato 2		Total	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
IgG Anti-RBD U/MI						
N	121	121	116	116	237	237
Mediana	13,6	395,4	18,0	449,8	16,3	429,6
25-75 percentil	6,3; 28,1	206,1; 741,6	8,2; 29,6	200,7; 729,4	7,1; 28,7	205,2; 733,9
Seroconversión						
n (%)	--	107 (88,4)	--	110 (94,8)	--	217 (91,6)
IC 95%	--	82,3; 94,5	--	90,4; 99,3	--	87,8; 95,3
INH% RBD:hACE2	122	122	114	114	236	236
Mediana	28,5	94,0	31,7	94,0	30,0	94,0
25-75 percentil	11,2; 53,9	92,5; 94,8	4,4; 49,9	92,3; 94,7	8,4; 50,6	92,3; 94,7
sVNT₅₀	117	117	110	110	227	227
MGT	50,1	3222,0	41,5	3131,4	45,7	3177,8
IC 95%	38,5; 65,1	2457,4; 4224,5	31,4; 54,8	2589,4; 3786,9	37,8; 55,2	2691,7; 3751,7
sVNT₅₀ ≥ 100	117	117	110	110	227	227
n (%)	36 (30,8)	114 (97,4)	30 (27,3)	110 (100)	66 (29,1)	224 (98,7)
IC 95%	22,0; 39,6	92,7; 99,5	18,5; 36,0	99,5; 100	22,9; 35,2	96,2; 99,7
sVNT*₅₀ ≥ 100	81	81	80	80	161	161
n (%)	-	78 (96,3)	-	80 (100)	-	158 (98,1)
IC 95%	-	89,6; 99,2	-	99,3; 100	-	94,6; 99,6
Cvnt	-	19	-	21	-	40
MGT	-	953,6	-	656,4	-	783,8
IC 95%	-	469,9; 1935,4	-	347,0; 1241,6	-	496,6; 1237,2

Estrato 1: Asintomáticos; Estrato 2: Sintomáticos

U/mL: concentración de IgG anti-RBD IgG en units/mL.

*Seroconversión: incremento cuatro veces de la concentración de anticuerpos post-vacunación respecto a pre-vacunación. RBD: hACE2 INH%: % de inhibición de la interacción RBD: hACE2. sVNT₅₀: neutralización viral subrogada, dilución del suero que inhibe el 50% de la interacción RBD:ACE2. sVNT₅₀ ≥ 100 definida como “respuesta inmune satisfactoria”, proporción de sujetos con RIS. sVNT*₅₀ ≥ 100 excluye a los sujetos con RIS prevacunación. cVNT: neutralización convencional con virus vivo. GMT: Media geométrica del título 95% CI: * p<0.005 (Wilcoxon Signed Ranks Test para Anti-RBD IgG and RBD: hACE2 INH%; t-test para muestras pareadas de sVNT50 y cVNT log-transformed) respecto a pre-vacunación.*

En cada estrato se satisface la hipótesis del estudio. La proporción de sujetos con seroconversión y con respuesta inmunológica satisfactoria (RIS= sVNT50 ≥ 100). Se puede observar que resulta superior, aunque no significativamente en los niños del estrato 2, que se corresponden con los niños que tuvieron enfermedad sintomática (Seroconversión; 88,4% vs. 94,8%; RIS: 97,4% vs. 100%, en los estratos 1 y 2, respectivamente).

Posterior a la administración de una dosis de FINLAY FR-1A, se detectan en ambos estratos y de manera global, incrementos significativos de la concentración de anticuerpos IgG anti-RBD, del porcentaje de Inhibición y de la neutralización molecular. Se verifica el cumplimiento de la hipótesis del estudio de lograr más de un 70% de respuesta inmune satisfactoria (RIS).

Se observó RIS en el 97,4% de los niños del estrato 1 y en el 100% de los del estrato 2, con límite inferior de los IC 95% superiores al 90% en cada estrato y de manera global. Resultó un 30,8% (36/117) y 27,3% (30/110) de niños con RIS previo a la vacunación.

En la Figura 4 se presentan los valores de neutralización molecular (sVNT₅₀), los porcentajes de RIS en cada estrato y para los controles no concurrentes considerados (niños no convalecientes con esquema heterólogo). De manera descriptiva, previo a la vacunación: 1) la MGT en los niños convalecientes es inferior a la respuesta que inducen 2 dosis de SOBERANA 02 en niños no convalecientes. Posterior a la vacunación: 2) La MGT en los niños convalecientes es superior a los niños con 2 dosis de SOBERANA 02 y a los niños con esquema heterólogo.

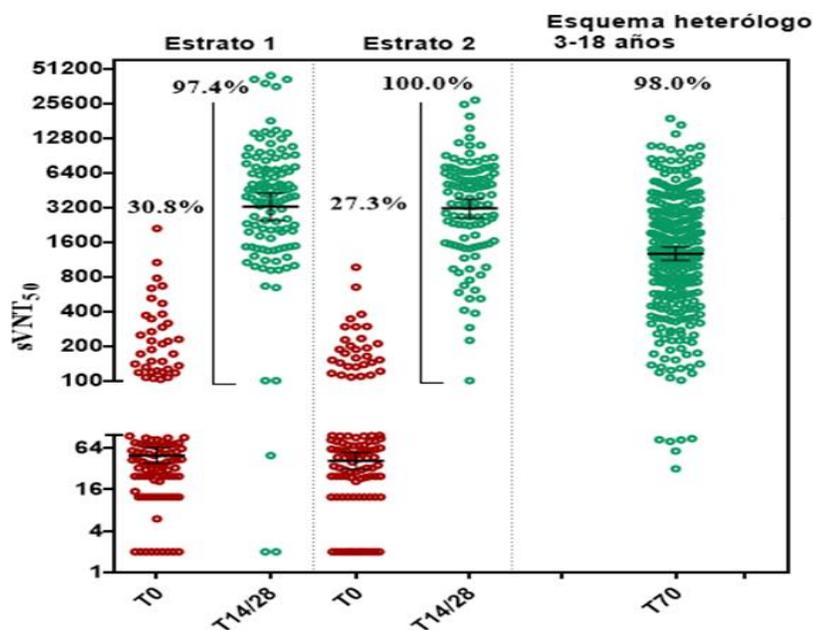


Figura 4. Comparación de la respuesta de anticuerpos neutralizantes por ensayo de neutralización molecular en niños convalecientes vacunados con FINLAY FR-1A, respecto a la población de referencia constituida por niños sanos que recibieron esquema heterólogo con SOBERANA 02 y FINLAY FR-1A. Cienfuegos, octubre a noviembre 2021.

La Tabla 14 resume los datos de 115 sujetos a los que se les midió la duración de la respuesta a los 4 meses de la vacunación. Como se puede observar en t4 en ambos estratos, se observa una reducción estadísticamente significativa de la concentración de anticuerpos respecto a la post-vacunación aún significativamente superior respecto a la inmunidad inducida por la infección (t0).

Tabla 14. Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD medidos cuatro meses post vacunación, como criterio de duración de la respuesta en niños convalecientes vacunados con FINLAY FR-1A. Cienfuegos, octubre a noviembre 2021.

IgG Anti-RBD U/mL	Estrato 1	Estrato 2	Total
N	65	50	115
Mediana	Pre	11,6	18,9
	(t0)	(5,8; 30,6)	(8,3; 34,2)
25-75 percentiles	Post	400,0	430,3
	(t14 y t28)	(192,7; 801,5) ^{PP}	(190,5; 751,2) ^{PP}
4 meses		129,6	134,2
	(t4)	(71,5; 212,8)	(71,2; 204,0)
	4Pre,4Post	4Pre,4Post	4Pre,4Post

PP: p<0. PP: p< 0

PP: p < 0 .005 (Prueba de Wilcoxon) Pos- vacunación vs. Prevacunación

4Pre: p < 0.005 (prueba de Wilcoxon) 4 meses vs. Pre-vacunación

4Post: p < 0.005 (prueba de Wilcoxon) 4 meses vs. Pos-vacunación.

5. Discusión

V. DISCUSIÓN

Los resultados de esta investigación muestran que la población infantil hospitalizada por COVID- 19 durante la etapa estudiada en la provincia de Cienfuegos resultó en su mayoría de pacientes con antecedentes de salud, con predominio de la enfermedad sintomática, donde la fiebre, la tos y la secreción nasal fueron los síntomas más frecuentes, con pocas complicaciones. Se pudo evidenciar diferencias en el comportamiento clínico en los diferentes momentos epidemiológicos de la enfermedad. La vacuna FINLAY FR-1A es bien tolerada en niños previamente infectados en dosis única, no se presentaron eventos adversos graves relacionados con el producto de investigación. Una sola dosis de la vacuna es capaz de estimular la respuesta inmune en individuos previamente infectados e induce anticuerpos neutralizantes.

La recolección de datos retrospectivos puede considerarse una limitación de este estudio; Sin embargo, se trata de una de las series con mayor número de casos estudiados en Cuba, que caracteriza a los pacientes en edad pediátrica confirmados con COVID-19 en los tres momentos epidemiológicos ^(47,82,83). Segundo, se compilan evidencias robustas de la seguridad e inmunogenicidad del uso de una vacuna cubana en pacientes convalecientes de COVID-19 en edad pediátrica a través de un ensayo clínico controlado y el seguimiento exhaustivo de

la cohorte de tratamiento. En términos de valores añadidos, se considera que el estudio experimental permitió la participación de diferentes niveles de los servicios de salud, favoreciéndose la organización y el desarrollo de competencias y habilidades de los profesionales involucrados.

En el plano internacional, varios autores han investigado las características clínicas de la pandemia por COVID-19 en la población infantil; entre los principales estudios se destacan el de Gongalves y coautores ⁷⁸ (revisión de 19 artículos de diferentes regiones del mundo), el de Bailey y coautores ⁷⁹ (incluyó más de 135 mil niños en EE.UU), el de Dong y coautores ² (incluyó 731 niños en China), el de Carballal y colaboradores ⁸⁰ (incluyó 10 021 niños en España), el de Herrera ⁸¹ (abarcó más de 3 mil pacientes en República Dominicana) y el de Mendivelso y colaboradores ⁵⁸ (estudio multicéntrico con más de 4 mil pacientes en Colombia).

En estos estudios, de forma similar a esta serie, todos los grupos de edades de la etapa pediátrica estuvieron afectados por la COVID-19. Por ejemplo, en la serie de Carballal ⁸⁰ predominaron los menores de 10 años, en coincidencia con lo constatado por Bailey, ⁷⁹ en esta serie la edad media fue de 8,8 años; en este mismo sentido, Gongalves ⁷⁸ y colaboradores constataron un predominio de menores de un año entre los hospitalizados.

