

**DIRECCIÓN DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS & EVALUACIÓN DE IMPACTO****INFORME FINAL ENSAYO CLÍNICO****TÍTULO DEL ESTUDIO**

**“Estudio Fase II, secuencial, multicéntrico, adaptativo, en grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19”**

**SOBERANA PLUS****Versión 1.0****IFV/COR/11****RPCEC 00000366****Septiembre 2021**

## 1 SINOPSIS

Se realizó un ensayo clínico Fase II, secuencial, multicéntrico, adaptativo, en grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, diseñado para evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad de una dosis del candidato vacunal FINLAY-FR-1A (SOBERANA Plus) anti SARS-CoV-2 en convalecientes de COVID-19

### 1.1 Objetivo General:

Evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad del candidato vacunal FINLAY-FR-1A (SOBERANA Plus) contra el SARS-CoV-2 basado en d-RBD en hidróxido de aluminio; en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, moderado y asintomáticos PCR positivos.

### 1.2 Objetivos Específicos:

1. Evaluar el perfil de seguridad de una dosis del candidato vacunal, en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, moderado y asintomáticos PCR positivos.
2. Evaluar la reactogenicidad de una dosis del candidato vacunal, en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, moderado y asintomáticos PCR positivos.
3. Evaluar la inmunogenicidad de una dosis del candidato vacunal, en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, moderado y asintomáticos PCR positivos.

**Población:** Se planificó la participación de convalecientes de COVID-19, con antecedentes de cuadro clínico leve, moderado o asintomáticos; de ambos sexos, y en edades comprendidas entre los 19-80 años de edad, que otorgaran su consentimiento de participación y que cumplieran con los criterios de selección. La Fase IIa incluyó 20 convalecientes entre 60-80 años de edad. En la Fase IIb se reclutaron 430 convalecientes entre 19-80 años de edad.

Se evaluó de manera iterativa el criterio de parada por toxicidad inadmisibles (más de un 5% de individuos con eventos adversos graves (EAG) con relación de causalidad consistente con la vacunación). Como criterio de continuidad a la Fase IIb del grupo etario 60-80 años, evaluado en la Fase IIa, se determinaron a los 14 días los títulos de anticuerpos inhibitorios de la unión entre el RBD y su receptor ACE2 en un 50% (TI50), considerando como respuesta inmune satisfactoria (RIS) los títulos  $\geq 250$ . Al superar el 50% de los convalecientes de esta etapa este umbral, tal y como había sido concebido, y considerando la inexistencia de EAG, se desarrolló la Fase IIb tal y como se había planificado.

**Tratamiento:** Una dosis del candidato vacunal FINLAY-FR-1A (50 µg de d-RBD adyuvado en gel de hidróxido de aluminio) en todos los voluntarios de la Fase IIa y en 344 convalecientes de la Fase IIB, 86 de esta etapa, en el grupo control, fueron vacunados con placebo. Al finalizar el estudio se protegieron con el candidato vacunal.

**Generalidades:** Los eventos adversos fueron evaluados durante una hora de observación posterior a la inmunización en el sitio clínico y seguidamente se realizó vigilancia activa y pasiva con seguimiento ambulatorio hasta los 28 días posteriores. La exploración de la inmunogenicidad fue a través de la determinación de los niveles de anticuerpos específicos anti-RBD, la inhibición in vitro de la unión del RBD a su receptor ACE2 (previo a la vacunación y a los 14 y 28 días después de la vacunación para la Fase IIa, así como previo a la vacunación y 28 días post-vacunación para la Fase IIB) y la neutralización viral (previo a la vacunación y a los 28 días para ambas fases).

**Variable principal:** Se consideró como RIS si  $TI50 \geq 250$ , valor 3 veces superior a la media geométrica de este indicador en el panel de suero de convalecientes cubanos.

De igual forma se evaluó la seguridad de manera iterativa, planificando la detención del estudio en caso de toxicidad inadmisibles (más de un 5% de individuos con EAG con relación de causalidad consistente con la vacunación).

**Resultados más importantes:** Durante este estudio se demostró que el Producto en Investigación era seguro y bien tolerado. Los eventos adversos relacionados con la vacunación fueron escasos, predominando los locales y de intensidad moderada; reportados en el 32,1% de los sujetos del grupo que recibió el candidato vacunal. Todas las variables inmunológicas evaluadas: concentración de anticuerpos anti-RBD, inhibición in vitro de la interacción RBD:ACE2, TI50 y la prueba de neutralización in vivo, fueron significativamente superiores en el grupo experimental respecto al placebo. El 80,7% de los sujetos evaluados cumplieron con lo establecido como RIS. A destacar los resultados de la neutralización del virus vivo en una submuestra, con elevados títulos medios geométricos (MGT) de 400,3 e IC95% de 272,4 – 588,1. En resumen, se evidenció un aumento significativo de la respuesta inmune inducida por la vacunación, respecto a los niveles prevacunales y al grupo control (placebo).

## 2 TABLA DE CONTENIDO

1	<b>SINOPSIS</b> .....	2
1.1	Objetivo General:.....	2
1.2	Objetivos Específicos: .....	2
2	<b>TABLA DE CONTENIDO</b> .....	4
3	<b>LISTA DE DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS</b> .....	7
4	<b>ÉTICA</b> .....	9
4.1	Revisiones y Aprobaciones del protocolo del ensayo:.....	9
4.2	Aspectos éticos en la conducción del ensayo.....	9
4.3	Información al sujeto y consentimiento: .....	13
5	<b>INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA</b> .....	14
6	<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	18
7	<b>OBJETIVOS E HIPOTESIS</b> .....	19
7.1	Objetivo General:.....	19
7.2	Objetivos Específicos: .....	19
7.3	Hipótesis de trabajo.....	19
8	<b>PLAN DE INVESTIGACIÓN</b> .....	20
8.1	Diseño general del ensayo: .....	20
8.2	Discusión del diseño del ensayo:.....	24
8.3	Selección de los sujetos: .....	24
8.3.1	Universo de estudio y criterios diagnósticos: .....	24
8.3.2	Criterios de inclusión: .....	24
8.3.3	Criterios de exclusión:.....	24
8.3.4	Criterios de Salida: .....	26
8.3.5	Criterios de Interrupción:.....	26
8.4	Tratamiento: .....	26
8.4.1	Tratamiento administrado:.....	26
8.4.2	Identificación del producto:.....	26
8.4.3	Método de asignación a los tratamientos: .....	28
8.4.4	Selección de dosis: .....	29
8.4.5	Cegamiento:.....	29
8.4.6	Tratamiento concomitante:.....	30
8.4.7	Cumplimiento del tratamiento: .....	30
8.5	Variables de eficacia y seguridad:.....	30

8.5.1	Mediciones de eficacia y seguridad:.....	30
8.5.2	Idoneidad de las mediciones: .....	35
8.5.3	VARIABLES principales y criterio para evaluar la eficacia y seguridad: .....	37
8.6	Aseguramiento de la calidad:.....	39
8.7	Métodos Estadísticos:.....	41
8.7.1	Plan de análisis estadístico: .....	41
8.7.2	Determinación del tamaño de la muestra: .....	47
8.7.3	Recolección y manejo de datos: .....	48
8.7.4	Cambio en la conducción del estudio o en los análisis planificados .....	48
<b>9</b>	<b>SUJETOS PARTICIPANTES .....</b>	<b>49</b>
9.1	Disposición de pacientes: .....	49
1.1	Asignación (n=450).....	50
1.2	Seguimiento.....	50
1.3	Análisis .....	50
1.4	Reclutamiento.....	50
9.2	Desviaciones del protocolo: .....	51
<b>10</b>	<b>EVALUACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD (EFICACIA) .....</b>	<b>52</b>
10.1	Grupos de datos analizados: .....	52
10.2	Demografía y otras características de línea base:.....	52
10.3	Mediciones de Cumplimiento del Tratamiento:.....	57
10.4	Resultados de la Eficacia y Tabulaciones de los Datos de los sujetos individuales: .....	57
10.4.1	Análisis de la Eficacia: .....	57
10.4.2	Temas Analíticos/Estadísticos.....	68
10.4.3	Ajuste por covariables. ....	69
10.4.4	Manipulación de los abandonos y de datos perdidos. ....	74
10.4.5	Análisis interino y Monitoreo de datos.....	74
10.4.6	Interacciones Medicamento-Enfermedad y Medicamento-Medicamento .....	74
10.4.7	Conclusiones de eficacia .....	76
<b>11</b>	<b>EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. EVENTOS ADVERSOS .....</b>	<b>77</b>
11.1	El grado de exposición: .....	77
11.2	Eventos Adversos.....	77
11.2.1	Breve Resumen de los Eventos Adversos. ....	77
11.2.2	Presentación de los Eventos Adversos .....	78
11.2.3	Análisis de los Eventos Adversos. ....	83
11.3	Eventos Adversos Severos. ....	92
11.4	Evaluación del Laboratorio Clínico. ....	93

11.4.1	Evaluación de Cada Parámetro de Laboratorio. ....	93
11.5	Conclusiones de seguridad.....	96
12	<b>ANÁLISIS BENEFICIO-RIESGO</b> .....	96
13	<b>CONCLUSIONES</b> .....	98
14	<b>TABLAS Y FIGURAS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO NO INCLUIDAS EN EL</b>	
TEXTO	.....	99
14.1	Datos de Seguridad (Laboratorio clínico): .....	99
15	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	104
16	<b>ANEXOS</b> .....	105
16.1	ANEXO 1. PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO .....	106
16.2	ANEXO 2. MODIFICACIONES AL PROTOCOLO .....	107
16.3	ANEXO 3. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	108
16.4	Anexo 4: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL SUJETO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO. 125	
16.5	Anexo 5: COMITÉS DE ÉTICA Y REVISIÓN.....	131
16.6	Anexo 6: Investigadores Y Centros .....	132
16.7	Anexo 7: LISTADO DE SUJETOS .....	136
16.7.1	Registro de Incluidos y no incluidos.....	136
16.7.2	Sujetos Descontinuados.....	148
16.7.3	Sujetos excluidos del análisis de eficacia .....	148
16.7.4	Datos demográficos .....	149
16.7.5	Datos del tratamiento previo.....	160
16.7.6	Datos de respuesta de eficacia individual.....	172
16.7.7	Datos de terapia concomitante .....	194
16.7.8	Listados de eventos adversos .....	197
16.7.9	Listado de las mediciones de laboratorio .....	204
16.8	ANEXO 8: ESQUEMA DE ALEATORIZACIÓN .....	209
16.9	ANEXO 9: CERTIFICADOS DE AUDITORÍAS .....	210
16.10	Anexo 10: Notificación de Eventos Adversos Graves.....	223

### 3 LISTA DE DE ABREVIATURAS Y DEFINICIONES DE TÉRMINOS

**Ac:** Anticuerpo.

**Ag:** Antígeno.

**Al:** Alúmina.

**BPC:** Buenas Prácticas Clínicas.

**BPM:** Buenas Prácticas de Manufactura.

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

**CEI:** Comité de Ética de las Investigaciones.

**CENCEC:** Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos.

**CIMD:** Comité Independiente de Monitoreo de Datos.

**Consulta NO presencial:** Para los efectos de este Protocolo, la definimos como la consulta no física, disponible a voluntad del convaleciente ante cualquier eventualidad, mediante llamada telefónica que este realice a los números proporcionados en la “Hoja de Información para el Sujeto” y la “Tarjeta de Identificación”, así como otros números y vías (ejemplo correo electrónico) proporcionados por los investigadores, con el objetivo de informar de cualquier evento adverso o tramitar alguna inquietud. El investigador podrá solicitarle al voluntario que se comuniquen con el equipo de investigación durante determinados días después de la vacunación, para conocer sobre su estado de salud. Por otra parte, aún y cuando no se establezcan consultas presenciales en determinados períodos, siempre estará habilitado un consultorio en los sitios clínicos a la que puede acudir el voluntario.

**COVID-19 leve:** Enfermedad producida por el coronavirus SARS-CoV-2. Definida como leve cuando presenta signos y síntomas no específicos, tales como pérdida de gusto y de olfato, fiebre, tos, dolor de garganta, congestión nasal, ligera cefalea, malestar general, y manifestaciones digestivas (náuseas, vómitos y diarreas), sin signos de deshidratación, disnea o sepsis; en esencia, un cuadro prácticamente indistinguible de otras afecciones virales respiratorias.

**COVID-19 moderada:** Cuando además de los signos y síntomas anteriores, el paciente haya presentado tos intensa que puede ser productiva, polipnea, con estertores crepitantes, o presentarse como una neumonía atípica, pero sin signos de insuficiencia respiratoria ni gravedad. Se considera un cuadro clínico moderado, cuando estos pacientes, al igual que los clasificados como COVID-19 leve, no han requerido ingreso en unidades de cuidados intensivos.

**CRD:** Cuaderno de Recogida de Datos.

**d-RBD:** Dímero del RBD: Dominio de unión al receptor: del inglés (Receptor-Binding Ddomain) del virus SARS-CoV-2.

**EAS:** Evento Adverso Solicitado.

**EAE:** Evento Adverso Esperado.

**EAG:** Evento Adverso Grave.

**EAGI:** Evento Adverso Grave e Inesperado.

**EANE:** Evento Adverso No Esperado.

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

**IFV:** Instituto Finlay de Vacunas.

**INM:** Inmunógeno.

**MGI:** Medicina General e Integral.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PCR:** Reacción en Cadena a la Polimerasa, del inglés Polymerase Chain Reaction. En este estudio nos referiremos al PCR para el diagnóstico de SARS-CoV-2.

**SNS:** Sistema Nacional de Salud.

**Título Inhibitorio 50 (TI50):** Medida que indica la cantidad de anticuerpos (título) que se necesita para inhibir in-vitro la interacción entre el RBD y su receptor ACE2 en un 50%. Puede ser identificado en este estudio también por sus siglas en inglés mVNT50 (molecular viral neutralization titer 50).

**Test Rápido de Antígenos (TRA):** Ensayo inmunocromatográfico para detectar antígenos de forma rápida y sin equipamiento. En este estudio nos referiremos al TRA para el diagnóstico de SARS-CoV-2.



## 4 ÉTICA

### 4.1 Revisiones y Aprobaciones del protocolo del ensayo:

- Revisión y aprobación: Aseguramiento de la Calidad del Instituto Finlay de Vacunas.
- Revisión y dictamen: Comité de Ética de las Investigaciones (CEI).
- Revisión y aprobación: Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)

Previo al inicio del estudio, el protocolo fue evaluado por el CEI del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI) (ANEXO 5). Este comité está conformado acorde a las BPC, contando con el documento que avala su constitución y los procedimientos normalizados de trabajo diseñados para su correcto funcionamiento. El comité fue informado permanentemente sobre la marcha del estudio y participó en sus etapas. El dictamen otorgado por el CEI, conjuntamente con la documentación del estudio, fue entregado al CECMED para su revisión y aprobación. Una vez obtenida la aprobación por el CECMED comenzó el ensayo clínico. Por otra parte, durante todo el estudio se realizaron visitas de auditoría por la Dirección de Aseguramiento de la Calidad del Instituto Finlay de Vacunas y del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos, que velaron por el cumplimiento de las normas éticas.

Se creó un CIMD (ANEXO 5), conformado acorde a las BPC, contando con el documento que avala su constitución y los procedimientos diseñados para su correcto funcionamiento. Este comité tuvo entre sus misiones el análisis y reporte de la seguridad asociada a cada dosis aplicada, para de esta forma mostrar las evidencias de seguridad del producto en investigación. También evaluaron los análisis de inmunogenicidad.

Además de informar a las autoridades reguladoras y al MINSAP sobre el ensayo. Se firmaron los convenios o contratos entre las instituciones participantes antes del inicio del estudio y se realizó una reunión con todos los integrantes de la investigación para la discusión del protocolo y unificación de criterios.

### 4.2 Aspectos éticos en la conducción del ensayo

Como ya señalamos, el protocolo de ensayo clínico se realizó de acuerdo a los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, establecidos en la actualización de la Declaración de Helsinki en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

#### **Justificación de las determinaciones en el estudio. Objetivo de las determinaciones:**

- Laboratorio clínico: determinar el estado clínico del sujeto al inicio y al final del tratamiento.

- Laboratorio de microbiología: determinar si el sujeto está infectado por el SARS-CoV-2, virus del VIH, Virus de la hepatitis B y C y serología VDRL.
- Laboratorio de inmunología: evaluar la respuesta inmunológica estimulada por el candidato vacunal.

**Justificación ética del diseño del estudio:**

El diseño del ensayo estuvo basado en la evaluación de una dosis del candidato vacunal en convalecientes, con las que se obtuvieron datos de seguridad e inmunogenicidad. Esto permitió obtener información que aumentó el conocimiento de la respuesta inmune inducida por el candidato vacunal en la población estudiada, y como consecuencia, sobre la probabilidad de éxito de las próximas etapas de desarrollo clínico.

Se propuso un diseño secuencial, donde en la primera etapa se evaluó la seguridad en un subgrupo etario no estudiado (60-80 años) y posteriormente en la segunda etapa, se extendió la evaluación de la inmunogenicidad respecto a un grupo control concurrente, basados en los resultados de la etapa precedente del proyecto (IFV/COR/07, Registro Público de ensayos clínicos: RPCEC 00000349). En la segunda etapa, la asignación aleatoria de los sujetos al tratamiento, tuvo como objetivo contribuir a la homogeneidad de los grupos de tratamiento en cuanto a sus características de base y evitar sesgo de selección con incidencia en la evaluación, tanto de la seguridad como de los indicios de efecto. La aleatorización, por tanto, aportó mayor fortaleza, y contribuyó de manera esencial a la validez interna y veracidad de los resultados que se obtuvieron.

En el estudio se propuso un diseño adaptativo, donde se evaluó iterativamente un criterio de parada por toxicidad inadmisibles, lo cual elevó el estándar ético frente al sujeto en investigación.

La introducción de los diseños adaptativos en la investigación clínica, así como la aceptación por parte de las agencias reguladoras se ha ido incrementando en el tiempo; de manera especial, durante la pandemia actual de COVID-19. Teniendo en cuenta el incremento considerable de la actividad científica, así como la necesidad de obtención de resultados tan pronto como sea posible, los diseños adaptativos se han convertido en una opción muy atractiva, ya que permiten modificar, basado en análisis intermedios, algunos aspectos del diseño y evaluar criterios de parada tempranos, sin comprometer la validez e integridad ética y científica del estudio.

**Preparación adecuada para enfrentar posibles eventos adversos y garantía de la seguridad de los sujetos:**

En el estudio se estableció una vigilancia ambulatoria de forma activa y pasiva durante 28 días posteriores a la dosis administrada:

- En el sitio clínico, inmediatamente después de la vacunación, se realizó vigilancia por 1 hora. El sitio clínico contaba con un Carro de Paro y Stock de Urgencia y los eventos adversos se trataron según los protocolos de manejo y tratamiento en pacientes adultos.
- Fase IIa: durante los primeros 7 días postvacunación se vigilaron los eventos adversos solicitados locales y sistémicos a través de consultas presenciales en las primeras 72 horas. Los días 4, 5 y 6 siguientes se realizó vigilancia pasiva y al 7mo día consulta presencial. Fase IIb: durante los primeros 7 días la consulta presencial se limitó a la correspondiente el día de la vacunación; la vigilancia pasiva predominó en la planificación de esta fase.
- Durante 28 días se vigilaron los eventos adversos no solicitados, en consultas presenciales (día 7, 14 y 28 para la Fase IIa, y día 28 para la Fase IIb), así como a través de vigilancia pasiva durante el resto del período estudiado.
- Durante 28 días se vigilaron los eventos adversos graves, aunque no se detectaron durante todo el estudio.
- Se habilitó un Diario de Eventos Adversos para el seguimiento de la seguridad por el sujeto incluido en el estudio.

**Responsabilidades éticas de todos los participantes en la investigación:**

- a) Investigadores clínicos: Garantizar la adherencia al protocolo y cumplimiento de los procedimientos que establece el mismo. Informar y solicitar el consentimiento de los sujetos. Mantener la confidencialidad de la información generada en el estudio.
- b) Institución: Asegurar el mantenimiento de las facilidades y su utilización adecuada por parte del investigador.
- c) Equipo de investigación: Garantizar el cumplimiento del protocolo y los procedimientos que establece el Promotor. Mantener la confidencialidad de la información generada en el estudio.
- d) Promotor: Garantía del cumplimiento de las BPC en el diseño del protocolo, garantía del cumplimiento de las BPM en la producción del candidato vacunal a ser utilizado en el estudio.
- e) Monitor: Verificar el cumplimiento de las BPC y la correcta ejecución del protocolo.
- f) CEI: Revisar y dictaminar el protocolo del ensayo y verificar el progreso del estudio.
- g) CIMD: Mantener la confidencialidad de la información generada en el estudio.
- h) CECMED: Salvaguardar la integridad de los sujetos a través de la revisión, aprobación y seguimiento del ensayo.

**Cuestiones sobre confidencialidad:**

Toda información del ensayo es confidencial. Se precisó que:

- ✓ El Investigador/Institución garantizaría que la información del ensayo no fuera revelada, de ninguna forma a terceras partes, sin el consentimiento escrito de los voluntarios.
- ✓ Los derechos y bienestar de los sujetos humanos estuvieran protegidos. Estos conocerían que tanto los resultados de los estudios de laboratorio como las muestras de los fluidos corporales están debidamente protegidos y se conservarían únicamente en tanto sean necesarias para los fines que justificaron su recolección y no para otros no declarados en el protocolo del estudio, salvo que el sujeto en investigación haya otorgado su consentimiento explícito para otros usos posteriores, en caso que fuera necesaria su utilización.
- ✓ Se precisó además que los datos informados en el ensayo fueran exactos, completos y verificables a partir de las fuentes originales.
- ✓ Los resultados del estudio serían expuestos en un informe final estructurado según el anexo 5 de la regulación 21-2008 de la Autoridad Reguladora Nacional Cubana, CECMED. Dicho informe sería entregado al CECMED y al CEI del estudio.
- ✓ El investigador tendría derecho a publicar o permitir la publicación de cualquier información o material relativo al trabajo; previa consideración del promotor, quien podría solicitar su postergación si fuera necesario proteger algún derecho de propiedad intelectual del producto u otro aspecto.
- ✓ Además, que cualquier propuesta de presentación (manuscrito, resumen, cartel u otra modalidad) para enviar a una revista o evento científico, debería ser enviada antes a los promotores que representan el protocolo, junto con la confirmación de que los demás autores han revisado y estuvieron de acuerdo con la propuesta de publicación o presentación.
- ✓ El Promotor se compromete a comentar tales documentos en un plazo de 10 días.
- ✓ Todos los derechos e intereses en cualquier invención, know-how u otros derechos de propiedad intelectual o industrial que se generen durante el desarrollo del estudio clínico que es objeto de este protocolo, son asignados y permanecen bajo la propiedad del promotor.
- ✓ Los resultados individuales de la investigación serían informados a cada sujeto del estudio tras la apertura de los códigos y el cierre de la base de datos. Los resultados globales de la investigación serían informados a los directivos de salud de las comunidades, en ambos casos a través de los investigadores responsables de los sitios clínicos.

#### **4.3 Información al sujeto y consentimiento:**

El Investigador Clínico designado en el sitio clínico, informó a los sujetos del diseño del estudio, el candidato vacunal y sus antecedentes. Toda esta información fue proporcionada de forma oral y escrita, en términos sencillos y asequibles, con el objetivo de lograr su comprensión. También se les informó que en el caso excepcional de que sufriera algún daño como resultado directo del estudio, el Sistema Nacional de Salud garantizaría toda la atención médica necesaria.

Además, le informó al sujeto que toda la información que se generara durante el estudio quedaría debidamente custodiada, de forma tal que se garantizaría la confidencialidad de sus datos personales, así como, que cualquier información que pudiera ser relevante durante su permanencia en el estudio le sería informada, así como que podría abandonar el mismo sin perjuicio alguno. Los sujetos, después de haber recibido toda la información relativa al ensayo y de contar con un tiempo prudencial para el análisis de la información recibida, decidieron libremente su participación en el estudio y firmaron el “Formulario de Consentimiento Informado” (ANEXO 4), conservando una copia de este documento.

## 5 INFORMACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA

**Título:**

“Estudio Fase II, secuencial, multicéntrico, adaptativo, en grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19”.

**Nombre del medicamento:**

FINLAY-FR-1A (Vacuna basada en RBD dimérico del virus SARS-CoV-2 en gel de hidróxido de aluminio).

**Indicación:**

Vacuna profiláctica contra COVID-19.

**Título abreviado:**

SOBERANA PLUS.

**Código de identificación del protocolo:**

IFV/COR/11.

**Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos:**

00000366.

**Fase de investigación:**

Fase II.

**Centro Promotor:**

Instituto Finlay de Vacunas (IFV).

**Fecha de inicio del ensayo:**

9 de abril de 2021 comienza el reclutamiento, el 17 de abril de 2021 se incluyen y vacunan los primeros voluntarios.

**Fecha de terminación:**

9 de junio de 2021.

**Investigador Promotor:**

Dr. Rolando Felipe Ochoa Azze. Médico Especialista de I y II Grado en Inmunología. Dr. en Ciencias Médicas, Investigador Titular y Profesor Titular y Consultante. Dirección: Calle 21 entre 198 y 200, Atabey, Playa, P.O. Box 16042. La Habana, Cuba; C.P. 11600. Teléfono: 7271-8331.

**Representante del Promotor:**

Dra. Dagmar García Rivera. Dr. en Ciencias Farmacéuticas, Investigador Titular. Dirección: Calle 21 entre 198 y 200, Atabey, Playa, P.O. Box 16042. La Habana, Cuba; C.P. 11600. Teléfono: 7271-8331.

**Monitores:**

Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC).

Nombres y Apellidos	Teléfonos
MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano	72164207 / 72164220 / 72164221
Lic. Claudia Rodríguez Zamora	
Lic. Analeys R. Maceo Sinabele	
Lic. Anabel Amador González	

**Experto médico del Promotor:**

Dr. Rinaldo Puga Gómez. Especialista de II Grado en Pediatría. Máster en Ciencias Médicas. Clínica Central "Cira García". Dirección: Calle 18 No. 4304 entre Ave 43. Alt de Miramar. La Habana, Cuba. Teléfono: 7204-2811.

**Experto sobre asuntos regulatorios del Promotor:**

M.Sc. Julián Rodríguez Álvarez. Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. Dirección: Ave 5A entre 60 y 62. Miramar, Playa. La Habana, Cuba. Teléfono: 7216-4214.

**Investigador Principal:**

Dr. Arturo Chang Monteagudo. Médico Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Inmunología. Maestro en Ciencias en Bioquímica. Investigador Auxiliar, Profesor Auxiliar. Instituto de Hematología e Inmunología. Dirección: Calle 8 No. 460 entre 17 y 19. Vedado, Plaza de la Revolución, C.P. 10400. La Habana, Cuba. Teléfono 7846-1146 / 7830-5553.

**Investigadores en los Centros Participantes:**

(Ver ANEXO 6)

**Consideraciones éticas generales de la investigación:**

El protocolo de ensayo clínico se realizó de acuerdo a los principios éticos para la investigación médica con sujetos humanos, establecidos en la actualización de la Declaración de Helsinki en la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil, octubre 2013.

Previo al inicio del estudio, el protocolo fue evaluado por el Comité de Ética de las Investigaciones (CEI) del Instituto de Hematología e Inmunología (IHI). Este comité está conformado acorde a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC), contando con el documento que avala su constitución y los procedimientos normalizados de trabajo diseñados para su correcto funcionamiento. El comité fue informado permanentemente sobre la marcha del estudio y participó en sus etapas. El dictamen otorgado por el CEI, conjuntamente con la documentación del estudio, fue entregado al Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) para su revisión y aprobación. Una vez obtenida la aprobación por el CECMED comenzó el ensayo clínico.

Previo a la inclusión de los sujetos en el estudio, recibieron información relativa al estudio y al candidato vacunal con el objetivo de ofrecer su consentimiento de participación firmado y fechado. Se les entregó un duplicado del Formulario de Consentimiento para su conservación.

El Proceso de Reclutamiento tuvo en cuenta que se realizara con un ritmo de evaluación adecuado, con el objetivo de no exceder la cantidad de sujetos necesario.

Se creó un Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD), conformado acorde a las BPC, contando con el documento que avala su constitución y los procedimientos diseñados para su correcto funcionamiento. Este comité tuvo entre sus misiones el análisis y reporte de la seguridad asociada a la dosis aplicada, para de esta forma mostrar las evidencias de seguridad del producto en investigación. También evaluaron los análisis de inmunogenicidad.

Toda la información individual relacionada con los sujetos durante el estudio, ha quedado debidamente custodiada por los responsables del ensayo, garantizando la confidencialidad. Toda la documentación generada durante el estudio fue archivada en el IHI .

**Fecha de Preparación del Informe Final:** 22 de agosto de 2021

**Fecha de Terminación del Informe Final:** 10 de septiembre de 2021



**Calendario General:**

<b>N</b>	<b>Etapa/ Actividad</b>	<b>Fecha de Inicio</b>
1	Planificación/Elaboración del protocolo	Febrero/marzo/2021
2	Planificación/Preparación de la ejecución	Marzo/2021
3	Entrega del protocolo al CEI del IHI	22 Marzo/2021
4	Dictamen CEI	29 Marzo/2021
5	Entrega del protocolo al CECMED	31 Marzo/2021
6	Autorización del CECMED de inicio de Ensayo Clínico	8 Abril/2021
7	Taller de Inicio del Ensayo Clínico	9 Abril/2021
8	Reclutamiento de sujetos / evaluación clínica y de laboratorio	9-16 Abril/2021
9	Inclusión e Inicio de la Vacunación	17 Abril/2021
10	Procesamiento de muestras / Entrada a Base de Datos / Procesamiento y análisis estadístico / Elaboración de Informe Final	Mayo-Septiembre 2021

## 6 INTRODUCCIÓN

La COVID-19 se caracteriza por una mayor letalidad en individuos con afectaciones cuantitativas o cualitativas de la inmunidad y con la presencia de comorbilidades. La respuesta inflamatoria incontrolada y la tormenta de citocinas son responsables de su evolución tórpida (1,2,3). En el otro espectro clínico-epidemiológico se observan infectados asintomáticos y otros con cuadros clínicos leves y moderados (4,5,6,7).

Respecto a la posibilidad de volver a padecer la enfermedad, hay criterios diversos: algunos investigadores reportan inmunidad, de corta o larga duración, en dependencia de los niveles de anticuerpos neutralizantes (4,8,9,10,11). Otros estudios aportan evidencias de reinfección (8,9). En Cuba, el tratamiento precoz, incluyendo el uso masivo de inmunomoduladores y anti-inflamatorios, no facilita la inducción de anticuerpos protectores y otros efectores de la respuesta inmune (6).

Los anticuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2 son estimulados por la subunidad S1 de la proteína espicular, especialmente el dominio de unión con el receptor ACE2: conocido como RBD por sus siglas en inglés (Receptor Binding Domain). Por ello, se han desarrollado candidatos vacunales en diferentes plataformas, basados en el RBD como inmunógeno vacunal timodependiente, que han demostrado su seguridad e inmunogenicidad, incluyendo los candidatos de la serie SOBERANA (10,12,13,14).

Quedó demostrado en el ensayo clínico Fase I, culminado satisfactoriamente en convalecientes de 19-59 años de edad, y registrado con el código RPCEC 00000349, que el candidato vacunal FINLAY-FR-1A (SOBERANA Plus) era seguro y bien tolerado. Las reacciones adversas fueron escasas; predominando las locales y de intensidad moderada. El 86,67% de los sujetos evaluados alcanzaron elevados niveles de anticuerpos inhibitorios de la unión in-vitro del RBD con su receptor ACE2, superior al panel de suero de convalecientes, y el 80% de los participantes con títulos iguales o mayores a 1:160 mediante la prueba de oro de neutralización viral (14).

El ensayo que se propuso se realizó en dos etapas: Fase IIa y IIb. En la Fase IIa, abierta, no controlada, se amplió el grupo etario evaluado en el ensayo Fase I, incluyendo voluntarios entre 60 y 80 años de edad. En esta etapa se evaluó como objetivo principal la seguridad y reactogenicidad del candidato vacunal. Adicionalmente, se evaluó si la inmunogenicidad de una dosis del candidato vacunal FINLAY-FR-1A era adecuada para continuar el desarrollo clínico en este grupo de edad. En la Fase IIb, en grupos paralelos, aleatorizada, controlada con placebo y a doble ciego, se evaluó la inmunogenicidad del candidato vacunal como criterio principal y se mantuvo la vigilancia sobre la seguridad y reactogenicidad.

## 7 OBJETIVOS E HIPOTESIS

### 7.1 Objetivo General:

Evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la inmunogenicidad del candidato vacunal FINLAY-FR-1A (SOBERANA Plus) contra el SARS-CoV-2 basado en d-RBD en hidróxido de aluminio; en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, moderado y asintomáticos PCR positivos.

### 7.2 Objetivos Específicos:

1. Evaluar el perfil de seguridad de una dosis del candidato vacunal, en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, moderado y asintomáticos PCR positivos.
2. Evaluar la reactogenicidad de una dosis del candidato vacunal, en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, moderado y asintomáticos PCR positivos.
3. Evaluar la inmunogenicidad de una dosis del candidato vacunal, en convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve, moderado y asintomáticos PCR positivos.

### 7.3 Hipótesis de trabajo.

1. Se espera que la administración del candidato vacunal sea segura en convalecientes de COVID-19 con edades comprendidas entre 60 y 80 años de edad, con cuadro clínico leve y moderado, así como en individuos asintomáticos PCR positivos, admitiendo no más de un 5% de individuos con eventos adversos graves (EAG) con relación de causalidad consistente con la vacunación.
2. Se espera que la proporción de sujetos con respuesta inmune satisfactoria [título inhibitorio 50 (TI50) mayor o igual a 250; valor 3 veces superior a la media geométrica (MGT) del panel de convalecientes cubanos], sea superior en al menos un 50% respecto al grupo control, con una cota inferior del intervalo de confianza al 95% superior al 30% [Ref Panel de convalecientes cubanos: MGT=83 (53–129)].

## 8 PLAN DE INVESTIGACIÓN

### 8.1 Diseño general del ensayo:

Fase II, secuencial, multicéntrico, adaptativo, en grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, diseñado para evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad de una dosis del candidato vacunal FINLAY-FR-1A (SOBERANA Plus) anti SARS-CoV-2 en convalecientes de COVID-19 (Fig. 1).

- Fase IIa: abierto, no controlado. Se amplió el grupo etario evaluado en el ensayo Fase I, incluyendo voluntarios entre 60 y 80 años de edad. En esta etapa se evaluó como objetivo principal la seguridad y reactogenicidad del candidato vacunal. Adicionalmente, se evaluó si la inmunogenicidad de una dosis del candidato vacunal FINLAY-FR-1A (50 µg de RBD dimérico adyuvado en gel de hidróxido de aluminio) era adecuada para continuar el desarrollo clínico en este grupo de edad. En esta fase se incluyeron 20 sujetos.
- Fase IIb: en grupos paralelos, aleatorizada, controlada con placebo y a doble ciego. Se evaluó la inmunogenicidad del candidato vacunal como criterio principal y se mantuvo la vigilancia sobre la seguridad y reactogenicidad.

Se incluyeron 430 sujetos (344 y 86 en los grupos vacunado y control, respectivamente) entre 19 y 80 años de edad y se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos, con una relación entre el grupo experimental y el control de 4:1.

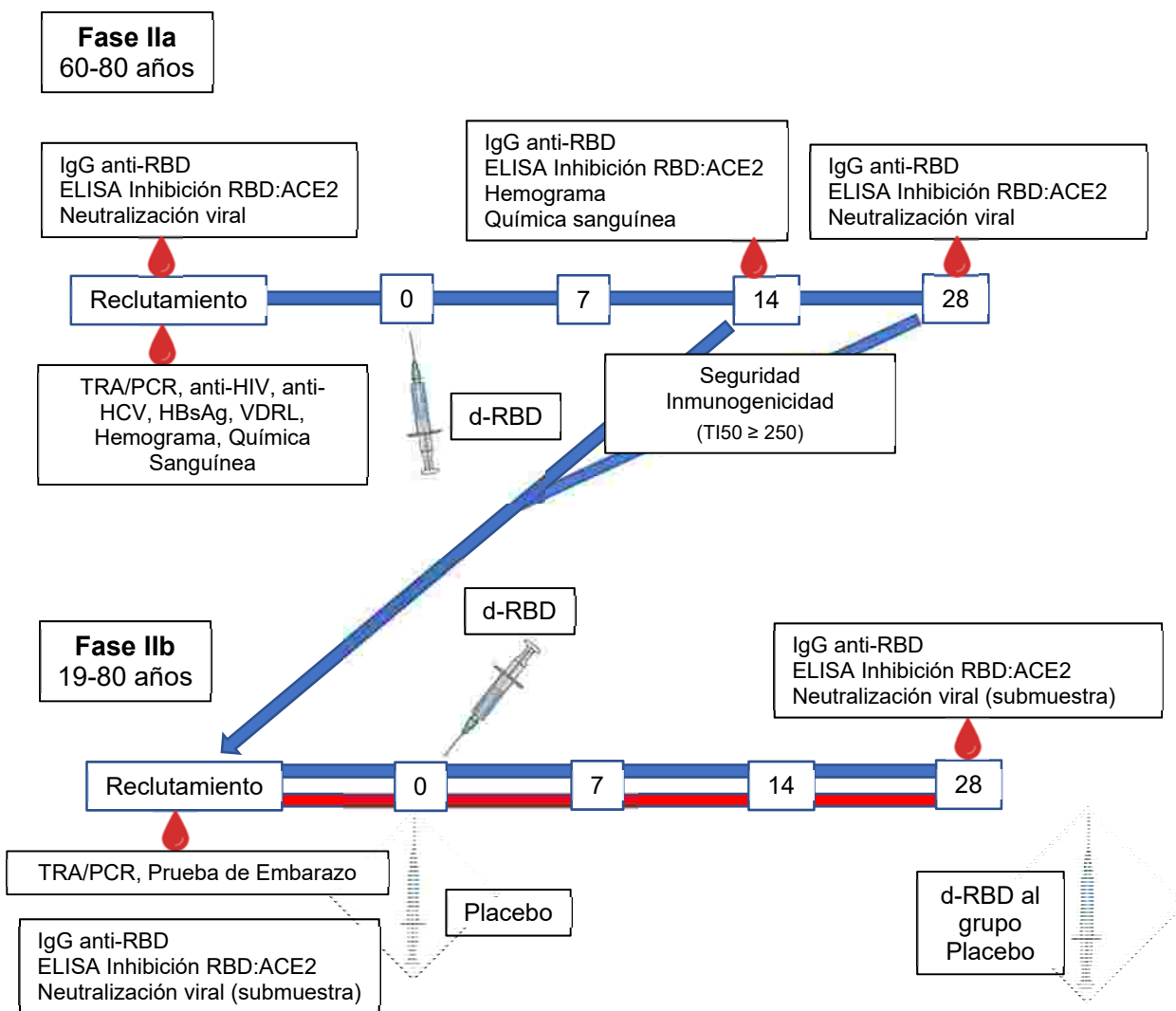
- A) Grupo Experimental: Vacunados con una dosis del candidato vacunal FINLAY-FR-1A (SOBERANA Plus).
- B) Grupo Control: Placebo (fueron inmunizados con la vacuna específica al finalizar el estudio).

**Población:** Convalecientes de COVID-19, con antecedentes de cuadro clínico leve, moderado o asintomáticos; de ambos sexos, y en edades comprendidas entre los 19-80 años de edad, que otorgaron su consentimiento de participación y que cumplían con los criterios de selección.

Se evaluó de manera iterativa el criterio de parada por toxicidad inadmisibles (más de un 5% de individuos con eventos adversos graves (EAG) con relación de causalidad consistente con la vacunación).

Como criterio de continuidad a la Fase IIb del grupo etario 60-80 años, se evaluó a los 14 días la probabilidad de superar el 50% de respuesta inmune satisfactoria, definida como TI50 mayor o igual a 250 (valor 3 veces superior a la MGT del panel de convalecientes cubanos). Bajo la premisa de que si no se cumplía, se evaluaría nuevamente a los 28 días después de la vacunación, lo que no fue

necesario. De igual forma se previó que en caso de no continuidad de este grupo etario a la fase IIb, el tamaño de muestra previsto para la etapa IIb incluiría solo sujetos entre 19 y 59 años de edad. Esta Fase finalmente se extendió hasta los 80 años de edad al ser avalado por la etapa precedente.



