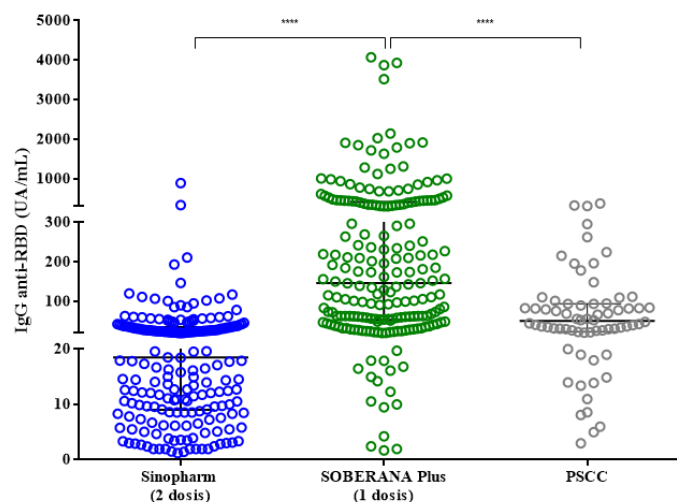


Título: Evaluación de la inmunogenicidad de la combinación heteróloga de dos dosis de SINOPHARM y una dosis de SOBERANA Plus: un estudio post-autorización para uso de emergencia.

Como parte de una intervención sanitaria realizada por el Ministerio de Salud Pública, en la provincia de Cienfuegos se administró un esquema de vacunación heterólogo de una dosis de SOBERANA<sup>®</sup> Plus posterior a las dos dosis de la vacuna BBIBP-CorV (0-21-42) a toda la población mayor de 19 años; se aplicaron 269.755 dosis de vacuna inactivada y 129.588 dosis de SOBERANA<sup>®</sup> Plus. En el momento de esta intervención, la vacuna SINOPHARM estaba precalificada por la OMS y SOBERANA Plus tenía autorización de uso de emergencia otorgado por el CECMED.

Para el presente estudio, del total de vacunados, se seleccionó en los municipios de Palmira y Cruces, una cohorte de 202 sujetos mayores de 19 años, que dieron su consentimiento para participar en la evaluación de la inmunogenicidad. De ellos, 131 sujetos tenían entre 19 y 59 años y 71 sujetos eran mayores de 60 años.

Después de la aplicación de dos dosis de BBIBP-CorV, se alcanzó una mediana de concentración de IgG anti-RBD de 18,5 AU/mL. Al aplicar la tercera dosis, el valor de la concentración aumenta más de 8 veces, alcanzando una mediana de 146,6 UA/mL. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas al aplicar SOBERANA<sup>®</sup> Plus.

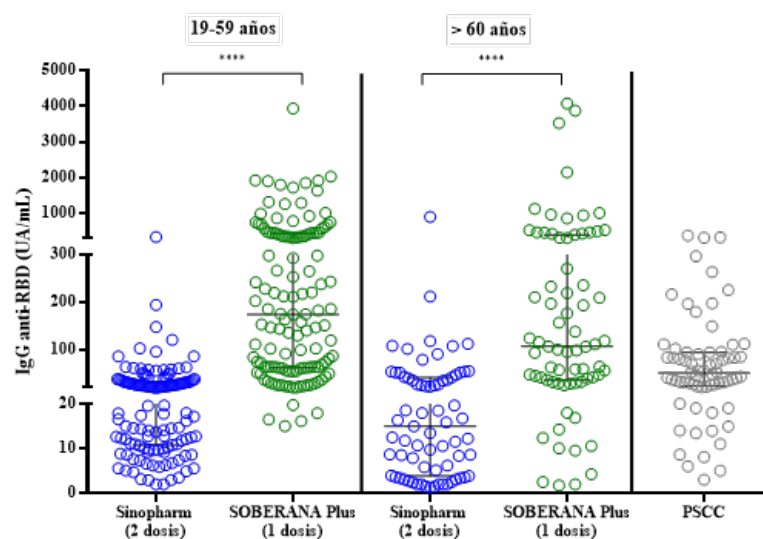


**Figura 1.** Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD en los sujetos vacunados con esquema BBIBP-CorV y SOBERANA<sup>®</sup> Plus como dosis de refuerzo. Se representa la mediana (25-75 percentil). Los \* representan las diferencias significativas, según se indican.