En otros reportes nacionales e internacionales también se reconoce una mayor incidencia de COVID-19 en niños prescolares y escolares. ^{5,9,34,51,81}

Específicamente en Cuba, a diferencia de esta investigación, la mayoría de los estudios realizados señalan a los escolares como la edad de mayor frecuencia de

hospitalizaciones, ^{51,82,83} en cuya interpretación se debe tener en cuenta que varias de estas investigaciones fueron realizadas en los inicios de la epidemia, donde eran hospitalizados todos los pacientes, independientemente de la clasificación de la enfermedad o la edad de los enfermos.

Retomando los resultados de este estudio en particular, el predominio de ingresos de niños de uno a cuatro años pudiera estar relacionado con la actualización del protocolo nacional en su versión 5.1 para el manejo de esta enfermedad, pues a partir de julio de 2021 solo fueron ingresados en centros hospitalarios los menores de 12 años y los niños mayores con factores de riesgo asociados y con cuadros moderados o graves de la enfermedad. El resto de los pacientes fueron asistidos en otras instituciones creadas para ello a nivel primario, o en el hogar, en este último caso con seguimiento médico. ²⁹

En cuanto al comportamiento del sexo, la literatura señala que la epidemia de COVID-19 en el mundo no ha mostrado diferencias importantes de sexo respecto al riesgo de enfermar, aunque varios estudios señalan discreto predominio de los varones sobre las hembras. ^{9,34,47,49,58,78-80,84}

A diferencia de los anteriores referentes, en este estudio el ligero predominio del sexo femenino, no significativo y en correspondencia con la estructura poblacional de la provincia de Cienfuegos, coincide con otras investigaciones como son la serie de Herrera ⁸¹ en República Dominicana y la de la Sociedad Coreana de Enfermedades Infecciosas; en esta última se reporta un 62% de pacientes del sexo femenino. ⁸⁵

La presencia de APP en pacientes en edad pediátrica con COVID-19 constituye otro ejemplo de diferencia de comportamiento de la enfermedad en diferentes contextos. Contrastan frecuencias bajas de pacientes con enfermedades previas, como el 20% de la serie de Gongalves,⁷⁸ con estudios realizados en niños y adolescentes norteamericanos donde se encuentra que solo un tercio de los hospitalizados no presentaba enfermedades crónicas asociadas.^{17,86,87}

De cualquier manera, varios estudios que incluyen el que se presenta, han registrado como antecedentes más frecuentes, afecciones de reconocida prevalencia en la población infantil como el asma bronquial y la alergia.^{58,88-90}

Para muchos autores la presencia de enfermedades asociadas complejiza la situación clínica de los enfermos con COVID-19.⁸⁸⁻⁹⁰ Aunque la literatura sugiere que la presencia de comorbilidades como el asma, la diabetes o la obesidad, entre otras, incrementa el riesgo de hospitalización y de desarrollar formas graves de la enfermedad,⁸⁸⁻⁹⁰ en esta serie no se constató un impacto negativo de la presencia de las comorbilidades en la evolución de los pacientes.

En correspondencia con lo anterior y comprobado en esta investigación, existe una amplia referencia en la literatura a la elevada proporción de casos infantiles con COVID-19 asintomáticos, o con síntomas leves de la enfermedad.
^{16,47,51,55,58,80,81,86}

Varios estudios reportan cifras de asintomáticos que oscilan entre el 50 y 60% de los pacientes infectados.^{16,17,47,51,52,91} No obstante, la variabilidad en la frecuencia

de pacientes asintomáticos ha transitado desde un 90% en la serie de Dong ², hasta un 43% en la serie de Carballal, ⁸⁰ inferior al 74% de la serie de Herrera. ⁸¹

Según la literatura, la menor susceptibilidad pediátrica a la infección por SARS-CoV-2 podría atribuirse a una evidente menor expresión de los receptores celulares ECA2, a una menor prevalencia de comorbilidades en relación con los adultos, además por la exposición previa a otros coronavirus humanos de los que podrían obtener protección por reacción cruzada. ^{79,86,92,93} Otra de las teorías señala que los niños infectados con SARS-CoV-2 tienen un perfil inmunitario diferente, con una mayor cantidad de células T y un bajo nivel de factores inflamatorios. ^{13,45}

En cuanto a las manifestaciones clínicas, los síntomas observados en esta investigación fueron los propios de las infecciones respiratorias. ^{5,9-5,6,11,32,44,47,50,52,78,94-97} La combinación de fiebre, tos y secreción nasal, triada sintomática más frecuentemente observada, refuerza la opinión de otros investigadores en relación con la similitud de esta enfermedad a otras infecciones agudas de la infancia. ^{6,11,15,32,44,47-51,53,55,78-83,98-100}

Entre las otras manifestaciones observadas, si bien la cefalea no mostró una frecuencia elevada en nuestra serie sí coincidió con la serie de Carballal ⁷⁹ en su mayor frecuencia a partir de los 10 años de edad. Igualmente, se ha informado una mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales en niños mayores de cinco años de edad en comparación con los niños menores; ^{90,101} fenómeno no comprobado en esta serie.

También esta serie coincide con la literatura en cuanto a las bajas tasas de enfermedad grave y de mortalidad por COVID-19 en la población pediátrica.^{47,49,52,55,82,83,95} Los infrecuentes casos con formas graves han cursado con neumonía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, sepsis y choque séptico; situaciones que pueden conducir al fallecimiento.^{7,17,47-49,96,97,102} Aunque en la literatura se reportan formas severas en las cuales las manifestaciones clínicas se solapan con la enfermedad de Kawasaki, el síndrome de shock tóxico y el síndrome de liberación de citosinas,^{79,98,102} estas situaciones no fueron frecuentes en la serie estudiada.

Se reitera la importancia de la neumonía como complicación más frecuente en la población pediátrica con COVID-19,^{11,17,37,50,55,58,79,86,92,95,100} hecho también corroborado en esta investigación. Favorablemente, a diferencia de lo que ocurre en los adultos, hay pocos casos de neumonía grave en los niños, y los fallecimientos son raros.^{2,3,5,8,11,17,47,50,55,79,95}

Otras complicaciones de merecida mención, como la encefalitis o las convulsiones, han sido reportadas en torno a un 12% y a un 3% de los pacientes con COVID-19 grave, respectivamente.^{92,103} En el caso de la enfermedad tromboembólica como complicación de la enfermedad por SARS-CoV-2 está poco descrita; con los datos disponibles se diagnostica en 1 a 4 de cada 100 pacientes hospitalizados.^{100,103}

Para el desarrollo de estas formas graves de COVID-19, algunos estudios señalan como factores de riesgo a la edad en dos momentos: el primer año de vida y los

adolescentes de 10 a 14 años, como un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad grave. Los factores de riesgo de la enfermedad grave incluyen además la presencia de comorbilidades y una mayor carga viral.^{50,51,55,84,99,104} Ninguna de estas complicaciones de la infección por SARS-CoV-2 estuvieron presentes en esta serie de casos.

Aunque la tasa de mortalidad por COVID-19 en niños ha sido sustancialmente inferior a la de los adultos, según algunos estudios este indicador no es despreciable si se compara con otras infecciones virales respiratorias.^{39,41} En los Estados Unidos, por ejemplo, durante el primer semestre del año 2021 esta enfermedad se encontraba entre las diez primeras causas de muerte en pacientes de 5 a 14 años de edad.¹⁸

Respecto a la letalidad, algunos estudios han descrito cifras variables de fallecimientos: entre 104 y 280 por cada 100 000 pacientes.⁵⁵ Los fallecimientos se dan casi siempre en pacientes con enfermedades de base grave y avanzada, principalmente oncohematológicas.⁹³ La literatura reconoce la ausencia de evidencias suficientes para establecer factores de riesgo de complicaciones o muerte, aunque la edad menor de tres meses, las comorbilidades (principalmente la obesidad) y la disnea o dificultad respiratoria como síntoma de presentación al ingreso, son los que más peso podrían tener como potenciales factores de riesgo para admisión en UCI.⁹⁰ Dado (afortunadamente) el muy reducido número de fallecidos en esta serie, la investigación llevada a cabo tampoco pudo arrojar luz en este aspecto.

En otros escenarios fuera de Cuba ¹⁰⁰⁻¹⁰², con menos disponibilidad de capacidades hospitalarias y menor voluntad política para el enfrentamiento de la emergencia sanitaria, la frecuencia de ingresos en UCI fue proporcionalmente menor. En este sentido, algunos metanálisis e investigaciones multicéntricas señalan que nueve de cada 100 niños ingresados por COVID-19 precisaron ingreso en estas unidades por alguna complicación y de ellos, algo menos de un tercio necesitaron ventilación mecánica invasiva o drogas vasoactivas. ^{11,48,58,100-102}

Se reitera que, para la generalidad de la población pediátrica afectada por COVID-19, el predominio de formas asintomáticas y leves se corresponde con la evolución favorable reportada por la mayoría de los autores revisados; también asociado a baja necesidad de ingresos en UCI y muy baja letalidad. ^{3,47,52-55,58,78-81,86,91} En los estudios de Dong y de Carballal, por ejemplo, no se reportaron defunciones; ^{2,80} el primero reportó 1% de casos con enfermedad severa y 1 % de casos críticos, muy relacionados estos últimos con la presencia de comorbilidades.

No obstante, las tasas de mortalidad varían ampliamente entre países, probablemente debido a factores como la desnutrición, el acceso a la atención de la salud, el retraso en el diagnóstico y la detección reducida de pacientes asintomáticos. Estos factores son determinantes en el desenlace final de la enfermedad por COVID-19 en países de bajos ingresos. ^{11,17,37,58,86,89,92,101,102,105}

Particularizando un poco más en el ámbito nacional, tres estudios sobre características clínicas generales de pacientes de hasta 18 años con COVID-19

han sido publicados: el trabajo de López ⁴⁷ que abarcó 183 niños; el de Rodríguez, ⁵ con 541 pacientes; y el de Cabrera, ⁸² con solo 77 casos.

En estas series cubanas, a diferencia de esta serie, se reporta predominio de pacientes mayores de cinco años. En el caso de las comorbilidades, la serie de Cabrera ⁸² mostró una frecuencia similar a este estudio, aunque el asma bronquial fue la más frecuente, mientras que la alergia lo fue en esta investigación.

En cuanto a la sintomatología, en la serie de López ⁴⁷ también la fiebre fue el síntoma predominante, aunque con menor frecuencia (24,5 %); en cambio, en la serie de Cabrera ⁸² predominaron los síntomas respiratorios (tos 36,8 %; rinorrea 26,3 %) por encima de la fiebre, presente solo en el 15,8 % de los sujetos.

De forma general, el comportamiento de algunas de las características investigadas en dichos estudios no mostró grandes diferencias del patrón ya descrito a nivel mundial. Son ejemplos de lo anterior el predominio del sexo masculino ^{5,47} (salvo en el estudio de Cabrera, ⁸² en que el 54% fueron hembras), de pacientes asintomáticos (su frecuencia osciló entre 59% y 75%), de fiebre y síntomas respiratorios como manifestaciones clínicas predominantes en los sintomáticos, así como la evolución favorable de los casos, con ausencia de fallecimientos.