**Fig. 1. Diseño del estudio.**

**Legenda:** d-RBD: “dimeric-Receptor Binding Domain”. TRA: Test Rápido de Antígenos.

**Nota:** Consultas Presenciales durante el proceso de vacunación para ambas fases, con vigilancia 1 hora después. La Fase IIa incluye Consultas Presenciales durante las primeras 72 horas y a los 7, 14 y 28 días después de vacunar y no presenciales los días 4, 5, 6 y 21 después de la vacunación. La Fase IIb, Consultas Presenciales planificadas durante el proceso de vacunación y a los 28 días, y no presenciales durante los días 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 y 21 después de la vacunación.

**Documentación:**

Protocolo: Entregado a la autoridad regulatoria. Versión 1,0

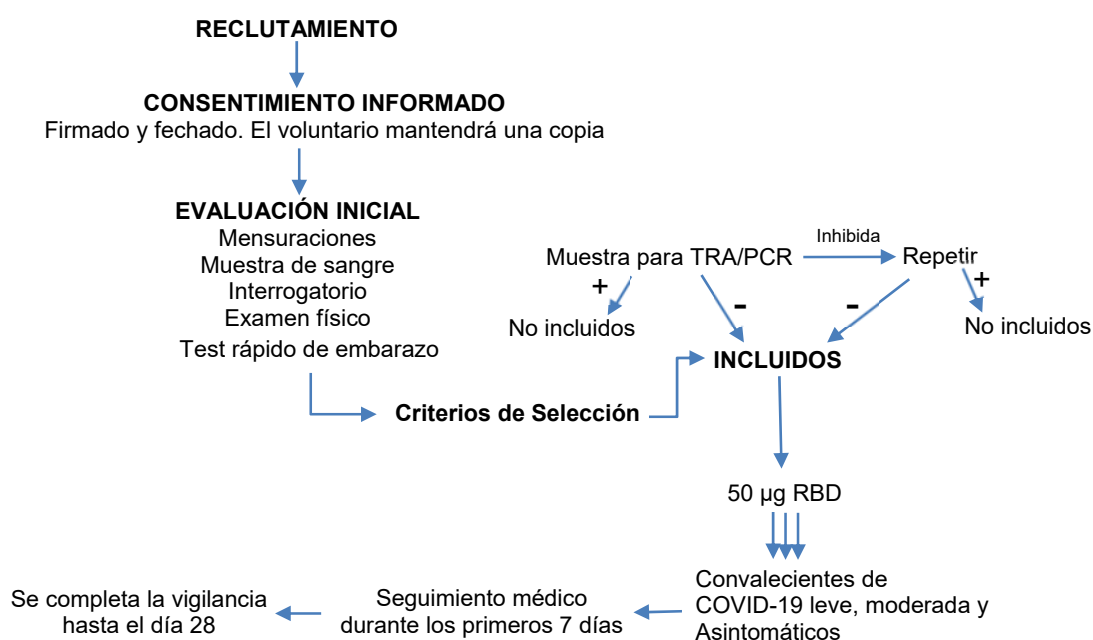
Modificaciones al Protocolo: No solicitados

Cuaderno de Recogida de Datos (CRD): Anexo 3

CIMD: Ver Anexo 5

**Consideraciones Prácticas:**

Las resumimos en la siguiente Figura y Tablas:



**Distribución de actividades. Fase IIa**

Actividades	D -7 Eval. Inicial	D 0	1 h	D 1	D 2	D 3	D 7	D 14	D 21	D 28
Consulta presencial	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Consulta no presencial									X	
Consentimiento Informado	X	X								
Mensuración	X	X								
Interrogatorio	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Examen físico	X	X	X	X	X	X	X	X		X
Toma de muestra de sangre	X							X		X
Laboratorio Clínico	X							X		
Laboratorio Inmunológico	X							X		X
Laboratorio Microbiológico	X									
Toma de muestra TRA/PCR	X									
Test rápido embarazo										
Criterios de selección	X	X								
Vacunación		X								
Eventos adversos solicitados		X	X	X	X	X	X			
Eventos adversos no solicitados		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de relación de causalidad		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Completar CRD		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Completar HC		X	X	X	X	X	X	X	X	X

**Distribución de actividades. Fase IIb**

Actividades	D -7 Eval. Inicial	D 0	1 h	D 1	D 2	D 3	D 7	D 14	D 21	D 28
Consulta presencial	X	X	X							X
Consulta no presencial				X	X	X	X	X	X	
Consentimiento Informado	X	X								
Mensuración	X	X								
Interrogatorio	X	X	X							X
Examen físico	X	X	X							X
Toma de muestra de sangre	X									X
Laboratorio Clínico										
Laboratorio Inmunológico	X									X
Laboratorio Microbiológico										
Toma de muestra TRA/PCR	X									
Test rápido embarazo	X									
Criterios de selección	X	X								
Vacunación		X								
Eventos adversos solicitados		X	X	X	X	X	X			
Eventos adversos no solicitados		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análisis de relación de causalidad		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Completar CRD		X	X	X	X	X	X	X	X	X
Completar HC		X	X	X	X	X	X	X	X	X

El plan de monitorización y de auditorías al ensayo clínico, fue ejecutado por los monitores del CENCEC, y por los auditores del CENCEC (ANEXO 9) y de la Dirección de Aseguramiento de la Calidad del IFV.

## **8.2 Discusión del diseño del ensayo:**

Teniendo en cuenta la Fase II del estudio propuesto, las características de la enfermedad y la población estudiada: convalecientes de COVID-19, así como que el grupo de edad entre 60 y 80 años de edad no había sido evaluado en el ensayo clínico precedente, se decidió que el estudio tuviera dos fases: la Ila, abierta, no controlada, en la que se definiría si la seguridad e inmunogenicidad en este grupo de edad fuera la adecuada para extenderla a la Fase IIb. Esta última incluiría convalecientes entre 19 y 59 años de edad y entre 60 y 80 años; bajo un diseño convencional en grupos paralelos, aleatorizada, controlada con placebo y a doble ciego, y en la que se evaluaría la inmunogenicidad del candidato vacunal como criterio principal, manteniendo la vigilancia sobre la seguridad y reactogenicidad.

## **8.3 Selección de los sujetos:**

La selección de los sujetos fue realizada por los Investigadores Clínicos designados al efecto, liderados por el Investigador Principal del estudio.

### **8.3.1 Universo de estudio y criterios diagnósticos:**

Sujetos de ambos géneros, con edades comprendidas entre 19 y 80 años de edad, de nacionalidad cubana, residentes permanentes en Cuba y con antecedentes de ser convalecientes de COVID-19 con cuadro clínico leve o moderado, y asintomáticos PCR positivos.

**Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de selección:**

### **8.3.2 Criterios de inclusión:**

1. Sujetos que otorguen por escrito su consentimiento informado de participación en el estudio.
2. Sujetos con edad comprendida entre 19 y 80 años.
3. Índice de masa corporal entre 18,5 y 34,9 kg/m<sup>2</sup>. (Se incluirán individuos con obesidad grado I).

### **8.3.3 Criterios de exclusión:**

1. Sujetos con antecedentes de COVID-19 que cumplan cualquiera de los siguientes criterios:
  - a) Historia actual de infección o haber recibido alta médica por SARS-CoV 2 durante los 2 meses previos al reclutamiento.
  - b) Antecedentes de cuadro clínico grave o crítico por COVID-19, según su historia clínica u obtenidos durante la entrevista médica. Se excluirán aquellos que hayan estado en unidades de cuidado intensivo.



2. Sujetos con enfermedad febril o infecciosa aguda en los 7 días previos a la administración de la vacuna o en el momento de su aplicación.
3. Sujetos con tratamiento con antimicrobianos o tratamiento sostenido con AINES en los 7 días previos a la administración de la vacuna.
4. Sujetos con enfermedades crónicas no transmisibles NO controladas, según criterios clínicos o de laboratorio establecidos para cada entidad en las normas cubanas de medicina (Ejs: asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedades del tiroides, neurológicas, del sistema hemolinfopoyético, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedad psiquiátrica a nivel psicótico, entre otras).
5. Sujetos con inmunodeficiencias congénitas, o inmunodeficiencias adquiridas no resueltas.
6. Sujetos con antecedentes de enfermedad neoplásica que no se encuentre en remisión completa.
7. Sujetos con antecedentes de abuso de sustancias tóxicas durante los últimos 30 días o enfermedad adictiva a sustancias tóxicas, excepto el tabaquismo.
8. Sujetos con facultades mentales disminuidas.
9. Sujetos con antecedentes de enfermedad alérgica severa (shock anafiláctico, edema angioneurótico, edema de la glotis, urticaria severa).
10. Sujetos con antecedentes de hipersensibilidad al tiomersal.
11. Participación en otro ensayo clínico de intervención preventiva o terapéutica en los últimos 3 meses.
12. Aplicación de otra vacuna en los últimos 30 días.
13. Tratamiento con inmunomoduladores en los últimos 30 días, ej; esteroides (excepto el uso ocasional de esteroides tópicos o inhalados), citostáticos, interferón, inmoferón, factor de transferencia, anticuerpos monoclonales, biomodulina T, cualquier ganmaglobulina, levamisol, heberferón, timosina) o previsiblemente aquellas personas que por su enfermedad de base requieran tratamiento inmunomodulador, que pueda coincidir durante el desarrollo del estudio.
14. Antecedentes de haber recibido transfusión de sangre o hemoderivados en los últimos 3 meses.
15. Sujetos con dificultades para asistir a las consultas de seguimiento previstas.
16. Esplenectomía o disfunción esplénica.
17. Mujeres que en edad fértil NO usen métodos anticonceptivos seguros durante el estudio.

18. Embarazo, puerperio o lactancia.
19. Sujetos con tatuajes en la región deltoidea de ambos brazos.
20. Sujetos con resultados positivos a: anticuerpos contra VIH1+2, anticuerpos contra hepatitis C, antígeno de superficie del virus de la hepatitis B y serología VDRL.

#### **8.3.4 Criterios de Salida:**

No se definieron criterios de salida.

#### **8.3.5 Criterios de Interrupción:**

- 1-Abandono voluntario.
- 2-Aparición de evento adverso grave con relación de causalidad.
- 3-Sujeto que en cualquier momento del estudio sea positivo a SARS-CoV-2, mediante Prueba Rápida de Antígeno o PCR.
- 4-Decisión del investigador clínico, basado en cambios en el estado clínico del paciente .que justifiquen detener la participación del voluntario en el ensayo clínico.
- 5-Fallecimiento del sujeto.

### **8.4 Tratamiento:**

#### **8.4.1 Tratamiento administrado:**

**Fase IIa.** Se incluyó un solo grupo de tratamiento:

Grupo experimental: 50 µg de d-RBD+ Gel de Hidróxido de Aluminio, vía IM en la región deltoidea, volumen 0,5 mL, una dosis.

**Fase IIb.** Dos grupos:

Grupo experimental: 50 µg de d-RBD+ Gel de Hidróxido de Aluminio, vía IM en la región deltoidea, volumen 0,5 mL, una dosis.

Grupo control: Placebo, vía IM en la región deltoidea, volumen 0,5 mL, una dosis.

#### **8.4.2 Identificación del producto:**

El candidato vacunal FINLAY-FR-1A (SOBERANA Plus) es una suspensión inyectable; se presenta en bulbo 2R, unidosis, para uso simple, con retapa de color carmelita; contiene un volumen de 0,7 mL; a vacunar 0,5 mL. Independientemente de la fase del estudio, cada bulbo (con el candidato vacunal o el placebo) se identificó con la siguiente etiqueta, con 3 dígitos, correspondientes al número de inclusión, seguido por la letra C (convalecientes). Por otra parte, tanto el candidato vacunal como el placebo no difieren en sus características organolépticas, todo lo cual garantizó el doble ciego en la Fase IIb. El código individualizado permitió que el bulbo

contuviera de forma indistinguible el Producto en Investigación o el Placebo, necesario en esta fase. Para la Fase IIa, abierta, no controlada, se garantizó que todos contuvieran el Producto en Investigación.

El código QR identifica solamente el estudio clínico y no el grupo al cual el voluntario fue asignado.



Cada dosis (0,5 mL) del candidato vacunal contiene:

**Tabla 1. composición del candidato vacunal FINLAY FR-1A**

Componentes	Cantidad por dosis (0,5 mL)
<b>Sustancias activas</b>	
Dímero del dominio de unión al receptor ACE2 (RBD) de la proteína S1	50 µg
<b>Excipientes</b>	
Tiomersal	0,05 mg
Hidrógeno Fosfato de Disodio	0,03 mg
Dihidrógeno Fosfato de Sodio	0,02 mg
Cloruro de Sodio	4,25 mg
Agua para inyección, cs	0,5 mL
<b>Adyuvante</b>	
Gel de Hidróxido de Aluminio	1250 µg

Cada dosis (0,5 mL) del placebo contiene:

**Tabla 2. Composición del placebo. Lote E1001PS02**

Componentes	Cantidad por dosis (0,5 mL)
Hidrógeno Fosfato de Disodio	0,03 mg
Dihidrógeno Fosfato de Sodio	0,02 mg
Cloruro de Sodio	4,25 mg
Agua para inyección, csp	0,5 mL
Gel de Hidróxido de Aluminio	250 µg

Se usaron estuches de embalaje con capacidad para 20 bulbos. Los estuches de embalaje se identificaron con una etiqueta que identifica el envío como producto en ensayos clínicos.

**Conservación del Producto de investigación:** La temperatura de conservación de las vacunas es de 2 a 8°C. No deben utilizarse si han sido expuestas a temperaturas de congelación, por lo cual se realizaron controles diarios (tres veces al día) de la temperatura de los refrigeradores o neveras de

almacenamiento por el Responsable del Manejo del Producto en Investigación. Durante la permanencia en el vacunatorio del Producto en Investigación, el mismo se mantuvo en termos refrigerados con equipos de medición de la temperatura; para este caso la medición se realizó cada 30 minutos por la Enfermera que prepara y aplica el candidato vacunal. Los controles de temperatura garantizaron la conservación de la cadena de frío, siguiendo las normativas establecidas por el Sistema Nacional de Salud y el Instituto Finlay de Vacunas (IFV). El Responsable del Manejo del Producto en Investigación del IFV fue el responsable del traslado de las vacunas hacia el sitio clínico, cumpliendo con la solicitud de las cantidades de candidato vacunal a utilizar y las normas establecidas para la actividad de traslado de Producto en Investigación.

**Medidas para garantizar la seguridad en la manipulación de los productos:** El candidato vacunal fue aplicado por una enfermera vacunadora, certificada para este proceder. Se administraron 0,5 mL del producto en investigación, por vía IM en el deltoides. Se utilizaron jeringuillas y agujas desechables. Las jeringuillas a utilizar con aforo en 0,5 mL y agujas 23G x 1" o 22G. Se controló que se aplicara la técnica correcta de administración correspondientes a los procedimientos para vacunas por vía IM. Antes de administrar las vacunas se verificó la uniformidad de la suspensión. El proceso de administración del producto fue verificado por un representante del CIMD.

**Conducta a seguir con los bulbos utilizados del Producto en Investigación:** Una vez concluida la vacunación, los bulbos utilizados fueron depositados en el estuche de embalaje, sellado con una etiqueta de "Producto Utilizado", y trasladados a la Farmacia del IHI por 7 días a temperatura de 2-8°C, cuando fueron recogidos por el Promotor. La destrucción de los bulbos fue realizada por el promotor al finalizar el estudio.

#### **8.4.3 Método de asignación a los tratamientos:**

En la Fase IIa el estudio fue abierto.

En la Fase IIb, el estudio fue aleatorizado, controlado y a doble ciegas. Teniendo en cuenta la amplitud del grupo etario evaluado, se realizó una selección de sujetos estratificada por decenas de grupos etarios, con tamaño proporcional a la representación de cada estrato en la población objetivo. La lista aleatoria fue centralizada. Se desecharon las últimas asignaciones hasta completar los tamaños de muestra predefinidos en cada subgrupo.

No se especificó a priori la cantidad de sujetos por decenas de grupos etarios, porque dependería de los resultados de la Fase IIa, para decidir la inclusión del subgrupo de 60-80 años de edad, evaluado en esta etapa, en la Fase IIb subsiguiente.

En cada etapa, la selección de los sujetos para alcanzar el tamaño de muestra definido en cada subgrupo etario se realizó usando un muestreo simple aleatorio, respecto a los sujetos evaluados que satisfacían los criterios de inclusión del estudio.

#### **8.4.4 Selección de dosis:**

En los estudios clínicos que utilizan RBD como inmunógeno vacunal, se han evaluado fortalezas entre 5 y 50 µg/dosis, por lo que nuestra formulación se encuentra dentro del rango evaluado por otros candidatos vacunales similares al nuestro.

Se usó una sola dosis teniendo en cuenta que los voluntarios del estudio se han puesto en contacto previamente con el SARS-CoV-2, y por lo tanto deben tener células B de memoria, por lo que una dosis de la vacuna debe comportarse como una dosis de refuerzo e incrementar los niveles de anticuerpos protectores.

En nuestros estudios preclínicos se evaluó la fortaleza propuesta para el estudio clínico, con lotes experimentales y lotes BPM, que demostraron buenos resultados, tanto para seguridad como inmunogenicidad. Debe tenerse en cuenta que el RBD que se empleó es el mismo usado en ensayos clínicos en nuestro país, registrados bajo el código: RPCEC00000332 (Soberana 01) y RPCEC00000338 (Soberana 01A). En el primero de ellos se ha evidenciado de forma preliminar la seguridad del inmunógeno vacunal. En el segundo se incluye la formulación y el lote que empleamos en convalecientes; la documentación preclínica avala su seguridad.

Por otra parte, en el ensayo clínico Fase I precedente: Soberana 01B (IFV/COR/07), registrado con el código RPCEC 00000349, culminado exitosamente, se demostró que la vacuna era segura, bien tolerada y que con una sola dosis se inducían altos niveles de anticuerpos neutralizantes. Por todo lo cual se mantuvo la estrategia de una dosis en convalecientes de COVID-19.

#### **8.4.5 Cegamiento:**

Cada uno de los voluntarios aleatorizados recibió un número consecutivo de inclusión, que coincidía con el de la etiqueta del bulbo. Para la fase IIb se estableció de forma aleatoria los números correspondientes que recibirían el Producto en Investigación o el Placebo.

El candidato vacunal y el placebo no diferían en el formato de presentación ni en sus características organolépticas. Los bulbos se identificaron con las etiquetas generadas. Con esta estrategia, los médicos y otros miembros del equipo de investigación, no sabían el producto que se les administraba a cada sujeto, lo que garantiza el doble-ciego durante todo el proceso.

Los investigadores principales de los sitios clínicos fueron los responsables de resguardar los códigos de cada sujeto. En caso que se requiriera acceder a la información, se procedería según

se describe en el Capítulo correspondiente sobre Eventos Adversos del Protocolo, en el acápite: Información sobre la apertura prematura de códigos. Sin embargo no fue necesario realizar este proceder.

#### **8.4.6 Tratamiento concomitante:**

La administración de medicamentos inmunomoduladores fue un criterio de exclusión del estudio. Se registraron los medicamentos que el sujeto consume antes de iniciar el estudio, así como la causa de la indicación, dosis diaria, fecha de inicio, tiempo que hace que lo utiliza. Igualmente fueron registrados en la Historia Clínica y el CRD (ANEXO 3) los medicamentos que el sujeto consumió durante el estudio.

#### **8.4.7 Cumplimiento del tratamiento:**

Una vez vacunados los sujetos, la enfermera vacunadora completaba el Registro de Administración del Producto en Investigación, con la fecha y hora de la vacunación y la firma del sujeto como constancia de que recibió la vacuna o el placebo; además, en la Historia Clínica quedaba reflejada la dosis y volumen aplicado, así como la zona anatómica de aplicación del producto. El estudio previó la administración de una dosis de 50 µg de d-RBD+ Gel de Hidróxido de Aluminio, vía IM, volumen 0,5 mL en la región deltoidea, o en su lugar del Placebo, empleando el mismo volumen y ruta de inoculación. El 100% de los sujetos, tanto del Grupo Experimental como del Control, recibieron la dosis planificada.

Durante el estudio no se detectaron eventos adversos graves relacionados con la vacunación, por lo que no fue necesario detener el ensayo. De igual forma no se interrumpió el estudio en ninguno de los sujetos participantes.

### **8.5 Variables de eficacia y seguridad:**

#### **8.5.1 Mediciones de eficacia y seguridad:**

Se mantuvo la vigilancia de la seguridad y reactogenicidad durante este estudio Fase II. Definimos como Evento Adverso (EA) 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 Evento Adverso Grave (EAG) es 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 o provoca una anomalía congénita en la descendencia del sujeto. Además, deben considerarse graves los

eventos médicos importantes que puedan poner en peligro al paciente o requerir intervenciones para prevenir algunos de los resultados arriba mencionados.

Ahora bien, se considera como reacción adversa (RA) cuando entre un producto y el evento adverso existe una posibilidad razonable de relación causal, o que no se pueda descartar una relación entre ambos.

Un Evento Adverso Inesperado (EAI) es aquel de una naturaleza o gravedad inconsistente con la información disponible sobre el producto.

#### **Eventos Adversos Solicitados:**

Los Eventos Adversos Solicitados incluyeron un grupo de eventos adversos locales y sistémicos que han sido reportados con mayor frecuencia en vacunas de composición similar a la que se encuentra en investigación, teniendo en cuenta especialmente los detectados en el ensayo Fase I, y fueron vigilados de forma activa durante los 7 primeros días posteriores a la vacunación. Fueron registrados diariamente por el sujeto en el Diario de Eventos Adversos, y posteriormente descritos en la historia clínica por parte del médico.

Estos eventos fueron registrados en el CRD en los modelos correspondientes a Eventos Adversos Solicitados Locales y Eventos Adversos Solicitados Sistémicos, durante los 7 primeros días de la vacunación.

#### **Eventos Adversos Solicitados locales (sitio de inyección):**

Se reflejaron los siguientes eventos adversos locales en el Diario de Eventos Adversos durante los primeros 7 días (**Tabla 3**):

**Tabla 3. Eventos Adversos Solicitados locales, definición e intensidad**

Evento adverso	Definición	Intensidad		
		Leve	Moderada	Severa
Dolor en el sitio de la inyección	Sensación no placentera asociada con un daño potencial del tejido que ocurre en el sitio de la inyección	Dolor al tacto	Dolor al mover la extremidad	Dolor espontáneo, impide la realización de las actividades cotidianas
Eritema	Enrojecimiento que circunda la zona de la inyección, que desaparece a la vitro presión y reaparece con el cese de la misma	>0 a <2,5 cm	≥2,5 y <5 cm	≥5 cm
Aumento de volumen	Aumento en tamaño o volumen en el sitio de la inyección, típicamente causado por infiltración de líquido en el tejido. Puede abarcar el miembro completo en casos severos. Generalmente es suave al tacto, aunque en algunos casos puede ser firme en dependencia del espacio disponible para el líquido. Se diferencia de la induración en que esta última es más firme al tacto y con bordes más delimitados. El edema puede estar acompañado por eritema y sensibilidad (clásicos de una reacción inflamatoria).	>0 a <2,5 cm	≥2,5 y <5 cm	≥5 cm
Induración	Endurecimiento patológico del tejido en el sitio de la inyección, firme a la palpación, de bordes definidos, incluye dermis, epidermis, tejido subcutáneo, adiposo y músculo, puede existir independiente o concomitantemente con otras reacciones locales. Para describirlo es necesario tocarlo y sentirlo, no a la observación, tiene la forma plana a diferencia del nódulo que es redondo	>0 a <2,5 cm	≥2,5 y <5 cm	≥5 cm
Calor local	Calor en el sitio de la vacunación	Calor local que circunda la zona de la inyección, suficientemente ligero como para que el sujeto no necesite medicación	Calor local que se extiende a toda la región deltoidea, que necesita medidas antitérmicas locales	Calor que se extiende a toda la región del brazo, acompañado de otros signos flogísticos y necesita medicación

:



Para la identificación de los eventos adversos locales se utilizó el siguiente algoritmo

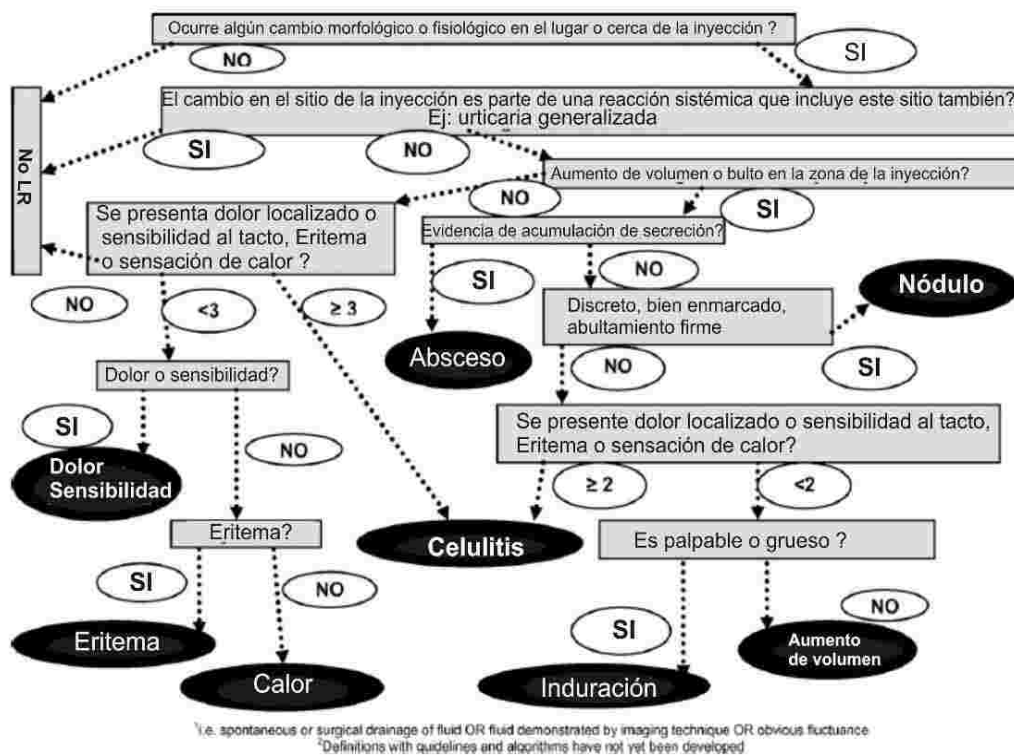


Fig. 2. Algoritmo para la identificación de los Eventos Adversos locales

Leyenda: LR: Reacción Local



### Eventos Adversos sistémicos:

Se solicitaron en la tarjeta diaria los siguientes eventos adversos sistémicos durante los primeros 7 días:

**Tabla 4. Eventos Adversos Solicitados sistémicos, definición e intensidad**

Evento adverso	Definición	Intensidad		
		Leve	Moderada	Severa
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 tomará la temperatura axilar.	≥38,0°C a ≤39,0°C	>39,0°C a 40,0°C	>40°C
Malestar general	Trastorno caracterizado por una sensación de incomodidad o malestar general, una sensación de mal humor.	Inquietud o falta de bienestar, bien tolerado por el sujeto	Inquietud o falta de bienestar que interfiere la realización de actividades cotidianas	Inquietud o falta de bienestar que impide la realización de actividades diarias
Rash	Erupción cutánea caracterizada por la presencia de máculas o pápulas delimitadas o ambas .	Presencia de máculas o pápulas que cubren menos del 10% de la superficie corporal	Presencia de máculas o pápulas que cubren entre el 10 y 30% de la superficie corporal	Presencia de máculas o pápulas que cubren más del 30% de la superficie corporal

\* **Nota aclaratoria:** Se anotó la temperatura entre 37 y 37,9°C (Febrícula) en la Historia Clínica, pero al no considerarse eventos adverso, no se registró en el Cuaderno de Recogida de Datos

**Evaluación de los Eventos Adversos no solicitados:**

Se recogieron todos los eventos adversos que ocurrieron después de la vacunación hasta los 28 días posteriores a la misma. Se registraron en el Diario de Eventos Adversos por el sujeto o familiares y posteriormente fueron descritos y evaluados por el médico en la historia clínica y CRD.

La intensidad de cada uno de los eventos adversos no solicitados se evaluó de acuerdo con los criterios siguientes:

Grado 1: Leve: Evento adverso que es fácilmente tolerado por el sujeto, causando el mínimo de molestias y que no interfiere sus actividades cotidianas.

Grado 2: Moderado: Evento adverso que es suficientemente molesto como para interferir las actividades cotidianas normales.

Grado 3: Severo: Evento adverso que impide las actividades cotidianas.

Se utilizaron las definiciones de caso de la Brighton Collaboration, y el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 5.0.

**8.5.2 Idoneidad de las mediciones:****Periodicidad y método de las mediciones de los Eventos Adversos:**

- Se realizó seguimiento de los eventos adversos posteriores a la vacunación desde el día de la vacunación (Día 0) hasta 28 días después.
- El día de la vacunación (Día 0) los sujetos fueron sometidos a una vigilancia médica estricta en el vacunatorio, por parte del equipo de investigadores seleccionados durante 1 hora posterior a la administración de la vacuna.
- Una vez concluida, el Investigador Clínico le entregó al sujeto el Diario de Eventos Adversos para ser completado durante el tiempo que no estuviera bajo observación médica. El mismo fue presentado por el sujeto en todas las evaluaciones presenciales previstas en el estudio. La información recogida en el mismo, así como los resultados de todas las observaciones, fueron recogidos en las Historias Clínicas. Los datos a completar en el CRD se realizaron una vez concluida y cerrada la evaluación del evento adverso.
- Durante los primeros 7 días postvacunación se vigilaron los eventos adversos solicitados locales y sistémicos. Para la Fase IIa a través de consultas presenciales en las primeras 72 horas. Los días 4, 5 y 6 siguientes se realizó vigilancia pasiva (consulta no presencial) y al 7mo día consulta presencial. Para la Fase IIb mediante consultas no presenciales.

- Durante 28 días se vigilaron los eventos adversos no solicitados, añadiendo consultas presenciales los días 14 y 28 para la Fase IIa, y el día 28 para la Fase IIb, y consultas no presenciales el día 21 en la Fase IIa y los días 14 y 21 en la Fase IIb.

La información generada en estas consultas fue recogida en las Historias Clínicas habilitadas para el estudio y luego se registraron en el CRD en sus acápites correspondientes.

El Investigador Principal garantizó todos los recursos necesarios para tratar cualquier EA que pudiera producirse en las 3 primeras horas de vigilancia posterior a la vacunación, incluidos los EAG.

Los EA se registraron en términos de diagnóstico, cuando esto no fue posible, se expresaron como signos o síntomas.

Para cada evento adverso se recogieron los siguientes datos:

- Diagnóstico médico o signos o síntomas
- Fecha y hora de inicio
- Tratamiento recibido
- Intensidad
- Gravedad
- Desenlace
- Fecha y hora de terminación
- Relación causal con la vacuna

Para el diagnóstico de los EA se utilizaron las definiciones de caso de la Brighton Collaboration, y el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 5.0.

#### **Evaluación de la causalidad de los EA:**

Para la evaluación de la causalidad se recopiló toda la información necesaria (interrogatorio, enfermedades concomitantes, examen físico, resultados de laboratorio clínico, microbiológico, Rx, uso de medicamentos, fecha y hora de inicio, duración, antecedentes personales y familiares, etc.) con el fin de llegar a un diagnóstico de certeza siempre que sea posible.

El análisis de causalidad de los EA se realizó teniendo en cuenta todos los elementos para su evaluación y analizada por una comisión integrada por el Investigador Principal, el médico que ha seguido el caso, epidemiólogo, co-investigadores y el Promotor, utilizando el algoritmo de la OMS 2013.

La relación de causalidad se reportó en los siguientes términos:

- A:** Asociación causal consistente con la vacunación.
- B:** Indeterminado

C. Asociación causal inconsistente con la vacunación

D. No Clasificable

### Evaluación durante el tratamiento (hasta 28 días después de la vacunación):

Toda la información relacionada con la evaluación inicial y seguimiento de los sujetos fue recogida en la Historia Clínica y el CRD.

Las consultas programadas se realizaron por los médicos designados y debidamente entrenados. A través del interrogatorio, examen físico y revisión del Diario de Eventos Adversos, se recogieron en cada consulta los datos relativos a la aparición y seguimiento de los eventos adversos. También se registraron los tratamientos concomitantes y la verificación de los criterios de inclusión/exclusión o interrupción del ensayo.

**Tabla 5. Distribución de las determinaciones de laboratorio según tiempos de evaluación**

Determinaciones	Fase IIa			Fase IIb	
	Reclutamiento	T14	T28	Reclutamiento	T28
TRA/PCR SARS-CoV-2	X	-	-	X	-
Hemograma con diferencial	X	X	-	-	-
Glucosa	X	X	-	-	-
Creatinina	X	X	-	-	-
ALAT	X	X	-	-	-
ASAT	X	X	-	-	-
Grupo sanguíneo y factor	X	-	-	-	-
Anticuerpos anti-HIV 1+2	X	-	-	-	-
HBsAg	X	-	-	-	-
Anticuerpos contra Hepatitis C	X	-	-	-	-
VDRL	X	-	-	-	-
Prueba de embarazo	-	-	-	X	-
Anticuerpos anti-RBD	X	X	X	X	X
% de Inhibición de RBD:ACE2	X	X	X	X	X
Título de Anticuerpos neutralizantes del SARS-CoV-2	X	-	X	X (submuestra)	X (submuestra)

### 8.5.3 Variables principales y criterio para evaluar la eficacia y seguridad:

#### A. Evaluación de la reactogenicidad

- **Variables independientes:** Edad, Color de la piel, Sexo, Tratamiento asignado.
- **Variables dependientes:** Cada uno de los eventos adversos que puedan presentarse en el estudio. Se define para cada evento presentado: tiempo de aparición, duración, intensidad, gravedad y desenlace (**Tabla 6**).

**Tabla 6. Descripción de las variables relacionadas con la seguridad**

Variable	Tipo	Criterios	Evaluación
Descripción del EA solicitado	Nominal	Cualquier signo o síntoma que aparezca después de la vacunación y hasta 7 días que esté declarado como EA solicitados	Número, Porcentaje
Descripción del EA no solicitado	Nominal	Cualquier signo o síntoma que aparezca después de la vacunación y antes de 28 días, que no esté dentro de los EA solicitados.	Número, Porcentaje
Duración del EA	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤24 horas</li> <li>• &gt;24 - ≤48 horas</li> <li>• &gt;48 - ≤72 horas</li> <li>• Más de 72 horas</li> </ul>	Número, Porcentaje
Aparición del EA	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≤60 minutos</li> <li>• &gt;60 minutos ≤24 horas</li> <li>• &gt;24 - ≤48 horas</li> <li>• &gt;48 - ≤72 horas</li> <li>• Más de 72 horas</li> </ul>	Número, Porcentaje
Intensidad del EA	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado 1 o Leve</li> <li>• Grado 2 o Moderada</li> <li>• Grado 3 o Severa</li> </ul>	Número, Porcentaje
Gravedad del EA	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grave</li> <li>• No grave</li> </ul>	Número, Porcentaje
Resultado del EA	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recuperado</li> <li>• Recuperado con secuelas</li> <li>• Persiste</li> <li>• Muerte</li> <li>• Desconocido</li> </ul>	Número, Porcentaje
Relación de causalidad	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asociación causal consistente con la vacunación</li> <li>• Indeterminado</li> <li>• Asociación causal inconsistente con la vacunación</li> <li>• No clasificable</li> </ul>	Número, Porcentaje

**B. Evaluación de la inmunogenicidad**

- **Variables independientes**  
Edad, Raza, Sexo, Grupo
- **Variables dependientes**

**Tabla 7. Descripción de las variables relacionadas con la inmunogenicidad**

Variable	Tipo	Criterios	Evaluación
Niveles de anticuerpos IgG específicos anti-RBD.	Cuantitativa Continua	Niveles de anticuerpos IgG.	MGT 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.
		Se calculará la seroconversión, definida como el incremento en cuatro veces de los valores de anticuerpos IgG anti-RBD respecto a los niveles basales.	Número, porcentaje, IC95%.
Títulos de anticuerpos neutralizantes	Cuantitativa Continua	Títulos de anticuerpos neutralizantes, determinado por ensayo de neutralización.	MGT del título de anticuerpos neutralizantes e IC95%. Correlación respecto a los niveles de anticuerpos IgG anti-RBD y al % de inhibición RBD:ACE2
% de inhibición de la interacción RBD:ACE2	Cuantitativa Continua	% de inhibición de la interacción RBD:ACE2 en un rango de dilución a partir de 1/100. Se determinará la proporción de sujetos con una inhibición $\geq$ al 70% de la unión RBD con ACE2, a la dilución 1/100. Se determinará TI50 y aquellos con valores $\geq$ 250 (valor correspondiente a 3 veces el valor de la MGT del TI50 del panel de suero de convalecientes cubanos).	Mediana (IC95%) Correlación respecto a: -Niveles de anticuerpos IgG anti-RBD. -Títulos de anticuerpos neutralizantes Número, porcentaje, IC95%

## 8.6 Aseguramiento de la calidad:

### Actividades previas al inicio del ensayo:

- ✓ Se realizó reunión con las Direcciones de las Instituciones involucradas en el estudio, para informar sobre la estrategia del estudio y las necesidades en cuanto a aseguramiento material y de recursos humanos.
- ✓ Se seleccionaron los equipos de investigación por cada sitio clínico, se analizaron los Curriculum Vitae de cada integrante para definir las funciones dentro de la investigación. Se realizaron talleres de capacitación, que fueron impartidos por un equipo de investigadores seleccionados.

**Programa de Monitoreo y Auditorías a los Sitios del Ensayo:**

El plan de monitorización y de auditorías al ensayo clínico, fue ejecutado por los monitores del CENCEC y por los auditores del CENCEC (ANEXO 9) y de la Dirección de Aseguramiento de la Calidad, del IFV.

Se realizaron todas las visitas de control de calidad según plan de monitoreo, de acuerdo a los puntos críticos identificados.

En estas visitas se verificó la correcta ejecución de la investigación a través de la adhesión al protocolo, las BPC y los procedimientos normalizados de trabajo de cada sitio, el resultado del proceso de consentimiento informado con cada uno de ellos y el completamiento de los registros que forman parte de la carpeta del investigador. Además, se verificó el correcto llenado de los CRD y su concordancia con la información primaria contenida en las historias clínicas, se revisaron los consentimientos informados, entre otros aspectos relacionados con la investigación. Se realizó el inventario del producto y se revisó toda la documentación correspondiente a los vacunatorios y locales de tomas de muestras.

Se informó a las autoridades correspondientes sobre el ensayo. Se firmaron los convenios o contratos entre las instituciones participantes antes del inicio del estudio.

Se realizó una reunión con todos los integrantes de la investigación para la discusión del protocolo y unificación de criterios y se impartió el Taller de Inicio, así como las visitas iniciales a todas las instituciones.

**Aseguramiento de recursos indispensables:**

Quedó debidamente acordado, y fue cumplido el suministro del candidato vacunal por el IFV. El resto de los recursos necesarios para el ensayo (jeringuillas estériles desechables, guantes desechables, y otros insumos de laboratorio) fueron suministrados por el IFV y el MINSAP. De igual forma, se garantizó el material de oficina necesario para el buen desempeño del estudio. Los recursos humanos necesarios para el estudio fueron dispuestos por las Instituciones involucradas (ANEXO 6), previa coordinación con sus direcciones. Los investigadores fueron debidamente entrenados por el Promotor y los investigadores principales.



## 8.7 Métodos Estadísticos:

### 8.7.1 Plan de análisis estadístico:

No se introdujeron modificaciones al plan de análisis previsto.

Se distinguieron a priori tres poblaciones:

- “Por protocolo” (PP): definido como los individuos incluidos, que cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, que hayan recibido la dosis planificada, en los que se disponga de la valoración de las variables y que no tuvieron ninguna desviación mayor al protocolo. Los individuos se consideraron en el grupo donde fueron aleatorizados.

Se consideraron como desviaciones mayores las siguientes:

1. Sujetos que interrumpan el estudio en ausencia de alguna causa de interrupción definida en el protocolo.
2. Errores en la asignación del tratamiento.
3. Uso de terapia concomitante no establecida.
4. Fallos en la obtención del consentimiento informado, por ejemplo, no documentación, consentimiento obtenido después del inicio de los procedimientos del estudio

- “Intención de tratar” (ITT): Se considerarían todos los individuos incluidos y vacunados, con independencia de:
  - ✓ la adherencia o no a los criterios de entrada,
  - ✓ el abandono del estudio,
  - ✓ las desviaciones del protocolo.

Los individuos serían considerados en el grupo donde fueron aleatorizados.