Al analizar la respuesta inmune según grupos de edad, en los sujetos de 19 a 59 años, se evidenció un aumento significativo en los niveles de concentración de anticuerpos

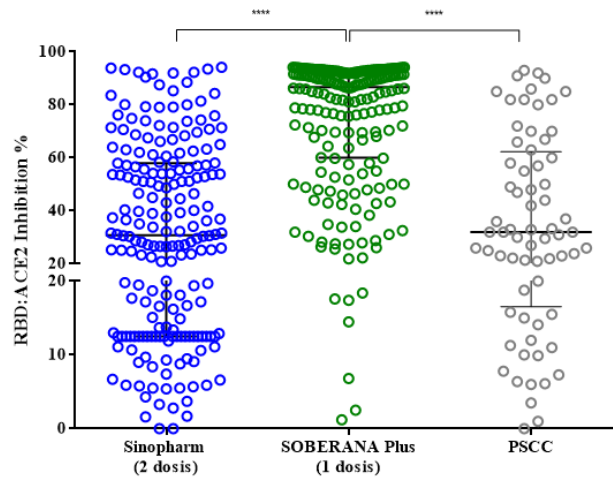
inducidos al aplicar la tercera dosis, con un aumento de aproximadamente 8 y 7.7 veces con respecto a la mediana luego de 2 dosis de Sinopharm, en sujetos entre 19-59 años y mayores o iguales a 60 años, respectivamente. Este valor también fue significativo al compararlo con la mediana del panel de convalecientes cubanos, con un aumento de 3,3 veces.

En el caso de los sujetos mayores de 60 años se obtuvieron valores similares a los de la población más joven, con una mediana de concentración de anticuerpos tras dos dosis de 15 AU/mL que se multiplicó por 7 tras la dosis de refuerzo, alcanzando una mediana de 106,3 AU/mL, lo que supone un aumento de 2,1 veces los valores del panel de convalecientes.



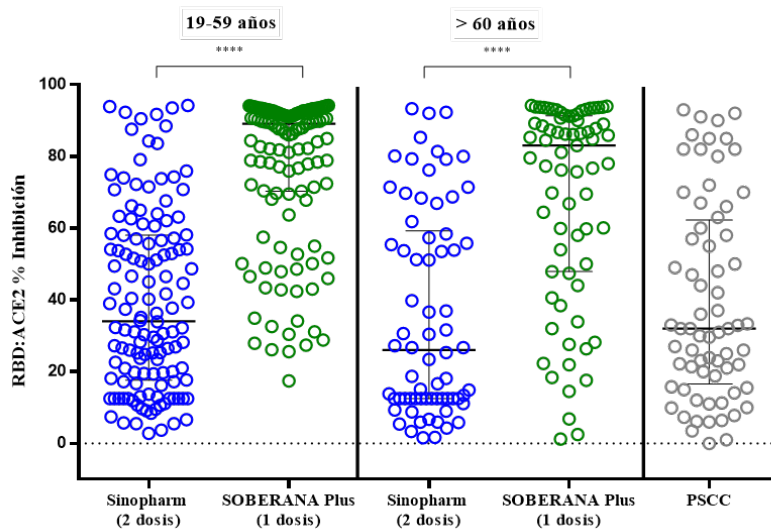
**Figura 2.** Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD en los sujetos vacunados con esquema BBIBP-CorV y SOBERANA<sup>®</sup> Plus como dosis de refuerzo según grupos etarios. PSCC: Panel de sueros de convalecientes cubanos. Se representa la mediana (25-75 percentil). Los \* representan las diferencias significativas, según se indican.

El índice de inhibición de la interacción RBD: ACE2 es una medida de la calidad de los anticuerpos inducidos por la vacunación. Al evaluar la capacidad de los anticuerpos para inhibir la interacción RBD: ACE2 luego de dos dosis se observa una mediana de 30.8%, mientras que cuando reciben la tercera dosis este valor llega a 86.6%.