Con independencia del comportamiento general de la serie de casos estudiada, esta investigación permitió verificar el comportamiento de patrones clínicos en diferentes momentos epidemiológicos de la COVID-19 en Cienfuegos.

No fueron identificados estudios donde se analizan las características de la COVID-19 teniendo en cuenta el predominio de alguna cepa específica de SARS-CoV-2 en circulación, aunque sí existen estudios que señalan la virulencia de la cepa Delta, ^{106,107} lo cual constituye una explicación razonable al comportamiento del momento correspondiente a dicha cepa en esta investigación.

En Cuba, desde el mes de mayo del 2021 comenzó la vacunación de la población adulta y en septiembre del mismo año se inició la vacunación de toda la población pediátrica mayor de dos años de edad, a partir de los Autorizos de Uso en Emergencias (AUE) de los candidatos vacunales SOBERANA 02, FINLAY FR-1A y Abdala. ¹⁰⁸⁻¹¹¹ Al cierre de noviembre de 2021, más del 80% de la población cubana tenía esquema completo de vacunación, quedando sin vacunar los niños que habían padecido COVID-19. ⁷¹

En octubre del 2021, el candidato vacunal FINLAY FR-1A recibe AUE para su utilización en convalecientes.

La alternativa para los pacientes que sufrieron la enfermedad de COVID 19 ha sido el uso de las mismas vacunas que han sido desarrolladas para las personas no convalecientes. ⁷¹

Uno de los argumentos para vacunar a los sujetos que ya habían pasado la enfermedad era el desconocimiento de cuánto podría durar la inmunidad «natural» pos infección, un aspecto a señalar es el concepto de inmunidad híbrida. Esta hace referencia a la combinación de la inmunidad natural desarrollada frente a SARS-CoV-2 junto con la inmunidad generada por la vacuna, en la que las células

B de memoria y los linfocitos T CD4+ generan un aumento de la respuesta de anticuerpos y una protección cruzada más amplia frente a las variantes virales.¹¹²

La vacunación después de una infección resulta en una propuesta basada en la precaución ante los problemas de reinfección de nuevas olas de la pandemia, reduciendo la transmisibilidad y aumenta la protección a desarrollar una enfermedad grave.^{23,24,26,28}

Como se conoce ninguna vacuna es totalmente segura o totalmente efectiva, lo que requiere una constante y adecuada monitorización de la relación beneficio/riesgo. El candidato vacunal FINLAY FR-1A, según los resultados de esta investigación, tiene un adecuado perfil de seguridad.

La frecuencia de EA fue casi cuatro veces menor que lo reportado en un estudio con la vacuna inactivada Sinopharm donde se registraron EA en más del 40% de los participantes.¹¹³

La probabilidad de toxicidad grave inadmisibles (superior al 5%) resultó mínima, con lo que no se satisfizo el criterio de parada por toxicidad ni de manera global, ni por estrato.

Los EA más frecuentes encontrados en este EC con FINLAY FR-1A: dolor en el sitio y cefalea, resultan comunes a muchas vacunas y generalmente no suelen ser preocupantes desde el punto de vista clínico.^{23,24,70,113}

El dolor local es reportado por la mayoría de las vacunas que utilizan como adyuvante el hidróxido de aluminio, como es FINLAY FR-1A, pero se reportan frecuencias mayores frente al uso de otras vacunas como AstraZeneca (92%),

Sinopharm (73%) y Pfizer (71.2%).¹¹²⁻¹¹⁴ Otros EA reportados fueron fiebre: 91% en vacunados con Sinopharm, 83% con AstraZeneca y 76.8% con Pfizer; malestar general, presente en 81% de pacientes que recibieron Sinopharm, 75% AstraZeneca, y 74.40% Pfizer.¹¹³⁻¹¹⁵ Con esta última vacuna fueron reportados casos con cuadros leves o moderados de taquicardia y notificados inflamación, enrojecimiento, induración y abscesos estériles en el sitio de la vacunación;¹¹⁵ estos eventos no fueron observados en este estudio.

Los resultados de los ensayos clínicos publicados con SOBERANA como esquema de primovacuna también describen a las reacciones locales como los EA esperados más frecuentemente reportados, específicamente el dolor en el sitio de administración.^{23,24,68-70}

A diferencia de otras vacunas para COVID-19, como las vacunas con vector viral (Janssen de Johnson & Johnson y AstraZeneca), o las vacunas de ARN de Pfizer y Moderna,¹¹³⁻¹¹⁵ en esta serie ningún sujeto presentó fiebre después de la vacunación con FINLAY FR-1A.

Como un elemento muy favorable del estudio fue que más del 74% de los EA registrados fueron leves y de corta duración, en concordancia con otros reportes de las vacunas antiCOVID-19 disponibles en la actualidad.^{23,24,61,68,72,95,113-115}

El conocimiento detallado sobre la efectividad y la duración de la inmunidad humoral inducida por la vacunación o inmunidad híbrida, en términos de protección contra COVID-19 y reinfecciones, así como su relación con morbilidad y mortalidad, brinda información relevante a los sistemas de salud alrededor del

mundo, lo cual permite establecer las mejores estrategias de prevención y manejo de la infección por SARS-CoV-2.

Estudios clínicos llevados a cabo para determinar la eficacia de nuevas vacunas contra COVID-19 reportan una alta inducción de anticuerpos antivirales en los vacunados, en numerosos casos a niveles similares o mayores a los observados en sujetos convalecientes.^{12,14}

Existen evidencias de que individuos recuperados de la COVID-19 desarrollan una respuesta inmune que se incrementa proporcionalmente en la medida que se desarrolla la enfermedad sintomática respecto a la asintomática; y que esta inmunidad está mediada por anticuerpos específicos, respuesta de células T e inducción de células B de memoria.¹⁴ Está demostrado además que las personas recuperadas de la COVID-19 tienen una respuesta inmune significativa después de una única dosis de vacuna de mRNA, tal y como ocurrió en este estudio.

Los candidatos vacunales de la línea SOBERANA han demostrado de forma general una muy buena inmunogenicidad evaluada a través de anticuerpos anti-RBD, anticuerpos IgG, así como la inhibición de la interacción del receptor RBD-ACE2 y Neutralización viral y molecular.^{57,69,70,72}

La autora resalta el artículo de Valdés-Balbín y colaboradores,⁴⁶ quienes plantean que la interacción RBD-ACE2 es esencial para el SARS-CoV-2 para lograr la neutralización del virus; los anticuerpos que bloquean esta interacción son fundamentalmente los adquiridos naturalmente además de la inmunidad inducida

por vacunas. Entender este proceso es esencial para la mejora de vacunas y la lucha contra los serotipos emergentes.

La respuesta inmunológica inducida por la vacunación con FINLAY FR-1A en individuos convalecientes adultos (19-80 años) también demostró un incremento significativo de la concentración de anticuerpos anti-RBD, de la capacidad neutralizante del suero y activación de una respuesta de células T específicas contra el virus.²⁸

En un estudio colaborativo realizado con el Hospital Amadeo di Savoia de Turín, Italia, se demostró que los sueros de los convalecientes cubanos vacunados con FINLAY FR-1A incrementa significativamente la capacidad de neutralizar diversas variantes del virus vivo respecto a los niveles prevacunación, consecuencia de haber activado una respuesta inmune pre-existente por la inmunidad natural a la infección.⁶⁹

Particularmente importante es el incremento que se produce de la capacidad de neutralización de la variante Delta, la de mayor severidad en los cuadros clínicos; a nivel global y nacional.

Las evidencias sugieren que las vacunas basadas en construcciones RBD multiméricas se benefician de multivalencia de antígenos y una exposición maximizada de RBM epítomos para mejorar no solo la respuesta de IgG sino también eficacia neutralizante en comparación con los antígenos monovalentes.²³

Resulta innegable que la mejor manera de frenar la evolución de las variantes es compartir las vacunas con el mundo, vacunando al mayor número de personas posible, entre ellos los pacientes convalecientes de esta enfermedad.

Como los virus sólo sufren cambios genéticos cuando se propagan de un huésped a otro, detener la transmisión les niega la oportunidad de mutar y que el coronavirus desarrolle variantes más mortíferas.

La respuesta inmune cuatro meses después de administrar la vacuna en sujetos de ambos estratos, mostró una reducción estadísticamente significativa de la concentración de anticuerpos respecto a la post-vacunación, pero aun significativamente superiores respecto a la inmunidad inducida por la infección en el tiempo cero (t0).

Existe evidencia de que la neutralización de la respuesta de anticuerpos y células B de memoria provocada por una dosis única de la vacuna de ARNm después de una infección previa con SARS-CoV-2 da como resultado un aumento del título de anticuerpos que es aproximadamente equivalente a un régimen de vacuna de dos dosis en individuos que no estaban infectados previamente.^{116,117}

Goldberg y colaboradores plantean que vacunar a individuos previamente infectados mejora significativamente su respuesta inmune y reduce efectivamente el riesgo de infección posterior, incluso en el contexto de una mayor circulación de variantes más infecciosas.¹¹⁸

Construir el cuerpo de evidencias científicas para facilitar la toma de decisiones sobre la introducción de una nueva vacuna, raramente se basa en un solo estudio

clínico, sino en la combinación de diseños robustos como los ensayos clínicos, y estudios observacionales que permitan la evaluación de efectividad e impacto en condiciones de vida real de los programas.

Tomando en cuenta todos los elementos expuesto hasta aquí, se evidencia que el diseño, la implementación y los resultados de este trabajo ofrecen herramientas a los investigadores, evaluadores y decisores de salud para la certificación e introducción de la vacuna FINLAY FR-1A.

Aún existen interrogantes científicas por responder y otras tantas que se generan a través de los resultados de esta investigación, todas ellas pudieran originar nuevas investigaciones.

Conclusiones

VI. CONCLUSIONES

1. El comportamiento clínico de la COVID 19 en niños de Cienfuegos mostró patrones clínicos diferentes en los tres momentos epidemiológicos de la provincia; asociándose la mayor severidad a la circulación de la variante Delta.
2. La administración de una dosis de FINLAY FR-1A resulta una alternativa segura para incrementar los títulos de anticuerpos protectores producidos por una infección viral previa.
3. La duración de la respuesta de anticuerpos neutralizantes resultante de la inmunidad híbrida confirma la hipótesis de la ventaja de usar una dosis de refuerzo en niños convalecientes para favorecer la protección ante la introducción de nuevas variantes del virus SARS-CoV 2.

Recomendaciones

VII. RECOMENDACIONES

1. Divulgar los resultados de la investigación, entre la comunidad científica nacional e internacional para estimular el desarrollo de futuros estudios sobre la COVID -19 en la edad pediátrica.
2. Promover el desarrollo de nuevas investigaciones pos-licenciamiento que permitan demostrar el impacto de esta vacuna cubana, relacionados con reinfección en niños convalecientes de COVID-19.
3. Incorporar el candidato FINLAY FR-1A a la estrategia de vacunación nacional en población pediátrica de 2 a 18 años infectados por COVID-19, como alternativa para estimular la inmunidad humoral natural preexistente.