En esta población se planificó estudiar las variables de seguridad y dentro de las variables de efecto las evaluaciones inmunológicas: anticuerpos específicos, % de inhibición RBD:ACE2 y anticuerpos neutralizantes.

- “Población de Seguridad”: incluye todos los individuos vacunados. Los individuos serían considerados en el grupo donde fueron tratados.

### A) Análisis exploratorio

Se verificó el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.

Todas las variables involucradas (de control-variables independientes, principales y secundarias) se resumen del siguiente modo:

- En caso de las variables cuantitativas, 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, las distribuciones de frecuencias.

Se planificó analizar las interrupciones con distribuciones de frecuencia y se harían listados por causas.

### Variable principal Fase IIa:

#### Eventos Adversos. Perfil de seguridad y reactogenicidad.

Eventos adversos (en ambas etapas):

- ✓ Se estimó la frecuencia de individuos con eventos adversos graves relacionados con la administración de la vacuna y se calculó el intervalo de confianza 95% correspondiente. En caso de que la frecuencia fuera muy baja o muy alta, se estimaría el intervalo de confianza usando el enfoque bayesiano.
- ✓ Se estimó la frecuencia de individuos con cada evento adverso.
- ✓ Se presentaron las distribuciones de frecuencias de cada tipo de evento reportado (en caso necesario se recodificarán entidades comunes). Similar análisis se realizó con la intensidad, la duración, gravedad, resultado y relación de causalidad.
- ✓ Se evaluó de manera iterativa el criterio de parada por toxicidad inadmisibles (superior al 5% con elevada probabilidad), bajo el siguiente procedimiento:

a) Asumir función de densidad a priori no informativas B (1,1):

$$beta(u; a, b) = \frac{u^{a-1} (1-u)^{b-1}}{B(a, b)}, \quad 0 < u < 1, \quad B(a, b) : \text{función beta}$$

b) Estimar la probabilidad de toxicidad y efecto temprano según el Teorema de Bayes:

$$P[\text{toxicidad}] = Beta(a + EA_{jm}; b + m - EA_{jm}),$$

dónde:

$EA_{jm}$ : # de pacientes con evento adverso grave y relación de causalidad consistente con la vacunación

c) Calcular la probabilidad de toxicidad inadmisibles:

$$P[\text{Tox}_{inadmisibles}] = P[\text{toxicidad}_{j,m} > 0.05 / X_{j,m}] = 1 - \int_0^{0.05} beta(u; a + EA_{j,m}, b + m - EA_{j,m}) du$$

d) Evaluar el criterio de decisión

- En la Fase IIa: Si  $P[\text{Tox}_{inadmisibles}] > 0.90$ , el subgrupo etario 60-80 años no continúa a la Fase IIb.

- En la Fase IIb: Si  $P[Tox_{admisib}] > 0,90$  se detiene el estudio.

La diferencia entre la composición del candidato vacunal FINLAY-FR-1A (SOBERANA Plus) y el Placebo en cuanto a la cantidad por dosis del adyuvante: gel de Hidróxido de Aluminio, constituye una debilidad del estudio y pudiera tener potencialmente implicaciones en la evaluación de la reactogenicidad, a priori desfavorables al candidato vacunal, que tiene una cantidad mayor de este adyuvante. Sin embargo, teniendo en cuenta que este hecho no afecta el enmascaramiento y que el criterio de seguridad considerado en la hipótesis, así como la evaluación del criterio de parada en ambas etapas no es relativa al placebo, sino relativa a la cota máxima admisible, se consideró que no era relevante para dar respuesta a los objetivos del estudio.

**Exámenes de laboratorio:**

- ✓ Se realizaron análisis pareados inicio-final en cada grupo (prueba t de Student para muestras dependientes o prueba de Wilcoxon), dependiendo del supuesto de aproximación de los datos por una distribución normal.
- ✓ Se presentaron gráficos que muestren la evolución de los valores de tendencia central y dispersión.

**Evaluación inmunológica.**

**Respuesta inmune satisfactoria (RIS):** Título inhibitorio 50 (TI50)  $\geq 250$ .

**En la Fase IIa (a los 14 y 28 días de administrado el candidato):**

- ✓ Estimación del intervalo de confianza al 95% para la proporción de sujetos con RIS.
- ✓ Cálculo de la probabilidad de que la RIS sea superior del 50%.
  - a) Asumir función de densidad a priori no informativas B (a,b), con a=b=1:

$$beta(u; a, b) = \frac{u^{a-1}(1-u)^{b-1}}{B(a, b)}, \quad 0 < u < 1, \quad B(a, b) : \text{función beta}$$

- b) Estimar la probabilidad de RIS según el Teorema de Bayes para ambas variables:

$$P(RIS) = Beta(a + RIS_{jm}; b + m - RIS_{jm}),$$

dónde:

RIS<sub>j,m</sub>: # de pacientes con TI50  $\geq 250$  en el grupo j para los m sujetos evaluados.

- c) Calcular la probabilidad de que la RIS sea superior al 50%:

$$P[RIS_j > 0.50 / X_{j,m}] = 1 - \int_0^{0.50} beta(u; a + RI_{j,m}, b + m - RI_{j,m}) du$$

d) Evaluar el criterio de decisión

- Si  $P[RIS > 0.50] < 0.1$ , el subgrupo etario 60-80 años no continúa a la Fase IIb.

## B) Análisis confirmatorio.

### Fase IIb

#### Variable principal

**Respuesta inmune satisfactoria (RIS):** Título inhibitorio 50 (TI50)  $\geq 250$

**En la Fase IIb (a los 28 días de administrado el candidato):**

- ✓ Se estimó el intervalo de confianza al 95% en cada grupo.
- ✓ El intervalo de confianza al 95% para la diferencia Vacuna-Control.
- ✓ La probabilidad de RIS, bajo el procedimiento previamente descrito para la Fase IIa, incisos a), b) y c), considerando adicionalmente como información a priori, los resultados observados en la Fase IIa y en el estudio Fase 1 precedentes.
- ✓ La razón odds como medida de asociación Respuesta-Tratamiento, con el intervalo de confianza asociado.
- ✓ Se evaluó la influencia de las variables de control (variables independientes), a través de un modelo de regresión logística.
- ✓ Se presentó la variabilidad inter-lote, a través de un modelo multinivel con efectos aleatorios.

#### VARIABLES SECUNDARIAS:

**Seroconversión** (Según nivel de anticuerpos IgG anti-RBD alcanzado a los 14 y 28 días de la dosis empleada (Fase IIa) o a los 28 días (Fase IIb), 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:

- ✓ Se estimó el intervalo de confianza al 95% para la diferencia Vacuna-Control.
- ✓ Se evaluó la relación de dependencia Respuesta-Tratamiento.
- ✓ Se estimó la razón odds como medida de asociación Respuesta-Tratamiento, con el intervalo de confianza asociado.

#### TÍTULO DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES:

- ✓ Se estimó la media geométrica de los niveles de anticuerpos IgG, con el intervalo de confianza al 95% asociado.
- ✓ Se compararon los grupos usando la prueba t de Student o prueba U de Mann-Whitney, dependiendo de la aproximación de los datos a una distribución normal.
- ✓ Se estimó la correlación entre los títulos de anticuerpos neutralizantes y 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).

**Niveles de anticuerpos IgG; % de Inhibición de la interacción RBD:ACE2 en un rango de dilución a partir de 1/100:**

- Se estimaron en cada grupo, las medidas de tendencia central, con su intervalo de confianza al 95%.
- Se compararon los grupos usando la prueba t de Student o la prueba U de Mann Whitney, dependiendo del supuesto de aproximación de los datos a una distribución normal.
- Se evaluó 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, nos propusimos identificar el punto de corte que mejor discrimina a los sujetos (de mayor sensibilidad y especificidad).
- Se clasificaron los sujetos según los puntos de corte seleccionados para cada variable, estimando las medidas de diagnóstico correspondientes (sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos).

**C) Procedimientos para diagnosticar y explicar datos perdidos (missing) o extremos (outliers)**

Para el diagnóstico de datos aberrantes o extremos se planificó el uso de técnicas descriptivas (rango intercuartil) y gráficas (boxplot y residual plots) en las variables principales de respuesta (Inmunogenicidad). Los casos que visualmente se encontraran fuera de rango serían analizados con el Investigador Principal y posteriormente evaluados por posible influencia en los resultados y conclusiones, comparando los resultados de los análisis con y sin el valor detectado. En caso de que se detectaran discrepancias en los resultados de los dos análisis se reportaría y discutiría en el informe estadístico e informe final.

Los datos faltantes se manejaron de la siguiente forma:

1. Se comparó la proporción de voluntarios que abandonan el estudio.
2. Siempre que los datos lo permitan se confeccionarían gráficos de tipo Kaplan Meier para evaluar el patrón de abandonos.
3. Se describirían las razones de abandono.

Los valores faltantes en las variables principales de seguridad o inmunogenicidad serían considerados “*missing at random (MAR)*” y por tanto ignorados en el análisis primario. Sin embargo, si se reportara más del 5% de todas las respuestas primarias para todas las variables incluidas en el análisis principal como dato faltante, un análisis de sensibilidad se llevaría a cabo en

adición al análisis primario MAR. Este análisis de sensibilidad incluiría una evaluación de los resultados de los modelos bajo las siguientes suposiciones:

1. Arrastrando la última observación (siempre que sea posible).
2. Imputación por el peor caso.
3. En caso de que la fecha de comienzo o fin de algún evento adverso estuviera incompleta, esta sería imputada por el peor caso posible.

#### D) Análisis Beneficio-Riesgo.

Como medida de Balance Beneficio-Riesgo se estimó en cada grupo, el Factor de Bayes (FB) definido como:

$$\text{Factor de Bayes} = FB = \frac{\pi(\text{beneficio} | x) / p(\text{beneficio})}{\pi(\text{riesgo} | x) / p(\text{riesgo})}$$

Se consideraron los siguientes escenarios de Beneficio y de Riesgo:

Beneficio<sub>1</sub> = Proporción de individuos con RIS.

Riesgo<sub>1</sub> = Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.

Riesgo<sub>2</sub> = Eventos adversos severos relacionados con el tratamiento.

Las decisiones se pueden ubicar según el siguiente criterio:

- |                                    |  |
|------------------------------------|--|
| Si $FB \geq 1$ :                   | Evidencias a favor del beneficio.          |
| Si $1 > FB \geq 10^{-1/2}$ :       | Evidencia mínima contra el beneficio.      |
| Si $10^{-1/2} > FB \geq 10^{-1}$ : | Evidencia substancial contra el beneficio. |
| Si $10^{-1} > FB \geq 10^{-2}$ :   | Fuerte evidencia contra el beneficio.      |
| Si $10^{-2} > FB$ :                | Decisiva evidencia contra el beneficio.    |

Se empleó para el análisis estadístico los sistemas: SPSS versión 25.0, STATISTICA versión 12.0, R versión 3.2.4 EPIDAT versión 3.1 y WinBugs versión 1.4

### 8.7.2 Determinación del tamaño de la muestra:

#### Fase IIa:

Para satisfacer la hipótesis de seguridad del estudio de estimar una toxicidad grave consistente con la vacunación inferior al 5%, se calculó el número de sujetos por el método de estimación de un intervalo de confianza al 95% para una proporción:

#### Confidence Intervals for One Proportion

#### Numeric Results for Two-Sided Confidence Intervals for One Proportion

#### Confidence Interval Formula: Exact (Clopper-Pearson)

Confidence Level	Sample Size (N)	Target Width	Actual Width	Proportion (P)	Lower Limit	Upper Limit	Width if P = 0.5
0.950	20	0.25	0.247	0.05	0.001	0.249	0.456

Se propuso la inclusión de 20 sujetos, con lo cual se puede estimar la proporción admitida con un intervalo de confianza de amplitud de 0,25. No se previó la adición de pérdidas, considerando que la población de seguridad para dar respuesta al objetivo principal del estudio quedaría constituida por todos los sujetos a los que se les administren la dosis planificada.

Se realizaron análisis probabilísticos para evaluación del criterio de parada por toxicidad inadmisibles, si la probabilidad de que la proporción de individuos con eventos adversos graves con relación de causalidad fuera superior al 5% ( $\geq 0,90$ ). Si se satisfacía el criterio de parada no se incluirían nuevos sujetos, ni se continuaría a la siguiente etapa en este subgrupo etario.

De manera similar se evaluó la probabilidad de éxito inmunológico (más de un 50% de respuesta inmune satisfactoria). Si la probabilidad de éxito fuera inferior a 0,1 este subgrupo etario no sería incluido en la siguiente etapa.

#### Fase IIb:

Tomando en cuenta el criterio de éxito de eficacia alrededor del 50%, adoptado por las agencias reguladoras internacionales para vacunas encaminadas a COVID-19, con una cota inferior del intervalo de confianza superior al 30%, se realizó el cálculo de tamaño de muestra para estimar una diferencia respecto al grupo control de aproximadamente el 50%, de modo que el límite inferior del intervalo de confianza para la diferencia respecto al control sea superior al 30%, y asumiendo que en el grupo control la proporción de individuos con respuesta inmune satisfactoria (TI50 mayor o igual a 250; valor 3 veces superior a la MGT del panel de convalecientes cubanos) fuera del 20%. [Ref MGT=83 (53–129); >250: 9/47 (19,1%)].

Se tuvieron en cuenta varias alternativas en función de la amplitud del intervalo de confianza. En todos los casos, el límite inferior del intervalo de confianza es superior al 30%.

**Confidence Intervals for the Difference Between Two Proportions**  
**Numeric Results for Two-Sided Confidence Intervals for the Difference in Proportions**  
**Confidence Interval Method: Chi-Square - Simple Asymptotic (Pearson)**

Confidence Level	N1	N2	N	Target R	Target Width	P1	P2	P1-P2	Lower Limit	Upper Limit
0.950	1306	327	1633	4:1	0.100	0.70	0.20	0.50	0.45	0.55
0.950	1069	353	1422	3:1	0.100	0.70	0.20	0.50	0.45	0.55
0.950	815	408	1223	2:1	0.100	0.70	0.20	0.50	0.45	0.55
0.950	569	569	1138	1:1	0.100	0.70	0.20	0.50	0.45	0.55
0.950	582	146	728	4:1	0.150	0.70	0.20	0.50	0.43	0.57
0.950	475	157	632	3:1	0.150	0.70	0.20	0.50	0.43	0.57
0.950	362	181	543	2:1	0.150	0.70	0.20	0.50	0.43	0.57
0.950	253	253	506	1:1	0.150	0.70	0.20	0.50	0.43	0.57
0.950	326	82	<b>408</b>	4:1	0.200	0.70	0.20	0.50	0.40	0.60
0.950	268	88	356	3:1	0.200	0.70	0.20	0.50	0.40	0.60
0.950	203	102	305	2:1	0.200	0.70	0.20	0.50	0.40	0.60
0.95	143	143	286	1:1	0.200	0.70	0.20	0.50	0.40	0.60

Se decidió la inclusión de 408 sujetos con una razón de aleatorización 4:1, que permitiría estimar una diferencia entre los grupos superior al 40% con una precisión de 0,075 (mitad del ancho del intervalo de confianza). Adicionando un 5% de pérdidas, para cubrir los abandonos o salidas del estudio por cualquier causa, se requeriría la inclusión de aproximadamente 430 sujetos (344 y 86 en los grupos vacunado y control, respectivamente).

Los sujetos incluidos en la primera etapa fueron considerados en el análisis principal.

**8.7.3 Recolección y manejo de datos:**

Toda la información generada en el estudio fue recogida en modelos y registros diseñados para los fines del estudio.

**Manejo de datos y procedimientos para conservar la información:**

El CRD fue archivado por el Investigador Responsable en la Carpeta del Investigador habilitada en el sitio clínico. Una copia fue recogida durante las visitas de Control de Calidad para su posterior introducción en el Sistema para el Manejo de Datos de Ensayos Clínicos. Se utilizó el Sistema Gestor para estudios clínicos “OpenClinica” en su versión Community.

Las actividades para el manejo de datos se establecen en los procedimientos de trabajo.

**8.7.4 Cambio en la conducción del estudio o en los análisis planificados**

Los análisis se realizaron según lo planificado excepto:

Se incluyen análisis univariados respecto a las variables independientes y otras variables de interés, con las pruebas de independencia asociada y la razón odds como medida de asociación con los intervalos de confianza asociados.



## 9 SUJETOS PARTICIPANTES

### 9.1 Disposición de pacientes:

Se analizó la base de datos de convalecientes de COVID-19 del Ministerio de Salud Pública, respecto a los criterios de selección, según se describe en el acápite 10 “Selección de los sujetos”, y teniendo en cuenta que los sujetos pertenecieran a las clasificaciones de convalecencia predefinidas para participar en el estudio: COVID leve, moderada o asintomáticos y preferentemente de los Municipios Playa y Plaza de la Revolución.

De dicha base, se analizó especialmente la que incluía los municipios Plaza de la Revolución y Playa, quedando conformada por 664 convalecientes, de ella se identificaron a priori 484 que estuvieron dispuestos a participar; durante el reclutamiento fueron descartados adicionalmente algunos sujetos por diversas causas y finalmente se seleccionaron los que quedaron incluidos en el estudio: 20 sujetos entre 60-80 años en la Fase IIa y 430 sujetos entre 19-80 años en la Fase IIb (ANEXO 7). En esta última se distribuyeron de forma aleatoria 344 sujetos que recibieron el candidato vacunal y 86 sujetos el placebo.

Todos los participantes recibieron el tratamiento, bien el candidato vacunal o el placebo. Estos últimos recibieron la vacuna al finalizar el estudio. La mayor parte de los sujetos acudieron a las consultas planificadas, y se les realizaron las determinaciones de laboratorio previstas. Se reportaron 3 abandonos voluntarios, aunque recibieron el tratamiento planificado, y 8 determinaciones inmunológicas pendientes, incluyendo 7 de neutralización viral. En general la participación de los sujetos incluidos en el estudio fue muy satisfactoria.

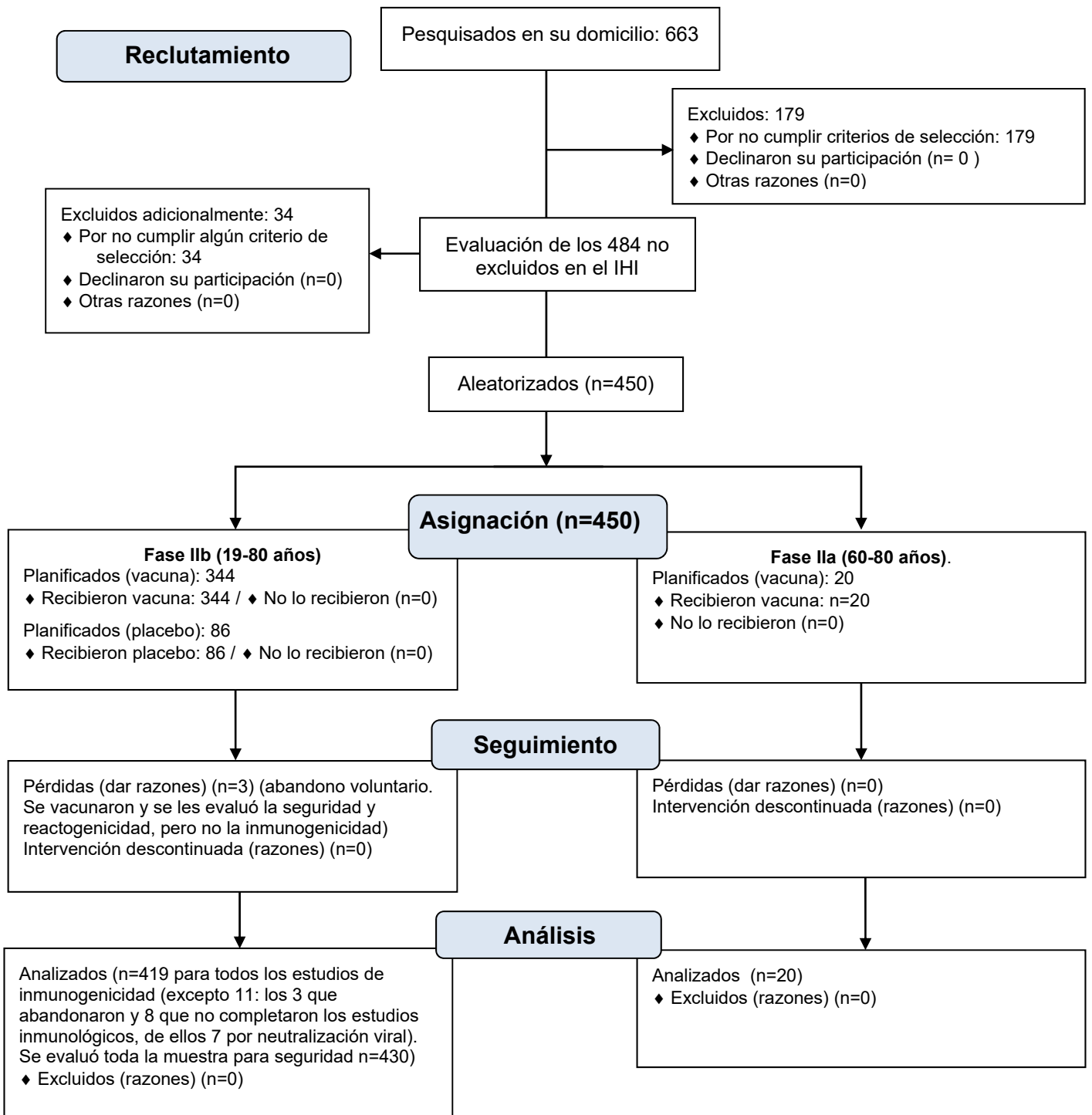


Fig. 3. Disposición de pacientes. Diagrama de Flujo.

## **9.2 Desviaciones del protocolo:**

Los análisis para evaluar seguridad y las pruebas planificadas para evaluar la inmunidad se realizaron según lo establecido, en especial el TI50, considerado como Respuesta Inmune Satisfactoria. También los niveles de anticuerpos anti-RBD y el porcentaje inhibitorio RBD:ACE2 in vitro a una dilución 1:100. La prueba de neutralización de virus vivo se realizó en la mayor parte de los sujetos planificados, pendientes tan solo 7 sujetos, por disponibilidad de sus muestras de suero, ante la necesidad de repetir el estudio en estos voluntarios; no obstante, con los resultados existentes se arribaron a conclusiones precisas.

## 10 EVALUACIÓN DE LA INMUNOGENICIDAD (EFICACIA)

### 10.1 Grupos de datos analizados:

Se incluyen en este informe los 450 sujetos considerados en la Fase II: 20 en la Fase IIa, vacunados con FINLAY-FR-1A y 430 de la Fase IIb (344 y 86 en los grupos vacunados con FINLAY-FR-1A y placebo, respectivamente). Los análisis de eficacia se realizaron en la población Por Protocolo (PP), con las determinaciones disponibles. El análisis de seguridad se realizó en la población ITT que coincide con la población de seguridad (no ocurrieron desviaciones de la lista aleatoria).

En la **Tabla 8** se muestra el número de sujetos excluidos de los análisis PP según la causa y momento de exclusión. Un listado tabular de todos los sujetos, las observaciones excluidas de los análisis de eficacia y la razón de exclusión, se proporcionan en el **Anexo 16.7.2** y **Anexo 16.7.3**.

**Tabla 8. Número de sujetos excluidos del análisis de eficacia por intervalo de tiempo**

Razón	FINLAY-FR-1A (n=364)		PLACEBO (n=86)	
	T0	T28	T0	T28
Abandono voluntario	0	3	0	0
Pendiente	0	5	0	3
Total	0	8*	0	3

\* Adicionalmente se encuentran 7 determinaciones pendientes para la variable de neutralización viral

### 10.2 Demografía y otras características de línea base:

Las características demográficas se resumen en la **Tabla 9**. De manera global, se observó una proporción ligeramente mayor de mujeres en ambos grupos (aproximadamente el 55%), de sujetos con color de la piel blanca (más del 60%), edad mediana de 49 y 45 años en ambos grupos, variando entre 19 y 78 años e índice de Masa Corporal (IMC) alrededor de 27 kg/m<sup>2</sup>. Se observa balance entre la distribución de ambos grupos. Se listan en el **Apéndice 14.2.3** las características demográficas de todos los sujetos incluidos.

**Tabla 9. Variables demográficas y de base**

		FINLAY-FR-1A	PLACEBO
	<b>N</b>	364	86
<b>Sexo</b>			
	Femenino	204 (56.0%)	47 (54.7%)
	Masculino	160 (44.0%)	39 (45.3%)
<b>Color de la piel</b>			
	Blanca	224 (61.5%)	55 (64.0%)
	Negra	54 (14.8%)	11 (12.8%)
	Mestiza	85 (23.4%)	20 (23.3%)
	Amarilla	1 (0.3%)	0
<b>Edad (años)</b>			
	Media (DE)	46.0 (14.3)	45.0 (14.3)
	Mediana (RIQ)	49.0 (24.0)	45.0 (23.0)
	Rango	(19; 78)	(21; 78)
	19-59 años	305 (83.8%)	77 (89.5%)
	60-80 años	59 (16.2%)	9 (10.5%)
<b>Peso (kg)</b>			
	Media (DE)	74.5 (15.0)	73.7 (14.6)
	Mediana (RIQ)	74.0 (21.0)	73.0 (21.1)
	Rango	(44.0; 130.0)	(44.0; 105.0)
<b>Talla (cm)</b>			
	Media (DE)	166.0 (9.0)	165.6 (10.0)
	Mediana (RIQ)	165.0 (12.0)	166.0 (1.3)
	Rango	(147; 198)	(145; 190)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
	Media (DE)	26.9 (4.3)	26.8 (4.2)
	Mediana (RIQ)	27.0 (6.5)	27.0 (6.4)
	Rango	(18.4; 35.3)	(18.3; 34.7)

DE: Desviación estándar; RIQ:Rango intercuartílico

Aunque la mayoría de los sujetos en ambos grupos habían presentado una enfermedad leve, la distribución según la clasificación de la enfermedad no fue homogénea entre los grupos ( $p=0.000$ ). En el grupo placebo se incluyó una proporción mayor de sujetos que habían tenido enfermedad de tipo moderada (9.3% vs. 26.7%); esta variable será considerada en análisis posteriores de la RIS. El tiempo desde el alta médica por COVID-19 tuvo una mediana de aproximadamente 3 meses en ambos grupos, **Tabla 10**. Debemos señalar que se detectaron 5 sujetos con tiempo de alta de 1.96 meses, inferior a lo planificado (2 meses), pero que durante el reclutamiento fueron considerados de 2 meses, de ahí la cota inferior del Intervalo de Confianza. No obstante, consideramos que no influenciaron en los resultados.

**Tabla 10. Antecedentes de la enfermedad de base**

	FINLAY-FR-1A	PLACEBO
<b>N</b>	364	86
<b>Clasificación de la enfermedad*</b>		
Asintomático	85 (23.4%)	25 (29.1%)
Leve	245 (67.3%)	38 (44.2%)
Moderado	34 (9.3%)	23 (26.7%)
<b>Tiempo desde el alta (meses)</b>		
Media (DE)	4.5 (3.3)	4.8 (3.9)
Mediana (RIQ)	3.1 (1.3)	3.0 (1.4)
Rango	(1.8; 15.9)	(2.0; 15.5)

DE: Desviación estándar; RIQ:Rango intercuartílico;  $\chi^2=21.0$ ,  $p=0.000$

Los datos demográficos individuales se detallan en el **Anexo 16.7.4**.

El uso de algún tratamiento previo al inicio de la inmunización (**Tabla 11**) fue similar entre los grupos (52.5% vs. 48.8%, respectivamente). Las enfermedades de mayor frecuencia en ambos grupos fueron Hipertensión arterial (62.9% vs. 54.7%) y Asma bronquial (10.7% vs. 15.1%). Los fármacos de mayor frecuencia se corresponden con el tratamiento de la hipertensión arterial (enalapril, hidroclorotiazida y amlodipimo) y del asma bronquial (salbutamol).

**Tabla 11. Tratamiento previo al inicio de la inmunización**

	FINLAY-FR-1A	PLACEBO
<b>N</b>	364	86
<b>Con algún tratamiento</b>		
Sí	191 (52.5%)	42 (48.8%)
No	173 (47.5%)	44 (51.2%)
<b>Motivos de tratamiento</b>		
Hipertensión arterial	229 (62.9%)	47 (54.7%)
Asma bronquial	39 (10.7%)	13 (15.1%)
Diabetes mellitus	24 (6.6%)	4 (4.7%)
Cardiopatía isquémica	10 (2.7%)	6 (7.0%)
Hipotiroidismo	11 (3.0%)	2 (2.3%)
Hiperuricemia	6 (1.6%)	5 (5.8%)
Glaucoma	8 (2.2%)	2 (2.3%)
Atopia	9 (2.5%)	0
Migraña	5 (1.4%)	4 (4.7%)
Gastritis	5 (1.4%)	0
Alergia	5 (1.4%)	0
EPOC	4 (1%)	0

	FINLAY-FR-1A	PLACEBO
Síndrome de ovario poliquístico	0	3 (3.5%)
Enfermedad de parkinson	2 (0.5%)	
Hernia discal	2 (0.5%)	0
Hernia hiatal	2 (0.5%)	0
Síndrome de ojo seco	2 (0.5%)	0
Trastorno bipolar	2 (0.5%)	0
Bronquitis asmática	2 (0.5%)	0
Artritis gotosa	0	2 (2.3%)
Fibrilación auricular	0	2 (2.3%)
Insuficiencia cardíaca	0	2 (2.3%)
Aneurisma	1 (0.3%)	0
Angina	1 (0.3%)	0
Beta talacemia	1 (0.3%)	0
Crisis de angustia	1 (0.3%)	0
Degeneracion macular	1 (0.3%)	0
Depresión	1 (0.3%)	0
Enfermedad renal crónica	1 (0.3%)	0
Epilepsia	1 (0.3%)	0
Gota	1 (0.3%)	1 (1.2%)
Hiperplasia prostática	1 (0.3%)	0
Hipertiroidismo	1 (0.3%)	1 (1.2%)
Hipoplasia benigna de próstata	1 (0.3%)	0
Insuficiencia venosa periférica	1 (0.3%)	0
Leucopenia	1 (0.3%)	0
Neuropatía periférica	1 (0.3%)	0
Rinitis alérgica	1 (0.3%)	0
Sinusitis	1 (0.3%)	0
Tiroiditis	1 (0.3%)	0
Trastorno de ansiedad	1 (0.3%)	0
Trombopatía	1 (0.3%)	0
Vitiligo	1 (0.3%)	0
Deficit de vitaminas	0	1 (1.2%)
Hipercolesterolemia	0	1 (1.2%)
Retinosis pigmentaria	0	1 (1.2%)
<b>Fármacos</b>		
Enalapril	77 (21.2%)	13 (15.1%)
Hidroclorotiazida	65 (17.9%)	13 (15.1%)
Amlodipino	35 (9.6%)	7 (8.1%)
Salbutamol	28 (7.7%)	8 (9.3%)
Metformina	16 (4.4%)	5 (5.8%)
Atenolol	12 (3.3%)	5 (5.8%)
Acido acetil salicilico	16 (4.4%)	0
Loratadina	11 (3.0%)	1 (1.2%)
Levotiroxina	10 (2.7%)	3 (3.5%)
Alopurinol	4 (1.1%)	5 (5.8%)

	FINLAY-FR-1A	PLACEBO
Glibenclamida	7 (1.9%)	1 (1.2%)
Captopril	6 (1.6%)	2 (2.3%)
Fluticasona	5 (1.4%)	3 (3.5%)
Colchicina	3 (0.8%)	4 (4.7%)
Timolol	5 (1.4%)	1 (1.2%)
Ketotifeno	5 (1.4%)	0
Clortalidona	4 (1.1%)	1 (1.2%)
Omeprazol	4 (1.1%)	0
Losartan	3 (0.8%)	2 (2.3%)
Captopil	3 (0.8%)	0
Difenhidramina	3 (0.8%)	1 (1.2%)
Ranitidina	3 (0.8%)	0
Bisoprolol	2 (0.5%)	0
Bromuro de ipratropio	2 (0.5%)	0
Carvedilol	2 (0.5%)	1 (1.2%)
Clonazepam	2 (0.5%)	0
Clopidogrel	2 (0.5%)	1 (1.2%)
Diltiazem	2 (0.5%)	2 (2.3%)
Dinitrato de isosorbide	2 (0.5%)	2 (2.3%)
Dipirona	2 (0.5%)	1 (1.2%)
Dorsolamida	2 (0.5%)	1 (1.2%)
Gotas florales	2 (0.5%)	0
Lagrimas artificiales	2 (0.5%)	0
Nifedipino	2 (0.5%)	0
Terazosina	2 (0.5%)	0
Verapamilo	2 (0.5%)	0
Acetaminofen	1 (0.3%)	1 (1.2%)
Prednisona	1 (0.3%)	1 (1.2%)
Acido folico	1 (0.3%)	1 (1.2%)
Espirinolactona	1 (0.3%)	1 (1.2%)
Acetaminofen/cafeina(exedrin)	1 (0.3%)	0
Acido tranexamico	1 (0.3%)	0
Beclasma	1 (0.3%)	0
Bevacizumab	1 (0.3%)	0
Budesonida	1 (0.3%)	0
Budesorida	1 (0.3%)	0
Carbamazepina	1 (0.3%)	0
Clobazam	1 (0.3%)	0
Complejo vitaminico b	1 (0.3%)	0
Cromoglicato de sodio	1 (0.3%)	0
Eutirox	1 (0.3%)	0
Factor de transferencia	1 (0.3%)	0
Ibuprofeno	1 (0.3%)	0
Insulina npm	1 (0.3%)	0
Irbesartan	1 (0.3%)	0



	FINLAY-FR-1A	PLACEBO
Ladomotocina	1 (0.3%)	0
Lebotiroxina sodica	1 (0.3%)	0
Levodopa	1 (0.3%)	0
Melagenina	1 (0.3%)	0
Nitrosorbide	1 (0.3%)	0
Olanzapino	1 (0.3%)	0
Olmesartan	1 (0.3%)	0
Pilocarpina	1 (0.3%)	0
Piroxicam	1 (0.3%)	0
Pramipexol	1 (0.3%)	0
Propranolol	1 (0.3%)	0
Propiltiouracilo	1 (0.3%)	0
Sertralina	1 (0.3%)	0
Temisartan	1 (0.3%)	0
Trifluoperacina	1 (0.3%)	0
Venaton	1 (0.3%)	0
Atorvastatina	0	1 (1.2%)
Amitriptilina	0	1 (1.2%)
Cipresta	0	1 (1.2%)
Luteina	0	1 (1.2%)
Sulfato de quimidon	0	1 (1.2%)
Warfarina	0	1 (1.2%)

Los datos individuales se detallan en el **Anexo 16.7.5**.

### 10.3 Mediciones de Cumplimiento del Tratamiento:

El estudio previó la administración de una dosis de 50 µg del candidato vacunal FINLAY-FR-1A (d-RBD+ Gel de Hidróxido de Aluminio), vía IM, volumen 0,5 mL en la región deltoidea. El 100% de los sujetos del grupo experimental recibieron la dosis planificada. Los del grupo control el placebo planificado. Una vez abiertos los códigos recibieron el candidato vacunal tal y como había sido planificado.

### 10.4 Resultados de la Eficacia y Tabulaciones de los Datos de los sujetos individuales:

#### 10.4.1 Análisis de la Eficacia:

Las variables previstas para evaluar la inmunogenicidad fueron a) seroconversión según concentración de anticuerpos IgG específicos anti-RBD y b) concentración de anticuerpos IgG específicos anti-RBD, c) título de anticuerpos neutralizantes, d) % de inhibición RBD:ACE2 y e) TI50 (dilución del suero que inhibe el 50% de la interacción entre el RBD y el ACE2).

La Tabla 12 muestra los resultados relativos a la variable principal (RIS)  $TI_{50} \geq 250$ ; valor 3 veces superior a la media geométrica (MGT) del panel de convalecientes cubanos. Como se puede observar, en tiempo 0 hay un subgrupo pequeño de sujetos en ambos grupos que ya satisfacían el criterio de RIS (3.6% vs. 7.4% en el grupo experimental y placebo, respectivamente), sin detectarse diferencias entre ellos (el intervalo de confianza para la diferencia contiene al 0: -9.8; 2.2). En los datos de referencia del panel de convalecientes cubanos, conformado con 68 sujetos, la proporción de sujetos que posterior a la infección tienen RIS es del 13.2% (9 de 68 sujetos). A los 28 días, se observa un 80.7% de sujetos con RIS en el grupo tratado con el candidato y un 4.9% en el grupo Placebo, con una diferencia estimada del 75.8% (IC 95%: 69.5; 82.0), lo cual permite dar cumplimiento a la hipótesis del estudio de superar en al menos un 50% al grupo control, con un límite inferior del intervalo de confianza al 95% superior al 30%. Se detecta un cambio estadísticamente significativo en la proporción de sujetos respondedores en el grupo vacunado con el candidato FINLAY-FR-1A, no así en el grupo placebo. La probabilidad de cumplimiento de la hipótesis se estima en 1, usando tanto distribuciones iniciales no informativas, como especificando distribuciones iniciales a partir de los antecedentes (datos del fase I para el candidato en estudio y datos del panel de convalecientes para el grupo placebo).

Excluyendo a los 19 sujetos con RIS antes de la vacunación, las proporciones observadas de éxito son 80% vs. 4.9%, para una diferencia estimada en 79.9% (IC 95%: 75.5; 84.0), manteniéndose el cumplimiento de la hipótesis prevista con elevada probabilidad.

La cuantificación de la neutralización molecular (mVNT) muestra valores muy similares en tiempo 0 entre los grupos (el intervalo de confianza para la razón contiene al 1), Tabla 12, apreciándose que los sujetos incluidos en el estudio muestran valores inferiores al panel de convalecientes cubanos. A los 28 días se muestran las MGT asumiendo las determinaciones iguales a 0 como "2" (**Figura 1**) y sin considerar los no respondedores (**Figura 2**). En ambos casos, se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, con una razón superior a 20 con elevado nivel de confianza (límite inferior del IC 95% para la razón FR-1/Pb). Los intervalos de confianza para el grupo tratado con el candidato, considerando y sin considerar a los no respondedores, son excluyentes de los intervalos de confianza del panel de convalecientes, no así para el grupo Placebo, lo cual permite confirmar la superioridad respecto a la calidad de la respuesta inmune posterior a una dosis del candidato FINLAY-FR-1A.