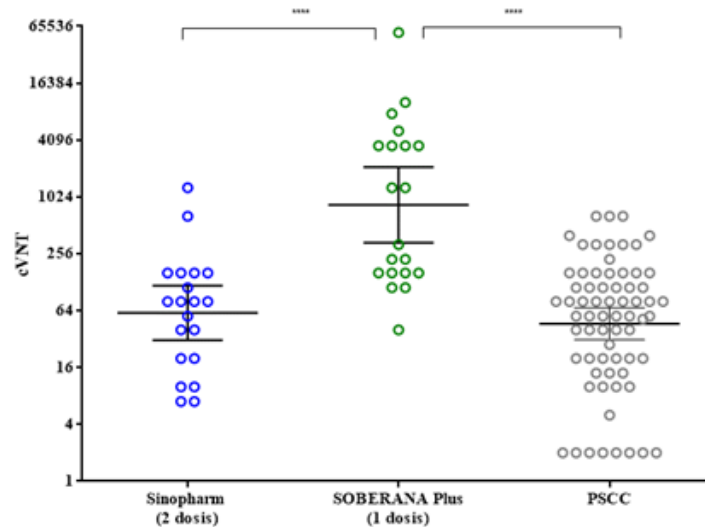
**Figura 3.** % de Inhibición de RBD:ACE2 en sujetos vacunados con esquema heterólogo de BBIBP-CorV y SOBERANA® Plus. Se representa la mediana (25-75 percentil). Los \* representan las diferencias significativas, según se indican.

Según grupos de edad; al evaluar la capacidad de los anticuerpos para inhibir la interacción RBD: ACE2 después de dos dosis en el grupo de 19 a 59 años se observó una mediana de 33,9%, mientras que cuando reciben la tercera dosis, ese valor aumenta 2,6 veces con una mediana de 89,1%. En sujetos vacunados mayores de 60 años se obtienen resultados que no difieren de los del grupo más joven, con una mediana tras dos dosis del 25,3% que aumenta 3,3 veces (83%), al aplicar SOBERANA® Plus.



**Figura 4.** % de Inhibición de RBD:ACE2 en sujetos vacunados con esquema heterólogo de BBIBP-CorV y SOBERANA® Plus según grupos etarios. Se representa la mediana (25-75 percentil). Los \* representan las diferencias significativas, según se indican.

Para la evaluación de la neutralización viral se seleccionó una submuestra aleatoria de 20 sujetos. Se detectó un aumento significativo del título de anticuerpos neutralizantes después de la tercera dosis, 19 veces mayor, así como valores significativamente más altos que el panel de convalecientes.



**Figura 5.** Título de neutralización viral convencional (cVNT) en sujetos vacunados con esquema heterólogo de BBIBP-CorV y SOBERANA<sup>®</sup> Plus. Se representa la MGT (IC 95%). Los \* representan las diferencias significativas, según se indican.

**Evidencias de seguridad de este esquema heterólogo de SINOPHARM y SOBERANA Plus.**

Aunque no era objetivo de la investigación, la vigilancia de eventos adversos se realizó como parte del sistema de vigilancia de eventos adversos del programa ampliado de inmunizaciones, y se incluyó en este reporte debido a su relevancia. Al analizar los eventos adversos reportados durante la administración del esquema heterólogo de BBIBP-CorV y SOBERANA<sup>®</sup> Plus, aplicado en sujetos mayores de 19 años, de la provincia de Cienfuegos, podemos señalar que sólo se notificaron 19 eventos adversos, después de la primera dosis de la vacuna inactivada BBIBP-CorV, lo que representa un 0,007 % de sujetos con EA y una tasa de 7,0 x 100000 dosis aplicadas. El 87,4 fueron sistémicos y todos se recuperaron totalmente (Tabla 7).

No se reportaron eventos adversos graves asociados a la aplicación de SINOPHARM ni SOBERANA<sup>®</sup> Plus como dosis de refuerzo.

**Tabla 1.** Eventos adversos locales y sistémicos reportados en el esquema heterólogo de BBIBP-CorV y SOBERANA® Plus como dosis de refuerzo.

<b>Eventos adversos</b>	<b>No</b>
<b>Locales</b>	
Dolor en el sitio de la inyección	3
Eritema	1
<b>Sistémicos</b>	
HTA	4
Decaimiento	2
Cefalea	2
Crisis vagal	2
Reacción alérgica	1
Escalofríos	1
Mareos	1
Somnolencia	1
Convulsión aguda en paciente epiléptico	1
<b>Total</b>	<b>19</b>

**Conclusiones:**

- El esquema heterólogo de dos dosis de la vacuna inactivada BBIBP-CorV (Sinopharm) y una dosis de refuerzo de SOBERANA® Plus resultó bien tolerado e inmunogénico.
- Se demuestra la capacidad de SOBERANA® Plus de estimular significativamente la respuesta inmune en individuos primovacunados con la vacuna inactivada BBIBP-CorV.