Referencias Bibliográficas

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Wu Y, Ho W, Huang Y, Jin DY, Li S, Liu SL, et al. SARS-CoV-2 es un nombre apropiado para el nuevo coronavirus. Lancet[Internet]. 2020[citado 6 Mar 2023]; 395(10228):949-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32151324/>
- 2.-Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiología de COVID-19 entre niños en China. Pediatrics[Internet]. 2020[citado 6 Mar 2023];145(6):e20200702. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/resource/pt/covidwho-9123>
- 3.-Cheng N. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. Lancet[Internet]. 2020[citado 6 Mar 2023];395:507-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7135076/>
- 4.-World Health Organization. Statement on the second meeting of the International Health Regulations (2005) Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). 30 January 2020[Internet]. Ginebra: OMS; 2020[citado 28 Feb 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- 5.-Rodríguez Morales AJ, Gallego V, Escalera Antezana JP, Méndez CA, Zambrano LI, Franco Paredes C, et al. COVID-19 in Latin America: The implications of the first confirmed case in Brazil. Travel Med Infect Dis[Internet].

2020[citado 28 Feb 2023];35:101613. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32126292/>

6.-Gómez Meléndez A. Coronavirus SARS-Cov2 y Covid-19: el virus y la enfermedad que detuvieron al mundo. *Relac Int*[Internet]. 2022[citado 8 Feb 2024]; 95(2):9-30. Disponible en:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2215-45822022000200009&lng=en&nrm=iso

7.-World Health Organization. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020[Internet]. Ginebra: OMS; 2020[citado 28 Feb 2023]. Disponible en:

<https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-openingremarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

8.-Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virología, transmisión y patogenia del SARS-CoV-2. *BMJ*[Internet]. 2020[citado 15 Feb 2023];371:m3862.

Disponible en: [https://research-](https://research-repository.standrews.ac.uk/bitstream/handle/10023/20940/Cevik_2020_BMJ_COVID19_AAM.pdf?sequence=1)

[repository.standrews.ac.uk/bitstream/handle/10023/20940/Cevik_2020_BMJ_COVID19_AAM.pdf?sequence=1](https://research-repository.standrews.ac.uk/bitstream/handle/10023/20940/Cevik_2020_BMJ_COVID19_AAM.pdf?sequence=1)

9.-Alonso Falcón R, Figueredo Reinaldo O, Sifonte Díaz YJ, Fuentes Puebla T, Fariñas Acosta L, Izquierdo Ferrer L, et al. Gobierno cubano informa nuevas medidas para el enfrentamiento a la COVID-19[Internet]. La Habana: UCI; 2020[citado 22 Mar 2023]. Disponible en:

<http://www.cubadebate.cu/noticias/2020/03/20/gobierno-cubano-informa-nuevas-medidas-para-el-enfrentamiento-a-la-covid-19-video/>

10.-Malik YA. Propiedades del Coronavirus y SARS-CoV-2. Malaysian J Pathol [Internet]. 2020[citado 4 Feb 2023];42(1):3-11. Disponible en: <http://mjpath.org.my/2020/v42n1/properties-of-coronavirus.pdf>

11.-Levin AT, Hanage WP, Owusu-Boaitey N, Cochran KB, Walsh SP, Meyerowitz-Katz G. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: systematic review, meta-analysis, and public policy implications. Eur J Epidemiol [Internet]. 2020[citado 15 Feb 2023];35(12):1123-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33289900/>

12.-Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P. Infecciones por coronavirus y respuestas inmunitarias. Journal Medical Virology [Internet]. 2020[citado 4 Abr 2022];92(4):424-32. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/jmv.25685>

13.-Montserrat Sanz J, Gómez Lahoz AM, Oliva Martín R. Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. Medicine [Internet]. 2021[citado 6 Mar 2023];13(33):1917-31. Disponible en: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC8158328&blobtype=pdf>

14.-Valdés Cabo de Villa RC, Montero López IL, Castillo López W. Respuesta inmune al SARS-CoV-2 e inmunoterapia anti-COVID-19. Polo del Conocimiento

[Internet]. 2022[citado 15 Feb 2023];7(8):2072-92. Disponible en:

<https://www.polodelconocimiento.com/ojs/index.php/es/article/view/4503>

15.-Buitrago García D, Egli Gany D, Counotte MJ, Hossmann S, Imeri H, Ipekci AM, et al. Ocurrencia y potencial de transmisión de infecciones por SARS-CoV-2 asintomáticas y presintomáticas: una revisión sistemática viva y un metaanálisis.

PLoS Med[Internet]. 2020[citado 6 Mar 2023];17(9):e1003346. Disponible en:

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003346&fbclid=IwAR02N5VnjBI1fyLaEErE51mCezb5RRrxJ4TEMn57-6Bo6H42XIaHC09IjrU>

16.-Byambasuren O, Cardona M, Bell K, Clark J, McLaws ML, Glasziou P.

Estimación del alcance de la COVID-19 asintomática y su potencial de transmisión comunitaria: revisión sistemática y metaanálisis. J Assoc Med Microbiol Infect Dis

Can[Internet]. 2020[citado 6 Mar 2023];5(4):223-34. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36340059/>

17.CDC COVID-19 Response Team. Bialek S, Boundy E, Bowen V, Chow N, Cohn M, Dowling N, et al. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease

2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. MMWR Morb

Mortal Wkly Rep[Internet]. 2020[citado 6 Mar 2023];69(12):343–6. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7725513/>

18.-Portal Miranda JA. Programa Materno Infantil: Prioridad para la salud pública

aun en medio de la COVID-19. Infodir[Internet]. 2022[citado 6 Mar 2023];37:[aprox.

6 p.]. Disponible en: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1222>

19.-Soriano Torres O, González Losada C, Veitía Quintana D. Elementos de la dinámica de la respuesta inmune a la infección por SARS-CoV-2. Rev Cubana Invest Bioméd[Internet]. 2021[citado 16 Mar 2023];40(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/1014>

20.-Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. N Engl J Med[Internet]. 2020[citado 12 Feb 2021];382(13):1199-1207. Disponible en: <https://www.cebm.net/study/covid-19-early-transmission-dynamics-in-wuhan-china-of-novel-coronavirus-infected-pneumonia/>

21.-Organización Mundial de la Salud. WHO: Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Situation Report—51[Internet]. Ginebra: OMS; 2020[citado 24 Feb 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf>

22.-Organización Mundial de la Salud. OMS: Vacunas e inmunización: ¿qué es la vacunación?[Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 7 May 2022). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?adgroup>

23.-Toledo Romani ME, García Carmenate M, Valenzuela C, Baldoquin Rodríguez W, Martínez M, Rodríguez MC, et al. Efficacy and safety of SOBERANA , a COVID conjugate vaccine in heterologous three-dose combination. MedRxiv [Internet]. 2021 [citado 23 Abr 2023];10.31.21265703. DOI: <https://10.1101/2021.10.31.21265703>.

24.-Puga Gómez R, Ricardo Delgado Y, Rojas Iriarte C, Céspedes Henríquez L, Piedra Bello M, Vega Mendoza D, et al. Open label phase I/II clinical trial and predicted efficacy of SARS-CoV-2 RBD protein vaccines SOBERANA 02 and SOBERANA Plus in children. MedRxiv[Internet]. 2022[citado 20 Jun 2023];126:164-73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36403819/>

25.-Vela Valdés J. ¿Qué significan los cinco candidatos vacunales cubanos contra la COVID-19? Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2021[citado 15 Feb 2023];47(2):e3122. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662021000200001&lng=es

26.-Pérez Rodríguez S, Rodríguez González MC, Ochoa Azze R, Climent Ruiz Y, González Delgado CA, Paredes-Moreno B, et al. A randomized, double-blind phase I clinical trial of two recombinant dimeric RBD COVID-19 vaccine candidates: Safety, reactogenicity and immunogenicity. Vaccine[Internet]. 2022[citado 20 Mar 2023];40(13):2068-75. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35164986/>

27.-Valdés Balbín Y, Santana Mederos D, Quintero Moreno LM, Fernández Castillo S, Rodríguez Noda LM, Sánchez Ramírez B, et al. Diseño, desarrollo y evaluación preclínica de SOBERANA®02: una vacuna cubana contra COVID-19. An Acad Cienc Cuba[Internet]. 2023[citado 28 Mar 2023];13(1):e1401. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-01062023000100020&lng=es&nrm=iso

28.-Chang Monteagudo A, Ochoa Azze R, Climent Ruiz Y, Macías Abraham C, Rodríguez Noda L, Valenzuela Silva C, et al. Una dosis única de la vacuna SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A mejora la respuesta de neutralización en convalecientes de COVID-19, con un perfil de seguridad muy bueno: un ensayo clínico de fase 1 de etiqueta abierta. Lancet Reg Health Am[Internet]. 2021[citado 26 Dic 2021];4:100079. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34541571/>

29.-Ministerio de Salud Pública. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19. Versión 1.6[Internet]. La Habana: MINSAP; 2021 [citado 4 May 2023]. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/pdvedado/files/2021/02/PROTOCOLO-V.6-FEB.pdf>

30.-Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Medicina y Laboratorio[Internet]. 2020[citado 08/1/2024];24(3):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/268>

31.-Cañete Villafranca R, Noda Albelo AL, Ferreira Moreno V, Brito Pérez K, García Herrera AL. SARS-Cov-2, el virus emergente que causa la pandemia de COVID-19. Rev Med Electrón[Internet]. 2020[citado 10 Feb 2024];42(3):1862-81. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242020000301862&lng=es

32.-Abarca Rozas B, Vargas Urra J, García Garzón J. Caracterización patogénica, clínica y diagnóstica de la pandemia por SARS-CoV-2. Rev Chil Infectol[Internet]. 2020[citado 18 Feb 2024];37(3):265-75. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000300265&lng=es

33.-Dickinson Meneses FO, Batlle Almodóvar MC. Algunas consideraciones sobre la transmisión del SARS-CoV-2. Rev Cubana Med Trop[Internet]. 2022[citado 18 Feb 2024];74(2):e866. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602022000200012&lng=es

34.-Salazar D, Uzquiano M, Rivera G, Velasco E. Mecanismos de transmisión del SARS-CoV-2. Acta Nova[Internet]. 2020[citado 18 Feb 2024];9(5-6):773-92.

Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1683-07892020000200008&lng=es&tlng=es

35.-Yung CF, Kam KQ, Chong CY, Nadua KD, Li J, Tan NWH, et al. Transmisión doméstica del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 de adultos a niños. J Pediatr. 2020;225:249-251.