**Tabla 12. Título inhibitorio 50 (mVNT<sub>50</sub>) de la interacción RBD:ACE2 (Variable principal)**

			FINLAY-FR-1A	PLACEBO	IC 95% Dif.	Razon Odds IC 95%
		N	358	81		
<b>RIS:</b> Título inhibitorio 50 (TI50) ≥ 250	0	%	13 (3.6%)	6 (7.4%)	-3.8	--
		IC 95%	(1.9; 6.1)	(2.8; 15.4)	(-9.8; 2.2)	
28 días		%	289 (80.7%)	4 (4.9%)	75.8	80.6
		IC 95%	(76.2; 84.7)	(1.4; 12.2)	(69.5; 82.0)	(28.5; 277.8)
		$\chi^2$ McNemar	1.6472e-83	0.50		
		P (dif RIS >50%)*	1.000			
ajustado**	28 días	%	276/345 (80.0%)	0/75 (0.0%)	79.9	--
		IC 95%	(75.4; 84.1)	(0.0; 0.8)	(75.5; 84.0)	
					<b>IC 95% Razón***</b>	<b>PCC</b>
<b>mVNT<sub>50</sub></b>	0	MGT	17.4	20.1	0.86	
		IC 95%	(15.0; 20.1)	(14.8; 27.4)	(0.61; 1.21)	41.8
28 días		MGT	884.0	19.6	44.7	(27.7; 63.2)
		IC 95%	(682.1; 1145.7)	(13.3; 28.8)	(28.2; 70.9)	
Sin considerar NR	0	MGT	28.2	30.1	0.94	
		IC 95%	(24.9; 31.8)	(23.1; 39.2)	(0.71; 1.24)	59.3
28 días		MGT	1746.8	65.5	26.6	(41.1; 85.5)
		IC 95%	(1479.6; 2062.2)	(55.5; 77.2)	(21.1; 33.6)	

RIS: Respuesta inmune satisfactoria; mVNT<sub>50</sub>=dilución que inhibe el 50% de la interacción RBD:ACE2 ó título inhibitorio 50. MGT=Media Geométrica de los Títulos de neutralización molecular; Dif: Diferencia estimada respecto al Placebo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; PCC: Panel de Convalescientes Cubanos

\* Asumiendo distribuciones a priori no informativas para ambos grupos (Beta(1,1)) y asumiendo distribuciones informativas a partir de los datos precedentes (FR-1: Beta (26, 4)-media=0.87, DE=0.06; Pb; Beta (9,59)- media=0.13, DE=0.04); \*\* excluyendo los sujetos que cumplen el criterio de RIS en tiempo 0; \*\*\*Razón FR-1/Pb (IC 95% para la Razón)

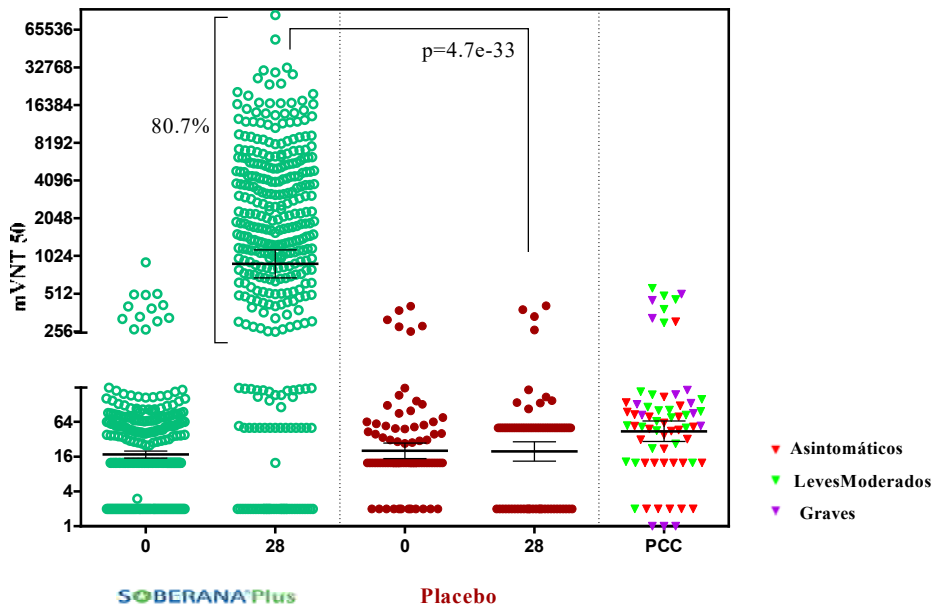


Figura 1. Título de neutralización molecular (mVNT50) después de una dosis de FINLAY-FR1 comparado con Placebo y con panel de convalecientes cubanos (PCC).

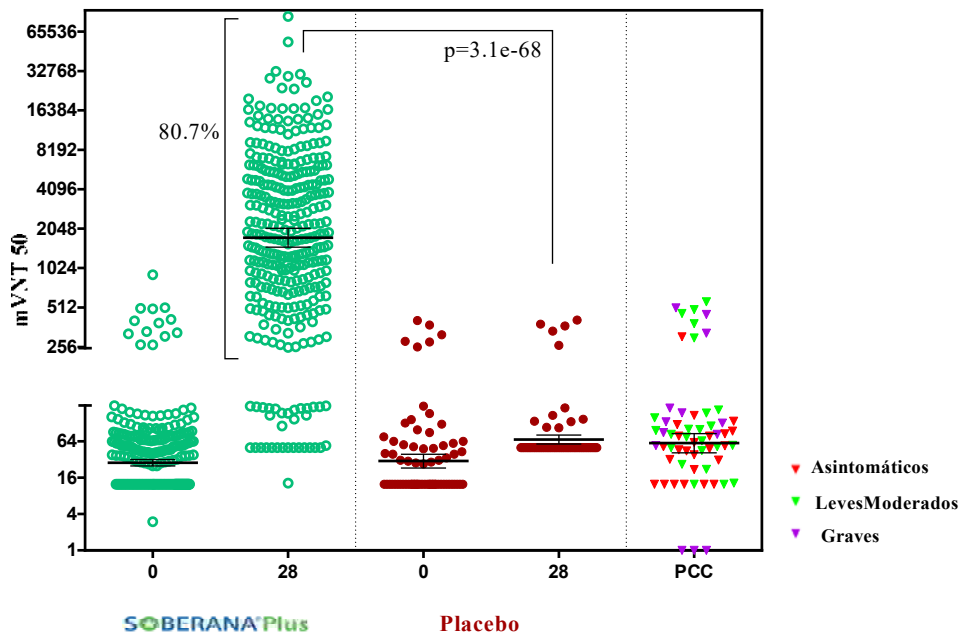


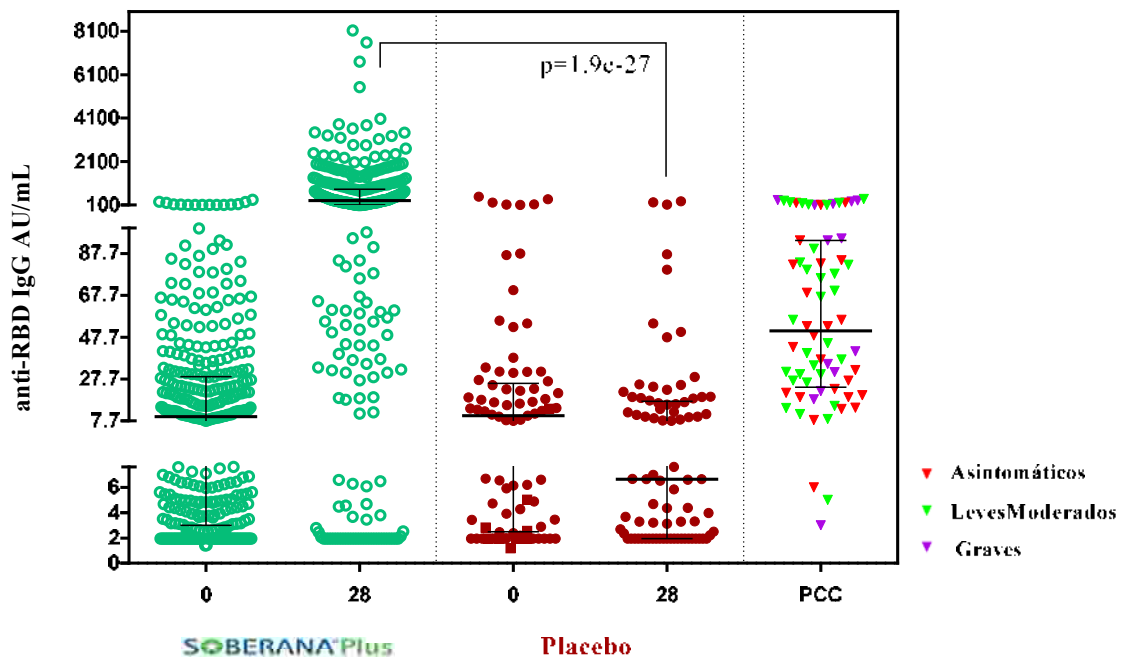
Figura 2. Título de neutralización molecular (mVNT50) después de una dosis de FINLAY-FR1 comparado con Placebo y con panel de convalecientes cubanos (PCC), sin considerar a los No respondedores.

La **Tabla 13** muestra los resultados relativos a la Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD. En los sujetos tratados con el candidato FINAY-FR-1A, se alcanza un 84.4% de seroconversión, mientras que en el grupo placebo ningún sujeto logra incrementar en 4 veces la concentración de anticuerpos respecto a pre-vacunación. Se estima la diferencia en 84.3% (IC 95% para la diferencia: 80.8; 87.8). Estos resultados son consistentes con los del estudio previo Fase I, en que se alcanzó un 80% de seroconversión. Respecto a la concentración de anticuerpos, se detectan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y en el grupo tratado con FINLAY-FR-1A respecto al panel de convalecientes (intervalo de confianza para la diferencia no contiene al 0), **Figura 3**.

**Tabla 13. Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD**

			FINLAY-FR-1A	PLACEBO	IC 95% Dif.	PCC
		N	358	81		
<b>Serocon-</b> <b>versión</b>	28 días	%	302 (84.4%)	0 (0.0%)	84.3	--
		IC 95%	(80.2; 88.0)	(0.0; 0.7)	(80.8; 87.8)	
<b>Anti-RBD</b> <b>IgG UA/mL</b>	0	Mediana	9.7	10.2	-0.5	50.8 (23.8; 94.0)
		Percentiles 25-75	(3.0; 28.8)	(2.5; 25.7)	(-6.6; 5.6)	
	28 días	Mediana	301.0	6.6	294.4	
		Percentiles 25-75	(103.0; 819.2)	(1.9; 17.1)	(219.9; 368.9)	
<b>Índice de</b> <b>Sero-</b> <b>conversión</b>	28 días	Mediana	23.1	0.7	22.4	--
		Percentiles 25-75	(8.0; 58.2)	(0.5; 1.0)	(17.2; 27.6)	

UA/mL=anti-RBD IgG concentración expresada en unidades arbitrarias/mL. T0: 1.95 (1.95; 1.95); Dif: Diferencia estimada respecto al grupo etario 19-29 años; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; PCC: Panel de Convalecientes Cubanos



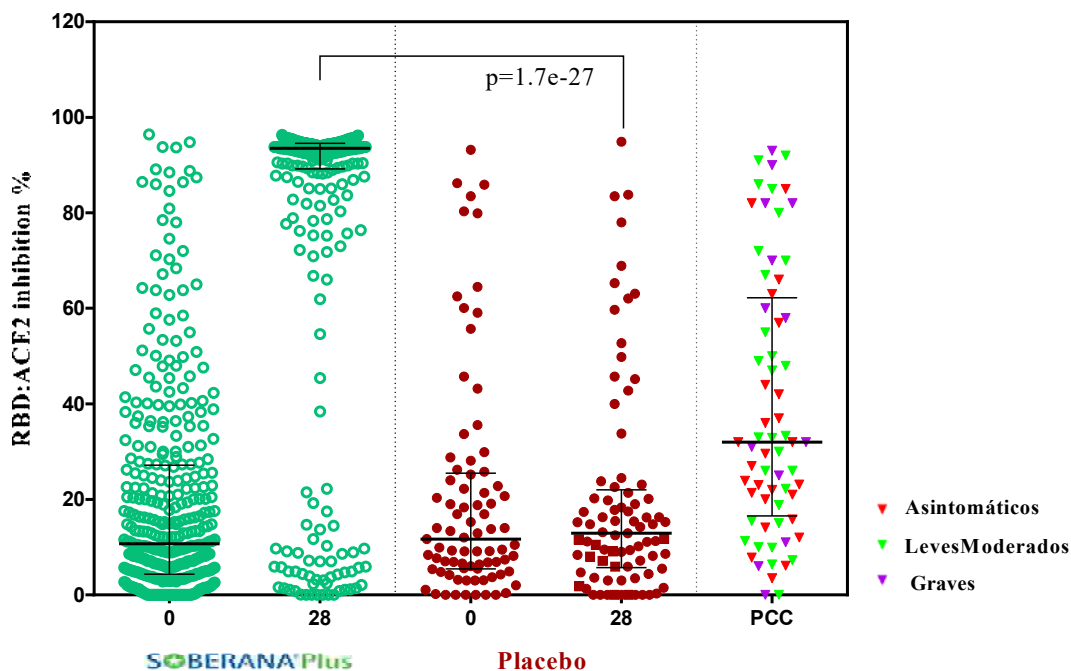
**Figura 3. Concentración de anticuerpos IgG anti-RBD después de una dosis de FINLAY-FR1 comparado con Placebo y con panel de convalecientes cubanos (PCC).**

El % de inhibición de la interacción RBD: ACE2 (**Tabla 14**) muestra un incremento significativo en el grupo tratado con el candidato FINLAY-FR-1A (intervalos de confianza al 95% excluyentes), no así en el grupo placebo. A los 28 días se detectan diferencias respecto al placebo (**Figura 4**), con una mediana de inhibición superior al 90%. El rango de valores de inhibición (percentil 25-75) en el grupo tratado con el candidato en estudio se encuentra completamente por encima del rango observado en el panel de convalecientes cubanos, **Figura 4**.

**Tabla 14. Inhibición de la interacción RBD:ACE2**

		FINLAY-FR-1A	PLACEBO	IC 95% Dif.	PCC	
N		358	81			
% Inh RBD:ACE2	0	Mediana	10.7	11.7	-1.0	
		Percentiles 25-75	(4.4; 27.2)	(5.4; 25.5)	(-6.4; 4.4)	47.0
28 días		Mediana	93.5	12.9	80.6	(26.0 – 72.0)
		Percentiles 25-75	(89.2; 94.6)	(5.7; 22.0)	(76.9; 84.2)	

% Inh RBD:ACE2 a dilución del suero 1/100; Dif: Diferencia estimada respecto al Placebo; IC95%: Intervalo de confianza al 95%; PCC: Panel de Convalecientes Cubanos



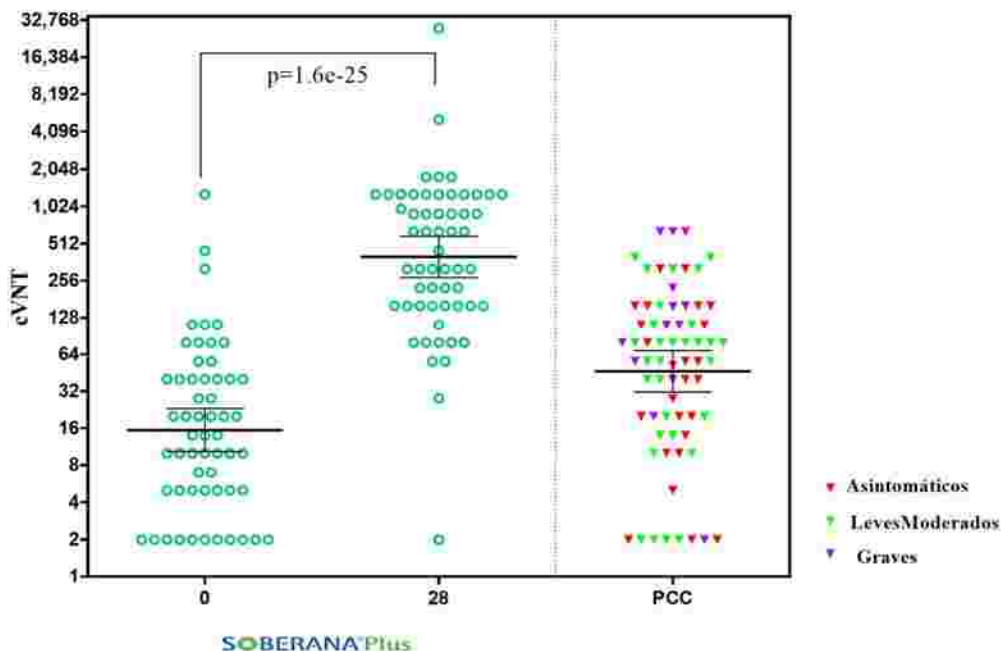
**Figura 4. % de Inhibición de RBD:ACE2 después de una dosis de FINLAY-FR1 comparado con Placebo y con panel de convalecientes cubanos (PCC).**

La neutralización de virus vivos (cVNT) antes de la vacunación con el candidato FINLAY-FR-1A, muestra valores significativamente menores que el panel de convalecientes y a los 28 días se detecta un incremento estadísticamente significativo, con una razón de incremento superior a 15 unidades de magnitud y valores significativamente superiores al panel de convalecientes (Tabla 15, Figura 5, Figura 6).

**Tabla 15. Neutralización viral**

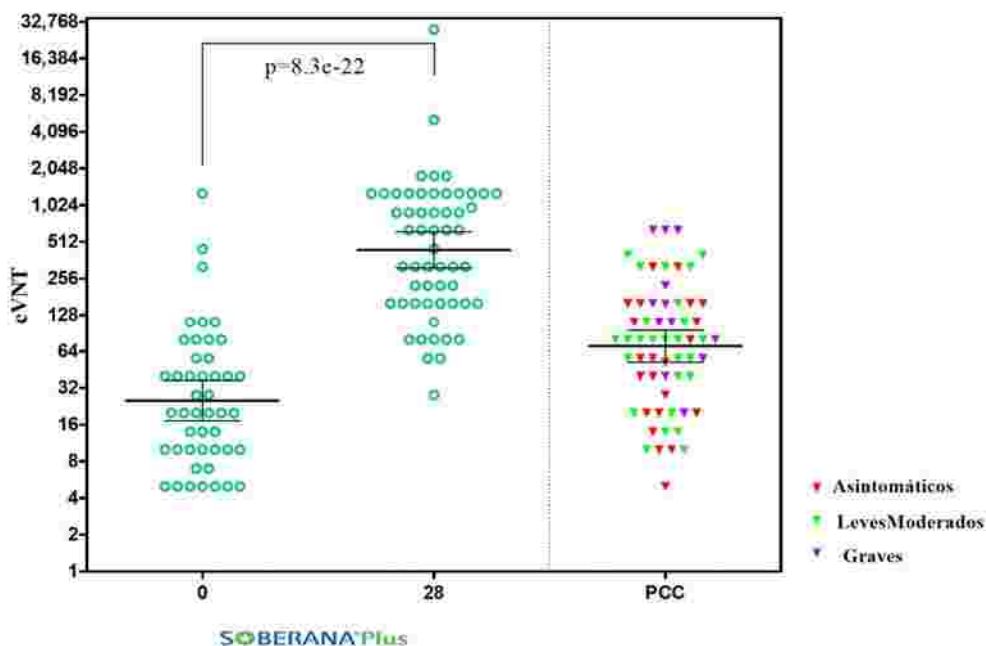
		FINLAY-FR-1A		IC 95% Razón 28/0	PCC IC 95%
		T0	T28		
	N	57	57		
cVNT	MGT	15.4	400.3	25.9	46.4
	IC 95%	(10.3; 23.2)	(272.4; 588.1)	(18.2; 36.8)	(31.5; 68.4)
Sin considerar	MGT	26.4	440.0	22.3	70.7
	NR IC 95%	(18.8; 37.0)	(312.9; 618.8)	(15.6; 31.8)	(52.1; 95.8)

cVNT=título de neutralización viral convencional. MGT=Media Geométrica de los Títulos de neutralización; IC 95%: Intervalo de confianza al 95%; PCC: Panel de Convalescentes Cubanos



**Figura 5. Título de neutralización viral convencional con virus vivos (cVNT) después de una dosis de FINLAY-FR1 comparado con el panel de convalescentes cubanos (PCC).**





**Figura 6. Título de neutralización viral convencional con virus vivos (cVNT) después de una dosis de FINLAY-FR1 comparado con el panel de convalecientes cubanos (PCC), sin considerar a los No respondedores.**

Las correlaciones bivariadas entre las variables de inmunogenicidad a los 28 días, se muestran en la **Tabla 16**. En los sujetos vacunados con el candidato en estudio, se detectan correlaciones significativas entre todos los pares de variables. Sin embargo, solo se observan coeficientes de correlación superiores a 0.7 entre la neutralización molecular (mVNT)-Concentración de anticuerpos IGG anti-RBD (Anti-RBD IgG UA/mL)-Neutralización viral (cVNT). En los sujetos vacunados con placebo se detecta una correlación significativa con elevado coeficiente de correlación entre el % de inhibición respecto a la concentración de anticuerpos y la neutralización molecular.

**Tabla 16. Correlaciones bivariadas entre las variables de Inmunogenicidad a los 28 días**

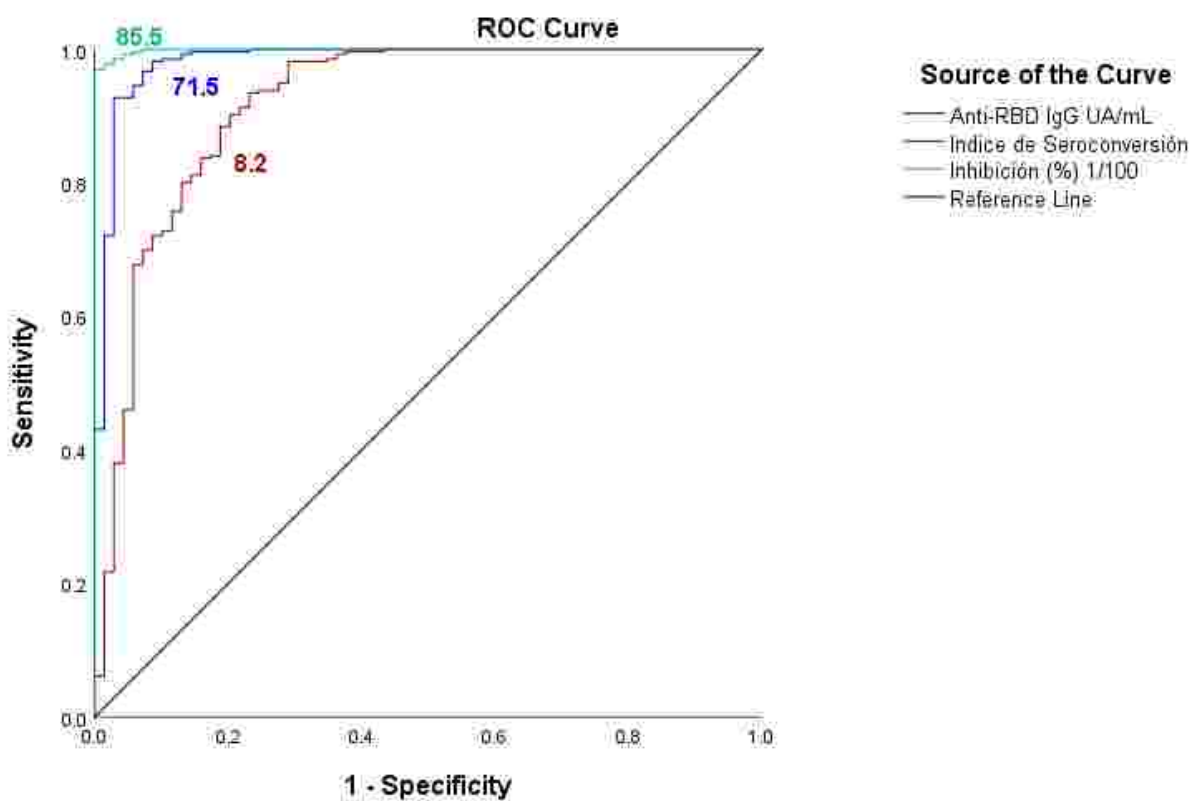
			Anti-RBD IgG UA/mL	Índice de Sero- conversión	% Inh RBD:ACE2	mVNT <sub>50</sub>
FINLAY- FR-1A	Anti-RBD IgG UA/mL	r <sup>2</sup> Spearman	1.000			
		p	.			
		N	358			
	Índice de Sero- conversión	r <sup>2</sup> Spearman	0.635**	1.000		
		p	0.000	.		
		N	358	358		
	% Inh RBD:ACE2	r <sup>2</sup> Spearman	0.621**	0.415**	1.000	
		p	0.000	0.000	.	
		N	358	358	358	
	mVNT <sub>50</sub>	r <sup>2</sup> Spearman	0.934**	0.612**	0.614**	1.000
		p	0.000	0.000	0.000	.
		N	358	358	358	358
cVNT	r <sup>2</sup> Spearman	0.826**	0.379**	0.479**	0.889**	
	p	0.000	0.004	0.000	0.000	
	N	57	57	57	57	
Placebo	Anti-RBD IgG UA/mL	r <sup>2</sup> Spearman	1.000			
		p	.			
		N	75			
	Índice de Sero- conversión	r <sup>2</sup> Spearman	-0.414**	1.000		
		p	0.000	.		
		N	75	75		
	% Inh RBD:ACE2	r <sup>2</sup> Spearman	0.781**	-0.471**	1.000	
		p	0.000	0.000	.	
		N	75	75	75	
	mVNT <sub>50</sub>	r <sup>2</sup> Spearman	0.489**	-0.283*	0.709**	1.000
		p	0.000	0.014	0.000	.
		N	75	75	75	75

Para el ajuste de la curva ROC respecto a la RIS, se excluyen los sujetos que tienen RIS en el tiempo 0 y solo con los sujetos vacunados con el candidato en estudio. La **Tabla 17** resume la capacidad predictiva de todas las variables de Inmunogenicidad estudiadas respecto a la RIS a los 28 días. Todas las variables (Concentración de IgG, Índice de seroconversión y % de Inhibición)

muestran capacidad predictiva significativa. Se identifican los puntos de corte con cada una, **Figura 7**.

**Tabla 17. Capacidad predictiva de las variables de Inmunogenicidad respecto a la RIS (mVNT50 o TI ≥ 250)**

	Punto de corte	Area	ES	p	IC 95%	
<b>Anti-RBD IgG UA/mL</b>	124.7	0.983	0.009	0.000	0.965	1.000
<b>Índice de Sero-conversión</b>	3.23	0.918	0.023	0.000	0.874	0.962
<b>% Inh RBD:ACE2</b>	919	0.999	0.001	0.000	0.997	1.000



**Figura 7. Curva ROC respecto a la Respuesta Inmune Satisfactoria (RIS)**

Los resultados de las determinaciones de inmunogenicidad realizadas a los 14 días de administrado el candidato en los sujetos de la Fase IIA, se resumen en la **Figura 8**. Como se puede observar, en

T14 se detecta un incremento significativo de la respuesta inmune para todas las variables inmunológicas (no se midió a este tiempo la cVNT), observándose un 95% de RIS (TI $\geq$ 250). En todas las variables desde los 14 días se observa superioridad también respecto al panel de convalecientes cubanos. Los resultados a los 14 y 28 días son muy similares.

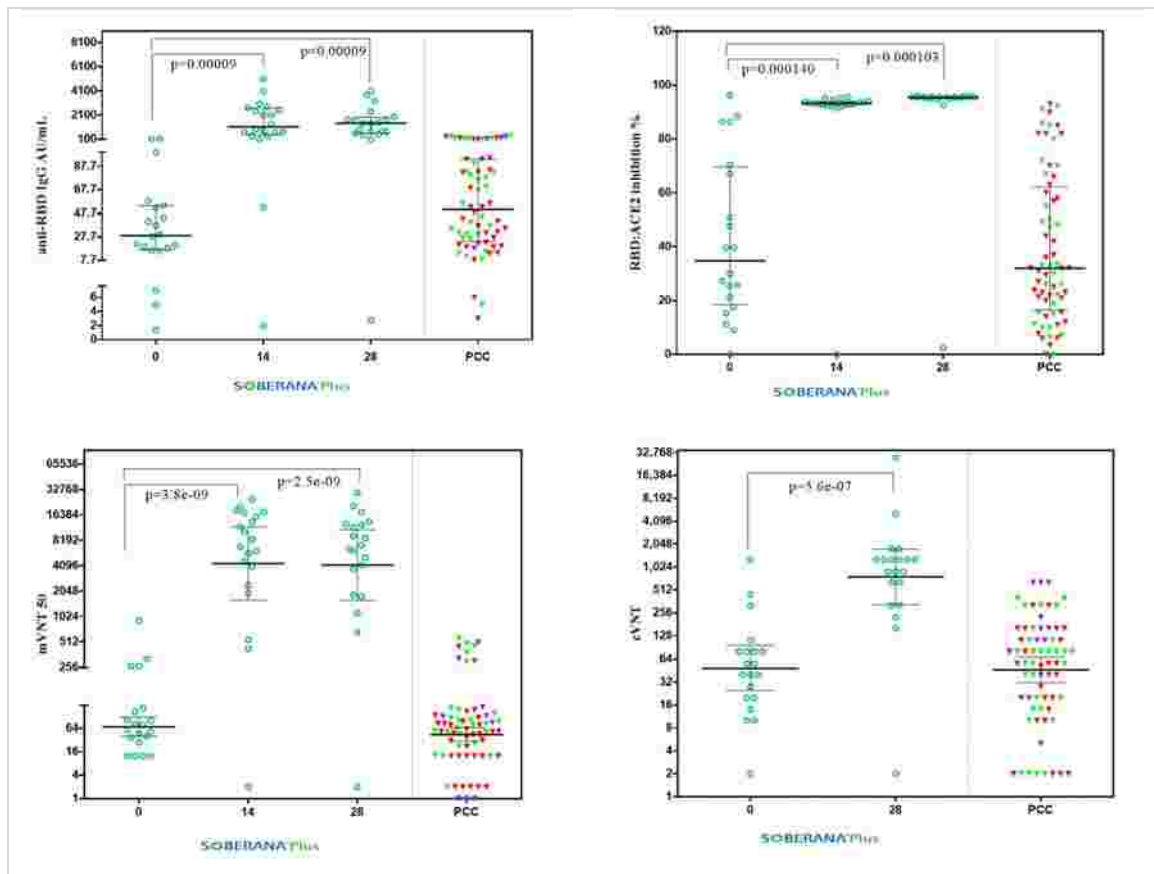


Figura 8. Respuesta Inmunológica en T14 y T28 de la fase IIa

#### 10.4.2 Temas Analíticos/Estadísticos.

Se realizaron los análisis planificados, con las excepciones que se describen en el acápite “Cambios en los análisis planificados”.

La hipótesis de seguridad del estudio se pudo evaluar con el nivel de confianza previsto, así como también fue posible evaluar la hipótesis de inmunogenicidad.

Se realizaron los análisis intermedios previstos por parte del Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD) tanto para la evaluación de seguridad como de inmunogenicidad.

#### 10.4.3 Ajuste por covariables.

Se planificaron análisis para evaluar la influencia de las variables independientes en la RIS. Para estos análisis, se excluyeron los sujetos que en el tiempo 0 tenían RIS, para evitar sesgos de interpretación. Al excluir estos sujetos del modelo, en el grupo placebo no se observa ningún sujeto con RIS y ello trae aparejado problemas de adecuación del modelo multivariado. Teniendo en cuenta que el efecto de la vacunación sobre la RIS ya quedó demostrado, el modelo ajustado solo incluye a los sujetos vacunados con el candidato FINLAY-FR-1A, para explorar si hay otra variable independiente con dependencia significativa sobre la probabilidad de RIS.

Se ajusta un modelo de regresión logística paso a paso (hacia atrás: en cada paso elimina a la variable con menor influencia respecto a la RIS), incorporando como variables independientes: sexo, color de la piel, síntomas de la enfermedad de base, grupo etario y tiempo desde el alta. La **Tabla 18** resume los resultados de los modelos ajustados en cada paso. Se detecta solo dependencia estadísticamente significativa de la sintomatología de la enfermedad de base y del tiempo desde el alta (categorizado en  $\leq 4$  meses y  $> 4$  meses para facilitar la interpretación). En los sujetos que tuvieron enfermedad Leve/Moderada la probabilidad de RIS se incrementa en aproximadamente 6.7 veces (IC 95%: 3.7; 12.2) y en los sujetos con un tiempo desde el alta mayor de 4 meses la probabilidad de RIS se incrementa en 4.5 veces aproximadamente (IC 95%: 1.8; 11.4). Con el resto de las variables independientes no se detecta dependencia estadísticamente significativa. Inicialmente se ajustó el modelo con el tiempo desde el alta medido de modo cuantitativo; igualmente se detectó una dependencia significativa, que indicaba que por cada incremento de 1 mes de tiempo desde el alta, la oportunidad de RIS se incrementaba en 1.16 veces (resultados no mostrados).

**Tabla 18. Regresión logística multivariada usando como variable dependiente la RIS (Variable principal)**

		B	E.E	Wald	p	Razón Odds	IC 95% para Razón Odds	
Paso 1	Sexo(F)	0.004	0.299	0.000	0.988	1.004	0.558	1.806
	Piel (B)	-0.208	0.312	0.444	0.505	0.812	0.440	1.498
	GEtario(19-59)	-0.519	0.441	1.386	0.239	0.595	0.251	1.412
	SIntomas(L/M)	1.950	0.309	39.882	0.000	7.028	3.837	12.873
	Tpo_alta (>4)	1.514	0.475	10.183	0.001	4.546	1.794	11.523
	Constant	0.405	0.529	0.586	0.444	1.499		
Paso 2	Piel (B)	-0.209	0.311	0.449	0.503	0.812	0.441	1.494
	GEtario(19-59)	-0.520	0.441	1.390	0.238	0.595	0.251	1.411
	SIntomas(L/M)	1.950	0.308	40.144	0.000	7.031	3.846	12.853
	Tpo_alta (>4)	1.514	0.474	10.206	0.001	4.544	1.795	11.504
	Constant	0.407	0.495	0.677	0.411	1.503		
Paso 3	GEtario(19-59)	-0.472	0.433	1.190	0.275	0.624	0.267	1.457
	SIntomas(L/M)	1.942	0.307	40.059	0.000	6.974	3.822	12.727
	Tpo_alta (>4)	1.511	0.474	10.181	0.001	4.532	1.791	11.468
	Constant	0.241	0.428	0.319	0.572	1.273		
Paso 4	SIntomas(L/M)	1.908	0.304	39.493	0.000	6.740	3.717	12.220
	Tpo_alta (>4)	1.507	0.473	10.169	0.001	4.515	1.788	11.404
	Constant	-0.139	0.245	0.319	0.572	0.870		

Variable(s) independientes: sexo (femenino; masculino), color de la piel (blaca; no blanca), síntomas de la enfermedad de base (asintomáticos; leves/moderados), grupo etario (19-59; 60-80 años) y tiempo desde el alta ( $\leq 4$ ;  $>4$ ); B: Coeficiente del modelo asociado a la variable independiente; E.E: error estándar; Wald: Estadígrafo para evaluar la influencia de la variable independiente

La **Tabla 19** muestra la RIS para cada una de las variables independientes consideradas. Se incluye adicionalmente (a solicitud de los investigadores) el % de inhibición de la interacción RBD:ACE2, considerando que fue un criterio de exclusión en el estudio fase I tener % de inhibición igual o superior al 60%.

Se corrobora que, independientemente del sexo, color de la piel, grupo etario y % de inhibición inicial, el % de RIS se encuentra alrededor del 80%. En el caso de los sujetos con % de inhibición inicial igual o superior al 60% se observa un 100% de RIS (solo 13 sujetos); sin embargo, en el grupo Placebo los 3 sujetos que se encontraban en esta categoría inicial no mostraron RIS (resultados no mostrados). Con respecto a la sintomatología de la enfermedad de base, se observa una RIS del 54.3% en los sujetos que tuvieron enfermedad asintomática, un 86.3% en los que tuvieron enfermedad leve y un 100% en los que tuvieron enfermedad moderada. Respecto al tiempo desde el alta los sujetos con un tiempo desde el alta superior a 4 meses mostraron una RIS del 92.3% y los que tenían menor tiempo mostraron un 76.4%, sugiriendo (tal como se comentó con los resultados del modelo multivariado) que a mayor tiempo desde el alta, es mayor la respuesta inmune.

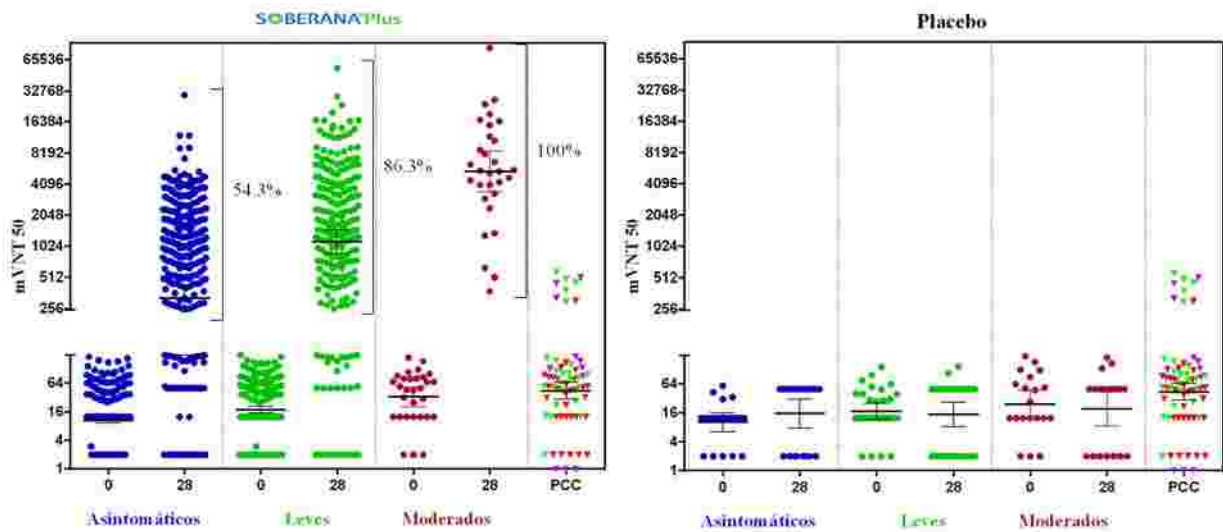
**Tabla 19. Análisis univariados entre el Título Inhibitorio 50 (mVNT50) de la interacción RBD:ACE2 (Variable principal) y las variables independientes**

		FINLAY-FR-1A		p ( $\chi^2$ )	Razon Odds IC 95%
		RIS			
		mVNT50 $\geq$ 250	mVNT50 < 250		
Sexo	Femenino	155 (80.7%)	37 (19.3%)	0.705	1.107 (0.652; 1.880)
	Masculino	121 (79.1%)	32 (20.9%)		
Color de la piel	Blanca	168 (79.2%)	44 (20.8%)	0.657	0.884 (0.511; 1.527)
	No blanca	108 (81.2%)	25 (18.8%)		
Grupo etario	19-59 años	232 (79.5%)	60 (20.5%)	0.544	0.791 (0.366; 1.709)
	60-80 años	44 (83.0%)	9 (17.0%)		
Síntomas	Asintomáticos	44 (54.3%)	37 (45.7%)	0.000	6.097* (3.439; 10.807)
	Leves	202 (86.3%)	32 (13.7%)		
	Moderados	30 (100.0%)	0 (0%)		
Tiempo desde el alta	> 4 meses	72 (92.3%)	6 (7.7%)	0.001	3.706 (1.538; 8.929)
	$\leq$ 4 meses	204 (76.4%)	63 (23.6%)		
% de Inhibición inicial**	$\geq$ 60	13 (100.0%)	0 (0%)	0.079 (Fisher)	--
	< 60	263 (79.2%)	69 (20.8%)		

\* Razón Odds (Leves-Moderados/Asintomáticos); \*\* en el grupo Placebo hubo 3 sujetos con % de Inhibición  $\geq$  60% al inicio y a los 28 días no tuvieron RIS

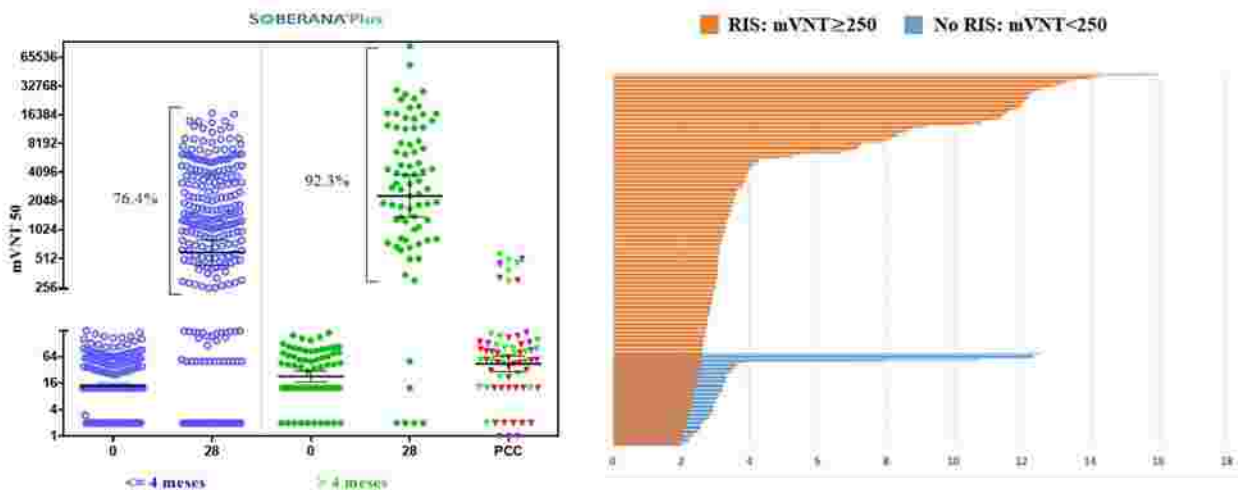
Desde el punto de vista cuantitativo, también se demuestra en el grupo vacunado con el candidato en estudio, que los niveles de mVNT50 son significativamente diferentes en función de la sintomatología (Moderados>Leves>Asintomáticos, **Figura 9**), con intervalos de confianza para la MGT completamente excluyentes entre sí y también cada uno respecto al panel de convalecientes cubanos, no así en el grupo Placebo y del tiempo hasta el alta (**Figura 10**).





**Figura 9. mVNT50 (TI50) según Síntomas de la enfermedad de base**

Similarmente, con el tiempo hasta el alta, los niveles de mVNT50 son significativamente superiores en los sujetos que tenían mayor tiempo desde el alta, con intervalos de confianza para la MGT completamente excluyentes entre sí y cada uno respecto al panel de convalecientes cubanos (Figura 10).



**Figura 10. mVNT50 (TI50) según Tiempo desde el alta**

Los datos individuales de respuesta se detallan en el Anexo 16.7.6.

#### **10.4.4 Manipulación de los abandonos y de datos perdidos.**

Se describen en el reporte las características demográficas y de base de los 450 sujetos incluidos. No se realizó imputación a los datos faltantes; fueron ignorados del análisis tal como estaba planificado. No fue necesario realizar análisis de sensibilidad teniendo en cuenta que el % de datos faltantes para la variable principal de eficacia no supera el 5% (11 casos faltantes: 2.4%).

#### **10.4.5 Análisis interino y Monitoreo de datos.**

Se realizaron los análisis intermedios previstos por parte del Comité Independiente de Monitoreo de Datos (CIMD) tanto para la evaluación de seguridad del candidato vacunal como para la inmunogenicidad a los 14 días durante la etapa IIa en convalecientes de 60-80 años de edad. En esta etapa se verificó la seguridad y baja reactogenicidad del candidato vacunal. Sólo en 20% de los sujetos presentaron algún evento adverso y en todos los casos de leve intensidad, los que desaparecieron antes de las 24 horas. De igual forma se evidenció la inmunogenicidad, el 95% de los sujetos superaron el umbral de RIS.

#### **10.4.6 Interacciones Medicamento-Enfermedad y Medicamento-Medicamento**

Se resume en la **Tabla 20** el uso de medicamentos concomitantes. Aunque la frecuencia de sujetos que usaron algún tratamiento es baja, se observó una frecuencia superior en el grupo tratado con el candidato en estudio (8.8% vs. 2.3%), el 96.7% de los tratamientos usados fue para tratar algún evento adverso; solo se usaron 2 tratamientos por otra causa (insomnio, febrícula). Los tratamientos de mayor frecuencia fueron la Dipirona (4.7%) y el Paracetamol (2.2% en el grupo vacunado con FINLA-FR-1A y 2.2% en el grupo Placebo). En el grupo Placebo no se reportó ningún otro tratamiento concomitante.

**Tabla 20. Tratamientos concomitantes**

Tratamiento concomitante		FINLAY-FR-1A	PLACEBO
	N	364	86
Con algún tto*	Sí	32 (8.8%)	2 (2.3%)
	No	332 (91.2%)	84 (97.7%)
(Cefalea, Dismenorrea, Dolor, Malestar general, Gastroenteritis viral)	Dipirona	17 (4.7%)	0
(Cefalea, Dolor, Malestar general, Gastroenteritis viral, Neuritis, Febrícula)	Paracetamol	8 (2.2%)	2 (2.3%)
(Malestar general, Neuritis)	Amitriptilina	2 (0.5%)	0
(Cardiopatía isquémica, Fiebre)	Aspirina	2 (0.5%)	0
(Cefalea, Vómitos)	Cloruro de sodio	2 (0.5%)	0
(Fiebre)	ADUIL	1 (0.3%)	0
(Cardiopatía isquémica)	Atorvastatina	1 (0.3%)	0
(HTA)	Captopril	1 (0.3%)	0
(Cardiopatía isquémica)	Carvedilol	1 (0.3%)	0
(Cardiopatía isquémica)	Clopidogrel	1 (0.3%)	0
(Dolor precordial)	Clordiazepoxido	1 (0.3%)	0
(Eritema)	Diclofenaco	1 (0.3%)	0
(Náuseas)	Dimenhidrato	1 (0.3%)	0
(Malestar general)	Ibuprofeno	1 (0.3%)	0
(Falta de aire)	Imefasma	1 (0.3%)	0
(Rinorrea)	Loratadina	1 (0.3%)	0
(Mareos)	Meclizine	1 (0.3%)	0
(Malestar general)	Metocarbamol	1 (0.3%)	0
(Cefalea)	Metoclopramida	1 (0.3%)	0
(Insomnio)	Nitrazepam	1 (0.3%)	0
(Sepsis urinaria baja)	Nitrofurantoina	1 (0.3%)	0
(Dolor en epigastrio)	Omeprazol	1 (0.3%)	0
(Hidroadenitis, Neumonía izquierda)	Penicilina	1 (0.3%)	0
(Vómitos)	Ranitidina	1 (0.3%)	0
(Secresión nasal)	Salbutamol	1 (0.3%)	0
(Cardiopatía isquémica)	STUM	1 (0.3%)	0

 \*  $\chi^2=5.291$ ,  $p=0.021$

Se detallan en el **Anexo 16.7.7** los datos individuales de los tratamientos concomitantes.

#### **10.4.7 Conclusiones de eficacia**

El candidato vacunal demostró su inmunogenicidad. El 80.7% de los convalecientes vacunados con el producto de investigación superaron la cota de RIS. La prueba de neutralización con virus vivo fue muy elevada, con MGT de 400.3 (IC95%: 272.4-588.1). Las otras variables inmunológicas evaluadas aumentaron significativamente por la vacunación. Podemos afirmar que el candidato vacunal incrementó la respuesta inmune contra el RBD del SARS-CoV-2; muy superior respecto a los niveles prevacunales, al grupo control (placebo) y al panel de convalecientes cubanos.

## 11 EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. EVENTOS ADVERSOS

### 11.1 El grado de exposición:

El estudio estableció un tiempo de exposición al tratamiento de hasta 28 días (una administración).

### 11.2 Eventos Adversos.

#### 11.2.1 Breve Resumen de los Eventos Adversos.

En la población analizada se reportaron los EA que ocurrieron desde la administración. En la población de 450 sujetos, el 36% de los sujetos tratados con el candidato en estudio refirieron algún EA (el 32.1% con asociación causal) y en el grupo placebo, el 23.3%. Se presentaron 298 eventos adversos (261 y 37 en ambos grupos, respectivamente) de 44 tipos diferentes. La mayoría de intensidad leve, solicitados y un 82% de estos consistentes con la vacunación. La mayoría se reportaron en las primeras 24 horas y tienen una duración de menos de 24 horas. En 3 sujetos se presentaron EA severos, 1 de ellos consistente (cefalea). No se presentó ningún EAG consistente con la vacunación; se presentaron 3 eventos adversos graves en 2 sujetos tratados con el candidato vacunal, ninguno de ellos consistente con la vacunación, (**Tabla 21**).

**Tabla 21. Resumen de los eventos adversos**

Categorías por pacientes y EA	FINLAY-FR-1A	PLACEBO
N	364	86
Sujetos con al menos un EA	132 (36.0%)	20 (23.3%)
Sujetos con algún EA relacionado con el tratamiento	117 (32.1%)	18 (20.9%)
Sujetos con algún EA grave	2 (0.5)	0
Sujetos con algún EA grave relacionado con el tratamiento	0	0
P (toxicidad grave)	0.0027	
P (toxicidad grave)>0.05	7.4e-09	
Sujetos con algún EA severo	3 (0.8)	0
Sujetos con algún EA severo relacionado con el tratamiento	1 (0.3%)-Cefalea	0
<b>EA</b>	<b>261</b>	<b>37</b>
EA relacionados con el tratamiento	212 (81.2%)	31 (83.8%)
EA graves	3 (1.1%)	0
EA graves relacionados con el tratamiento	0	0
EA severos	3 (1.1%)	0
EA severos relacionados con el tratamiento	1 (0.4%)	0

### 11.2.2 Presentación de los Eventos Adversos

En la Tabla 22 se identifica la frecuencia de cada evento observado por Intensidad y Causalidad, especificando en cada caso el número de inclusión.

**Tabla 22. Eventos adversos: número observado y tasa, con identificación de los pacientes**

	Leve		Moderado		Severo		Total		Total
FINLAY-FR-1A									
	R	NR	R	NR	R	NR	R	NR	R+NR
Hidroadenitis				1(0.4%) 57				1 (0.4%)	1(0.4%)
Neumonía izquierda				1(0.4%) 57				1 (0.4%)	1(0.4%)
Cardiopatía isquémica						1(0.4%) 253		1 (0.4%)	1(0.4%)
Induración	11(4.2%) 1, 34, 44, 130, 133, 176, 223, 224, 241, 415, 429						11 (4.2%)		11(4.2%)
Parestesia		1(0.4%) 1						1 (0.4%)	1(0.4%)
Malestar general	23(8.8%) 4, 53, 61, 107, 109, 133, 144, 179, 214, 235, 243, 246, 265, 267, 268, 347, 360, 371, 389, 391, 403, 429, 431	2(0.8%)  299, 439	1(0.4%)  368				24 (9.2%)	2 (0.8%)	26(10%)
Cefalea y dolor articular		1(0.4%) 299						1 (0.4%)	1(0.4%)
Aumento de volumen	16(6.2%) 8, 21, 38, 44, 114, 147, 176, 223, 224, 255, 261, 275, 281, 360, 415, 431						16 (6.2%)		16(6.2%)

	Leve		Moderado		Severo		Total		Total
Dolor	102(39.2%) 8, 22, 25, 28, 31, 34, 36, 38, 44, 53, 54, 58, 61, 69, 99, 101, 106, 107, 108, 109, 111, 114, 126, 129, 130, 133, 136, 137, 141, 142, 147, 149, 159, 165, 166, 176, 177, 179, 188, 190, 191, 208, 211, 213, 214, 217, 219, 223, 224, 230, 231, 235, 238, 240, 241, 243, 246, 247, 250, 255, 256, 258, 261, 265, 267, 268, 272, 274, 275, 278, 282, 289, 290, 307, 316, 330, 334, 336, 341, 347, 360, 367, 368, 369, 370, 371, 385, 387, 389, 392, 395, 397, 402, 403, 408, 415, 424, 428, 429, 431, 433, 435		3(1.2%) 146, 157, 281				105 (40.4%)		105(40.4%)
Calor local	14(5.4%) 20, 44, 58, 111, 130, 142, 191, 223, 224, 274,						14 (5.4%)		14(5.4%)

	Leve		Moderado		Severo		Total		Total
	281, 368, 371, 431								
Eritema	8(3.1%) 21, 130, 159, 176, 224, 392, 415, 431						8 (3.1%)		8(3.1%)
Diarrea	1(0.4%) 25	2(0.8%) 30, 395					1 (0.4%)	2 (0.8%)	3(1.2%)
Falta de aire	1(0.4%) 25						1 (0.4%)		1(0.4%)
Secreción nasal	1(0.4%) 25						1 (0.4%)		1(0.4%)
Mareos	1(0.4%) 235	3(1.2%) 31, 53, 58					1 (0.4%)	3 (1.2%)	4(1.5%)
Cefalea	14(5.4%) 44, 129, 141, 144, 214, 235, 268, 324, 342, 366, 392, 402, 428	8(3.1%) 66, 84, 276, 350, 367, 438	1(0.4%) 336	1(0.4%) 256	1(0.4%) 358		16 (6.2%)	9 (3.5%)	25(9.6%)
Fiebre	2(0.8%) 61, 402	1(0.4%) 423		1(0.4%) 57			2 (0.8%)	2 (0.8%)	4(1.5%)
Astenia		2(0.8%) 58, 350						2(0.8%) )	2(0.8%)
Náusea		1(0.4%) 58						1 (0.4%)	1(0.4%)
Sudoración fría		2(0.8%) 58, 366						2 (0.8%)	2(0.8%)
Decaimiento	1(0.4%) 109						1 (0.4%)		1(0.4%)
Somnolencia	8(3.1%) 109, 235, 268, 289, 290, 341, 399, 401	1(0.4%) 265					8 (3.1%)	1 (0.4%)	9(3.5%)
Petequias 2/3 inferior de miembros inferiores		1(0.4%)						1 (0.4%)	1(0.4%)



	Leve		Moderado		Severo		Total		Total
		124							
Prurito generalizado		1(0.4%) 124						1 (0.4%)	1(0.4%)
Dismenorrea						1(0.4%) 159		1 (0.4%)	1(0.4%)
Hipertensión arterial		1(0.4%) 164		2(0.8%) 330				3 (1.2%)	3(1.2%)
Infección conjuntival bilateral	1(0.4%) 217							1 (0.4%)	1(0.4%)
Tos	1(0.4%) 399							1 (0.4%)	1(0.4%)
Vómito		1(0.4%) 366		1(0.4%) 256				2 (0.8%)	2(0.8%)
Escalofríos	1(0.4%) 268							1 (0.4%)	1(0.4%)
Dolor en el pecho		1(0.4%) 289						1 (0.4%)	1(0.4%)
Dolor precordial		1(0.4%) 290						1 (0.4%)	1(0.4%)
Neuritis				1(0.4%) 330				1 (0.4%)	1(0.4%)
Gastro-enteritis viral				1(0.4%) 336				1 (0.4%)	1(0.4%)
Rinorrea		1(0.4%) 350						1 (0.4%)	1(0.4%)
Mialgia en miembros inferiores		1(0.4%) 358						1 (0.4%)	1(0.4%)
Dolor en epigastrio		2(0.8%) 367						2 (0.8%)	2(0.8%)
Dolor de espalda		1(0.4%) 389						1 (0.4%)	1(0.4%)
Dolor muscular y articular		1(0.4%) 389						1 (0.4%)	1(0.4%)
Rinitis		1(0.4%)						1	1(0.4%)

	Leve		Moderado		Severo		Total		Total
		419						(0.4%)	
Sepsis urinaria baja		1(0.4%) 10						1 (0.4%)	1(0.4%)
<b>PLACEBO</b>									
Induración	1(2.7%) 229							1 (2.7%)	1(2.7%)
Malestar general	7(18.9%) 97, 134, 151, 251, 326, 349, 447							7 (18.9%)	7(18.9%)
Aumento de volumen	4(10.8%) 97, 134, 229, 373							4 (10.8%)	4(10.8%)
Dolor	13(35.1%) 37, 97, 125, 134, 151, 163, 229, 325, 349, 373, 409, 421, 434							13 (35.1%)	13(35.1%)
Secreción nasal	1(2.7%) 125							1 (2.7%)	1(2.7%)
Mareos		1(2.7%) 74						1 (2.7%)	1(2.7%)
Cefalea	1(2.7%) 376	1(2.7%) 201						1 (2.7%) 1 (2.7%)	2(5.4%)
Fiebre	1(2.7%) 325							1 (2.7%)	1(2.7%)
Astenia	1(2.7%) 349							1 (2.7%)	1(2.7%)
Decaimiento		1(2.7%) 74						1 (2.7%)	1(2.7%)
Somnolencia	1(2.7%) 396							1 (2.7%)	1(2.7%)
Impotencia funcional del brazo	1(2.7%) 229							1 (2.7%)	1(2.7%)
Tos		1(2.7%)						1	1(2.7%)

	Leve		Moderado		Severo		Total		Total
		251					(2.7%)		
Dolor en el oído izquierdo		1(2.7%)					1(2.7%)		1(2.7%)
Sudoración y sensación de calor		1(2.7%) 396					1(2.7%)		1(2.7%)

### 11.2.3 Análisis de los Eventos Adversos.

La **Tabla 21** resume las características globales relacionadas con la seguridad. Un 33.6% de los sujetos presentó algún EA (36% y 23% en ambos grupos, respectivamente). No se reportan eventos adversos graves consistentes con la vacunación. Las probabilidades de toxicidad grave, asumiendo una distribución inicial no informativa beta (1,1) es de 0.0027 en el grupo tratado con el candidato vacunal. La probabilidad de toxicidad grave inadmisibles (superior al 5%) es muy pequeña ( $7.4e-09$ ), con lo que se satisface la hipótesis de seguridad del estudio. Se reportaron tres sujetos con EA severos, todos en el grupo tratado con el candidato, solo 1 consistente con la vacuna, 1 evento de cefalea). Durante la fase IIA no se reportó ningún evento adverso grave ni severo consistente con la vacunación.

La frecuencia de sujetos con cada EA se resume en la **Tabla 23**. De tipo solicitado y local fueron los más detectados en ambos grupos: dolor en el sitio de inyección (28.8% vs. 15.1%); el aumento de volumen se presentó en proporción similar (4.4% vs. 4.7%); el calor local, induración y eritema se presentaron con una frecuencia inferior al 5%. Entre los solicitados de tipo sistémico, el más frecuente en ambos grupos fue el malestar general (7.1% vs. 8.1%) y la cefalea, con frecuencia mayor en el grupo tratado con el candidato (6.0% vs. 2.3%). El resto de los eventos fueron no solicitados y de carácter sistémico, siendo el de mayor frecuencia el mareo (1.1% vs. 1.2%).

**Tabla 23. Frecuencia de sujetos con cada evento adverso**

	Sistema	EA	FINLAY-FR-1A	PLACEBO
			364	86
Solicitados	Locales	Dolor	105 (28.8%)	13 (15.1%)
		Aumento de volumen	16 (4.4%)	4 (4.7%)
		Calor local	14 (3.8%)	0
		Induración	11 (3.0%)	1 (1.2%)
		Eritema	8 (2.2%)	0
	Sistémicos	Malestar general	26 (7.1%)	7 (8.1%)
		Cefalea	22 (6.0%)	2 (2.3%)
Cefalea y dolor en articulaciones		1 (0.3%)	0	

	Sistema	EA	FINLAY-FR-1A	PLACEBO
			364	86
		Somnolencia	9 (2.5%)	1 (1.2%)
		Fiebre	4 (1.1%)	1 (1.2%)
		Impotencia funcional del brazo	0	1 (1.2%)
No solicitados	Sistémicos	Mareo	4 (1.1%)	1 (1.2%)
		Diarrea	3 (0.8%)	0
		Astenia	2 (0.5%)	1 (1.2%)
		Hipertensión arterial	2 (0.5%)	0
		Secreción nasal	1 (0.3%)	1 (1.2%)
		Sudoración fría	2 (0.5%)	0
		Decaimiento	1 (0.3%)	1 (1.2%)
		Tos	1 (0.3%)	1 (1.2%)
		Vómito	2 (0.5%)	0
		Dolor en epigastrio	1 (0.3%)	0
		Hidroadenitis	1 (0.3%)	0
		Neumonía izquierda	1 (0.3%)	0
		Cardiopatía isquémica	1 (0.3%)	0
		Parestesia	1 (0.3%)	0
		Falta de aire	1 (0.3%)	0
		Náuseas	1 (0.3%)	0
		Petequias 2/3 inferior de miembros inferiores	1 (0.3%)	0
		Prurito generalizado	1 (0.3%)	0
		Dismenorrea	1 (0.3%)	0
		Infección conjuntival bilateral	1 (0.3%)	0
		Escalofríos	1 (0.3%)	0
		Dolor en el pecho	1 (0.3%)	0
		Dolor precordial	1 (0.3%)	0
		Neuritis	1 (0.3%)	0
		Gastroenteritis viral	1 (0.3%)	0
		Rinorrea	1 (0.3%)	0
		Mialgia en miembros inferiores	1 (0.3%)	0
		Dolor espalda	1 (0.3%)	0
		Dolor muscular y articular	1 (0.3%)	0
		Dolor en el oído izquierdo	0	1 (1.2%)
		Sudoración y sensación de calor	0	1 (1.2%)
		Rinitis	1 (0.3%)	0
Sepsis urinaria baja	1 (0.3%)	0		

La frecuencia de sujetos con cada EA consistente con la vacunación se resume en la **Tabla 24**. Los solicitados de tipo local fueron consistentes. Entre los solicitados de tipo sistémico, se mantiene como el más frecuente en ambos grupos el malestar general 6.6% vs. 8.1%) y la cefalea, con frecuencia mayor en el grupo tratado con el candidato (4.1% vs. 1.2%). El resto de los eventos fueron

no solicitados y de carácter sistémico, cada uno con una frecuencia de un sujeto (mareos, diarreas, astenia, secreción nasal, decaimiento, tos, falta de aire, infección conjuntival bilateral y escalofríos).

**Tabla 24. Frecuencia de sujetos con cada evento adverso consistente con la vacunación**

	Sistema	EA	FINLAY-FR-1A	PLACEBO
			364	86
	Con algún EA consistente		117 (32.1%)	18 (20.9%)
Solicitados	Locales	Dolor	105 (28.8)	13 (15.1)
		Aumento de volumen	16 (4.4%)	4 (4.7%)
		Calor local	14 (3.8%)	0
		Induración	11 (3.0%)	1 (1.2%)
		Eritema	8 (2.2%)	0
	Sistémicos	Malestar general	24 (6.6%)	7 (8.1%)
		Cefalea	15 (4.1%)	1 (1.2%)
		Somnolencia	8 (2.2%)	1 (1.2%)
		Fiebre	2 (0.5%)	1 (1.2%)
		Impotencia funcional de brazo	0	1 (1.2%)
No solicitados	Sistémicos	Mareo	1 (0.3%)	0
		Diarrea	1 (0.3%)	0
		Astenia	0	1 (1.2%)
		Secreción nasal	1 (0.3%)	1 (1.2%)
		Decaimiento	1 (0.3%)	0
		Tos	1 (0.3%)	0
		Falta de aire	1 (0.3%)	0
		Infección conjuntival bilateral	1 (0.3%)	0
		Escalofríos	1 (0.3%)	0

Se representa en la **Figura 11** la frecuencia de cada evento adverso solicitado consistente con la vacunación.

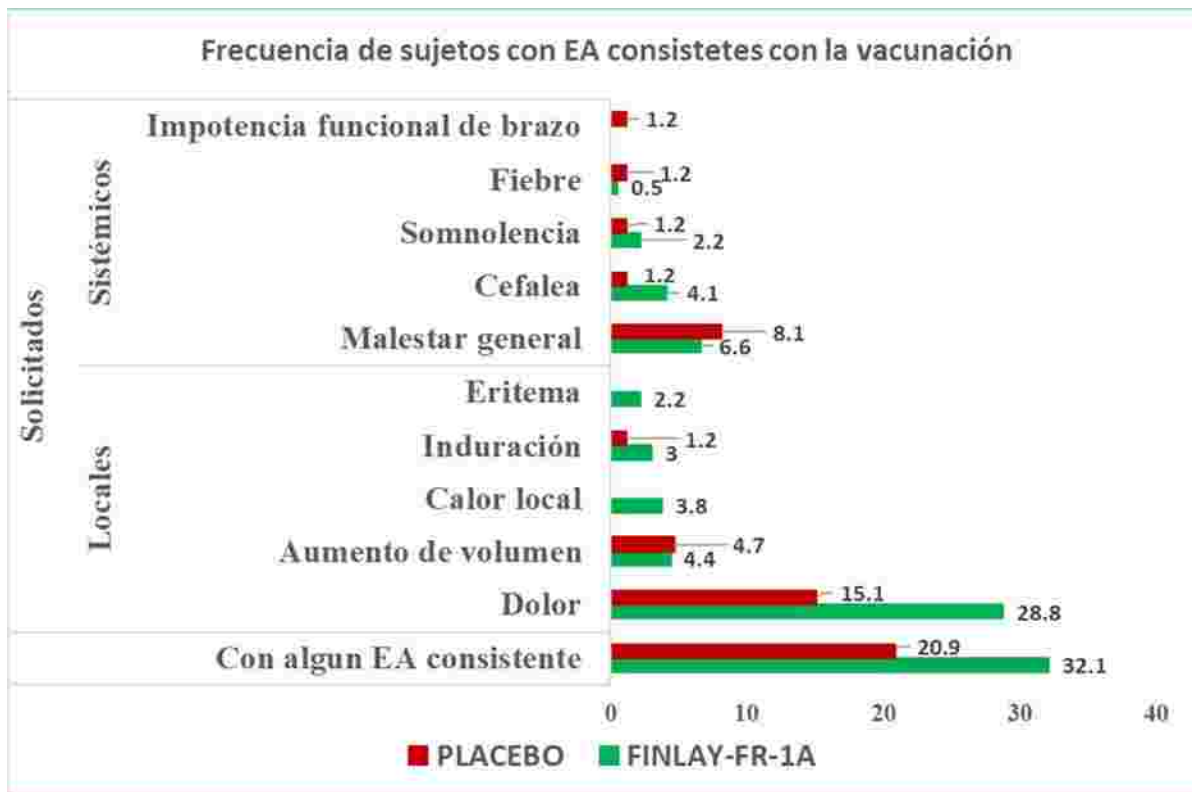


Figura 11. Frecuencia de Eventos Adversos Solicitados consistentes con la vacunación

La caracterización global de los eventos adversos se muestra en la **Tabla 25**. Más del 90% de los eventos fueron de intensidad leve. Se presentaron tres eventos de intensidad moderada (cardiopatía isquémica, dismenorrea y cefalea), solo la cefalea fue consistente con la vacunación.

No se presentaron EAG relacionados, se reportaron 3 eventos graves en 2 sujetos, que requirieron hospitalización. Todos los eventos fueron recuperados completamente. Más del 80% de los eventos reportados en cada grupo fueron clasificados como consistentes con la vacunación. La relación de eventos locales/sistémicos fue similar, con una frecuencia ligeramente mayor de eventos locales en el grupo vacunado con el candidato (59.0%). Más del 70% fueron solicitados. Aparecieron fundamentalmente en las primeras 24 horas (67.4% vs. 54.1%) y tuvieron en su mayoría una duración de menos de 24 horas (45.2% vs. 56.8%).

**Tabla 25. Caracterización global de los eventos adversos**

Caracterización global		FINLAY-FR-1A		PLACEBO	
		Frec.	%	Frec.	%
Numero de eventos adversos		261	100.0	37	100.0
Intensidad	Leve	243	93.1	37	100.0
	Moderado	14	5.4	0	0.0
	Severo	3	1.1	0	0.0
		Cardiopatía isquémica, Cefalea, Dismenorrea			
Gravedad	No Grave	258	98.8	37	100.0
	Grave	3	1.1	0	0.0
		Cardiopatía isquémica, Hidroadenitis, Neumonía izquierda			
Causalidad	Consistente con la vacunación (1)	212	81.2	31	83.8
	Consistente con la vacunación (4)	1	0.4	0	0.0
		HTA			
	Relación temporal consistente pero insuficiente evidencia (B1)	11	4.2	2	5.4
	Inconsistente con la vacunación (C)	37	14.2	4	10.8
Resultado	Recuperado	261	100.0	37	100.0
Tipo	Locales	154	59.0	18	48.6
	Sistémicos	107	41.0	19	51.4
Solicitados	Solicitados	189	72.4	28	75.7
	No solicitados	72	27.6	9	24.3
Aparición (horas)	≤ 60 minutos	26	10.0	6	16.2
	60 min-24 horas	176	67.4	20	54.1
	24-48 horas	18	6.9	8	21.6
	48-72 horas	8	3.0	1	2.7
	> 72 horas	33	12.6	2	5.4

Caracterización global		FINLAY-FR-1A		PLACEBO	
		Frec.	%	Frec.	%
Numero de eventos adversos		261	100.0	37	100.0
Duración (horas)	≤ 24 horas	118	45.2	21	56.8
	24-48 horas	69	26.4	5	13.5
	48-72 horas	38	14.6	4	10.8
	> 72 horas	36	13.8	6	16.2
	No especificado	0	0.0	1	2.7

La Tabla 26 describe la caracterización de cada evento adverso informado.

**Tabla 26. Caracterización de cada evento adverso**

Caracterización		FINLAY-FR-1A		PLACEBO	
		Frec.	%	Frec.	%
<b>HIDROADENITIS</b>		1	100	0	0
Intensidad	Moderado	1	100		
Seriedad	Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>NEUMONÍA IZQUIERDA</b>		1	100	0	0
Intensidad	Moderado	1	100		
Seriedad	Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>CARDIOPATÍA ISQUÉMICA</b>		1	100	0	0
Intensidad	Severo	1	100		
Seriedad	Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>INDURACIÓN</b>		11	100	1	100
Intensidad	Leve	11	100	1	100
Seriedad	No Grave	11	100	1	100
Causalidad	A1	11	100	1	100
<b>PARESTESIA</b>		1	100	0	0
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	B1	1	100		
<b>MALESTAR GENERAL</b>		26	100	7	100
Intensidad	Leve	25	96.2	7	100
	Moderado	1	3.8	0	0
Seriedad	No Grave	26	100	7	100
Causalidad	A1	24	92.3	7	100
	C	2	7.7	0	0
<b>AUMENTO DE VOLUMEN</b>		16	100	4	100
Intensidad	Leve	16	100	4	100
Seriedad	No Grave	16	100	4	100
Causalidad	A1	16	100	4	100
<b>DOLOR</b>		105	100	13	100
Intensidad	Leve	102	97.1	13	100
	Moderado	3	2.9	0	0
Seriedad	No Grave	105	100	13	100
Causalidad	A1	105	100	13	100



		FINLAY-FR-1A		PLACEBO	
Caracterización		Frec.	%	Frec.	%
<b>CALOR LOCAL</b>		14	100	0	0
Intensidad	Leve	14	100		
Seriedad	No Grave	14	100		
Causalidad	A1	14	100		
<b>ERITEMA</b>		8	100	0	0
Intensidad	Leve	8	100		
Seriedad	No Grave	8	100		
Causalidad	A1	8	100		
<b>DIARREA</b>		3	100	0	0
Intensidad	Leve	3	100		
Seriedad	No Grave	3	100		
Causalidad	A1	1	33.3		
	C	2	66.7		
<b>FALTA DE AIRE</b>		1	100	0	0
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	A1	1	100		
<b>SECRECIÓN NASAL</b>		1	100	1	100
Intensidad	Leve	1	100	1	100
Seriedad	No Grave	1	100	1	100
Causalidad	A1	1	100	1	100
<b>MAREO</b>		4	100	1	100
Intensidad	Leve	4	100	1	100
Seriedad	No Grave	4	100	1	100
Causalidad	A1	1	25	0	0
	B1	1	25	0	0
	C	2	50	1	100
<b>CEFALEA</b>		25	100	2	100
Intensidad	Leve	22	88	2	100
	Moderado	2	8	0	0
	Severo	1	4	0	0
Seriedad	No Grave	25	100	2	100
Causalidad	A1	16	64	1	50
	B1	3	12	1	50
	C	6	24	0	0
<b>FIEBRE</b>		4	100	1	100
Intensidad	Leve	3	75	1	100
	Moderado	1	25	0	0
Seriedad	No Grave	4	100	1	100
Causalidad	A1	2	50	1	100
	C	2	50	0	0
<b>ASTENIA</b>		2	100	1	100
Intensidad	Leve	2	100	1	100
Seriedad	No Grave	2	100	1	100
Causalidad	A1	0	0	1	100
	C	2	100	0	0
<b>NÁUSEAS</b>		1	100	0	0
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>SEPSIS URINARIA BAJA</b>		1	100	0	0

		FINLAY-FR-1A		PLACEBO	
Caracterización		Frec.	%	Frec.	%
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>SUDORACIÓN FRÍA</b>		<b>2</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	2	100		
Seriedad	No Grave	2	100		
Causalidad	B1	1	50		
	C	1	50		
<b>DECAIMIENTO</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>100</b>
Intensidad	Leve	1	100	1	100
Seriedad	No Grave	1	100	1	100
Causalidad	A1	1	100	0	0
	C	0	0	1	100
<b>SOMNOLENCIA</b>		<b>9</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>100</b>
Intensidad	Leve	9	100	1	100
Seriedad	No Grave	9	100	1	100
Causalidad	A1	8	88.9	1	100
	B1	1	11.1	0	0
<b>PETEQUIAS 2/3 INFERIOR DE MIEMBROS INFERIORES</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	B1	1	100		
<b>PRURITO GENERALIZADO</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	B1	1	100		
<b>DISMENORREA</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Severo	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>HIPERTENSIÓN ARTERIAL</b>		<b>3</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	33.3		
	Moderado	2	66.7		
Seriedad	No Grave	3	100		
Causalidad	C	2	66.7		
<b>INFECCIÓN CONJUNTIVAL BILATERAL</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	A1	1	100		
<b>VÓMITO</b>		<b>2</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	50		
	Moderado	1	50		
Seriedad	No Grave	2	100		
Causalidad	B1	1	50		
	C	1	50		
<b>ESCALOFRÍOS</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	A1	1	100		
<b>DOLOR EN EL PECHO</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

		FINLAY-FR-1A		PLACEBO	
Caracterización		Frec.	%	Frec.	%
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>DOLOR PRECORDIAL</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>CEFALEA Y DOLOR ARTICULAR</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>NEURITIS</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Moderado	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>GASTROENTERITIS VIRAL</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Moderado	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>RINORREA</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>MIALGIA EN MIEMBROS INFERIORES</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>DOLOR EN EPIGASTRIO</b>		<b>2</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	2	100		
Seriedad	No Grave	2	100		
Causalidad	C	2	100		
<b>DOLOR ESPALDA</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>DOLOR MUSCULAR Y ARTICULAR</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	C	1	100		
<b>TOS</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>1</b>	<b>100</b>
Intensidad	Leve	1	100	1	100
Seriedad	No Grave	1	100	1	100
Causalidad	A1	1	100		
	B1			1	100
<b>RINITIS</b>		<b>1</b>	<b>100</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Intensidad	Leve	1	100		
Seriedad	No Grave	1	100		
Causalidad	B1	1	100		
<b>IMPOTENCIA FUNCIONAL DEL BRAZO</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>100</b>
Intensidad	Leve			1	100
Seriedad	No Grave			1	100

		FINLAY-FR-1A		PLACEBO	
Caracterización		Frec.	%	Frec.	%
Causalidad	A1			1	100
DOLOR EN EL OÍDO IZQUIERDO		0	0	1	100
Intensidad	Leve			1	100
Seriedad	No Grave			1	100
Causalidad	C			1	100
SUDORACIÓN Y SENSACIÓN DE CALOR		0	0	1	100
Intensidad	Leve			1	100
Seriedad	No Grave			1	100
Causalidad	C			1	100

**Leyenda. Relación de causalidad**

	A. Asociación causal consistente con la vacunación	B. Indeterminado	C. Asociación causal inconsistente con la vacunación
Adecuada información disponible	<input type="checkbox"/> A1. Evento Relacionado con la vacuna (de acuerdo a la literatura publicada)	<input type="checkbox"/> B1*. La relación de temporalidad es consistente, pero son insuficientes las evidencias para considerar la vacunación causa del evento (puede ser un nuevo evento a la vacuna)	<input type="checkbox"/> C. Coincidental Condición(es) subyacente(s) o emergente(s) o condición(es) causada(s) por la exposición a algo que no sea la vacuna
	<input type="checkbox"/> A2. Evento relacionado con un defecto en la calidad de la vacuna		
	<input type="checkbox"/> A3. Evento relacionado con un error programático/Técnico	<input type="checkbox"/> B2. Factores de clasificación dan como resultado tendencias contradictorias respecto a consistencias e inconsistencias con la asociación causal con la inmunización.	
	<input type="checkbox"/> A4. Evento relacionado con las condiciones inherentes al vacunado		
Información no disponible	D. No Clasificable		
	<input type="checkbox"/> No se puede tener mayor información por lo que no puede ser clasificada en otra categoría		

Se detallan en el **Anexo 16.7.8** los datos individuales de los eventos adversos.

**11.3 Eventos Adversos Graves.**

No se reportaron fallecidos ni la aparición de incapacidades durante el estudio. Se presentaron dos eventos adversos graves en individuos que recibieron el candidato vacunal, catalogados como tal por haber requerido ingreso hospitalario. En ambos casos NO relacionados con la vacunación. Uno de ellos fue ingresado en el Hospital "Calixto García" con fiebre a las 24 horas de la vacunación y diagnosticado como hidradenitis supurativa y con signos radiológicos sugerentes de neumonía bacteriana parahiliar izquierda, fue negativo al PCR y el cuadro cedió con Penicilina RL cada 12 horas. El otro caso con una Cardiopatía isquémica a los 11 días de vacunado, fue ingresado en el Instituto de Cardiología, y requirió de la aplicación de dos stents; este sujeto tenía antecedentes clínicos. Ambos se recuperaron rápida y satisfactoriamente (ANEXO 10). Por lo tanto, la probabilidad de superar la cota de toxicidad prevista es baja (Hipótesis del estudio).

## 11.4 Evaluación del Laboratorio Clínico.

### 11.4.1 Evaluación de Cada Parámetro de Laboratorio.

La **Tabla 27** muestra el resultado de los exámenes complementarios planificados en los 20 sujetos de 60-80 años de la fase IIA del estudio. En cuanto a grupo y factor, el 50% eran de grupo A+. El 100% de los sujetos tuvieron serología, prueba de VIH, Hepatitis B, Hepatitis C y PCR negativos. Respecto a los exámenes de laboratorio complementarios, se detecta una disminución estadísticamente significativa de la Hemoglobina (con 5 sujetos a los 14 días) y Hematocrito (aunque todos los sujetos dentro del rango de referencia normal). Con respecto al diferencial, se detecta un incremento de los monocitos (4 sujetos con valores anómalos), así como un incremento significativo de la creatinina (3 sujetos). De la **Figura 13** a la **Figura 25** se representan las variaciones individuales de cada parámetro así como los rangos de referencia normales.

**Tabla 27. Exámenes complementarios (corrección de Bonferrony alfa=0.0125)**

Complementarios		Tiempo 0	Tiempo 14	p (t Student)
N		20	20	
Grupo	A+	10 (50.0%)		
	AB-	1 (5.0%)		
	AB+	1 (5.0%)		
	B+	1 (5.0%)		
	O-	3 (15.0%)		
	O+	4 (20.0%)		
Hemoglobina	Media (DE)	139 (12)	128 (10)	4.4e-08
	(Min.; Max)	(122; 166)	(110; 151)	
	Anómalos VR: H: 13-17; M: 12-15	0	5 (25.0%)	0.063 (McNemar)
Hematocrito	Media (DE)	42.3 (3.3)	39.6 (2.6)	0.0001
	(Min.; Max)	(33.5; 49.1)	(35.6; 46.0)	
	Anómalos VR: 34.1-51 L/L	1 (5.0%)	0	1.000 (McNemar)
Plaquetas	Media (DE)	238 (59)	230 (56)	0.550
	(Min.; Max)	(160; 365)	(154; 354)	
	Anómalos VR: 150-350 x 10 <sup>9</sup> /L	2 (10.0%)	1 (5.0%)	1.000
Leucitoss totales	Media (DE)	6.7 (0.9)	6.6 (1.1)	0.550
	(Min.; Max)	(4.9; 8.1)	(5.2; 8.9)	
	Anómalos VR: 4-10 x 10 <sup>9</sup> /L	0	0	--
Neutrófilos	Media (DE)	3.7 (0.8)	3.6 (0.7)	0.443
	(Min.; Max)	(2.5; 5.0)	(2.5; 5.2)	
	Anómalos VR: 1.56-7	0	0	--

Complementarios		Tiempo 0	Tiempo 14	p (t Student)
N		20	20	
Linfocitos	Media (DE)	2.3 (0.8)	2.2 (0.9)	0.213
	(Min.; Max)	(1.1; 3.6)	(1.0; 3.8)	
	Anómalos VR: 1.1-4	0	2 (10.0%)	0.500 (McNemar)
Monocitos	Media (DE)	0.5 (0.1)	0.6 (0.1)	0.008
	(Min.; Max)	(0.2; 0.7)	(0.4; 0.9)	
	Anómalos VR: 0.0-0.7	0	4 (20.0%)	0.125 (McNemar)
Eosinófilos	Mediana (RIQ)	0.14 (0.14)	0.16 (0.19)	0.093
	(Min.; Max)	(0.0; 0.33)	(0.03; 0.65)	(Wilcoxon)
	Anómalos VR: 0.04-0.5	2 (10.0%)	2 (10.0%)	1.000 (McNemar)
Basófilos	Mediana (RIQ)	0.01 (0.02)	0.02 (0.03)	0.018
	(Min.; Max)	(0.0; 0.05)	(0.03; 0.20)	(Wilcoxon)
	Anómalos VR: 0.0-1.2	0	0	--
Glucosa	Media (DE)	5.4 (0.9)	4.9 (1.0)	0.577
	(Min.; Max)	(4.0; 7.2)	(2.6; 7.1)	
	Anómalos VR: 4.2-6.11 mmol/L	5 (25.0%)	4 (20.0%)	1.000 (McNemar)
Creatinina	Media (DE)	86.0 (20.8)	97.2 (19.0)	0.000
	(Min.; Max)	(50.5; 116.0)	(72.0; 127.0)	
	Anómalos VR: 0-120 µmol/L	0	3 (15.0%)	0.250 (McNemar)
ASAT	Mediana (RIQ)	21.2 (6.5)	22.5 (6.6)	0.052
	(Min.; Max)	(16.0; 33.2)	(16.2; 43.3)	(Wilcoxon)
	Anómalos VR: 0-50 U/L	0	0	--
ALAT	Mediana (RIQ)	20.5 (8.5)	21.0 (13.2)	0.271
	(Min.; Max)	(15.0; 54.3)	(11.0; 64.7)	(Wilcoxon)
	Anómalos VR: 0-50 U/L	1 (5.0%)	1 (5.0%)	1.000 (McNemar)

DE: Desviación estándar; RIQ: Rango intercuartílico

### 11.5 Conclusiones de seguridad.

El candidato vacunal FINLAY-FR-1A es seguro y bien tolerado. No se detectó ningún evento adverso grave relacionado con la vacuna. Las reacciones adversas fueron escasas; predominando las locales y de intensidad moderada. La frecuencia de eventos adversos asociados a la vacunación fue de solo el 32.1%.