36.-Van Doorn AS, Meijer B, Frampton CMA, Barclay ML, de Boer NK. Revisión sistemática con metaanálisis: prueba de SARS-CoV-2 en heces y el potencial de transmisión fecal-oral. Aliment Pharmacol Ther[Internet]. 2020[citado 15 Feb 2023];52(8):1276-88. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/apt.16036>

37.-Meyerowitz Katz G, Merone L. Una revisión sistemática y un metaanálisis de los datos de investigación publicados sobre las tasas de mortalidad por infección por COVID-19. Revista Internacional de Enfermedades Infecciosas[Internet]. 2020

[citado 6 Mar 2023]; 101:138-48. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S120197122032180>

38.-Bonilla Sepúlveda OA. Para entender la COVID-19. MEDICENTRO[Internet].

2020[citado 18 Feb 2024];24(3):[aprox. 7 p.]. Disponible en:

[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000300595&lng=es)

[30432020000300595&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000300595&lng=es)

39.-Sigler-Villanueva A. Vías de transmisión del SARS-CoV-2. An Acad Cienc

Cuba [Internet]. 2021[citado 18 Feb 2024];11(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/958>

40.-World Health Organization. Manejo clínico de la COVID-19. Orientación

provisional 27 de mayo de 2020[Internet]. Geneva: WHO; 2020[citado 3 May

2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1278777/retrieve>

41.-Real Academia Española. Diccionario. Convalecencia[Internet]. Madrid: RAE;

2018[citado 24 Ene 2021]. Disponible en:

<https://dle.rae.es/srv/search?m=30&w=convalecencia>

42.-Espinosa Brito A, Espinosa Roca A. La convalecencia. Algunos comentarios a

propósito de la covid-19. Medisur[Internet]. 2021[citado 6 Mar 2023];19(3):[aprox. 8

p.]. Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5010/3487>

43.-Fernández de las Peñas C, Palacios Ceña D, Gómez Mayordomo V, Cuadrado

ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long

COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. Int J Environ Res

Public Health[Internet]. 2021[citado 6 Mar 2023];18:[aprox. 9 p.]. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7967389/pdf/ijerph-18-02621.pdf>

44.-Maxwell E. Living with covid-19. A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid). Miami: National Institute for Health Research; 2020[citado 6 Mar 2023]. Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/351917983_27Living_with_Covid19_A_dynamic_review_of_the_evidence_around_ongoing_Covid19_symptoms_often_called_Long_Covid27_Oct_2020

45.-Li Y, Deng W, Xiong H, Li H, Chen Z, Nie Y, et al. Factores relacionados con la inmunidad asociados con la neumonía en 127 niños con enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan. *Pediatr Pulmonol*[Internet]. 2020[citado 6 Mar 2023]; 55(9):2354-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.24907>

46.-Valdés Balbin Y, Santana Mederos D, Chen GW, García Rivera D, Rivera DG, Verez Bencomo V. Use of the SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain as a Target for Preventive Vaccines. *ACS*[Internet]. 2021[citado 3 May 2022];7:757-67.

Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acscentsci.1c00216>

47.-López González LR, Noda Albelo AL, Castro Pacheco BL, Cruz Domínguez MS, Causa Palma ND, Cabrera Solís L, et al. Caracterización clínico epidemiológica de 183 niños cubanos con infección por SARS-CoV-2. *Rev Cubana Pediatr*[Internet]. 2020[citado 6 Mar 2023];92(Supl 1):e1256. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500003&lng=es

48.-Mustafa NM, A Selim L. Characterization of COVID-19 Pandemic in Paediatric Age Group: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Virol[Internet]. 2020 [citado 28 Feb 2023];128:104395. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104395>

49.-Viner RM, Mytton OT, Bonell C, Melendez Torres G, Ward J, Hudson L, et al. Susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2 entre niños y adolescentes en comparación con adultos: una revisión sistemática y metaanálisis. JAMA Pediatr [Internet]. 2021[citado 6 Mar 2023];175(2):143-56. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2771181>

50.-Chang TH, Wu JL, Chang LY. Clinical characteristics and diagnostic challenges of pediatric COVID-19: A systematic review and meta-analysis. J Formos Med Assoc 2020;119(5):982-9.

51.-Nishiura H, Kobayashi T, Miyama T, Suzuki A, Jung SM, Hayashi K, et al. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). Int J Infect Dis. 2020;94:154–5.

52.-Swann OV, Holden KA, Turtle L, Pollock L, Fairfield CJ, Drake TM, et al. Características clínicas de niños y jóvenes ingresados en hospitales con covid-19 en Reino Unido: estudio de cohorte observacional multicéntrico prospectivo. BMJ [Internet]. 2020[citado 6 Mar 2023];370:m3249. Disponible en:

<https://www.fundacionfemeba.org.ar/blog/farmacologia-7/post/caracteristicas-clinicas-de-ninos-y-jovenes-ingresados-en-un-hospital-con-covid-19-en-reino-unido-48278>

- 53.-Mantovani A, Rinaldi E, Zusi C, Beatrice G, Saccomani MD, Dalbeni A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children and/or adolescents: a meta-analysis. *Pediatr Res.* 2021;89(4):733-7.
- 54.-Romo DK, Saucedo RE, Hinojosa MS, Mercado RJ, Uc RJ, Ochoa GE, et al. Manifestaciones clínicas de la COVID-19. *Rev Latin Infect Pediatr.* 2020;33(Supl 1):s10-s32.
- 55.-Li B, Zhang S, Zhang R, Chen X, Wang Y, Zhu C. Características epidemiológicas y clínicas de COVID-19 en niños: una revisión sistemática y metaanálisis. *Front Pediatr*[Internet]. 2020[citado 6 Feb 2022];8:[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.591132>
- 56.-Fergie J, Srivastava A. Inmunidad al SARS-CoV-2: lecciones aprendidas. *Fronteras en Inmunología*[Internet]. 2021[citado 26 de Dic 2022];12:654165. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.654165/full>
- 57.-Valdés Balbin Y, Santana Mederos D, Quintero L, Fernández S, Rodríguez L, Sánchez Ramírez B, et al. SARS-CoV-2 RBD-Tetanus toxoid conjugate vaccine induces a strong neutralizing immunity in preclinical studies. *ACS Chem Biol* [Internet]. 2021[citado 26 Dic 2021];16(7):1223-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.1c00272>
- 58.-Mendivelso Duarte FO, Moreno Gómez JE, González González DJ, Mosquera Martínez M, Rivera Martínez H, Rodríguez Bedoya M. Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en niños y adolescentes: un estudio multicéntrico.

Pediatría [Internet]. 2021[citado 12 Ene 2022];54(3):95-104. Disponible en:
<https://doi.org/10.14295/rp.v54i3.288>

59.-Kreuzberger N, Hirsch C, Chai KL, Tomlinson E, Khosravi Z, Popp M, et al. SARS-CoV-2-neutralising monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. Cochrane Database Syst Rev. 2021;9(9):CD013825.

60.-García OZR, Perón MLÁ, Ramírez VIO, Morales FJA, Mosqueda MEE, Joaquín VH, et al. Vacunas contra la COVID-19. Acta Med Grupo Angeles[Internet]. 2021 [citado 25 Feb 2022];19(3):429-44. Disponible en:
<https://dx.doi.org/10.35366/101742>

61.-Rotshild V, Hirsh-Racah B, Miskin I, Muszkat M, Matok I. Comparing the clinical efficacy of COVID-19 vaccines: a systematic review and network meta-analysis. Sci Rep[Internet]. 2021[citado 20 Feb 2022];11(1):22777. Disponible en:
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-02321-z>.

62.-Sayritupac de Nué ME, González Leonor MC. Procedimiento de autorización de las vacunas contra la COVID-19: Estados Unidos de América, Unión Europea y América Latina. Ars Pharm[Internet]. 2022[citado 18 Mar 2023];64(1):28-32. Disponible en: <https://revistaseug.ugr.es/index.php/ars/article/view/26392>

63.-Martín Sánchez FJ, Martínez Sellés M, Molero García JM, Moreno Guillén S, Rodríguez Artalejo F, Ruiz Galiana J, et al. Insights for COVID-19 in 2023. Rev Esp Quimioter. 2023;36(2):114-24.

64.-Organización Mundial de la Salud. Strategy to achieve global COVID-19 vaccination by mid-2022. Ginebra: OMS; 2021[citado 6 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/strategy-to-achieve-global-COVID-19>

65.-Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. Vacunas COVID-19: comparación de características biológicas, farmacológicas y efectos adversos de las vacunas Pfizer / BioNTech y Moderna. Eur Rev Med Pharmacol Sci[Internet]. 2021[citado 23 Abr 2022];25(3):1663-9.

66.-Ugalde A, Hellmann F, Homedes N. Desigualdad en el acceso a las vacunas: el fracaso de la respuesta mundial a la pandemia de COVID-19. Salud Colectiva [Internet]. 2022[citado 21 Feb 2023];18:e4190. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/scol/2022.v18/e4190/>

67.-García Pérez J, González Pérez M, de la Osa MC, Borobia AM, Castaño L, Bertrán MJ, et al. Immunogenic dynamics and SARS-CoV-2 variant neutralisation of the heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination: Secondary analysis of the randomised CombiVacS study. eClinicalMedicine[Internet]. 2022[citado 22 Nov 2022];50:101529. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00259-0/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00259-0/fulltext)

68.-Mostafavi E, Eybpoosh S, Karamouzian M, Khalili M, Haji Maghsoudi S, Salehi Vaziri M, et al. Efficacy and Safety of a Protein-Based SARS-CoV-2 Vaccine A Randomized Clinical Trial. JAMA Network Open[Internet]. 2023[citado 20 Jun 2023];6(5):e2310302. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37133864/>

69.-Vérez Bencomo V, Ochoa Azze R, García Rivera D, Climent Ruiz Y, Valdés Balbín Y, Chang Monteagudo A, 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 7 Ago 2023];13(1):e1400. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1400>

70.-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[Internet]. 2022[citado 30 Jun 2023];40(31):4220–30. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.082>.

71.-Portal Miranda J. Respuesta de Cuba para enfrentar la COVID-19 y sus retos. Revista Cubana de Medicina Tropical[Internet]. 2023[citado 16 Abr 2023];74(3):e973. Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/973>

72.-Rodríguez S, Reyes MC, Morejón MM, Izquierdo N, Cruz M, Lázaro CR. Respuesta de anticuerpos y reacciones adversas a vacunas SOBERANA en trabajadores de BIOCEN[Internet]. La Habana: Sociedad Cubana de Alergia y Asma; 2023[citado 30 Jun 2023]. Disponible en: <https://cubalergia.sld.cu/index.php/CA2023/2023/paper/viewFile/129/52>

73.-Cartes Velásquez R, Moraga J. Pautas de chequeo, parte III: STROBE y ARRIVE. Rev Chil Cir[Internet]. 2016[citado 9 Jun 2023];68(5):394-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2015.12.003>.