## 12 ANÁLISIS BENEFICIO-RIESGO

Se consideraron los siguientes escenarios de Beneficio y de Riesgo:

Beneficio<sub>1</sub> = Proporción de individuos con RIS.

Riesgo<sub>1</sub> = Eventos adversos graves relacionados con el tratamiento.

Riesgo<sub>2</sub> = Eventos adversos severos relacionados con el tratamiento.

Para la definición del Beneficio se incluyeron todos los sujetos, independientemente de si ya cumplían con el criterio de RIS antes del tratamiento.

En la **Figura 12** se representan las distribuciones de Beneficio y Riesgo en ambos grupos así como el Factor de Bayes, pudiendo apreciarse que el beneficio de tener RIS es mucho mayor que el riesgo de presentar eventos adversos graves y severos relacionados con el tratamiento. En el grupo Placebo el balance también fue positivo aunque en menor magnitud.

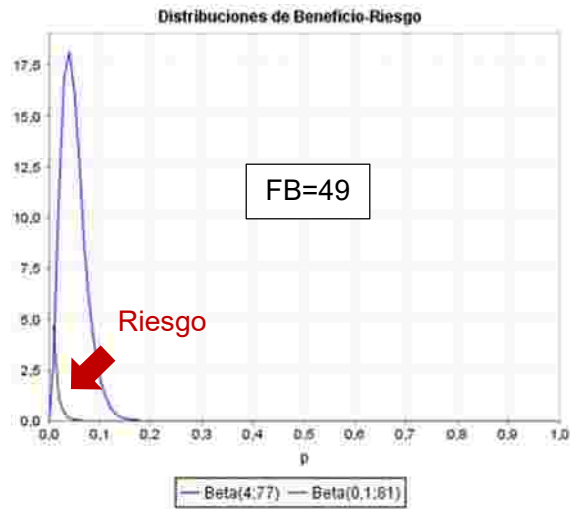
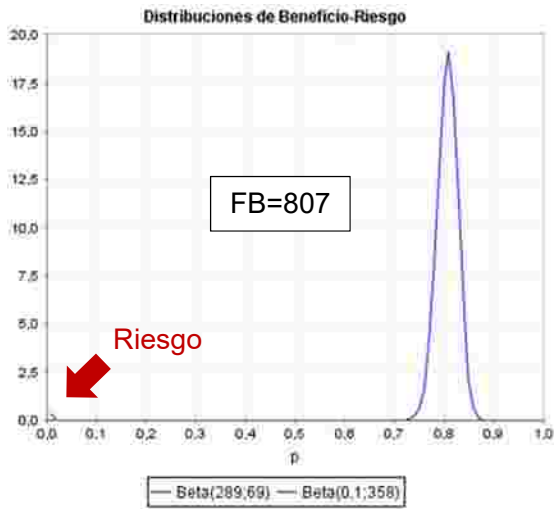


**FINLAY-FR-1A**

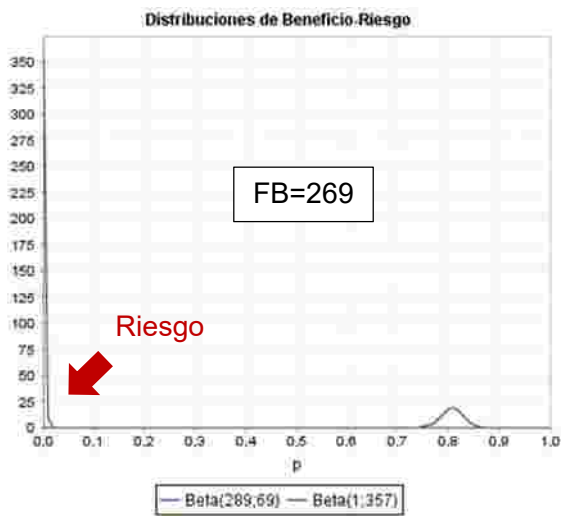
**PLACEBO**

Beneficio<sub>1</sub>- Riesgo<sub>1</sub>

Beneficio<sub>1</sub>- Riesgo<sub>1</sub>- Riesgo<sub>2</sub>



Beneficio<sub>1</sub>- Riesgo<sub>2</sub>



**Figura 12. Distribuciones de Beneficio y Riesgo**

### 13 CONCLUSIONES

1. El candidato vacunal es seguro y bien tolerado. La frecuencia de sujetos con eventos adversos asociados a la vacunación fue solo del 32,1%. Las reacciones adversas fueron escasas; predominando las locales y de intensidad moderada.
2. Se presentaron dos eventos adversos graves, diagnosticados como tal por haber requerido ingreso hospitalario. En ambos casos NO relacionados con la vacunación, uno diagnosticado como hidradenitis supurativa y neumonía bacteriana parahiliar izquierda y otro con cardiopatía isquémica que requirió la aplicación de dos stents. La probabilidad de superar la cota de toxicidad prevista es baja (hipótesis del estudio).
3. La respuesta inmune satisfactoria (título inhibitorio  $\geq 250$ ) fue superior al 95% en la Fase IIa y combinando ambas fases fue del 80,7%.
4. Se logró un incremento significativo de los anticuerpos neutralizantes contra virus vivo inducido por la vacunación, muy superior al panel de convalecientes cubanos. MGT de 400,3; IC95% 272,4 – 588,1.
5. La concentración de anticuerpos IgG anti-RBD, el índice de seroconversión y el porcentaje de inhibición RBD:ACE2 se incrementaron notablemente por la vacunación en los convalecientes de 19-80 años de edad estudiados; respecto a los niveles prevacunales, al grupo control (placebo) y al panel de convalecientes cubanos.
6. El balance beneficio-riesgo es muy positivo en todos los escenarios considerados.

14 TABLAS Y FIGURAS DEL ANÁLISIS ESTADÍSTICO NO INCLUIDAS EN EL TEXTO

14.1 Datos de Seguridad (Laboratorio clínico):

Figura 13. Variación individual de la Hemoglobina (Fase IIa)

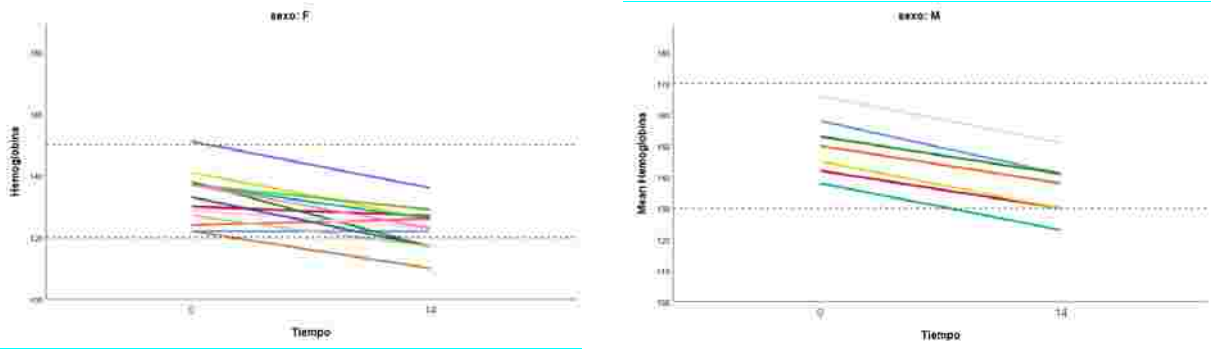


Figura 14. Variación individual de Hematocrito (Fase IIa)

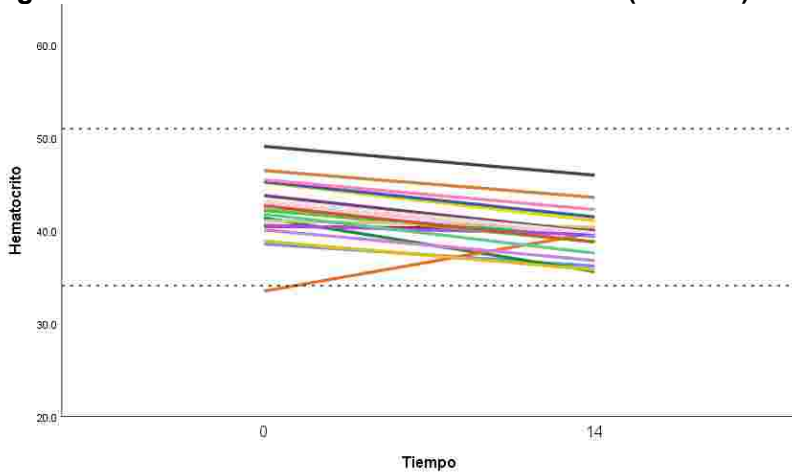
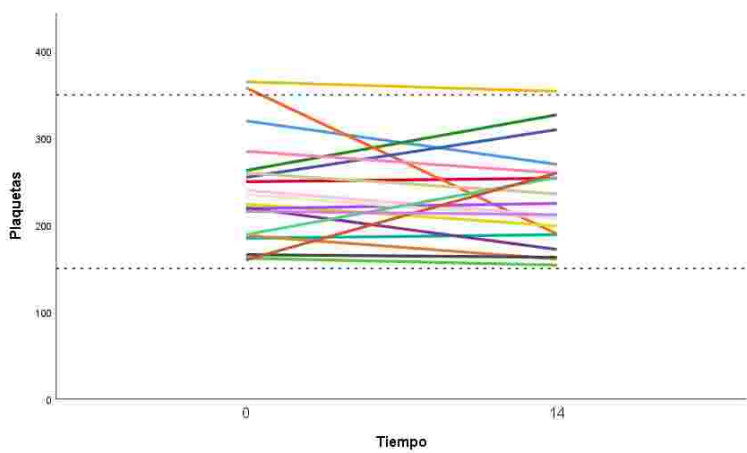
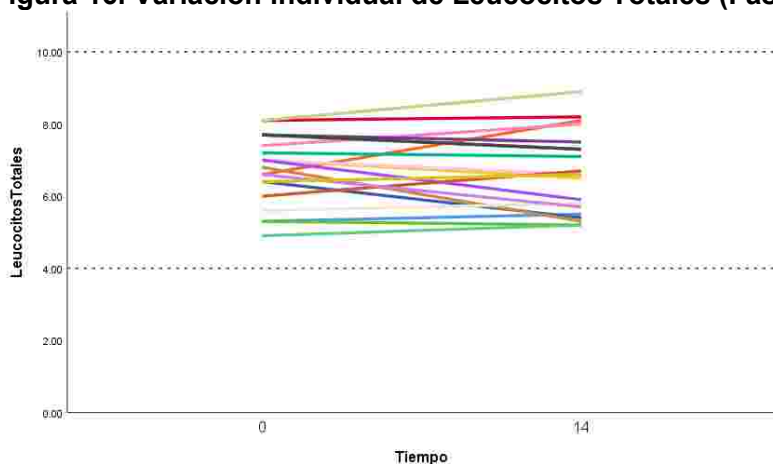


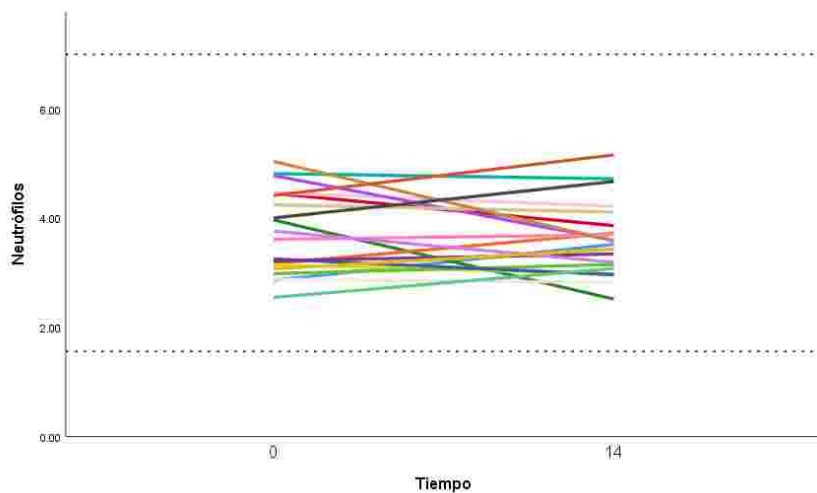
Figura 15. Variación individual de Plaquetas (Fase IIa)



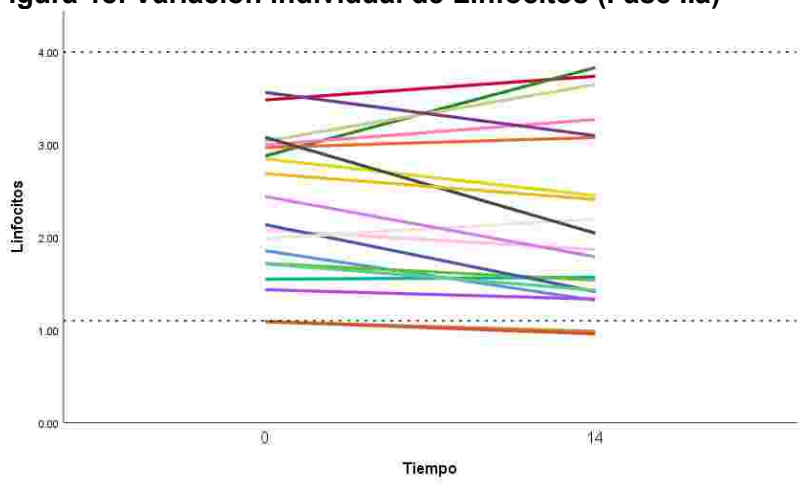
**Figura 16. Variación individual de Leucocitos Totales (Fase IIa)**



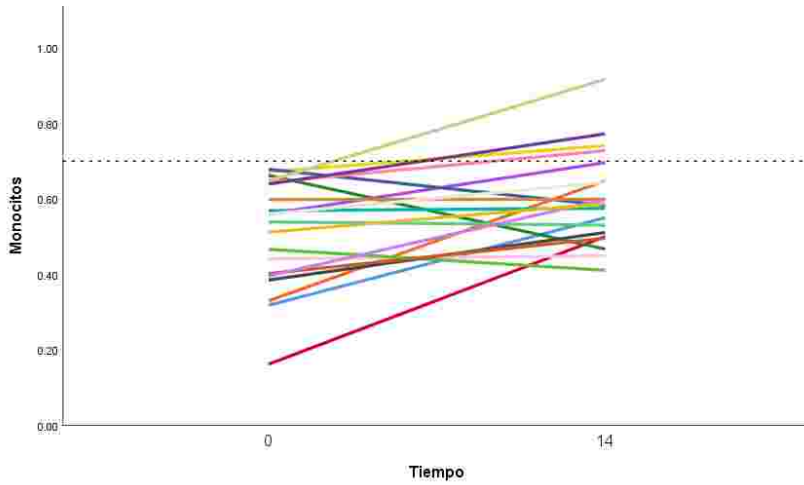
**Figura 17. Variación individual de Neutrófilos (Fase IIa)**



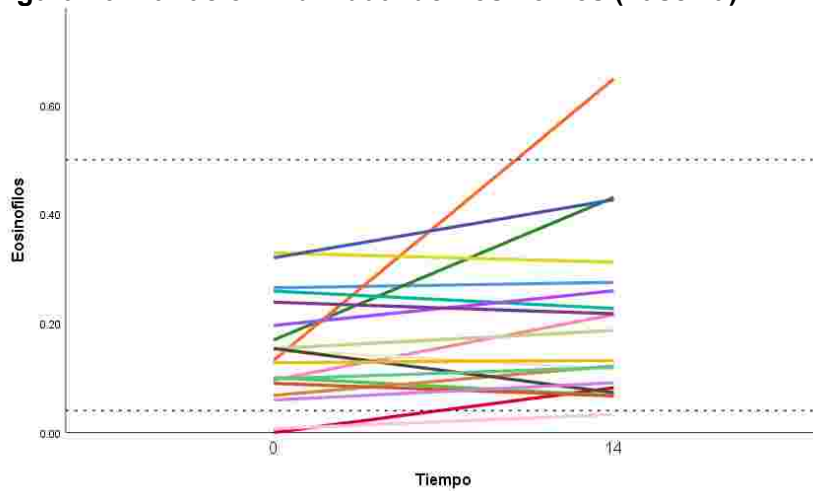
**Figura 18. Variación individual de Linfocitos (Fase IIa)**



**Figura 19. Variación individual de Monocitos (Fase IIa)**



**Figura 20. Variación individual de Eosinófilos (Fase IIa)**



**Figura 21. Variación individual de Basófilos (Fase IIa)**

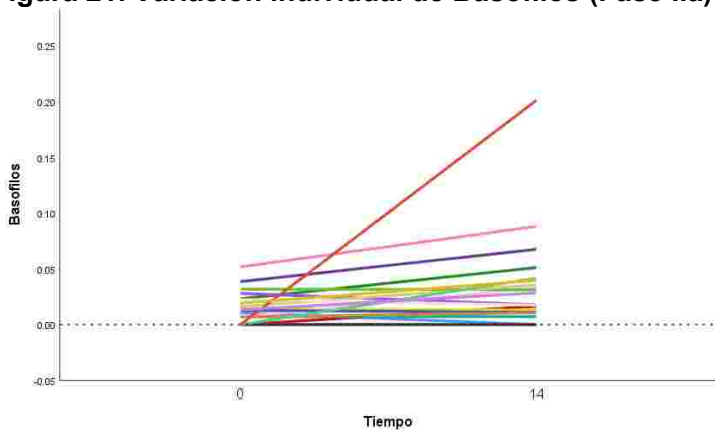


Figura 22. Variación individual de Glucosa (Fase IIa)

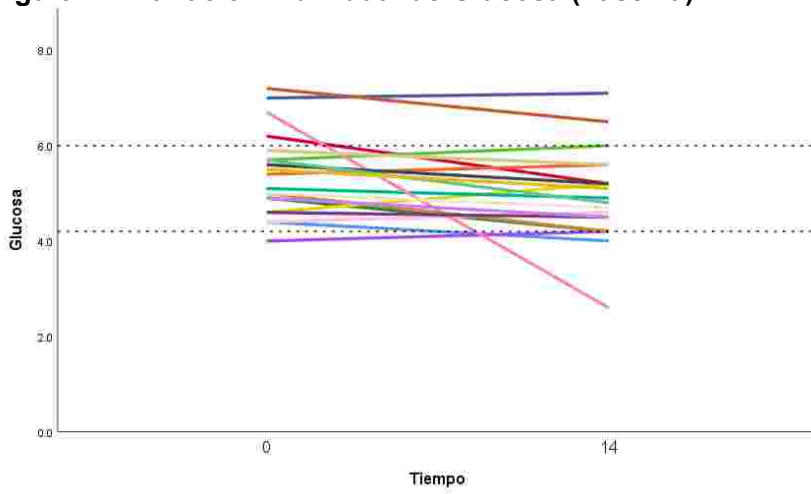


Figura 23. Variación individual de Creatinina (Fase IIa)

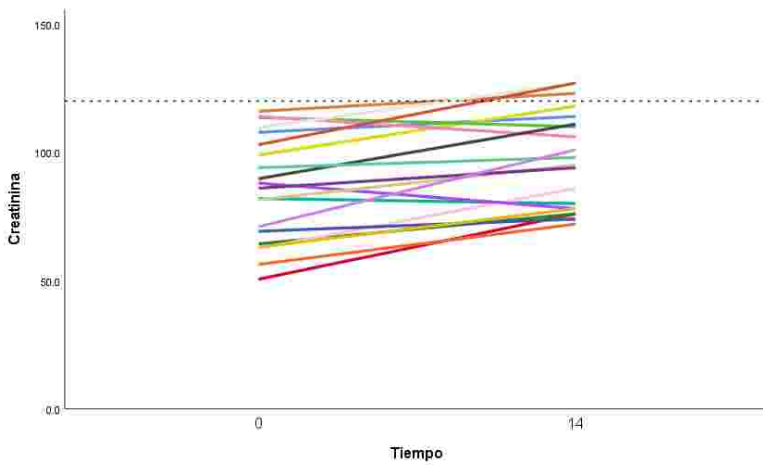


Figura 24. Variación individual de ASAT (Fase IIa)

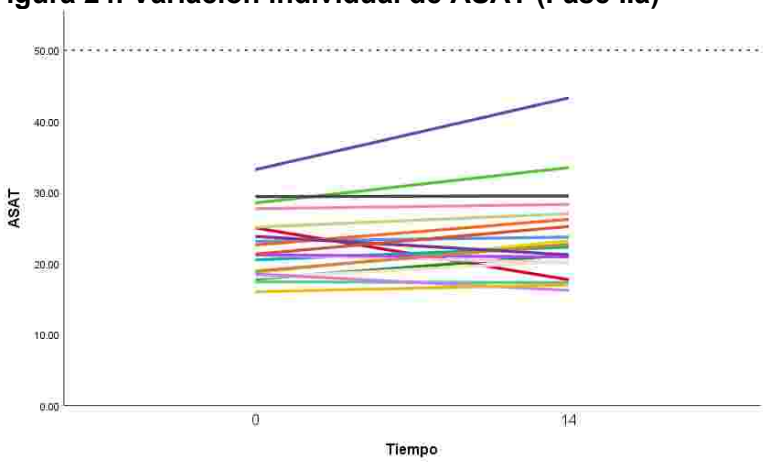
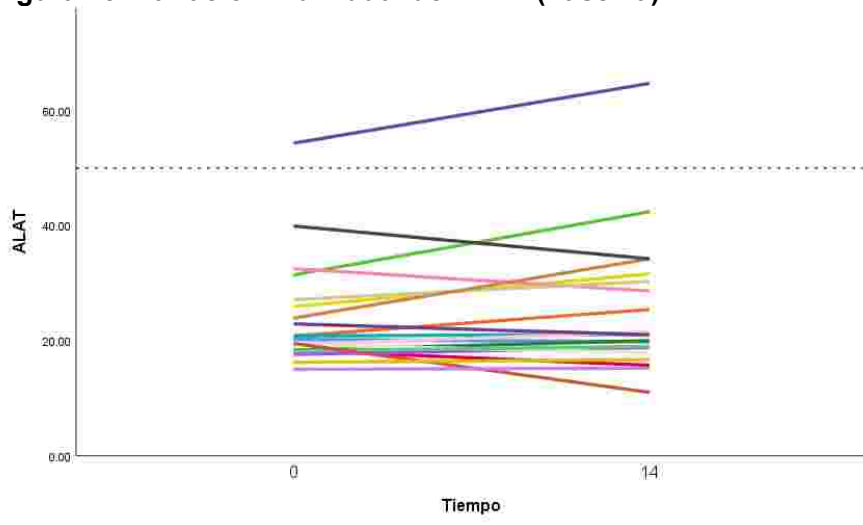


Figura 25. Variación individual de ALAT (Fase IIa)



## 15 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shi-Lee W, Wheatley AK, Kent SJ, DeKosky BJ. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. *Nature Microbiology*. 2020;5:1185-91.
2. Arvin AM, Fink K, Schmid MA, Cathcart A, Spreafico R, Havenar-Daughton C, et al. A perspective on potential antibody-dependent enhancement of SARS-CoV-2. *Nature*. 2020;584:353-63
3. Lópea-Pérez GT, Ramírez-Sandoval MLP, Torres-Altamirano MS. Participantes de la respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2. *Alergia, Asma e Inmunología Pediátricas*. 2020;29(1):5-15. Doi: 10.35366/93321.
4. Jeyanathan M, Afkhami S, Smail F, Miller MS, Lichty BD, Xing Zh. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nature Reviews Immunology*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/S41577-020-00434-6>
5. Wu SL, Mertens AN, Crider YS, Nguyen A, Pokpongkiat NN, Djajadi S, et al. Substantial underestimation of SARS-CoV-2 infection in the United States. *Nature Communications*. 2020;11:4507. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18272-4>
6. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la COVID-19. Versión 1.5. La Habana; MINSAP: 2020.
7. International Society for Infectious Diseases. Estimation of the asymptomatic ratio of novel coronavirus infections (COVID-19). *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;94:154-55.
8. Salazar E, Kuchipudi SV, Christensen PA, Eagar TN, Yi X, Zhao P, et al. Relationship between anti-spike protein antibody titers and SARS-CoV-2 in vitro virus neutralization in convalescent plasma. *bioRxiv preprint*. 2020: doi: 10.1101/2020.06.08.138990.
9. Brouwer PhJM, Caniels TG, van der Straten K, Snitselaar JL, Aldon Y, Bangaru S, et al. Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability. *Science*. 2020;369:643-50.
10. Hotez PJ, Corry DB, Strych U, Bottazzi ME. COVID-19 vaccines: neutralizing antibodies and the alum advantage. *Nature Reviews Immunology*. 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/S41577-020-0358-6>.
11. Shen Ch, Wang Zh, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;27: doi:10.1001/jama.2020.4783
12. Yang J, Wang W, Chen Z, Lu S, Yang F, Bi Z, et al. A vaccine targeting the RBD of the S protein of SARS-CoV-2 induces protective immunity. *Nature*. 2020;29. doi: 10.1038/s41586-020-2599-8.
13. Alturki SO, Alturki-Sawsan O, Connors J, Cusimano G, Kutzler MA, Izmirly AM, Haddad EK. The 2020 Pandemic: Current SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Frontiers in Immunology*. 2020;11: doi:10.3389/fimmu.2020.01880.
14. Chang-Monteagudo A, Ochoa-Azze R, Climent-Ruiz Y, Macías-Abraham C, Rodríguez-Noda L, Valenzuela-Silva C, et al. A single dose of SARS-CoV-2 FINLAY-FR-1A dimeric-RBD recombinant vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with excellent safety profile. A preliminary report of an open-label phase 1 clinical trial. *medRxiv preprint*. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.02.22.21252091>



## **16 ANEXOS**

**Anexo 1:** Protocolo de Ensayo Clínico.

**Anexo 2:** Modificaciones al Protocolo.

**Anexo 3:** Cuaderno de Recogida de Datos.

**Anexo 4:** Hoja de Información para el sujeto y Consentimiento Informado.

**Anexo 5:** Comités de Ética y Revisión.

**Anexo 6:** Investigadores y Centros.

**Anexo 7:** Listado de pacientes.

**Anexo 8:** Esquema de aleatorización.

**Anexo 9:** Certificados de auditorías.

**Anexo 10:** Notificación de Eventos Adversos Graves.

## **16.1 ANEXO 1. PROTOCOLO DE ENSAYO CLÍNICO**

Entregado al CECMED

## **16.2 ANEXO 2. MODIFICACIONES AL PROTOCOLO**

No se solicitó al CECMED ninguna modificación al protocolo de ensayo clínico.

### **16.3 ANEXO 3. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS**

A partir de las siguientes cuartillas:

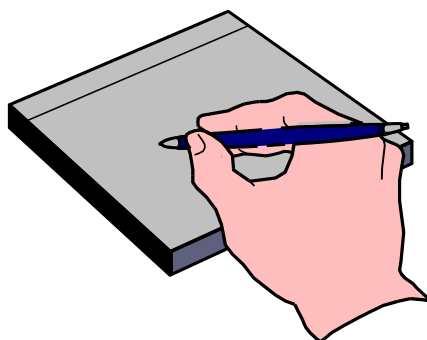
## CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

### Ensayo Clínico

**“Estudio Fase II, secuencial, multicéntrico, adaptativo, en grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19”**

**IFV/COR/11**

**SOBERANA PLUS**



**Versión: 1.0**

**Marzo 2021**



# SOBERANA PLUS

IFV/COR/11

Versión 1.0

Sitio Clínico: |\_|\_|\_|\_|

Código de Identificación del Sujeto: |\_|\_|\_|\_| (Número de Inclusión)

## DATOS GENERALES DEL SUJETO

1. Fecha del Consentimiento Informado: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| (dd/mm/aa)

2. Iniciales del Sujeto: |\_|\_|\_|\_|\_| (letra mayúscula)

3. Sexo: Femenino <sub>1</sub> Masculino <sub>2</sub>

4. Fecha de Nacimiento: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| (dd/mm/aa)

5. Edad: |\_|\_|\_| (9años)

6. Color de la piel: Blanca <sub>1</sub> Negra <sub>2</sub> Mestiza <sub>3</sub> Amarilla <sub>4</sub>

7. Peso: |\_|\_|\_|\_|,|\_|\_|\_| Kg

8. Talla: |\_|\_|\_|\_|,|\_|\_| cm

9. IMC: |\_|\_|\_|,|\_|\_| Kg/m<sup>2</sup>

10. COVID-19 Forma clínica durante su ingreso hospitalario:

Asintomática <sub>1</sub> Cuadro clínico leve <sub>2</sub> Cuadro clínico moderado <sub>3</sub>

11. Fecha del alta hospitalaria: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| (dd/mm/aa)

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	110 de 224
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	



# SOBERANA PLUS

IFV/COR/11

Versión 1.0

Sitio Clínico: |\_|\_|\_|\_|

Código de Identificación del Sujeto: |\_|\_|\_|\_| (Número de Inclusión)

## TRATAMIENTO ACTUAL, PREVIO AL INICIO DEL ESQUEMA DE APLICACIÓN DEL PI

12. ¿El sujeto recibe algún tratamiento?: Si <sub>1</sub> No <sub>2</sub>

No.	Fármaco	Motivo de medicación	Frecuencia	Unidad	Fecha de inicio (dd/mm/aa)	Tiempo que hace que lo utiliza
1			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> años <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
2			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> años <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
3			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> años <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
4			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> años <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
5			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> años <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
6			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> años <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
7			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> años <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
8			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> años <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
9			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> años <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
10			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> años <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>
11			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> meses <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> años <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>

**Unidad:** 1. µg; 2. mg; 3. G; 4. MU; 5. UA; 6. mL; 7. Otros: \_\_\_\_\_; 8. Otros: \_\_\_\_\_; 9. Otros: \_\_\_\_\_

**Frecuencia:** 1. Diario; 2. Dos veces x semana; 3. Tres veces x semana; 4. c/2 horas; 5. c/3 horas; 6. c/4 horas; 7. c/6 horas; 8. c/8 horas; 9. c/12 horas; 10. Otros: \_\_\_\_\_; 11. Otros: \_\_\_\_\_; 12. Otros: \_\_\_\_\_

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	<b>111 de 224</b>
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	



# SOBERANA PLUS

IFV/COR/11

Versión 1.0

Sitio Clínico: |\_|\_|\_|\_|

Código de Identificación del Sujeto: |\_|\_|\_|\_| (Número de Inclusión)

## TRATAMIENTO ACTUAL, PREVIO AL INICIO DEL ESQUEMA DE APLICACIÓN DEL PI

No.	Fármaco	Motivo de medicación	Frecuencia	Unidad	Fecha de inicio (dd/mm/aa)	Tiempo que hace que lo utiliza
12			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
13			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
14			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
15			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
16			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
17			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
18			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
19			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
20			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
21			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3
22			_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _  días <input type="checkbox"/> 1 meses <input type="checkbox"/> 2 años <input type="checkbox"/> 3

**Unidad:** 1. µg; 2. mg; 3. G; 4. MU; 5. UA; 6. mL; 7. Otros: \_\_\_\_\_; 8. Otros: \_\_\_\_\_; 9. Otros: \_\_\_\_\_

**Frecuencia:** 1. Diario; 2. Dos veces x semana; 3. Tres veces x semana; 4. c/2 horas; 5. c/3 horas; 6. c/4 horas; 7. c/6 horas; 8. c/8 horas; 9. c/12 horas; 10. Otros: \_\_\_\_\_; 11. Otros: \_\_\_\_\_; 12. Otros: \_\_\_\_\_

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	<b>112 de 224</b>
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	



Sitio Clínico: |\_|\_|\_|\_|

Código de Identificación del Sujeto: |\_|\_|\_|\_| (Número de Inclusión)

**DETERMINACIONES DE LABORATORIO PREVIO AL INICIO DEL ESQUEMA DE APLICACIÓN DEL PI.**

 13. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para lab. clínico / microbiológico? Si <sub>1</sub> Fecha: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| (dd/mm/aa) No <sub>2</sub>

 14. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para laboratorio de inmunología? Si <sub>1</sub> Fecha: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| (dd/mm/aa) No <sub>2</sub>

Determinación Clínica	Resultado
Hemoglobina	_ _ _  g/L
Hematocrito	_ _ . - _  %
Conteo de Plaquetas	_ _ _  x10 <sup>9</sup> /L
Recuento de leucocitos	_ _ . - _  x10 <sup>9</sup> /L
Neutrófilos	_ _ . - _  %
Linfocitos	_ _ . - _  %
Monocitos	_ _ . - _  %
Eosinófilos	_ _ . - _  %
Basófilos	_ _ . - _  %
Grupo sanguíneo	
Factor Rh	

Determinación Clínica	Resultado
Glucosa	_ _ . - _  mmol/L
Creatinina	_ _ _  μmol/L
ASAT	_ _ _  U/L
ALAT	_ _ _  U/L
Anticuerpos anti-HIV1+2	Neg <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Posit <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
Antígeno de superficie hepatitis B	Neg <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Posit <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
Anticuerpos contra hepatitis C	Neg <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Posit <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
Serología VDRL	Neg <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Posit <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
TRA o PCR para SARS-CoV-2	Neg <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Posit <input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
Prueba de embarazo	Neg <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> Posit <input type="checkbox"/> <sub>2</sub> NP <input type="checkbox"/> <sub>3</sub>

Determinación Inmunológica	Resultado
Nivel de IgG anti-RBD	
% inhibición RBD:ACE2 a la dilución 1/100	
Título Inhibitorio 50	
Título Ac. neutralizantes	

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	<b>113 de 224</b>
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	



# SOBERANA PLUS

IFV/COR/11

Versión 1.0

Sitio Clínico: |\_|\_|\_|\_|

Código de Identificación del Sujeto: |\_|\_|\_|\_| (Número de Inclusión)

## VERIFICACIÓN DE LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN

15. ¿La aplicación de los criterios de selección y su análisis se describe en la Historia Clínica? Si <sub>1</sub> No <sub>2</sub>. En caso de respuesta negativa

regrese al caso y deje constancia de este momento en la Historia Clínica

16. ¿El sujeto fue incluido en el estudio? Si <sub>1</sub> No <sub>2</sub> 17. Fecha de Inclusión: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| (dd/mm/aa)

18. No. de Inclusión: |\_|\_|\_|\_| 19. Fase del estudio: Ila <sub>1</sub> I Ib <sub>2</sub>

20. Grupo etario al que pertenece: 19 – 59 años <sub>1</sub> 60 – 80 años <sub>2</sub>

## ADMINISTRACIÓN DE LA VACUNA (SE APLICARÁ UNA SOLA DOSIS)

21. ¿El sujeto asistió a la consulta? Si <sub>1</sub> 22. Fecha de la consulta: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| (dd/mm/aa)

23. ¿Al sujeto le administró la vacuna? Si <sub>1</sub> Hora: |\_|\_|\_|:|\_|\_|\_| (hh:mm) No <sub>2</sub>

## CONTROL DE LAS CONSULTAS: Día 0; Conclusión de la observación inmediata a la aplicación del PI (Fase I: 3h; Fase II: 1h)

24. ¿Se reportaron eventos adversos? Si <sub>1</sub> (Completar el modelo de Eventos Adversos) No <sub>2</sub>

25. ¿Se reportó el uso de nuevos tratamientos concomitantes? Si <sub>1</sub> (Completar el modelo de Tratamiento Concomitante) No <sub>2</sub>

26. ¿El sujeto cumple alguno de los criterios de interrupción del estudio? Si <sub>1</sub> (completar el modelo de Interrupción y Conclusión del estudio) No <sub>2</sub>

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	114 de 224
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	

**CONTROL DE LAS CONSULTAS**

Consultas	¿Se realizó la consulta? <i>(Respuesta positiva complete el resto de las preguntas. En caso de respuesta negativa deje en blanco el resto de las preguntas)</i>		Fecha de la consulta	¿Se reportaron eventos adversos? <i>(Respuesta positiva completar el modelo de Eventos Adversos)</i>		¿Se reportó el uso de tratamiento concomitante? <i>(Respuesta positiva completar el modelo de Tratamiento Concomitante)</i>		¿Cumple el sujeto alguno de los criterios de interrupción del estudio? <i>(Respuesta positiva completar el modelo de Conclusión del estudio)</i>	
	Si	No		Si	No	Si	No	Si	No
1ra (Reclutamiento)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2da (Inclusión)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1er día (después de vacunación)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2do día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3er día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7mo día	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Día 14	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Día 28	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_ _ / _ _ / _ _	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nota: Para la Fase IIa todas las consultas. Para la Fase IIb las consultas de Reclutamiento, Inclusión y 28 días después de vacunación.

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	<b>115 de 224</b>
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	

**EVENTOS ADVERSOS LOCALES SOLICITADOS**
**27. ¿Se registró algún evento adverso local solicitado durante los primeros 7 días? Si <sub>1</sub> No <sub>2</sub>**

(En caso de respuesta negativa marque "No" y pase a la página siguiente. En caso de respuesta positiva, complete la fila del Evento Adverso que se presentó y en los otros eventos marque "No" en la columna A1)

A Evento Adverso	A1 ¿El EA ocurrió?		B Fecha y Hora de inicio del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	C Fecha y Hora de Fin del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	E Intens.	F ¿Evento Adverso Grave? <i>Si respuesta negativa la columna G se completa con ∅</i>		G Evento Adverso Grave por:	H Resultado	I Causalidad
	Si	No				Si	No			
1. Dolor	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
2. Eritema	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
3. Aumento de volumen	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
4. Induración	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
5. Calor local	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _

**Leyenda**
**E: Intensidad**

- 1- Leve
- 
- 2- Moderado
- 
- 3- Severo

**G: Evento Adverso Grave por:**

- 1- Requiere hospitalización
- 
- 2- Prolonga la hospitalización actual
- 
- 3- Resulta una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- 
- 4- Amenaza la vida
- 
- 5- Muerte

**H: Resultado**

- 1- Recuperado
- 
- 2- Recuperado con secuelas
- 
- 3- Persiste
- 
- 4- Muerte
- 
- 5- Desconocido

**I: Causalidad**

- A: Asociación Causal Consistente con la vacunación
- 
- B: Indeterminado
- 
- C: Asociación Causal Inconsistente con la vacunación.
- 
- D: No Clasificable.

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	<b>116 de 224</b>
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	

**EVENTOS ADVERSOS SISTÉMICOS SOLICITADOS**

28. ¿Se registró algún evento adverso sistémico solicitado durante los primeros 7 días? **Si** <sub>1</sub> **No** <sub>2</sub> (En caso de respuesta negativa marque "No" y pase a la siguiente sección. En caso de respuesta positiva, complete la fila del Evento Adverso que se presentó y en los otros marque "No" en la columna A1)

A Evento Adverso	A1 ¿El EA ocurrió?		B Fecha y Hora de inicio del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	C Fecha y Hora de Fin del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	E Intens.	F ¿Evento Adverso Grave?		G Evento Adverso Grave por: <i>F negativa, G con ∅</i>	H Resultado	I Causalidad
	Si	No				Si	No			
6. Fiebre	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
7. Malestar general	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
8. Rash	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _

**Leyenda**
**E: Intensidad**

- 1- Leve
- 2- Moderado
- 3- Severo

**G: Evento Adverso Grave por:**

- 1- Requiere hospitalización
- 2- Prolonga la hospitalización actual
- 3- Resulta una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- 4- Amenaza la vida
- 5- Muerte

**H: Resultado**

- 1- Recuperado
- 2- Recuperado con secuelas
- 3- Persiste
- 4- Muerte
- 5- Desconocido

**I: Causalidad**

- A: Asociación Causal Consistente con la vacunación
- B: Indeterminado
- C: Asociación Causal inconsistente con la vacunación.
- D: No Clasificable.

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	<b>117 de 224</b>
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	

**OTROS EVENTOS**

**29. ¿Se registraron otros eventos adversos durante los 28 días posteriores a la vacunación? Si <sub>1</sub> No <sub>2</sub>**  
 (En caso de respuesta negativa marque "No" y pase a la siguiente sección. En caso de respuesta positiva, complete la fila del Evento Adverso)

A Evento Adverso	B Fecha y Hora de inicio del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	C Fecha y Hora de Fin del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	D ¿Evento Adverso solicitado?		E Intens.	F ¿Evento Adverso Grave? <i>Si respuesta negativa la columna G se completa con ∅</i>		G Evento Adverso Grave por:	H Resultado	I Causalidad
			Si	No		Si	No			
9.	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
10.	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
11.	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
12.	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
13.	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _

**Leyenda**

**E: Intensidad**

- 1- Leve
- 2- Moderado
- 3- Severo

**G: Evento Adverso Grave por:**

- 1- Requiere hospitalización
- 2- Prolonga la hospitalización actual
- 3- Resulta una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- 4- Amenaza la vida
- 5- Muerte

**H: Resultado**

- 1- Recuperado
- 2- Recuperado con secuelas
- 3- Persiste
- 4- Muerte
- 5- Desconocido

**I: Causalidad**

- A: Asociación Causal Consistente con la vacunación
- B: Indeterminado
- C: Asociación Causal inconsistente con la vacunación.
- D: No Clasificable.

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	<b>118 de 224</b>
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	

**OTROS EVENTOS**

A Evento Adverso	B Fecha y Hora de inicio del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	C Fecha y Hora de Fin del evento (dd/mm/aa) y (hh:mm)	D ¿Evento Adverso solicitado?		E Intens.	F ¿Evento Adverso Grave? <i>Si respuesta negativa la columna G se completa con ∅</i>		G Evento Adverso Grave por:	H Resultado	I Causalidad
			Si	No		Si	No			
14.	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
15.	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
16.	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
17.	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _
18.	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	_ _ / _ _ / _ _   _ _ : _ _	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>	_	_	_ _

**Legenda**

**E: Intensidad**

- 1- Leve
- 2- Moderado
- 3- Severo

**G: Evento Adverso Grave por:**

- 1- Requiere hospitalización
- 2- Prolonga la hospitalización actual
- 3- Resulta una discapacidad/incapacidad persistente o significativa
- 4- Amenaza la vida
- 5- Muerte

**H: Resultado**

- 1- Recuperado
- 2- Recuperado con secuelas
- 3- Persiste
- 4- Muerte
- 5- Desconocido

**I: Causalidad**

- A: Asociación Causal Consistente con la vacunación
- B: Indeterminado
- C: Asociación Causal inconsistente con la vacunación.
- D: No Clasificable.

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	<b>119 de 224</b>
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	

**TRATAMIENTO CONCOMITANTE**

**30. ¿Se registraron tratamientos concomitantes durante los 28 días posteriores a la vacunación? Si \_1 No \_2**  
 (En caso de respuesta negativa marque "No" y deje la tabla en blanco)

No.	Fármaco	Motivo de indicación			Frecuencia	Unidad	Fecha de inicio	Fecha de terminación	Continúa al final del período
		Tratar EA	Profilaxis EA	Otro (especifique)					
1		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
2		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
3		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
4		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
5		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
6		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
7		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
8		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
9		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
10		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
11		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
12		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
13		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2

**Tratar EA:** Se completa con el número del evento adverso. Este número se localiza en la fila donde se registra el EA. **Profilaxis EA:** Se marca para aquellos tratamientos que se indican o administran para evitar EA. **Unidad:** 1. µg; 2. mg; 3. G; 4. MU; 5. UA; 6. mL; 7. Otros: \_\_\_\_\_; 8. Otros: \_\_\_\_\_; 9. Otros: \_\_\_\_\_  
**Frecuencia:** 1. Diario; 2. Dos veces x semana; 3. Tres veces x semana; 4. c/2 horas; 5. c/3 horas; 6. c/4 horas; 7. c/6 horas; 8. c/8 horas; 9. c/12 horas; 10. Otros: \_\_\_\_\_; 11. Otros: \_\_\_\_\_; 12. Otros: \_\_\_\_\_

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	<b>120 de 224</b>
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	





# SOBERANA PLUS

IFV/COR/11

Versión 1.0

Sitio Clínico: |\_|\_|\_|\_|

Código de Identificación del Sujeto: |\_|\_|\_| (Número de Inclusión)

## TRATAMIENTO CONCOMITANTE

No.	Fármaco	Motivo de indicación			Frecuencia	Unidad	Fecha de inicio	Fecha de terminación	Continúa al final del período
		Tratar EA	Profilaxis EA	Otro (especifique)					
14		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
15		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
16		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
17		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
18		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
19		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
20		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
21		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
22		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
23		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
24		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
25		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2
26		_ _	<input type="checkbox"/>		_ _	_	_ _ / _ _ / _ _	_ _ / _ _ / _ _	Si <input type="checkbox"/> _1 No <input type="checkbox"/> _2

**Tratar EA:** Se completa con el número del evento adverso. Este número se localiza en la fila donde se registra el EA. **Profilaxis EA:** Se marca para aquellos tratamientos que se indican o administran para evitar EA. **Unidad:** 1. µg; 2. mg; 3. G; 4. MU; 5. UA; 6. mL; 7. Otros: \_\_\_\_\_; 8. Otros: \_\_\_\_\_; 9. Otros: \_\_\_\_\_  
**Frecuencia:** 1. Diario; 2. Dos veces x semana; 3. Tres veces x semana; 4. c/2 horas; 5. c/3 horas; 6. c/4 horas; 7. c/6 horas; 8. c/8 horas; 9. c/12 horas; 10. Otros: \_\_\_\_\_; 11. Otros: \_\_\_\_\_; 12. Otros: \_\_\_\_\_

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	<b>121 de 224</b>
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ / _ _ / _ _  (dd/mm/aa)	



Sitio Clínico: |\_|\_|\_|\_|

Código de Identificación del Sujeto: |\_|\_|\_|\_| (Número de Inclusión)

**TOMA DE MUESTRAS Y DETERMINACIONES DE LABORATORIO**

**DÍA 14**

31. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para lab. clínico? Si <sub>1</sub> Fecha: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| (dd/mm/aa) No <sub>2</sub> NP <sub>3</sub>

32. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para lab. de inmunología? Si <sub>1</sub> Fecha: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| (dd/mm/aa) No <sub>2</sub> NP <sub>3</sub>

Determinación Clínica	Resultado
Hemoglobina	_ _ _  g/L
Hematocrito	_ _ . _  %
Conteo de Plaquetas	_ _ _  x10 <sup>9</sup> /L
Recuento de leucocitos	_ _ . _  x10 <sup>9</sup> /L
Neutrófilos	_ _ . _  %
Linfocitos	_ _ . _  %
Monocitos	_ _ . _  %
Eosinófilos	_ _ . _  %
Basófilos	_ _ . _  %

Determinación Clínica	Resultado
Glucosa	_ _ . _ _  mmol/L
Creatinina	_ _ _  μmol/L
ASAT	_ _ _  U/L
ALAT	_ _ _  U/L

Determinación Inmunológica	Resultado
Nivel de IgG anti-RBD	
% Inhibición RBD:ACE2 a la dilución 1/100	
Título Inhibitorio 50	

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	<b>122 de 224</b>
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	



# SOBERANA PLUS

IFV/COR/11

Versión 1.0

Sitio Clínico: |\_|\_|\_|\_|

Código de Identificación del Sujeto: |\_|\_|\_|\_| (Número de Inclusión)

## TOMA DE MUESTRAS Y DETERMINACIONES DE LABORATORIO

DÍA 28

33. ¿Al sujeto se le realizó toma de muestra para laboratorio de inmunología? Si <sub>1</sub> Fecha: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| (dd/mm/aa) No <sub>2</sub>

Determinación Inmunológica	Resultado
Nivel de IgG anti-RBD	
% Inhibición RBD:ACE2 a la dilución 1/100	
Título inhibitorio 50	
Título Ac. neutralizantes	

Two grey rectangular boxes for data entry.

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	123 de 224
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	



## SOBERANA 01B

IFV/COR/07

Versión 1.1

Sitio Clínico: |\_|\_|\_|\_|

Código de Identificación del Sujeto: |\_|\_|\_|\_| (Número de Inclusión)

### INTERRUPCIÓN DEL ESTUDIO

Este acápite se completará para todos los sujetos incluidos en el estudio.

- Para los sujetos que cumplen algún criterio de interrupción, completar la pregunta 34 con "Sí"; seleccione la(s) causa(s) y pase a completar el acápite de "Conclusión del Estudio"

**34. ¿El sujeto interrumpió el estudio?**      Sí <sub>1</sub>      No. <sub>2</sub>

(En caso de respuesta positiva, marque la categoría más adecuada)

Criterios de Interrupción	Si	No
1- Abandono voluntario.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
2- Aparición de evento adverso grave con relación de causalidad.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
3- Sujeto que en cualquier momento del estudio sea TRA o PCR positivo a SARS-CoV-2	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
4- Decisión del investigador clínico, basado en cambios en el estado clínico del paciente que justifiquen detener la participación del voluntario en el ensayo clínico.	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
5- Fallecimiento del sujeto	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>
6- Otras: Especifique: _____	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub>	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub>

### CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO

Indique la fecha de conclusión del estudio para este sujeto.

Fecha: |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_| (dd/mm/aa)

124

Firma del Investigador:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	124 de 224
Firma del Investigador Responsable:	Fecha:  _ _ _ / _ _ _ / _ _ _  (dd/mm/aa)	

## **16.4 ANEXO 4: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL SUJETO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.**

### **Hoja de información para el sujeto participante en el estudio clínico**

#### **Versión 1.0**

**Este documento le brinda información sobre los objetivos del presente estudio y acerca de los beneficios y riesgos que implica su participación en el mismo.**

#### **Le invitamos a participar en este estudio clínico.**

Los médicos especialistas consideran que usted es elegible para incluirlo en este estudio; sin embargo, su participación es un acto voluntario. Los investigadores le explicarán de forma oral y por escrito los objetivos, beneficios y riesgos de esta investigación. Es necesario que conozca toda la información antes de tomar la decisión. Puede tomarse el tiempo suficiente para reflexionar, incluso, consultarlo con su familia u otro médico.

#### **Preguntas y respuestas generales sobre el estudio**

##### **¿Cuál es el título del estudio?**

“Estudio Fase II, secuencial, multicéntrico, adaptativo, en grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19”.

##### **¿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.

Al cierre del 25 de marzo de 2021, se han reportado en Cuba un total de 70.634 casos positivos a la COVID-19 y un acumulado de 413 fallecidos, con un gran impacto en el Sistema Nacional de Salud y en la economía del país. 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 molecular que pretende prevenir la enfermedad, incluyendo los convalecientes que no estén protegidos. Este estudio se ha apoyado en una extensa revisión de más de 60 diseños de ensayos clínicos de vacunas específicas contra el SARS-CoV-2 que se desarrollan en el mundo. Además, en un exitoso estudio clínico en convalecientes de COVID-19, recién concluido en nuestro país, en el que se demostró la seguridad de la vacuna, así como la elevada protección contra el SARS-CoV-2 alcanzada por la mayor parte de los participantes.

**¿Este estudio clínico es una investigación?**

Sí. Un estudio clínico es una investigación que se realiza para evaluar nuevos tratamientos (incluidas vacunas) en seres humanos.

**¿Quiénes participarán en este estudio?**

Podrán participar adultos, ciudadanos cubanos, de ambos sexos, en edades comprendidas entre los 19-80 años, que sean convalecientes de COVID-19.

**¿Quién no será incluido en este estudio?**

No será incluido(a) si presenta 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.

Por otra parte, aunque usted cumpla con todos los requerimientos para participar en el estudio, si la cantidad de sujetos es mayor que la necesaria para el ensayo clínico, la selección para ser incluido se realizaría por un procedimiento aleatorio.

**¿En qué consiste el candidato vacunal en estudio?**

Se trata de un candidato vacunal contra el SARS-CoV-2 que contiene un fragmento proteico del virus. A diferencia de otros candidatos vacunales que se evalúan en el mundo, este 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 personas de edades comprendidas entre 19 y 80 años, convalecientes de COVID-19 leve y moderada, así como individuos asintomáticos.

El estudio contará de dos Etapas: Fase IIa con 20 sujetos entre 60-80 años de edad y Fase IIb con 430 sujetos de 19-80 años.

La Fase IIa estará compuesta de un solo grupo, que recibirá una dosis del candidato vacunal.

La Fase IIb contará con dos grupos de tratamiento: uno de ellos, definido como grupo experimental, recibirá una dosis del candidato vacunal anti-SARS-CoV-2, y el otro grupo será el control, al que se le aplicará una dosis de placebo (diluyente del candidato vacunal sin el principio activo). El placebo es una solución inerte que no influirá negativamente sobre la salud de los voluntarios. El grupo control permitirá evaluar el candidato vacunal. Una vez concluido el estudio, a los 28 días de la vacunación, los sujetos que hayan recibido placebo, serán vacunados con el candidato vacunal anti-SARS-CoV-2, de tal forma que también queden protegidos contra la COVID-19. Usted será asignado aleatoriamente a uno de estos grupos de tratamiento: el experimental, o el control. El estudio se conduce a “doble ciego”, lo que significa que ni usted ni los investigadores clínicos sabrán

qué producto recibió. Al concluir el estudio será informado del tratamiento recibido y cuáles son los resultados.

### **¿Cómo se llevará a cabo el estudio?**

- ✓ Un médico/clínico le explicará todas las características del estudio, incluyendo los beneficios y riesgos. Usted deberá ofrecer por escrito su consentimiento para participar.
- ✓ Usted será evaluado por médicos mediante un interrogatorio, examen físico, exámenes de laboratorio y Test Rápido de Antígenos o PCR al virus, como criterios de selección para decidir su inclusión o no en el estudio.
- ✓ La vacunación consiste en la aplicación de una dosis (0,5 mL) del candidato vacunal o del placebo por vía intramuscular en el brazo.
- ✓ Una vez vacunado permanecerá en el sitio clínico bajo observación médica durante 1 hora, transcurrido este tiempo podrá marcharse a su casa y continuará el seguimiento de forma ambulatoria.
- ✓ Usted recibirá un modelo de Diario de Eventos Adversos, donde deberá recoger toda la información que se le solicita en el transcurso del estudio.
- ✓ Durante el mes que dura el estudio le corresponden 8 consultas si usted participa en la Fase IIa, y 3 consultas si lo hace en la Fase IIb. El médico le comunicará las fechas de las consultas posteriores a la vacunación.

Si usted participa en la Fase IIa del estudio, y con el objetivo de evaluar las variables de laboratorio clínico y la respuesta inmune inducida por la vacuna, se le realizarán dos extracciones de sangre de 20 mL (antes de la vacunación y a los 14 días después de vacunado) y una de 10 mL al finalizar el estudio (28 días de vacunado).

En caso que se incluya en la Fase IIb, se le tomarán dos muestras de sangre de 10 mL para evaluar la respuesta inmune: antes de la vacunación y a los 28 días de vacunado. No obstante, en esta fase, algunas personas pudieran requerir exámenes de laboratorio adicionales, para definir la inclusión en el estudio o completar la evaluación clínica. En todo caso, la muestra de sangre no sería mayor de 20 mL.

### **¿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, en especial ante la circulación de nuevas cepas; 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?**

Usted podrá sentir leves o moderadas molestias locales y generales después de la vacunación, similares a los efectos que provocan otras vacunas. También podrá presentar ligero dolor en el sitio de las extracciones de sangre y molestias ligeras por la toma de muestra para el Test Rápido de Antígenos o el PCR. El seguimiento que se ha planificado en el estudio, conlleva su traslado en varias ocasiones a los lugares previstos para las consultas y exámenes correspondientes.

**¿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.

Se le tomarán muestras de sangre, dada la necesidad de conocer el nivel de anticuerpos. Para ello se extraerá sangre de una vena de fácil acceso. Este procedimiento se realizará por personal de laboratorio experimentado y cumpliendo con todas las normas establecidas. La colección de sangre no implica riesgo para usted.

**¿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 en este estudio es voluntario. Usted se podrá retirar del mismo en cualquier momento.



**¿Cuánto durará el estudio?**

Usted estará 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 informarlo al equipo de médicos del estudio.

**¿Cuál es mi responsabilidad durante el estudio?**

Ud. deberá cumplir con la programación de la vacunación y todas las consultas programadas. Llevará a ellas la Tarjeta que lo identifica como participante en el estudio. Deberá completar el Diario de Eventos Adversos que le será entregado e informará al investigador sobre enfermedades o acontecimientos médicos que le ocurran posterior a ser incluido en este estudio, así como cualquier medicamento que le sea indicado.

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

Su identidad será confidencial, sus datos serán identificados con un código y no por su nombre.

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

Los investigadores pueden retirarlo a usted del estudio por razones como: la aparición de un evento adverso grave relacionado con la vacuna, que su condición de salud se descompense o que 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:

Dr. Arturo Chang Monteagudo  
(Investigador Principal )

Instituto de Hematología e Inmunología  
Oficina Guardia 24h: 7830-5553 / 7846-1146

**FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

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

Por medio de la presente otorgo voluntariamente mi consentimiento para participar en el estudio titulado: "Estudio Fase II, secuencial, multicéntrico, adaptativo, en grupos paralelos, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego, para evaluar la seguridad, reactogenicidad y la inmunogenicidad del candidato vacunal profiláctico FINLAY-FR-1A anti SARS-CoV-2, en convalecientes de COVID-19".

Ratifico que:

- ✓ Comprendo los beneficios y riesgos del estudio.
- ✓ Conoceré de cualquier nueva información que pueda ser de importancia para mi continuidad en el estudio.
- ✓ Me comprometo a cumplir con el programa de vacunación y de visitas, así como seguir las instrucciones de los responsables del estudio
- ✓ Informaré inmediatamente de cualquier alteración que presente durante todo el tiempo que dure la investigación.
- ✓ Estoy de acuerdo en que se me realicen las extracciones de sangre, toma de muestra para el Test Rápido de Antígenos o el PCR y evaluaciones médicas previstas en el estudio.
- ✓ Conozco que puedo retirar mi consentimiento de participación en el estudio en cualquier momento y que el médico puede decidir mi salida en dependencia de mi condición de salud.
- ✓ 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.
- ✓ Consentí para que la información médica se pueda registrar y revisar por el personal del estudio manteniendo la confidencialidad de mis datos.
- ✓ Con la firma de este documento otorgo de forma voluntaria, mi consentimiento de participación en el estudio y confirmo que en mi poder tengo una copia del "Formulario de Consentimiento Informado".

---

Nombre y Apellidos del Voluntario

Firma

Fecha/Hora

---

Nombre y Apellidos del Médico

Firma

Fecha / Hora

## 16.5 ANEXO 5: COMITÉS DE ÉTICA Y REVISIÓN

### Comité de Ética de las Investigaciones:

#### Instituto de Hematología e Inmunología (IHI)

Nombre y Apellidos	Responsabilidad
Dra. C. Vianed Marsán Suárez	Presidente
Dr. Wilfredo Roque García	Vice-Presidente
Lic. Luz Mirella Morera Barrios	Secretaria
Dra. Kalía Lavaut Sánchez	Miembro
Lic. Yamilé Padrón Mirabal	Miembro
Ing. Alejandro Santiago Jorge	Miembro de la comunidad
Lic. Librada Martell Martorell	Miembro suplente

### Comité Independiente de Monitoreo de los Datos (CIMD):

Nombre y apellidos	Formación	Responsabilidad	Ubicación
Dra. Mery Martínez Cabrera	Esp. de 1er Grado en MGI. MsC. en Longevidad Satisfactoria	Presidente	Dirección de Relaciones Internacionales del MINSAP
M.Sc. Patricia Lorenzo-Luaces.	Lic. en Matemática. Máster en Ciencias Matemáticas	Miembro	Investigaciones Clínicas. CIM
Dr.C. Héctor L. Lara Fernández	Especialista de I Grado en Epidemiología. MsC en Farmacoeconomía. Doctor en Ciencias de la Salud	Miembro	CENCEC
Dra. Gisela María Suárez Formigo	Esp. de I Grado en Inmunología	Miembro	Inmunología Clínica. CIM

**16.6 ANEXO 6: INVESTIGADORES Y CENTROS**
**INSTITUTO FINLAY DE VACUNAS**

<b>Nombres y apellidos</b>	<b>Formación profesional</b>	<b>Responsabilidad</b>
Dr. Vicente Verez Bencomo	Dr.C. Químicas	Jefe de Proyecto Vacuna Especifica COVID-19
Lic. Yury Valdés Balbín	Lic. Química	Jefe de Proyecto Vacuna Especifica COVID-19
Dra. Dagmar García Rivera	Dra.C. Farmacéuticas	Jefe de Proyecto Vacuna Especifica COVID-19
Dr. Rolando F. Ochoa Azze	Especialista de II Grado en Inmunología. Dr.C. Médicas	Investigador Promotor
Lic. Beatriz Paredes Moreno	Lic. C. Farmacéuticas	Control del estudio
Dra. Meiby Rodríguez González	Dra en Medicina	Control del estudio
Lic. Raúl González-Mugica	Lic. en Bioquímica	Manejo de Datos
Téc. Maite Medina	Téc. Informática	Operador de Datos
Lic. Marcos A. Fontaines	Lic. C. Farmacéuticas	Operador de Datos
Lic. Marisel Martínez Pérez	Lic. C. Farmacéuticas	Responsable de manejo del producto en investigación
Lic. Laura M. Rodríguez Noda	Lic. en Microbiología	Responsable de las evaluaciones inmunológicas
Lic. Yanet Climent Ruiz	Dr.C. Biologicas	Gerente de proyecto
Lic. Rocmira Perez Nicado	Lic. Biología	Evaluaciones inmunológicas
Lis. Ismavy Castillo	Lic. Biología	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Roberto Arias	Lic. Matemática	Responsable de Logística y planificación
Lic. Anais Linen García	Lic. Informática	Logistica y planificación
Ing. Bertha Guillén Obregón	Ing. Química, MSc.	Aseguramiento de la Calidad
Lic. Janet Lora García	Lic. Farmacia, MSc.	Aseguramiento de la Calidad
Dr. Rodrigo F Valera Fernández	Especialista en Microbiología	Manejo de muestras
Lic. Anirka Garcés Hechavarría	Lic. en Tecnología de la Salud	Evaluaciones inmunológicas
Tec. Aylín Amador Gómez	Tec. en Agronomía	Evaluaciones inmunológicas
Tec. Yanet Rodríguez Estrada	Tec. en Farmacia Industrial	Evaluaciones inmunológicas

**CENTRO DE INMUNOLOGÍA MOLECULAR**

Nombres y apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Lic. Carmen M. Valenzuela Silva	Lic. y MSc en Matemáticas	Responsable del Procesamiento y Análisis Estadístico
Dra. Belinda Sánchez Ramírez	Lic en Bioquímica, Dra.C. Biológicas	Obtención inmunógeno vacunal. Evaluaciones inmunológicas
Dra. Tays Hernández García	Lic en Bioquímica, Dra C. Biológicas	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Ivette Orosa Vázquez	Lic en Bioquímica y Biología Molecular	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Marianniz Díaz Hernández	Lic en Química	Evaluaciones inmunológicas

**INSTITUTO DE HEMATOLOGÍA E INMUNOLOGÍA (IHI)**

Nombres y Apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dra. Consuelo Macías Abraham	Especialista de II Grado en Inmunología. Dr. Ciencias	Seguimiento a convalecientes participantes en el estudio clínico una vez que este haya concluido
Dr. Arturo Chang Monteagudo	Especialista de I Grado en Inmunología. MSc en Bioquímica	Investigador Principal
Dra. María de los A. García García	Especialista de I Grado en Inmunología	Médico investigador
Dra. Yanet Jerez Barceló.	Especialista de I Grado en MGI e Inmunología	Médico investigador
Lic. Aymara Leyva Rodriguez	Lic en Biología	Determinaciones VIH, HBsAg, VHC, hemoquímica
Lic. Julio C. Merlín Linares	Lic en Bioquímica	Determinaciones VIH, HBsAg, VHC, hemoquímica
Lic. Ana M. Simón Pita.	Lic en Tecnología de la Salud	Determinaciones hematológicas
Lic Yaquima de los M. Hernández Rego	Lic en Tecnología de la salud	Determinaciones hematológicas
Lic. Yaneth Zamora González	Lic en Tecnología de la Salud	Determinaciones hematológicas
Lic. Maydelín Miguel Morales	Lic en Bioquímica	Hemoquímica
Lic. Laura Ruiz Villegas	Lic en Biología	Coordinadora de Investigaciones Clínicas
Dr. Luis D. Rodríguez Prieto	Especialista de I grado en Medicina Intensiva y Emergencias	Médico investigador
Lic Suharmi Aquinos Rojas	Lic en Tecnología de la Salud	Determinaciones hematológicas
Lic Anaisy Hernández Borges	Lic en C. Farmacéuticas. MSc en Farmacoepidemiología	Responsable de la Farmacia
Dra. Maylín Rodríguez Pérez	Especialista de II Grado en Microbiología. MSc.	VDRL y toma de muestras para TRA/PCR SARS-CoV-2
Lic. Lázara M. Tam Rey	Lic en Tecnología de la Salud	Determinaciones hematológicas
Lic. Osalvis E. Nápoles Jiménez de Castro	Lic en Enfermería	Observación de vacunados
Lic. Aymara Piloto Martínez	Lic en Enfermería. MSc	Observación de vacunados
Lic. Ernesto Núñez Miranda	Lic en Enfermería	Observación de vacunados
Lic. Haichel Cardoso Zamora	Lic en Enfermería	Observación de vacunados
Tec. Sonia Cires Reyes	Tec en Estadística de Salud	Registros Médicos

**CENTRO NACIONAL COORDINADOR DE ENSAYOS CLÍNICOS (CENCEC)**

<b>Nombres y Apellidos</b>	<b>Formación profesional</b>	<b>Responsabilidad</b>
MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano	Máster en Ensayos Clínicos	Monitor
Lic. Claudia Rodríguez Zamora	Lic en C. Farmacéuticas	Monitor
Lic. Analeys R. Maceo Sinabele	Lic en C. Farmacéuticas	Monitor
Lic. Anabel Amador González	Lic en C. Farmacéuticas	Monitor
MSc Julián Rodríguez Álvarez	Máster en Ensayos Clínicos	Revisión del protocolo

**CENTRO DE INMUNOENSAYO**

<b>Nombres y apellidos</b>	<b>Formación profesional</b>	<b>Responsabilidad</b>
Dr.C. Irinia Y. Valdivia Alvarez	Lic en Microbiología. Dr.C. de la Salud	Evaluaciones inmunológicas
MSc Aurora Delahanty Fernández	Lic y MSc en Bioquímica	Evaluaciones inmunológicas
MSc Darien Ortega León	Lic y MSc en C. Farmacéuticas	Evaluaciones inmunológicas
MSc Ariel Palenzuela Díaz	Lic y MSc en Bioquímica	Evaluaciones inmunológicas

**CENTRO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS DE LA DEFENSA CIVIL**

<b>Nombre y apellidos</b>	<b>Formación profesional</b>	<b>Responsabilidad</b>
Dra. Mireida Rodríguez Acosta	Dra Medicina. MSc. Nutrición Clínica. Dr.C. Médicas.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Enrique Noa Romero	Lic. Biología. MSc. Microbiología. Dr.C. de la Salud.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Juliet M. Enríquez Puertas	Lic. Tecnología de la Salud. MSc. de la Salud.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Yenict Infante Hernández	Lic. Tecnología de la Salud	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Anamary Suárez Batista	Lic. Biología. MSc. Virología.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Marielis Cabrera Garrido	Lic. Bioquímica y Biología Molecular	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Nibaldo L. González Sosa	Lic. Microbiología. MSc. Microbiología	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Marta Dubed Echevarría	Lic. Biología. MSc. Virología.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. María T. Pérez Guevara	Lic. Bioquímica. MSc. Bioquímica	Evaluaciones inmunológicas
Dra. Carmen L. Perera González	Dra. Medicina Veterinaria. Dr.C. Veterinarias.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Otto Cruz Sui	Lic. Biología. MSc. Bioquímica. Dr.C. de la Salud.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Dayamí Martín Alfonso	Lic Ciencias Farmacéuticas. MSc. Microbiología. Dr.C. de la Salud.	Evaluaciones inmunológicas
Lic. Kenia Romero Martínez	Lic. Bioquímica. MSc. Bioquímica	Evaluaciones inmunológicas

Tec. Esperanza Sánchez Diéguez	Tec. Veterinario	Evaluaciones inmunológicas
Tec. Yuliet Sotes Sarguero	Tec. Veterinario	Evaluaciones inmunológicas

### CENTRO NACIONAL DE EDUCACIÓN SEXUAL (CENESEX)

Nombres y Apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dra.C. Mariela Castro Espín	Lic en Psicología-Pedagogía. Dr.C. Sociológicas	Apoyo logístico
MSc. Manuel Vázquez Sejjido	Lic en Derecho. Máster en Criminología	Apoyo logístico
Dra. Yamira Puentes Rodríguez	Especialista de II grado en Psiquiatría	Médico investigador
Lic. Ileana Coves Cordero	Lic en Enfermería	Observación de vacunados
Dra. Yenisey Triana Marrero	Especialista de I Grado en MGI e Inmunología	Investigador responsable del sitio clínico
Dr. Francisco Sotomayor Lugo	Especialista de I grado en Genética Médica	Médico investigador
Dr. Wilfredo Hernández Pérez	Especialista de I grado en MGI	Médico investigador
Dr. Sandier Tamayo Gutiérrez	Especialista de I grado en MGI	Médico investigador
Dr. Juan Camilo Viana Castaño	Especialista de I grado en MGI	Médico investigador
Dra. Yenny Alfonzo Rodríguez	Especialista de I grado en MGI	Médico investigador
Dra. Anna Gonzalez Rodríguez	Especialista de I grado en MGI	Médico investigador
Dra. Angélica Gutiérrez Riverón	Especialista de I grado en MGI	Médico investigador
Dra. Yanelis Simis Pérez	Especialista de I grado en MGI	Médico investigador
Dra. Amanda Mederos Rios	Médico General	Médico investigador
Dr. Jose M. Corbacho Padilla	Médico General	Médico investigador
Dra. Amanda M. Rodriguez Manso	Médico General	Médico investigador

Nota: Los médicos generales y especialistas en MGI, en Inmunología y Genética Médica no forman parte de la plantilla del CENESEX, pero son ubicados en esta institución durante el desarrollo del ensayo clínico, bajo la asesoría del Investigador Principal y la colaboración de co-investigadores del IHI.

### HOSPITAL HERMANOS AMEJEIRAS (HHA)

Nombres y Apellidos	Formación profesional	Responsabilidad
Dr. Nadezhda González García	Especialista de I Grado en Microbiología. MSc en Virología	Procesamiento PCR
Dr. Alexander Ortega Caraballosa	Especialista de I Grado en Inmunología	Procesamiento PCR

## 16.7 ANEXO 7: LISTADO DE SUJETOS

### 16.7.1 Registro de Incluidos y No Incluidos

Listado de los 484 pacientes evaluados en el IHI. Se reflejan los incluidos en la Fase IIa y en la Fase IIb, así como los que adicionalmente fueron excluidos y la causa de su exclusión.

NÚMERO DE PESQUISAJE	EDAD	INCLUIDOS Y EXCLUIDOS	CAUSA EXCLUSIÓN
001	60	IIA	
002	60	Excluido	anti-HBc positivo
003	64	Excluido	IMC>34,9; HTA no controlada
004	65	IIA	
005	73	IIA	
006	72	Excluido	Dificultades para asistir a las consultas de seguimiento
007	74	IIA	
008	66	IIA	
009	63	IIA	
010	66	Excluido	Recibió dosis de Soberana 02 previo a COVID-19
011	62	IIA	
012	75	IIA	
013	65	IIA	
014	62	IIA	
015	65	IIA	
016	62	IIA	
017	69	Excluido	Recibió dosis de Soberana 02 previo a COVID-19
018	72	IIA	
019	69	IIA	
020	70	IIA	
021	74	Excluido	Cuadro clínico grave o crítico por COVID-19
022	75	IIA	
023	67	IIB	
024	71	IIA	
025	64	IIB	
026	61	IIA	
027	62	IIA	
028	73	Excluido	Cuadro clínico grave o crítico por COVID-19
029	74	IIB	
030	68	IIA	



031	67	IIB	
032	53	IIB	
033	38	IIB	
034	56	IIB	
035	29	IIB	
036	47	IIB	
037	49	IIB	
038	31	IIB	
039	48	IIB	
040	20	IIB	
041	30	IIB	
042	40	Excluido	Cuadro clínico grave o crítico por COVID-19
043	37	IIB	
044	51	IIB	
045	28	IIB	
046	36	IIB	
047	54	IIB	
048	54	IIB	
049	33	IIB	
050	58	IIB	
051	30	IIB	
052	34	Excluido	Inmunodeficiencia congénita; Intacglobin c/ 21 días.
053	30	Excluido	IMC>34,9
054	35	IIB	
055	32	Excluido	Tatuajes en la región deltoidea de ambos brazos
056	55	IIB	
057	36	IIB	
058	27	IIB	
059	29	IIB	
060	58	IIB	
061	56	IIB	
062	24	IIB	
063	26	IIB	
064	48	IIB	
065	58	IIB	
066	48	IIB	
067	45	IIB	
068	56	IIB	
069	36	IIB	

070	58	IIB	
071	21	IIB	
072	47	IIB	
073	48	Excluido	Dificultades para asistir a las consultas de seguimiento
074	45	IIB	
075	24	Excluido	IMC>34,9
076	31	IIB	
077	32	IIB	
078	53	IIB	
079	25	IIB	
080	34	IIB	
081	33	IIB	
082	31	IIB	
083	22	Excluido	Alergia severa; esteroides en los últimos 7 días
084	20	IIB	
085	45	IIB	
086	33	IIB	
087	32	IIB	
088	49	IIB	
089	34	IIB	
090	59	IIB	
091	53	Excluido	IMC>34,9
092	22	IIB	
093	51	IIB	
094	45	IIB	
095	50	IIB	
096	50	IIB	
097	41	IIB	
098	22	IIB	
099	21	IIB	
100	31	IIB	
101	35	IIB	
102	38	IIB	
103	54	IIB	
104	49	IIB	
105	41	IIB	
106	29	IIB	
107	32	IIB	
108	48	IIB	

109	32	IIB	
110	49	IIB	
111	36	IIB	
112	23	IIB	
113	19	IIB	
114	55	IIB	
115	47	IIB	
116	44	IIB	
117	58	IIB	
118	30	IIB	
119	57	IIB	
120	58	IIB	
121	49	IIB	
122	33	Excluido	Alergias severas; síndrome antifosfolípidos en tratamiento
123	54	Excluido	IMC>34,9
124	57	IIB	
125	58	IIB	
126	35	IIB	
127	55	IIB	
128	29	IIB	
129	58	IIB	
130	53	IIB	
131	53	IIB	
132	58	IIB	
133	54	IIB	
134	48	IIB	
135	49	IIB	
136	20	IIB	
137	36	IIB	
138	21	IIB	
139	32	IIB	
140	48	Excluido	IMC>34,9; Alta médica por SARS-CoV-2 < 2 meses
141	56	IIB	
142	33	IIB	
143	29	IIB	
144	23	IIB	
145	26	IIB	
146	21	IIB	
147	52	IIB	

148	55	IIB	
149	48	IIB	
150	42	IIB	
151	23	IIB	
152	44	IIB	
153	56	IIB	
154	58	IIB	
155	58	IIB	
156	29	IIB	
157	50	IIB	
158	55	IIB	
159	57	IIB	
160	50	IIB	
161	50	IIB	
162	56	IIB	
163	48	IIB	
164	21	IIB	
165	51	IIB	
166	56	IIB	
167	29	IIB	
168	55	IIB	
169	56	IIB	
171	32	IIB	
172	59	IIB	
173	36	IIB	
174	24	IIB	
175	32	IIB	
176	31	IIB	
177	32	IIB	
178	53	IIB	
179	45	IIB	
179	50	IIB	
180	35	IIB	
181	44	IIB	
182	47	IIB	
183	57	IIB	
184	38	IIB	
185	39	IIB	
186	24	IIB	
187	40	IIB	

188	58	IIB	
189	38	IIB	
190	20	IIB	
191	45	IIB	
192	56	IIB	
193	45	IIB	
194	60	IIB	
195	30	IIB	
196	32	IIB	
197	58	IIB	
198	59	Excluido	Nódulo pulmonar en estudio
199	39	IIB	
200	50	IIB	
201	57	IIB	
202	45	IIB	
203	27	IIB	
204	41	IIB	
205	51	IIB	
206	50	IIB	
207	54	IIB	
208	45	Excluido	Alta médica por SARS-CoV-2 < 2 meses
209	51	IIB	
210	49	Excluido	Alta médica por SARS-CoV-2 < 2 meses; infección urinaria.
211	59	IIB	
212	56	IIB	
213	20	IIB	
214	45	IIB	
215	23	IIB	
216	56	IIB	
217	36	IIB	
218	44	Excluido	Alta médica por SARS-CoV-2 < 2 meses
219	30	IIB	
220	54	IIB	
221	59	IIB	
222	54	IIB	
223	32	IIB	
224	56	IIB	
225	59	IIB	
226	23	IIB	
227	28	IIB	

228	38	IIB	
229	50	IIB	
230	27	IIB	
231	24	Excluido	PCR SARS-CoV-2 positivo actualmente
232	43	IIB	
233	46	IIB	
234	29	IIB	
235	52	IIB	
236	29	IIB	
237	55	IIB	
238	43	IIB	
239	39	IIB	
240	56	IIB	
241	59	IIB	
242	49	IIB	
243	56	IIB	
244	56	IIB	
245	32	IIB	
246	41	IIB	
247	57	IIB	
248	31	Excluido	No evidencias de COVID-19 previa
249	56	IIB	
250	34	Excluido	No evidencias de COVID-19 previa
251	21	IIB	
252	23	IIB	
253	50	IIB	
254	50	IIB	
255	43	IIB	
256	28	IIB	
257	54	IIB	
258	42	IIB	
259	52	IIB	
260	29	IIB	
261	58	IIB	
262	50	IIB	
263	21	IIB	
264	52	IIB	
265	50	IIB	
266	56	IIB	
267	47	IIB	

268	46	IIB	
269	43	IIB	
270	53	IIB	
271	48	IIB	
272	44	IIB	
273	48	Excluido	Tratamiento con Interferón en los últimos 30 días
274	52	IIB	
275	50	IIB	
276	57	IIB	
277	32	IIB	
278	32	IIB	
279	44	IIB	
280	40	IIB	
281	38	IIB	
282	26	IIB	
283	43	IIB	
284	26	IIB	
285	46	IIB	
286	53	IIB	
287	53	IIB	
288	49	IIB	
289	34	IIB	
290	39	IIB	
291	55	IIB	
292	59	IIB	
293	49	IIB	
294	23	IIB	
295	52	IIB	
296	50	IIB	
297	50	IIB	
298	50	IIB	
299	26	IIB	
300	49	IIB	
301	36	IIB	
302	43	IIB	
303	43	IIB	
304	33	IIB	
305	48	IIB	
306	22	IIB	
307	20	IIB	

308	52	IIB	
309	50	IIB	
310	25	IIB	
311	30	IIB	
312	25	IIB	
313	28	IIB	
314	23	IIB	
315	26	IIB	
316	30	IIB	
317	25	IIB	
318	51	IIB	
319	56	IIB	
320	47	IIB	
321	56	IIB	
322	28	IIB	
323	21	IIB	
324	33	Excluido	IMC>34,9; Alta médica por SARS-CoV-2 < 2 meses
325	32	IIB	
326	47	IIB	
327	56	IIB	
328	22	IIB	
329	56	IIB	
330	53	IIB	
331	45	IIB	
332	22	IIB	
333	55	IIB	
334	59	Excluido	Alergia al Tiomersal
335	47	IIB	
336	29	IIB	
337	41	IIB	
338	40	IIB	
339	44	IIB	
340	35	IIB	
341	34	IIB	
342	47	IIB	
343	47	IIB	
344	55	IIB	
345	32	IIB	
346	54	IIB	
347	41	IIB	



348	56	IIB	
349	51	IIB	
350	43	IIB	
351	55	IIB	
352	53	IIB	
353	58	IIB	
354	57	IIB	
355	44	IIB	
356	54	IIB	
357	25	IIB	
358	56	IIB	
359	32	IIB	
360	40	Excluido	Tratamiento con Interferón en los últimos 30 días
361	25	IIB	
362	51	IIB	
363	25	IIB	
364	43	IIB	
365	52	IIB	
366	37	IIB	
367	47	IIB	
368	22	IIB	
369	38	IIB	
370	33	IIB	
371	26	IIB	
372	50	IIB	
373	44	IIB	
374	47	IIB	
375	48	IIB	
376	56	IIB	
377	35	IIB	
378	29	IIB	
379	55	IIB	
380	32	IIB	
381	58	IIB	
382	22	IIB	
383	31	IIB	
384	33	IIB	
385	19	IIB	
386	38	IIB	
387	61	IIB	