74.-Jordán J, Rubén M, Berdasco A, De la Vega R, Jiménez J, Mesa DM. Investigación Nacional sobre crecimiento y desarrollo. Cuba 1972-1974. III. Normas nacionales de peso y talla. Rev Cubana Pediatría[Internet]. 2023[citado 9 Jun 2023].;50(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/4918>

75.- Organización Panamericana de la Salud. “Buenas Prácticas de Farmacovigilancia”. Washington, D. C.: OPS, © 2011[citado 9 Jun 2023]; (Red PARF Documento Técnico No. 5). 78 pág. ISBN 978-92-75-33160-6

76.-Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ[Internet]. 2010[citado 23 Mar 2022];340:c869. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20332511/>

77.-Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM-Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013[Internet]. Fortaleza (Brasil): Asociación Médica Mundial; 2014[citado 9 Jun 2023]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/287993074_Guides_and_protocols_for_a_good_practice_preparations_of_osteological_material

78.-Gonçalves de Oliveira Toso BR, Munhoz Gaíva MA, Gomes Pego do Nascimento F, Aparecida Mandetta M. Caracterização da COVID-19 em crianças hospitalizadas. Rev Soc Bras Enferm Ped. 2020;20(Especial COVID-19):36-48.

79.-Bailey LC, Razzaghi H, Burrows EK, Bunnell HT, Camacho P, Christakis DA, et al. Assessment of 135,794 pediatric patients tested for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 across the United States. JAMA Pediatr[Internet]. 2021 [citado 14 Mar 2023];175(2):176-84. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2773298>

80.-Carballal Mariño M, Balaguer Martínez JV, García Vera C, Morrillo Gutiérrez B, Domínguez Aurrecoechea B, Jiménez Alés R, et al. Expresión clínica de la COVID-19 en pediatría de atención primaria: estudio COVIDPAP. Anales de Pediatría [Internet]. 2022[citado 14 Feb 2023];97(1):48-58. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2022.04.006>

81.-Herrera Morban DA, Colome Hidalgo ME, Méndez Jorge M, Pérez Antonio E. Características clínicas y epidemiológicas de la COVID-19 en pediatría en República Dominicana. Rev Cubana Pediatr[Internet]. 2021 [citado 18 Ago 2022];93(1):e1319. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312021000100010&lng=es

82.-Cabrera SL, Zamora TA, Guerreiro NMC, Alvariño CD, Suárez GM, Bello AJ, et al. Caracterización clínico-epidemiológica de 77 niños y adolescentes infectados por el coronavirus SARS-CoV-2. Rev Cubana Pediatr[Internet]. 2021[citado 21 Sep

2022];93(1):1-14. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=105952>

83.-Acosta Torres JR, Pérez Cutiño M, Rodríguez Prieto M, Morales González A. COVID-19 en pediatría: aspectos clínicos, epidemiológicos, inmunopatogenia, diagnóstico y tratamiento. Rev Cubana Pediatr[Internet]. 2020[citado 15 Feb 2023];92(Suppl 1):e1152. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1152>

84.-Cai JH, Wang XS, Ge YL, Xia AM, Chang HL, Tian H, et al. First case of 2019 novel coronavirus infection in children in Shanghai. Zhonghua Er Ke Za Zhi [Internet]. 2020[citado 12 Feb 2023];58(2):86-87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102141/>

85.-Korean Society of Infectious Diseases. Korean Society of Pediatric Infectious Diseases. Korean Society of Epidemiology. Korean Society for Antimicrobial Therapy. Korean Society for Healthcare-associated Infection Control and Prevention. Korea Centers for Disease Control and Prevention. Report on the Epidemiological Features of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in the Republic of Korea from January 19 to March 2, 2020. J Korean Med Sci. 2020;35(10):e112.

86.-Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, Riggs BJ, Ross CE, McKiernan CA, et al. Características y resultados de los niños con infección por enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos de EE. UU. y Canadá. Pediatría JAMA[Internet]. 2020 [citado 15 Feb

2023];174(9):868-73. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/2766037>

87.-Ferner RE, Murray PI, Aronson JK. Propagación del SARS-CoV-2 a través de los fluidos[Internet]. Oxford: Centro de Medicina Basada en Evidencia. Universidad de Oxford; 2020[citado 15 Feb 2023]. Disponible en: <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2020/03/Spreading-SARS.pdf>

88.-Liu S, Zhi Y, Ying S. COVID-19 and Asthma: Reflection Duringthe Pandemic. Clin Rev Allergy Immunol[Internet]. 2020[citado 23 Abr 2022];59:78-88. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12016-020-08797-3>

89.-Plasencia Urizarri TM, Aguilera Rodríguez R, Almaguer Mederos LE. Comorbidities and clinical severity of COVID-19: systematic review and meta-analysis. Rev Haban Cienc Méd[Internet]. 2020[citado 23 Dic 2023];19(Suppl 1): e3389. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2020000400002&lng=es

90.-Ng WH, Tipih T, Makoah NA, Vermeulen JG, Goedhals D, Sempa JB, et al. Comorbilidades en pacientes con SARS-CoV-2: una revisión sistemática y metanálisis. MBio[Internet]. 2021[citado 6 Mar 2023];12(1):e03647-20. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/pdf/10.1128/mBio.03647-20>

91.- He J, Guo Y, Mao R, Zhang J. Proporción de enfermedad asintomática por coronavirus 2019: una revisión sistemática y metaanálisis. Revista de virología médica [Internet]. 2020[citado 15 Feb 2023];93(2):820-30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7404334/>

92.-Harapan BN, Yoo HJ. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID19). *J Neurol*[Internet]. 2021[citado 14 Oct 2022];268(9):3059-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33486564/>

93.-Trisha R, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, et al. Multi-system syndrome inflammatory in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev*[Internet]. 2021 [citado 24 Jul 2022];38:51-57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891582/>

94.-Walker KF, O'Donoghue K, Grace N, Dorling J, Comeau JL, Li W, et al. Transmisión materna de SARS-COV-2 al recién nacido y posibles rutas para dicha transmisión: una revisión sistemática y un análisis crítico. *BJOG*[Internet]. 2020 [citado 15 Feb 2023];127(11):1324-36. Disponible en: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/1471-0528.16362?fbclid=IwAR08f1vicGfhvT_9JRg_CWVTkxRBBB7m6fK_QTxFKlmdl4RBNN3MtJeeEjQ

95.-Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA, Ong G, Ngalamika O, Siddiqui F, et al. Vaccines to prevent COVID-19: a living systematic review with Trial Sequential Analysis and network meta-analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* [Internet]. 2022[citado 20 Dic 2022];17(1):1-23. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260733>

96.-Pérez E, Percy E. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Rev Cubana Pediatr[Internet]. 2021[citado 23 Oct 2021];93(4):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1339>

97.-Zachariah P, Johnson CL, Halabi KC, Ahn D, Sen AI, Fischer A, et al. Epidemiology, Clinical Features, and Disease Severity in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Children's Hospital in New York City, New York. JAMA Pediatr[Internet]. 2020[citado 14 Jun 2022]:e202430. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.2430>

98.-Tagarro A, Epalza C, Santos M, Sanz J, Otheo E, Moraleda C, Calvo C. Screening and Severity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Children in Madrid, Spain. JAMA Pediatr. 2021;175(3):316-317

99.-Garazzino S, Montagnani C, Donà D, Meini A, Felici E, Vergine G, et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. Euro Surveill[Internet]. 2020[citado 15 Feb 2023];25(18):2000600. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32400362/>

100.-Göttinger F, Santiago B, Noguera A, Lanaspa M, Lancella L, Caló F, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. THE LANCET. Child & Adolescent Health[Internet]. 2020[citado 23 Mar 2022];4(9):653-61. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(20\)30177-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(20)30177-2/fulltext)

101.-Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q. Prevalence of comorbidities and its effects in coronavirus disease 2019 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*[Internet]. 2020[citado 18 Sep 2022];94:91-5.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7194638/>

102.-Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlini S. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection in children and adolescents a systematic review. *JAMA Pediatrics*[Internet]. 2020[citado 27 Jul 2022];174(9):882-9. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2765169>

103.-Pecho Silva S, Arteaga Livia K, Bazan Concha B, Navarro Solsol AC. Complicaciones extrapulmonares de la enfermedad por COVID-19. *Rev Peru Investig Salud*[Internet]. 2020[citado 4 Ene 2022];4(4):183-9. Disponible en:

<http://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/775>

104.-Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*[Internet]. 2019[citado 31 Mar 2023];4(4):e123158.

Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30830861/>

105.-Montaño Luna VE, Miranda Novales MG. Actualización del manejo clínico de COVID-19 en pediatría: a un año de pandemia. *Rev Mex Pediatr*[Internet]. 2021 [citado 17 Mar 2023];88(1):31-45. Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0035-00522021000100031&lng=es

106.-Li B, Deng A, Li K, Hu Y, Li Z, Shi Y, et al. Viral infection and transmission in a large well-traced outbreak caused by the Delta SARS-CoV-2 variant. Nat Commun[Internet]. 2022[citado 21 Feb 2023];13:460. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28089-y>

107.-Herlihy R, Bamberg W, Burakoff A, Alden N, Severson R, Bush E, et al. Rapid increase in circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) variant - Mesa County, Colorado, April-June 2021. MMWR[Internet]. 2021[citado 20 Ene 2022];70(32):1084–7. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7032e2.htm>

108.-Ministerio de Salud Pública. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Soberana 01[Internet]. La Habana: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos; 2020[citado 24 Mar 2021]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensavos/RPCEC00000332>

109.-Ministerio de Salud Pública. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Soberana 02[Internet]. La Habana: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos; 2020[citado 24 Mar 2021]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000340>

110.-Benítez Martínez M, Revueltas Agüero M. Aspectos relacionados con las vacunas contra la Covid-19 en el mundo y en Cuba. Noviembre 2022. Rev Haban Cienc Méd[Internet]. 2023[citado 30 Jun 2023];21(5):5079. Disponible en: <https://revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/5079>

111.-Yaffe H. Las cinco vacunas de Cuba contra el COVID-19: la historia completa sobre soberana 01, soberana 02, plus abdala y mambisa. LSE Latin America and Caribbean Blog.[Internet]. 2021[citado 9 Jun 2023]. Disponible en: <https://blogs.lse.ac.uk/latamcaribbean/>

112.-Havervall S, Marking U, Svensson J, Greilert-Norin N, Bacchus P, Nilsson P, et al. Anti-Spike Mucosal IgA Protection against SARS-CoV-2 Omicron Infection. *N Engl J Med*[Internet]. 2022[citado 16 Feb 2023];387(14):1333–6. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2209651>

113.-Mezarina Mendoza JPI, Carrasco Freitas MC, Aguirre Siancas E. Sobre eventos adversos de la vacuna contra la COVID-19 de Sinopharm. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2021[citado 2 Ene 2022];(38)4:586-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182021000400586>

114.-Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Oxford COVID Vaccine Trial Group. Seguridad y eficacia de la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) contra el SARS-CoV-2: un análisis intermedio de cuatro ensayos controlados aleatorios en Brasil, Sudáfrica y el Reino Unido. *Lancet* [Internet]. 2021[citado 4 Abr 2022];397(10269):99-111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33306989/>

115.-Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Seguridad y eficacia de la vacuna BNT162b2 mRNA Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15.

116.- Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect* 2022[citado 21 May 2022];28(2):202-21. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8548286/pdf/main.pdf>

117.-Matuchansky C. Natural SARS-CoV-2 infections-induced immune protection against re-infection. *Lancet*[Internet]. 2023[citado 21 May 2022];402(10408):1131.

Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01427-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01427-7/fulltext)

118.-Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ. Waning immunity after BNT162b2 vaccine in Israel. *N Engl J Med*[Internet]. 2021 [citado 21 May 2022];385:e85. Disponible

en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8609604/pdf/NEJMoa2114228>.

Anexos

Anexo 1

Formulario

HC

Fecha de ingreso

Grupo etario

1. Menor de 1 año
2. De 1 a 4 años
3. De 5 a 9 años
4. De 10 a 14 años
5. De 15 a 18 años

Sexo

1. Masculino
2. Femenino

Antecedentes patológicos personales

1. Asma bronquial
2. Alergia
3. Cardiopatías congénitas
4. Bajo peso
5. Anemias hemolíticas
6. Prematuridad.
7. Malnutrición
8. Hipertensión Arterial
9. Epilepsia
10. Diabetes Mellitus
11. Otras

Sintomatología

1. Fiebre

2. Tos
3. Odinofagia
4. Diarreas
5. Náuseas
6. Vómitos
7. Malestar general
8. Cefalea
9. Alteraciones del gusto
10. Alteraciones del olfato
11. Secreción u obstrucción nasal
12. Falta de aire
13. Otros

Clasificación

1. Asintomático
2. Sintomático
 - a) Enfermedad grave
 - b) Enfermedad crítica
 - c) Muerte por COVID

Complicaciones

1. Insuficiencia respiratoria aguda
2. Neumonía
3. Síndrome Inflamatorio multisistémico infantil
4. Convulsiones
5. Otras
6. No presentó

Evolución

1. Favorable
2. Complicaciones
3. muerte

ANEXO 2

HOJA DE INFORMACIÓN PARA PADRES O TUTORES LEGALES DEL SUJETO PARTICIPANTE EN EL ESTUDIO CLÍNICO.

Los investigadores le explicarán de forma oral y por escrito sobre los objetivos del estudio, beneficios y riesgos que implica la participación en el mismo.

Es necesario que usted conozca toda la información antes de que acepte que su hijo/a participe. Puede tomarse el tiempo suficiente para reflexionar, incluso, consultarlo con su familia u otro médico

Preguntas y respuestas generales sobre el estudio

¿Por qué se hace este estudio?

La situación epidemiológica mundial causada por la COVID-19 y su alta transmisibilidad, imponen la necesidad de desarrollar vacunas que prevengan la infección por SARS-CoV-2.

Por otra parte, los convalecientes de la enfermedad pueden reinfectarse, en especial aquellos con niveles bajos de anticuerpos.

El Instituto Finlay de Vacunas ha desarrollado aceleradamente un candidato vacunal que pretende prevenir la enfermedad, incluyendo los convalecientes que no estén protegidos. Este estudio se ha diseñado basado en una extensa revisión de más de 30 diseños de ensayos clínicos de vacunas específicas contra el SARS-CoV-2 que se desarrollan en el mundo y sobre todo por los datos de seguridad y respuesta inmune obtenida con el candidato vacunal SOBERANA PLUS, en los estudios que se han realizado, donde se han evaluado más de 500 sujetos de 19 a 80 años.

¿Quiénes participarán en este estudio?

Podrán participar niños y adolescentes de ambos sexos, de nacionalidad cubana, en edades comprendidas entre los 2 y 18 años de edad, que sean convalecientes de COVID-19. Si usted decide la participación de su hijo, un médico especialista le realizará la evaluación clínica para decidir si cumple con los criterios para ser incluido en el estudio.

¿Quién no será incluido en este estudio?

No será incluidos aquellos niños/as que su tiempo de convaleciente sea menor a dos meses, presente alguna condición médica en estado de descompensación, entre otras causas, que serán analizadas e informadas por el médico que lo evaluará. El médico especialista le informará si cumple o no con los requisitos para recibir el producto en investigación.

Independientemente de cumplir con todos los requerimientos para participar en el estudio, si la cantidad de sujetos es mayor que la necesaria para el estudio, la selección para ser incluidos se realizará por un procedimiento aleatorio.

¿En qué consiste el candidato vacunal en estudio?

Se trata de un candidato vacunal específico contra el SARS-CoV-2 que contiene un fragmento proteico del virus, no contiene al virus inactivado ni su material genético, por tanto, no hay ningún riesgo de adquirir la enfermedad.

¿Cuál es el objetivo y las características del estudio?

El objetivo del estudio es demostrar la seguridad y la respuesta inmune inducida por el candidato vacunal, en niños y adolescentes en edades comprendidas entre 2 y 18 años, convalecientes de COVID-19.

El estudio incluirá un total de 240 voluntarios, con antecedentes de ser convaleciente de COVID-19 con cuadro clínico leve, moderado, grave y asintomático.

En caso que la respuesta inmune sea inferior a la esperada pudiéramos ofrecerle una dosis adicional a los 28 días.

Al concluir el estudio será informado de los resultados.

¿Cómo se llevará a cabo el estudio?

Un médico/especialista le explicará todas las características del estudio, incluyendo los beneficios y riesgos.

Usted deberá ofrecer por escrito su consentimiento para que su hijo/a participe en el estudio.

Si su hijo/a tiene 12 años o más se le pedirá su asentimiento, por lo que él/ella decidirá si desea participar o no en el estudio.

Su hijo/a será evaluado por médicos especialistas, mediante un interrogatorio y examen físico; se le indicarán Test Rápido de Antígeno de SARS – CoV – 2 en muestra de exudado nasofaríngeo, con el objetivo de conocer su estado de salud.

Con estos resultados, el médico decidirá si su hijo/a está en condiciones de ser incluido o no en el estudio. Si el equipo médico establece su inclusión, le será comunicada la decisión y la fecha de la vacunación.

La vacunación consiste en la aplicación de una dosis del candidato vacunal, por vía intramuscular (0,5 ml), en el brazo.

Una vez vacunado permanecerá en el vacunatorio bajo observación médica durante una hora, después podrá marchar a su casa y se continuará el seguimiento de forma ambulatoria.

Usted recibirá un modelo de Diario de Eventos Adversos, donde recogerá toda la información que se le solicita en el transcurso del estudio.

Durante el tiempo que dura el estudio, le corresponderá asistir a varias consultas, que de acuerdo a la fase del estudio será la programación de las mismas. En el caso de presentarse algún evento adverso, el número de consultas puede aumentar. Estos cambios serán debidamente informados por el médico/especialista que atiende a su hijo.

Con el objetivo de evaluar la respuesta inmune inducida por la vacunación, será necesario realizar extracciones de sangre. Este proceder no implica riesgo para la salud de su hijo/a y será realizado por personal especializado. Los momentos en que se le extraerá sangre, son:

1. Evaluación inicial (tiempo 0): Cantidad de sangre: 10 mililitros (ml)

2. A los 14 días o 28 días de la tercera dosis. Cantidad de sangre: 10 mililitros (ml). A su hijo, de forma aleatoria, le tocará una de estas extracciones.

En el caso que durante el estudio se demuestre la necesidad de realizar alguna nueva determinación biológica que requiera mayor volumen de sangre, le será informado con tiempo para su decisión.

¿Qué beneficios podría brindarme la participación en el estudio?

No se conoce a exactitud la inmunidad adquirida por la enfermedad. Los convalecientes con niveles bajos de anticuerpos neutralizantes, como los incluidos en el presente estudio, pueden reinfectarse; por lo que una vez vacunado, usted pudiera quedar protegido(a) contra el SARS-CoV-2.

¿Qué beneficios podría brindar el estudio para la salud pública?

Al demostrarse que el candidato vacunal es seguro y protege contra el SARS-CoV-2, se avanzaría a una fase superior en la investigación de este candidato.

¿Cuáles son los inconvenientes e incomodidades del estudio?

Los inconvenientes e incomodidades estarán dados fundamentalmente por:

- Leves o moderadas molestias locales y generales después de la vacunación, similares a los efectos que provocan otras vacunas.
- Leve dolor en el sitio de las extracciones de sangre y molestias ligeras por la toma de muestra de exudado nasofaríngeo para el Test Rápido de Antígeno de SARS – CoV – 2.
- El seguimiento que se ha planificado en el estudio, conlleva al traslado de su hijo a los lugares previstos para las consultas y exámenes de laboratorio.

¿Cuáles son los riesgos de participar en el estudio?

Pueden presentarse algunos eventos que generalmente son leves, como dolor, enrojecimiento, induración del área donde le aplicaron la vacuna, también puede aparecer fiebre y malestar general. Muy raramente pudieran ocurrir reacciones adversas graves, como la anafilaxia (tipo de reacción alérgica) u otra, para lo cual se garantizará la atención médica especializada e inmediata.

¿En caso de aparecer algún evento adverso cómo será tratado?

En caso de aparecer algún evento adverso durante el tiempo de observación en el sitio clínico, el médico adoptará las medidas adecuadas en el menor tiempo posible. Para el caso de eventos adversos graves serán aplicados los protocolos de tratamientos de urgencias médicas establecidos.

Al concluir el tiempo de observación posterior a la vacunación, el médico le entregará una Tarjeta que lo identificará como participante en el estudio, y en caso de ser necesario, ante cualquier evento la mostrará en la Institución de salud a la que acuda.

¿Qué sucede si sufro daño en el estudio?

En el caso excepcional de que sufriera algún daño como resultado directo del estudio, el Sistema Nacional de Salud garantizará toda la atención médica necesaria.

¿Una vez dentro del estudio tendrá alguna repercusión si decido abandonarlo?

Su consentimiento para la participación de su hijo/a en este estudio es totalmente voluntario. Usted podrá retirar a su hijo(a) del mismo en cualquier momento.

En el caso de los adolescentes de 12-18 años se les explicará que la decisión de entrar en el estudio, así como de continuar en el mismo es totalmente voluntaria por lo que se respetará su decisión, sin que ello implique algún problema

¿Cuánto durará el estudio?

Usted y su hijo, estarán involucrado en este estudio aproximadamente un mes, una vez que quede incluido en la investigación. Sin embargo, usted será seguido por el sistema nacional de salud, según el programa establecido para la atención a convalecientes.

¿Existen medicamentos que puedan influir en los resultados del estudio?

Durante los 30 días antes y después de que se vacune debe evitar recibir tratamientos con gammaglobulina, esteroides, u otros medicamentos que afectan la respuesta a la vacuna, de lo cual será informado. Aunque la aplicación de estos fármacos no presupone un riesgo adicional, sí deberá informarlo al investigador para que lo tenga en cuenta al evaluar los resultados del estudio.

Ante cualquier situación de salud que requiera alguna medicación específica, deberá ser informado al equipo de médicos del estudio.

¿Cuál es su responsabilidad durante el estudio?

Cumplir y propiciar a que su hijo tome todas las medidas orientadas por el Ministerio de Salud Pública para el enfrentamiento a la Epidemia de la COVID-19.

Acudir a la vacunación.

Cumplir el programa de consultas previsto.

Completar y presentar en consulta el Diario de Eventos Adversos, el cual informará al investigador sobre enfermedades o acontecimientos médicos que le ocurran a su hijo posterior a ser incluido en este estudio, así como cualquier medicamento que le sea indicado.

Conservar la Tarjeta de Identificación del Sujeto en Ensayo clínico y: - presentarla en las consultas declaradas en el estudio; - presentarla a las autoridades de salud ante la aparición de un evento adverso que conlleve a asistir a una institución de salud; - presentarla a las autoridades de salud ante la declaración de contacto, sospechoso o caso positivo a la COVID-19.

¿Durante el estudio y publicación de los resultados se conocerán mis datos?

La identidad de su hijo será confidencial; durante el estudio sus datos serán identificados con un código y no por su nombre. En una publicación, sus datos personales u otra información que pueda revelar su identidad, nunca serán utilizados.

¿Existen razones para que el investigador decida la interrupción de la participación de su hijo en el estudio?

Los investigadores pueden retirar a su hijo del estudio por razones tales como:

- La aparición de un evento adverso grave relacionado con el candidato vacunal.
- Su condición de salud se descompense.
- Resulte positivo al SARS-CoV-2.

¿A quiénes contactar en caso de necesitar información o informar de algún acontecimiento relacionado con el estudio?

El doctor, cuyo nombre se indica abajo, estará a cargo de informarle ante algún acontecimiento relacionado con este estudio. Si usted tiene cualquier preocupación o pregunta, no dude en contactarlo. Los datos de contacto son los siguientes: Dra. Mercedes Fonseca Hernández, teléfono: 54244691.

ANEXO 3:

FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

El médico Dr. / Dra. nos ha informado verbal y mediante documento escrito acerca de la participación en el estudio de nuestro hijo(a):

(Nombre y Apellidos del menor)

Hemos tenido la oportunidad de reflexionar sobre nuestra decisión y comprendemos la información que se nos ha proporcionado.

Por medio de la presente otorgamos voluntariamente el consentimiento para la participación de nuestro hijo en el estudio titulado:

“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”.

Ratificamos que:

- Comprendemos los beneficios y riesgos del estudio.
- Conoceremos de cualquier nueva información que pueda ser de importancia para mi continuidad en el estudio.
- Nos comprometemos a cumplir con la vacunación y el programa de visitas, así como seguir las instrucciones de los responsables del estudio
- Informaremos inmediatamente de cualquier alteración que se presente durante todo el tiempo que dure la investigación.
- Estamos de acuerdo en que le realicen las extracciones de sangre, Test Rápido de Antígeno de SARS – CoV – 2 en muestra de exudado nasofaríngeo y evaluaciones médicas previstas en el estudio.
- Estoy de acuerdo en que las muestras de sangre y los datos podrán ser utilizados en este estudio y otros posteriores que sean necesarios para culminar el desarrollo clínico del producto.
- Comprendí que durante el estudio pueden surgir nuevas determinaciones de variables inmunológicas que requieran extraer mayor volumen de sangre, de no estar de acuerdo se lo haré saber al investigador y se extraerá el volumen solicitado inicialmente.
- Consentimos para que la información médica se pueda registrar y revisar por el personal del estudio, manteniendo la confidencialidad de los datos.
- Conocemos que podemos retirar el consentimiento de participación de nuestro hijo en el estudio, en cualquier momento y que el médico puede decidir su salida en dependencia de su condición de salud
- Con la firma de este documento otorgamos de forma voluntaria, el consentimiento de participación de nuestro hijo en el estudio y confirmamos que tenemos en nuestro poder, una copia del “Formulario de Consentimiento Informado”.

ANEXO 4

FORMULARIO DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES DE 12-18 AÑOS

El presente documento tiene como objetivo invitarte a participar en un estudio de investigación clínica para evaluar la seguridad y la respuesta inmune del candidato vacunal SOBERANA PLUS, contra el nuevo coronavirus que produce la COVID-19.

INFORMACIÓN PREVIA:

El candidato vacunal SOBERANA PLUS, ha sido evaluado, primero en animales y después en adultos de 19 a 80 años de edad y han tenido excelentes resultados, pero para poder vacunar masivamente a niños y adolescentes de Cuba y otras partes del mundo es necesario realizar primero un estudio en un grupo pequeño de niños y adolescentes. Por eso pensamos en ti.

Tu participación en este estudio es voluntaria, es decir, aún cuando tus padres hayan autorizado, si tú no quieres hacerlo puedes decir que no. También es importante que sepas que si decides participar y en algún momento ya no quieres continuar, nadie se enojará contigo, aun cuando no quedas protegido ante una posible re-infección con el virus.

Para ello te brindamos datos importantes:

¿POR QUÉ ES IMPORTANTE QUE PARTICIPES EN ESTE ESTUDIO?	<ul style="list-style-type: none">✓ Porque puedes evitar que te re – infectes con el virus del SARS – CoV - 2.✓ En caso de que te re – infectes, probablemente tengas una forma leve de la enfermedad.✓ Puedes ayudar a obtener los resultados necesarios para que los niños cubanos y de otros países se puedan vacunar.
¿CÓMO SE APLICA LA VACUNA?	Por vía intramuscular en uno de los brazos
¿CUÁNTAS VECES ME TENGO QUE INYECTAR?	Una vez
¿TIENEN REALIZARSE ANÁLISIS DE LABORATORIO?	<ul style="list-style-type: none">✓ Dos análisis de sangre:<ol style="list-style-type: none">1. Antes de la aplicación de la dosis2. A los 14 o 28 días de la aplicación de la dosis✓ Una toma de muestra para Test Rápido de Antígeno de SARS – CoV – 2 en muestra de exudado nasofaríngeo antes de la aplicación de la dosis. Consiste en un exudado de la nariz para saber si tienes el virus que produce la COVID-19.✓ Para el caso de las niñas y adolescentes que ya menstrúan: Se les realizará una prueba de embarazo en la orina, antes de aplicarle la

	dosis de la vacuna.
¿QUÉ RIESGOS TENGO AL VACUNARME?	<p>Se ha demostrado que la vacuna SOBERANA PLUA es muy segura.</p> <p>Los síntomas que puedes sentir son parecidos a los que te producen las vacunas que te han puesto desde pequeño (a), como pueden ser: dolor leve, enrojecimiento o inflamación leve en el brazo, sensación de cansancio, febrícula, malestar en el cuerpo.</p> <p>Estos síntomas no se presentan en todas las personas.</p>
¿CÓMO TE VAMOS A CUIDAR DURANTE EL ESTUDIO?	<p>Nos quedaremos contigo durante 1 hora después de que te apliquen la vacuna</p> <p>Te examinaremos en varias consultas después de aplicada la vacuna.</p> <p>Ante algún malestar no dudes en decírselo a tus padres.</p>

Si tienes alguna duda o preocupación puedes preguntar antes de tomar la decisión.

Toda la información que resulte del estudio será confidencial. Esto quiere decir que no diremos a nadie tus respuestas o los resultados de tus análisis, sólo lo sabrán las personas que forman parte del equipo de este estudio.

Si aceptas participar, te pido que por favor pongas una (✓) en el cuadrado de abajo que dice “Sí quiero participar” y escribe tu nombre.

Si no quieres participar, no pongas ninguna (✓), ni escribas tu nombre.

Sí quiero participar

Nombre y Apellidos: _____

Fecha:|_|_|/|_|_|/|_|_| (día/mes/año)

Nombre y Apellidos y firma de la persona que obtiene el asentimiento:

Fecha:|_|_|/|_|_|/|_|_| (día/mes/año)

Publicaciones

1. Fonseca-Hernández M, Casanova-González M, Chávez-Amaro D, Toledo-Romaní M, Díaz-Morejón L, Geroy E. Características clínicas de pacientes en edad pediátrica con COVID-19 en diferentes momentos epidemiológicos. Cienfuegos (2020-2022). Revista Cubana de Pediatría. 2023; 95: e4073
2. Fonseca-Hernández M, Chávez-Amaro D, Chávez-Pérez V, Jova-Dueñas J, Jiménez-Sáez T, Machín-Caride I. Características clínicas de pacientes en edad pediátrica con infección por SARS-CoV-2. Cienfuegos, 2020-2021. Medisur [revista en Internet]. 2022 [citado 2022 Oct 21]; 20(2):[aprox. 8 p.]. Disponible en:<http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5190>
3. Fonseca-Hernández M, de-la-Mora-Martín F. Efecto de las medidas preventivas asociadas a la COVID-19 en la frecuencia de egresos hospitalarios por infección respiratoria aguda. Revista Cubana de Pediatría [revista en Internet]. 2021 [citado 2023 Sep 6]; 92(0):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1254>
4. Chávez-Amaro D, Fonseca-Hernández M, Falcón-Hernández A, Rodríguez-Fernández L, González-León L, Acosta-Fonseca M. Caracterización clínico epidemiológica de pacientes en edades pediátricas contactos, sospechosos y confirmados de COVID-19. Cienfuegos, 2020-2021. Medisur [revista en Internet]. 2021 [citado 2023 Sep 6]; 20(1):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5180>

Participación en eventos

I Convención Científica Internacional de la Universidad de Cienfuegos del 25 al 28 octubre 2022

Premio Provincial CITMA, 2022

Concurso Premio Anual provincial de salud 2023 (PREMIO Provincial)

Primer Congreso Internacional sobre infancias y adolescencias, junio 2023

Primer Simposio Nacional Biotecnología en Pediatría. Junio 2023

Taller Virtual Autonomía y límites. Universidad de Cienfuegos. 15 mayo 2023

Jornada Internacional para la Enseñanza en la práctica clínica. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos. 1ro y 2 de junio 2023

Convención Internacional VACCIPHARMA 2023. 17 al 21 junio 2023

Fórum de Ciencia y Técnica Cienfuegos. 2023

Otras actividades

Tutora de dos Tesis de especialidad relacionadas con el tema

Caracterización de los pacientes en edad pediátrica con COVID 19 en Cienfuegos.

Seguimiento en consulta externa de pacientes convalecientes COVID 19.

Participación en proyectos de investigación: Investigaciones relacionadas con la vacunación neumococo, proyectos de Investigaciones de corte pedagógico con múltiples publicaciones.

Premio de la Academia de Ciencias de Cuba 2023. (Investigación pedagógica)