388	58	IIB	
389	46	IIB	
390	25	IIB	
391	29	IIB	
392	57	IIB	
393	24	IIB	
394	26	IIB	
395	54	IIB	
396	56	IIB	
397	24	IIB	
398	22	IIB	
399	19	IIB	
400	36	IIB	
401	45	IIB	
402	53	IIB	
403	32	IIB	
404	37	IIB	
405	55	IIB	
406	56	IIB	
407	25	IIB	
408	41	IIB	
409	21	IIB	
410	25	IIB	
411	72	IIB	
412	64	IIB	
413	60	IIB	
414	44	IIB	
415	62	IIB	
416	69	IIB	
417	78	Excluido	HTA y Diabetes no controladas; alergias severas
418	70	IIB	
419	74	IIB	
420	78	IIB	
421	60	IIB	
422	70	IIB	
423	60	IIB	
424	54	IIB	
425	76	IIB	
426	60	IIB	
427	55	IIB	

428	71	IIB	
429	77	IIB	
430	70	IIB	
431	65	IIB	
432	62	IIB	
433	50	IIB	
434	63	IIB	
435	66	IIB	
436	69	IIB	
437	63	IIB	
438	52	IIB	
439	60	IIB	
440	73	IIB	
441	60	IIB	
442	55	IIB	
443	54	IIB	
444	67	IIB	
445	53	IIB	
446	60	IIB	
447	62	IIB	
448	78	IIB	
449	65	IIB	
450	77	IIB	
451	62	IIB	
452	65	IIB	
453	60	IIB	
454	61	IIB	
455	60	IIB	
456	67	IIB	
457	55	IIB	
458	60	IIB	
459	62	IIB	
460	52	IIB	
461	64	IIB	
462	54	IIB	
463	52	IIB	
464	70	IIB	
465	53	IIB	
466	52	IIB	
467	53	IIB	

468	42	Excluido	Alta médica por SARS-CoV-2 < 2 meses
469	44	Excluido	Alta médica por SARS-CoV-2 < 2 meses
470	31	IIB	
471	46	Excluido	IMC>34,9
472	49	IIB	
473	32	IIB	
474	45	IIB	
475	26	Excluido	No evidencias de COVID-19 previa
476	45	IIB	
477	57	IIB	
478	50	IIB	
479	60	IIB	
480	54	IIB	
481	33	IIB	
482	64	IIB	
483	51	IIB	
484	43	IIB	

### 16.7.2 Sujetos Descontinuados

ID	Tto	Fecha de Inclusión	Fecha de Interrupción	Causa de Interrupción
150	FR-1A	05-05-21	02-06-21	Abandono voluntario
172	FR-1A	06-05-21	03-06-21	Abandono voluntario
173	FR-1A	06-05-21	03-06-21	Abandono voluntario

### 16.7.3 Sujetos excluidos del análisis de eficacia

ID	Tto	Sexo	Edad	Observación	Razón(s)
150	FR-1A	F	30	T28	Abandono voluntario
172	FR-1A	F	49	T28	Abandono voluntario
173	FR-1A	F	38	T28	Abandono voluntario
76	FR-1A	F	45	T28	Pendiente resultados inmunológicos
215	Pb	M	54	T28	Pendiente resultados inmunológicos
232	FR-1A	M	49	T28	Pendiente resultados inmunológicos
349	Pb	F	29	T28	Pendiente resultados inmunológicos
376	Pb	F	57	T28	Pendiente resultados inmunológicos
406	Pb	M	25	T28	Pendiente resultados inmunológicos
409	Pb	F	36	T28	Pendiente resultados inmunológicos
417	FR-1A	M	60	T28	Pendiente resultados inmunológicos

**16.7.4 Datos demográficos**

Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
001-C	FR-1A	13-04-21	CLGR	F	65	Blanca	72	162	27.4	Leve
002-C	FR-1A	13-04-21	MCGG	F	75	Blanca	64	161	24.7	Moderado
003-C	FR-1A	13-04-21	MVO	F	62	Blanca	63	162	24	Leve
004-C	FR-1A	13-04-21	MLFA	F	65	Blanca	44	151	19.3	Asintomático
005-C	FR-1A	13-04-21	LAAC	M	63	Blanca	75	167	26.9	Leve
006-C	FR-1A	13-04-21	ZMMM	F	70	Blanca	55	160	21.5	Asintomático
007-C	FR-1A	13-04-21	MSRH	F	62	Blanca	71.2	154	30	Leve
008-C	FR-1A	14-04-21	AMRB	F	75	Mestiza	60	176	19.4	Leve
009-C	FR-1A	13-04-21	JLSP	M	66	Blanca	104	123	34.7	Leve
010-C	FR-1A	13-04-21	MCML	F	62	Blanca	93	166	33.7	Leve
011-C	FR-1A	13-04-21	RCP	M	69	Blanca	93.1	176	30.1	Leve
012-C	FR-1A	13-04-21	MAR	F	65	Blanca	70.3	159	27.8	Asintomático
013-C	FR-1A	14-04-21	FJGS	M	61	Blanca	88.2	170	30.2	Asintomático
014-C	FR-1A	14-04-21	AJLG	M	71	Blanca	75	162	28.6	Leve
015-C	FR-1A	13-04-21	JLRG	M	74	Blanca	73.2	171	25	Asintomático
016-C	FR-1A	13-04-21	AGM	M	60	Blanca	90	171	30.8	Asintomático
017-C	FR-1A	14-04-21	ICSP	F	68	Blanca	91	165	33.4	Asintomático
018-C	FR-1A	13-04-21	GDCP	F	74	Negra	58	163	21.8	Leve
019-C	FR-1A	13-04-21	NVCP	F	71	Negra	73	165	26.8	Leve
020-C	FR-1A	14-04-21	IJYV	F	62	Mestiza	60	165	22	Leve
021-C	FR-1A	04-05-21	IIG	M	69	Mestiza	83	173	27.7	Moderado
022-C	FR-1A	04-05-21	DERD	M	70	Blanca	80	177	25.5	Leve
023-C	Pb	05-05-21	PDSF	F	74	Blanca	62	155	25.8	Asintomático
024-C	Pb	04-05-21	ELS	M	78	Blanca	72	164	26.8	Leve
025-C	FR-1A	04-05-21	AEA	M	70	Blanca	91	170	31.5	Leve
026-C	FR-1A	04-05-21	RSH	F	76	Mestiza	77	167	27.6	Leve
027-C	FR-1A	04-05-21	ARC	M	60	Blanca	85	185	24.8	Asintomático
028-C	FR-1A	04-05-21	ZEDB	F	62	Mestiza	70	162	26.7	Leve
029-C	Pb	04-05-21	MTDG	F	71	Blanca	84	162	32	Leve
030-C	FR-1A	04-05-21	LELJ	M	65	Negra	87	178	27.5	Leve
031-C	FR-1A	04-05-21	GMPP	F	77	Negra	58	152	25.1	Leve
032-C	Pb	04-05-21	RBG	M	63	Negra	85	190	23.5	Leve
033-C	FR-1A	04-05-21	GJSF	M	65	Blanca	84	168	29.8	Leve
034-C	FR-1A	04-05-21	MOD	F	60	Mestiza	80	165	29.4	Leve
035-C	FR-1A	04-05-21	KTTF	M	69	Blanca	75	170	26	Moderado
036-C	FR-1A	04-05-21	MKSG	F	62	Blanca	71	157	28.8	Leve
037-C	Pb	04-05-21	CRVE	F	77	Blanca	61	145	29	Moderado
038-C	FR-1A	04-05-21	JND	F	60	Negra	59	155	24.6	Leve
039-C	FR-1A	04-05-21	RAH	M	62	Blanca	75	176	24.2	Asintomático

Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
040-C	FR-1A	04-05-21	VIPR	F	60	Blanca	62	162	23.6	Asintomático
041-C	Pb	04-05-21	SHM	F	61	Blanca	53	147	24.5	Leve
042-C	Pb	04-05-21	JFDT	M	67	Negra	67	177	21.4	Moderado
043-C	FR-1A	04-05-21	JMAL	M	63	Blanca	91	173	30.4	Leve
044-C	FR-1A	04-05-21	FAAC	F	62	Blanca	69	154	29.1	Leve
045-C	FR-1A	04-05-21	ZRCR	F	60	Mestiza	84	157	34.1	Leve
046-C	FR-1A	04-05-21	VRMM	F	60	Blanca	83	167	29.8	Asintomático
047-C	FR-1A	04-05-21	GMRG	F	60	Blanca	62	158	24.8	Asintomático
048-C	FR-1A	04-05-21	LSM	M	63	Blanca	103	179	32.1	Leve
049-C	FR-1A	04-05-21	LGZ	M	64	Negra	80	190	22.2	Leve
050-C	FR-1A	04-05-21	OIMS	F	60	Blanca	77	156	31.6	Leve
051-C	FR-1A	04-05-21	PRLLI	M	65	Blanca	66	173	22.1	Asintomático
052-C	FR-1A	04-05-21	MCPE	F	60	Blanca	84	157	34.1	Leve
053-C	FR-1A	04-05-21	CJCC	M	63	Blanca	78.5	175	25.6	Leve
054-C	FR-1A	04-05-21	KLVO	F	70	Blanca	82	156	33.7	Asintomático
055-C	FR-1A	14-04-21	AMFP	M	67	Blanca	94	168	33.3	Moderado
056-C	Pb	04-05-21	GGT	F	70	Negra	94	84	27.8	Moderado
057-C	FR-1A	06-05-21	ENSG	M	60	Negra	125	192	33.9	Asintomático
058-C	FR-1A	04-05-21	AMC	F	72	Blanca	55	154	23.2	Leve
059-C	FR-1A	06-05-21	LIRA	F	65	Blanca	65	170	22.5	Asintomático
060-C	FR-1A	04-05-21	XPC	F	73	Blanca	65	159	25.7	Leve
061-C	FR-1A	14-04-21	SMC	M	74	Negra	74	166	26.9	Moderado
062-C	FR-1A	04-05-21	GMHQ	F	67	Blanca	70	148	32	Leve
063-C	FR-1A	04-05-21	AMMH	F	65	Blanca	68	159	26.9	Leve
064-C	FR-1A	04-05-21	RAPC	F	78	Blanca	48	149	21.6	Leve
065-C	Pb	14-04-21	ZMGV	F	67	Blanca	61.2	165	22.5	Moderado
066-C	FR-1A	14-04-21	CFRG	F	64	Mestiza	61	162	23.2	Leve
067-C	FR-1A	03-05-21	CFC	F	62	Blanca	66	158	26.4	Asintomático
068-C	FR-1A	03-05-21	DJCC	M	56	Blanca	92	182	27.8	Leve
069-C	FR-1A	30-04-21	NICB	F	54	Blanca	63	154	26.6	Leve
070-C	FR-1A	28-04-21	LGT	F	23	Blanca	58	159	22.9	Asintomático
071-C	FR-1A	28-04-21	LFF	F	57	Blanca	74	162	28.2	Leve
072-C	FR-1A	28-04-21	DRV	F	36	Blanca	80	153	34.2	Leve
073-C	FR-1A	27-04-21	BNG	M	58	Blanca	71	162	27.1	Asintomático
074-C	Pb	27-04-21	MCM	F	58	Negra	83	170	28.7	Leve
075-C	FR-1A	28-04-21	REBF	F	56	Mestiza	65	154	27.4	Moderado
076-C	FR-1A	26-04-21	DDA	F	45	Blanca	61	164	22.7	Leve
077-C	Pb	27-04-21	YAC	F	50	Mestiza	77	166	27.9	Leve
078-C	FR-1A	27-04-21	MOS	F	55	Mestiza	82	166	29.8	Asintomático
079-C	FR-1A	27-04-21	YCC	M	32	Mestiza	98	178	30.9	Leve
080-C	FR-1A	03-05-21	NLR	M	25	Blanca	70	178	22.1	Leve

Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
081-C	FR-1A	03-05-21	YAM	F	37	Mestiza	93	163	35	Leve
082-C	Pb	03-05-21	EGV	M	29	Blanca	105	185	30.7	Leve
083-C	FR-1A	27-04-21	MLM	F	50	Blanca	84	165	30.9	Leve
084-C	FR-1A	30-04-21	ALJB	M	25	Blanca	55	171	18.8	Leve
085-C	FR-1A	30-04-21	XPB	F	54	Mestiza	78	159	30.9	Leve
086-C	FR-1A	30-04-21	AIG	M	58	Mestiza	71	159	28.1	Asintomático
087-C	FR-1A	03-05-21	CRRP	F	56	Negra	84	164	31.2	Moderado
088-C	Pb	30-04-21	ECD	F	44	Blanca	64	159	25.3	Leve
089-C	FR-1A	30-04-21	DIP	F	25	Mestiza	47	150	20.9	Leve
090-C	FR-1A	03-05-21	DLVG	M	21	Mestiza	62	173	20.7	Leve
091-C	FR-1A	27-04-21	JTBG	M	58	Mestiza	99	183	29.6	Leve
092-C	FR-1A	03-05-21	ARMR	M	26	Blanca	80	184	23.6	Leve
093-C	FR-1A	30-04-21	AIP	M	32	Negra	65	168	23	Leve
094-C	Pb	27-04-21	DRPC	M	32	Blanca	88	175	28.7	Leve
095-C	FR-1A	03-05-21	VRAM	F	19	Negra	68	160	26.6	Asintomático
096-C	FR-1A	27-04-21	MARG	F	48	Negra	75	173	25.1	Leve
097-C	Pb	27-04-21	AMOS	F	31	Blanca	72	162	27.4	Leve
098-C	FR-1A	27-04-21	YDD	F	23	Blanca	78	155	32.5	Asintomático
099-C	FR-1A	27-04-21	LMMV	M	57	Negra	110	182	33.2	Moderado
100-C	Pb	27-04-21	AERM	M	32	Mestiza	93	171	31.8	Asintomático
101-C	FR-1A	29-04-21	LCPT	F	23	Mestiza	65	174	21.5	Leve
102-C	Pb	04-05-21	FGPB	F	55	Blanca	77	149	34.7	Asintomático
103-C	Pb	04-05-21	ILAM	M	56	Blanca	84	169	29.4	Moderado
104-C	FR-1A	30-04-21	APO	M	33	Negra	95	181	29	Moderado
105-C	FR-1A	04-05-21	ANJS	F	54	Mestiza	64.5	170	22.3	Asintomático
106-C	FR-1A	26-04-21	RELF	M	50	Blanca	81.5	163	30.7	Leve
107-C	FR-1A	26-04-21	CVG	F	48	Mestiza	74	162	28.2	Leve
108-C	FR-1A	26-04-21	MEGR	M	29	Blanca	91	182	27.5	Asintomático
109-C	FR-1A	04-05-21	LRRP	M	56	Blanca	77	167	27.6	Leve
110-C	Pb	04-05-21	MMVC	F	49	Mestiza	55	157	22.3	Moderado
111-C	FR-1A	04-05-21	GMR	M	59	Blanca	83.5	175	27.3	Asintomático
112-C	Pb	27-04-21	MCPS	F	52	Blanca	67.5	152	29.2	Leve
113-C	FR-1A	27-04-21	GEGB	F	53	Blanca	72.5	161	28	Moderado
114-C	FR-1A	27-04-21	IFS	F	58	Blanca	90	168	31.9	Leve
115-C	FR-1A	26-04-21	BCL	M	20	Blanca	65	170	22.5	Leve
116-C	FR-1A	26-04-21	GLLP	F	51	Blanca	70	168	24.8	Leve
117-C	FR-1A	04-05-21	FJS	M	44	Negra	98	185	28.6	Leve
118-C	FR-1A	29-04-21	ACRG	F	34	Negra	85	166	30.8	Leve
119-C	Pb	29-04-21	GAGH	M	39	Negra	87	68	30.8	Asintomático
120-C	Pb	26-04-21	YRA	M	37	Blanca	76.5	16.8	27.3	Asintomático
121-C	FR-1A	27-04-21	PGG	M	32	Blanca	73.9	171	25.3	Leve

Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
122-C	FR-1A	04-05-21	CEAC	M	53	Mestiza	71	172	24	Leve
123-C	FR-1A	26-04-21	MGF	F	49	Mestiza	58	161	22.4	Asintomático
124-C	FR-1A	26-04-21	ACCB	F	31	Mestiza	53.5	162	20.4	Leve
125-C	Pb	26-04-21	MGR	F	45	Blanca	52	153	22.2	Asintomático
126-C	FR-1A	27-04-21	MARM	M	29	Blanca	76	189	21.3	Leve
127-C	Pb	26-04-21	AMN	F	22	Blanca	51	152	22.1	Leve
128-C	FR-1A	29-04-21	EBRF	F	50	Blanca	72	156	29.6	Leve
129-C	FR-1A	04-05-21	JCCO	M	54	Blanca	74	175	24.2	Leve
130-C	FR-1A	26-04-21	ARR	F	33	Blanca	69.5	164	25.8	Leve
131-C	FR-1A	29-04-21	AADD	M	38	Negra	97	183	29	Leve
132-C	Pb	29-04-21	OSC	F	40	Mestiza	72.5	160	28.3	Asintomático
133-C	FR-1A	26-04-21	YTG	F	32	Mestiza	74	163	27.9	Leve
134-C	Pb	28-04-21	MGS	F	58	Blanca	62	156	25.5	Leve
135-C	Pb	30-04-21	ACMP	F	23	Blanca	52	155	21.6	Moderado
136-C	FR-1A	28-04-21	EHB	F	41	Negra	98	172	33.1	Moderado
137-C	FR-1A	26-04-21	YMF	F	51	Blanca	55	157	22.3	Leve
138-C	FR-1A	26-04-21	AAG	M	59	Blanca	58	158	23.2	Leve
139-C	Pb	26-04-21	ECM	M	34	Blanca	96	190	26.6	Asintomático
140-C	Pb	27-04-21	THM	F	53	Blanca	67	170	23.2	Leve
141-C	FR-1A	28-04-21	MCM	F	20	Blanca	65	162.5	24.6	Asintomático
142-C	FR-1A	28-04-21	GMR	F	47	Blanca	85	158	34	Moderado
143-C	Pb	26-04-21	RFRC	M	31	Mestiza	99	176	32	Asintomático
144-C	FR-1A	28-04-21	KLM	F	45	Blanca	93	164	34.6	Leve
145-C	Pb	26-04-21	YDA	F	36	Blanca	45	148	20.5	Asintomático
146-C	FR-1A	26-04-21	FMRG	M	45	Mestiza	75.5	168	26.8	Asintomático
147-C	FR-1A	26-04-21	ICMF	F	58	Blanca	76	161	29.3	Leve
148-C	FR-1A	28-04-21	AMB	M	59	Negra	80	180	24.7	Asintomático
149-C	FR-1A	30-04-21	CCM	F	28	Blanca	50	163	18.8	Leve
150-C	FR-1A	26-04-21	RMTM	F	30	Mestiza	55	170	19	Leve
151-C	Pb	30-04-21	ALCM	F	22	Blanca	53	160	20.7	Leve
152-C	FR-1A	03-05-21	JRG	M	38	Blanca	108	186	31.2	Leve
153-C	FR-1A	30-04-21	AMFF	M	22	Blanca	57	175	18.6	Asintomático
154-C	Pb	30-04-21	ICH	M	56	Mestiza	71	173	23.7	Leve
155-C	FR-1A	28-04-21	ESW	F	39	Mestiza	61	159	24.1	Leve
156-C	FR-1A	28-04-21	OAC	F	45	Mestiza	55	154	23.2	Leve
157-C	FR-1A	26-04-21	ESA	M	31	Blanca	110	183	32.8	Leve
158-C	FR-1A	03-05-21	LNMT	M	31	Negra	70	168	24.8	Leve
159-C	FR-1A	03-05-21	YFV	F	32	Blanca	55	158	22	Leve
160-C	FR-1A	28-09-21	LMA	M	55	Negra	76	164	28.3	Leve
161-C	FR-1A	28-04-21	YSC	F	29	Blanca	60	164	22.3	Leve
162-C	FR-1A	28-04-21	BBC	F	35	Blanca	83	171	28.4	Leve



Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
163-C	Pb	30-04-21	MVG	F	56	Blanca	50	151	21.9	Asintomático
164-C	FR-1A	28-04-21	ICH	F	52	Blanca	70	162	26.7	Moderado
165-C	FR-1A	29-04-21	LMH	F	50	Negra	81	162	30.9	Leve
166-C	FR-1A	29-04-21	JRMV	M	52	Blanca	90	178	28.4	Leve
167-C	Pb	26-04-21	MCTL	F	53	Blanca	76	164	28.3	Leve
168-C	Pb	26-04-21	CJMS	M	56	Blanca	90	165	33.1	Moderado
169-C	Pb	04-05-21	YBG	F	52	Blanca	63	160	24.6	Leve
170-C	FR-1A	29-04-21	MADI	F	50	Blanca	54	159	21.4	Leve
171-C	Pb	29-04-21	PJLT	M	56	Negra	80	174	26.4	Asintomático
172-C	FR-1A	26-04-21	FAM	F	49	Blanca	82	167	29.4	Leve
173-C	FR-1A	26-04-21	MBV	F	38	Blanca	61	162	23.2	Leve
174-C	FR-1A	04-05-21	CVJ	F	55	Blanca	64	153	27.3	Moderado
175-C	FR-1A	28-04-21	TTHG	F	51	Blanca	74	153	31.6	Leve
176-C	FR-1A	30-04-21	WMBB	F	56	Blanca	83	167	29.8	Leve
177-C	FR-1A	04-05-21	OVC	F	52	Blanca	72	147	33.3	Leve
178-C	Pb	28-04-21	MPT	F	55	Negra	71	162	27.1	Leve
179-C	FR-1A	26-04-21	DDP	F	41	Mestiza	91.5	163	34.4	Leve
180-C	FR-1A	28-04-21	AOM	M	50	Blanca	100	175	32.7	Leve
181-C	FR-1A	26-04-21	ERSF	F	28	Negra	95	164	35.3	Leve
182-C	FR-1A	28-04-21	DBGS	F	59	Blanca	76	156	31.2	Moderado
183-C	FR-1A	30-04-21	JEA	M	58	Blanca	109	190	30.2	Moderado
184-C	FR-1A	26-04-21	EFA	F	54	Negra	67	160	26.2	Asintomático
185-C	FR-1A	29-04-21	AMF	M	43	Blanca	103	172	34.8	Leve
186-C	FR-1A	03-05-21	DDR	F	46	Negra	58	155	24.1	Asintomático
187-C	Pb	30-04-21	LLR	M	26	Mestiza	65	169	22.8	Leve
188-C	FR-1A	30-04-21	AGB	M	50	Blanca	70	165	25.7	Moderado
189-C	FR-1A	30-04-21	ACD	M	55	Blanca	94	177	30	Leve
190-C	FR-1A	30-04-21	MCRH	F	56	Blanca	101	176	32.6	Leve
191-C	FR-1A	29-04-21	SMG	F	32	Blanca	55	164	20.4	Moderado
192-C	FR-1A	30-04-21	ADRS	M	29	Blanca	90	171	30.8	Leve
193-C	FR-1A	28-04-21	RTM	M	56	Blanca	85	168	30.1	Leve
194-C	Pb	30-04-21	MIG	F	57	Blanca	74	159	29.3	Leve
195-C	FR-1A	28-04-21	YGB	F	49	Blanca	69	163	26	Asintomático
196-C	FR-1A	30-04-21	RRCM	F	32	Blanca	74	157	30	Asintomático
197-C	FR-1A	28-04-21	JOMM	M	56	Blanca	95	178	30	Asintomático
198-C	FR-1A	30-04-21	AHG	M	28	Mestiza	87	176	28.1	Leve
199-C	Pb	29-04-21	PGR	F	26	Blanca	59	73	19.7	Leve
200-C	FR-1A	26-04-21	GEA	M	26	Blanca	54	168	19.1	Leve
201-C	Pb	26-04-21	OMC	M	35	Blanca	75	167	26.9	Moderado
202-C	FR-1A	30-04-21	CJRG	M	57	Blanca	82	171	28	Moderado
203-C	FR-1A	29-04-21	RRPA	M	58	Blanca	84	172	28.4	Asintomático

Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
204-C	FR-1A	29-04-21	MPC	F	49	Blanca	90	167	32.3	Leve
205-C	FR-1A	28-04-21	EVV	M	46	Blanca	77.5	167	27.8	Leve
206-C	FR-1A	28-04-21	MHR	F	43	Blanca	63	162	24	Leve
207-C	Pb	03-05-21	GDP	M	50	Negra	101	182	30.5	Moderado
208-C	FR-1A	03-05-21	LMQG	F	32	Mestiza	50	150	22.2	Asintomático
209-C	FR-1A	28-04-21	JMCP	M	50	Blanca	87	170	30.1	Leve
210-C	Pb	26-04-21	ARP	M	29	Blanca	69	180	21.3	Leve
211-C	FR-1A	26-04-21	YGG	F	48	Mestiza	55	162	21	Leve
212-C	FR-1A	26-04-21	GMFG	F	34	Blanca	56	157	22.7	Leve
213-C	FR-1A	26-04-21	SEMW	M	47	Negra	101	182	30.5	Moderado
214-C	FR-1A	26-04-21	CMVP	M	33	Mestiza	76	176	24.5	Leve
215-C	Pb	04-05-21	ARE	M	54	Mestiza	100	170	34.6	Asintomático
216-C	Pb	26-04-21	JLTH	F	36	Mestiza	92	171	31.5	Leve
217-C	FR-1A	28-04-21	LEAT	M	38	Blanca	98	170	33.9	Leve
218-C	FR-1A	28-04-21	MCC	F	27	Blanca	56	160	21.9	Leve
219-C	FR-1A	29-04-21	AGR	F	23	Negra	61.5	163	23.1	Leve
220-C	FR-1A	29-04-21	DRC	F	50	Blanca	66	155	27.5	Leve
221-C	FR-1A	29-04-21	HEGH	M	49	Mestiza	83.5	176	27	Leve
222-C	Pb	27-04-21	EGC	F	21	Blanca	55	172	18.6	Asintomático
223-C	FR-1A	27-04-21	KSP	F	20	Negra	85	159	33.6	Leve
224-C	FR-1A	27-04-21	DEPG	F	52	Mestiza	75	169	26.3	Asintomático
225-C	FR-1A	27-04-21	OFRS	M	56	Mestiza	90	171.5	30.6	Asintomático
226-C	FR-1A	28-04-21	LDMR	F	43	Blanca	87	160	34	Leve
227-C	FR-1A	27-04-21	GJL	F	50	Blanca	68	160	26.6	Leve
228-C	FR-1A	27-04-21	RRR	M	56	Blanca	76	165	27.9	Asintomático
229-C	Pb	28-04-21	YVM	F	32	Mestiza	65	168	23	Leve
230-C	FR-1A	29-04-21	ICA	M	46	Mestiza	77	164	28.6	Leve
231-C	FR-1A	26-04-21	YCPO	F	24	Negra	51	169	19.4	Leve
232-C	FR-1A	30-04-21	ICPG	M	49	Blanca	94	176	30.3	Asintomático
233-C	FR-1A	26-04-21	YVR	F	34	Blanca	57	70	19.7	Leve
234-C	FR-1A	26-04-21	HGJ	M	36	Mestiza	77	175	25.1	Asintomático
235-C	FR-1A	29-04-21	DMCS	F	52	Blanca	71	166	25.8	Moderado
236-C	FR-1A	29-04-21	RCC	M	29	Blanca	68	177	21.7	Leve
237-C	FR-1A	30-04-21	JLPMH	M	51	Blanca	64	167	22.9	Asintomático
238-C	FR-1A	28-04-21	MAG	F	56	Blanca	57	160	22.3	Leve
239-C	Pb	28-04-21	EJRG	M	59	Blanca	65	166	23.6	Asintomático
240-C	FR-1A	26-04-21	DGA	M	32	Blanca	64	166	23.2	Leve
241-C	FR-1A	28-04-21	GDD	F	30	Blanca	61	168	21.6	Leve
242-C	FR-1A	29-04-21	LIVS	F	53	Blanca	68	155	28.3	Leve
243-C	FR-1A	28-04-21	AMCR	F	29	Blanca	57	154	24	Asintomático
244-C	FR-1A	28-04-21	FJRM	M	56	Blanca	87	164	32.3	Leve

Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
245-C	Pb	28-04-21	YRAA	F	56	Blanca	62.5	15.3	26.7	Moderado
246-C	FR-1A	30-04-21	YPP	F	38	Blanca	49	152	21.2	Leve
247-C	FR-1A	30-04-21	ESM	M	47	Blanca	70	166	25.4	Leve
248-C	Pb	30-04-21	CSM	M	43	Blanca	59	163	22.2	Asintomático
249-C	FR-1A	26-04-21	GAVP	M	45	Blanca	75	171	25.6	Leve
250-C	FR-1A	26-04-21	YERA	F	21	Blanca	51.5	158	20.6	Leve
251-C	Pb	26-04-21	YRAR	F	56	Mestiza	90	162	34.3	Moderado
252-C	Pb	28-04-21	YRE	F	41	Negra	61	175	19.9	Moderado
253-C	FR-1A	28-04-21	ERHP	M	51	Blanca	78	162.5	29.5	Leve
254-C	Pb	27-04-21	GDM	M	44	Mestiza	78	167	28	Asintomático
255-C	FR-1A	29-04-21	ADN	F	50	Negra	58	169	20.3	Leve
256-C	FR-1A	26-04-21	PRRA	M	27	Mestiza	110	180	34	Leve
257-C	FR-1A	27-04-21	JRDP	M	48	Negra	78	170	27	Moderado
258-C	FR-1A	26-04-21	QIZJ	F	41	Mestiza	98	179	30.6	Leve
259-C	Pb	26-04-21	ALCFE	M	48	Blanca	80	172	27	Moderado
260-C	FR-1A	26-04-21	MPS	F	30	Mestiza	56.3	160	22	Leve
261-C	FR-1A	26-04-21	CARD	M	58	Blanca	63	160	24.6	Leve
262-C	FR-1A	06-05-21	LFG	F	53	Blanca	75.5	159	29.9	Leve
263-C	FR-1A	06-05-21	GVS	F	54	Mestiza	97	175	31.7	Leve
264-C	Pb	28-04-21	MQF	M	44	Blanca	99	183	29.6	Asintomático
265-C	FR-1A	30-04-21	RMM	F	41	Blanca	57	157	23.1	Asintomático
266-C	FR-1A	28-04-21	RLJ	F	45	Blanca	55.5	151	24.3	Leve
267-C	FR-1A	29-04-21	RMP	M	43	Blanca	90	186	26	Asintomático
268-C	FR-1A	26-04-21	NDPG	F	54	Blanca	83.5	163.5	31.2	Moderado
269-C	FR-1A	30-04-21	RFM	F	53	Blanca	70	158	28	Leve
270-C	FR-1A	30-04-21	TMR	F	55	Blanca	72	156	29.6	Moderado
271-C	FR-1A	30-04-21	VAA	F	25	Mestiza	47	160	18.4	Leve
272-C	FR-1A	29-04-21	WLRB	M	54	Blanca	98	168	34.7	Leve
273-C	FR-1A	30-04-21	YCR	M	25	Mestiza	72	172	24.3	Leve
274-C	FR-1A	06-05-21	YAG	F	31	Negra	58	160	22.7	Leve
275-C	FR-1A	29-04-21	ZGM	F	32	Negra	66	162	25.1	Leve
276-C	FR-1A	06-05-21	ERBS	F	57	Blanca	66	152	28.6	Leve
277-C	Pb	06-05-21	ECS	M	33	Blanca	75	162	28.6	Asintomático
278-C	FR-1A	06-05-21	LJG	F	45	Negra	47	155	19.6	Leve
279-C	FR-1A	30-04-21	JMMG	M	30	Blanca	66	167	23.7	Leve
280-C	FR-1A	30-04-21	LRM	F	40	Mestiza	60	160	23.4	Leve
281-C	FR-1A	06-05-21	BTCC	F	50	Negra	82	169	28.7	Asintomático
282-C	FR-1A	27-04-21	PMR	F	29	Blanca	51	155	21.2	Leve
283-C	FR-1A	27-04-21	RLMA	M	56	Blanca	74	168	26.2	Leve
284-C	FR-1A	28-04-21	ACMC	F	54	Mestiza	62	153	26.5	Leve
285-C	FR-1A	06-05-21	RMC	M	49	Blanca	82	169	28.7	Leve

Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
286-C	Pb	03-05-21	NMG	F	57	Blanca	69	160	26.6	Moderado
287-C	Pb	03-05-21	MPC	F	58	Blanca	80	154	33.7	Moderado
288-C	FR-1A	28-04-21	MCRV	F	54	Blanca	62	155	25.8	Asintomático
289-C	FR-1A	03-05-21	MAGA	M	48	Blanca	80	172	27	Asintomático
290-C	FR-1A	03-05-21	CHV	F	47	Blanca	77	152	33.3	Leve
291-C	FR-1A	26-04-21	MFR	M	47	Blanca	84	166	30.5	Leve
292-C	FR-1A	30-04-21	EVS	F	30	Blanca	55.5	162	21.1	Leve
293-C	FR-1A	27-04-21	RLDB	M	48	Mestiza	100	173	33.4	Leve
294-C	FR-1A	26-04-21	IAG	F	55	Mestiza	78.5	169	27.5	Leve
295-C	FR-1A	06-05-21	MCG	M	45	Blanca	79	175	25.8	Moderado
296-C	FR-1A	28-04-21	LCF	F	58	Negra	94	165	34.5	Leve
297-C	FR-1A	30-04-21	DBRM	M	53	Blanca	94	175	30.7	Leve
298-C	Pb	30-04-21	YDB	F	51	Blanca	73	158	29.2	Leve
299-C	FR-1A	03-05-21	YCH	M	41	Blanca	86	169	30.1	Leve
300-C	FR-1A	29-04-21	JTA	F	50	Blanca	80	173	26.7	Leve
301-C	Pb	29-04-21	MAF	F	47	Mestiza	69	163	26	Moderado
302-C	FR-1A	28-04-21	MCCG	F	59	Blanca	87	160	34	Leve
303-C	FR-1A	30-04-21	HCA	M	47	Blanca	95	170	32.9	Leve
304-C	FR-1A	30-04-21	MKTC	F	22	Blanca	66	156	27.1	Asintomático
305-C	FR-1A	27-04-21	MRM	F	48	Blanca	72	151	31.6	Leve
306-C	FR-1A	27-04-21	FMA	F	30	Mestiza	56	152	24.2	Asintomático
307-C	FR-1A	27-04-21	LGV	F	24	Blanca	52	166	18.9	Leve
308-C	FR-1A	28-04-21	JML	F	50	Mestiza	68	156	27.9	Leve
309-C	FR-1A	30-04-21	KEDZ	M	20	Blanca	81	168	28.7	Leve
310-C	FR-1A	29-04-21	NFC	F	52	Blanca	83	168	29.4	Leve
311-C	FR-1A	26-04-21	DRAQ	F	48	Mestiza	67.5	156	27.7	Asintomático
312-C	Pb	26-04-21	WRFR	M	22	Mestiza	60	171	20.5	Leve
313-C	FR-1A	26-04-21	AERM	M	20	Blanca	54	169	18.9	Leve
314-C	FR-1A	26-04-21	YVH	F	30	Negra	62	157	25.2	Leve
315-C	Pb	26-04-21	APU	M	31	Blanca	75	169	26.3	Moderado
316-C	FR-1A	30-04-21	GCM	F	43	Negra	81	168	28.7	Leve
317-C	FR-1A	29-04-21	AVT	F	26	Blanca	59.5	165	21.9	Asintomático
318-C	FR-1A	26-04-21	JCZM	M	38	Blanca	90	179.5	27.9	Leve
319-C	FR-1A	26-04-21	AMB	F	21	Mestiza	68	167.5	24.2	Leve
320-C	FR-1A	26-04-21	MCHR	F	50	Mestiza	87	166	31.6	Asintomático
321-C	FR-1A	27-01-21	IID	M	36	Mestiza	66	170.5	22.7	Asintomático
322-C	FR-1A	27-04-21	DBG	F	32	Mestiza	74	161	28.5	Leve
323-C	FR-1A	26-04-21	DBBP	F	35	Blanca	64	160	25	Leve
324-C	FR-1A	28-04-21	LMAA	F	28	Blanca	46	156	18.9	Leve
325-C	Pb	27-04-21	GLA	M	35	Blanca	73	173	24.4	Asintomático
326-C	Pb	28-04-21	YRM	F	39	Negra	52	159	20.6	Asintomático

Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
327-C	FR-1A	28-04-21	FQL	M	24	Blanca	62.5	176.5	20.1	Leve
328-C	FR-1A	29-04-21	DLV	M	21	Mestiza	59	177	18.8	Asintomático
329-C	FR-1A	29-04-21	RAGS	M	57	Mestiza	120	190	33.2	Moderado
330-C	FR-1A	27-04-21	KMSR	F	48	Blanca	73	164	27.1	Leve
331-C	FR-1A	06-05-21	YBC	M	43	Blanca	90	169	31.5	Leve
332-C	FR-1A	29-04-21	ARS	M	23	Mestiza	69	164	25.7	Leve
333-C	FR-1A	27-04-21	PRP	M	44	Mestiza	70	162	26.7	Leve
334-C	FR-1A	03-05-21	YLR	F	38	Blanca	59.5	160	23.2	Moderado
335-C	Pb	29-04-21	HSM	M	44	Negra	82	167	29.4	Asintomático
336-C	FR-1A	27-04-21	DNMB	F	41	Blanca	57	156	23.4	Leve
337-C	FR-1A	28-04-21	JFTA	M	56	Mestiza	83	172	28.1	Leve
338-C	FR-1A	28-04-21	ASG	F	45	Mestiza	66	165	24.2	Leve
339-C	FR-1A	03-05-21	JAML	M	55	Blanca	76	175	24.8	Leve
340-C	FR-1A	06-05-21	NHP	F	52	Mestiza	64	158	25.6	Asintomático
341-C	FR-1A	04-05-21	BAV	F	53	Blanca	64	155	26.6	Leve
342-C	FR-1A	29-04-21	YVP	F	48	Mestiza	81	158	32.4	Leve
343-C	FR-1A	30-04-21	AAR	F	44	Mestiza	71	163	26.7	Leve
344-C	Pb	30-04-21	TAAR	M	47	Mestiza	91	178	28.7	Leve
345-C	FR-1A	29-04-21	MPR	F	42	Negra	60	161	23.1	Leve
346-C	FR-1A	27-04-21	AGN	M	50	Negra	84.1	167	30.2	Moderado
347-C	FR-1A	06-05-21	NTN	F	32	Mestiza	50	160	19.5	Moderado
348-C	FR-1A	28-04-21	YPF	M	39	Negra	76.5	177	24.4	Asintomático
349-C	Pb	03-05-21	GDG	F	29	Blanca	66	150	29.3	Leve
350-C	FR-1A	03-05-21	TGA	F	55	Blanca	59.5	152	25.8	Leve
351-C	FR-1A	03-05-21	ORHG	M	33	Negra	100	175	32.7	Asintomático
352-C	FR-1A	28-04-21	RID	M	45	Blanca	92	171	31.5	Leve
353-C	FR-1A	06-05-21	WMR	M	51	Blanca	75	165	27.5	Leve
354-C	Pb	27-04-21	MMME	F	36	Mestiza	64	164	23.8	Leve
355-C	FR-1A	26-04-21	BJBC	F	56	Blanca	77	165	28.3	Leve
356-C	Pb	03-05-21	RALC	M	56	Blanca	99	179	30.9	Leve
357-C	FR-1A	27-04-21	EMC	F	29	Mestiza	57	161	22	Leve
358-C	FR-1A	27-04-21	LOG	F	55	Blanca	69.5	157	28.2	Leve
359-C	FR-1A	27-04-21	AAPD	M	58	Blanca	68.2	180	21	Asintomático
360-C	FR-1A	30-04-21	EMRB	F	47	Negra	60	155	25	Leve
361-C	FR-1A	26-04-21	ANZS	M	58	Negra	68	104	25.3	Leve
362-C	FR-1A	28-04-21	DMV	F	38	Blanca	55	162	21	Asintomático
363-C	FR-1A	30-04-21	DLLR	M	25	Negra	99	170	34.3	Leve
364-C	FR-1A	30-04-21	CTT	F	22	Blanca	58.5	161	22.6	Asintomático
365-C	FR-1A	27-04-21	HXCO	M	21	Blanca	63	175	20.6	Leve
366-C	FR-1A	27-04-21	AMO	M	33	Blanca	72	168	25.5	Leve
367-C	FR-1A	27-04-21	DMD	F	21	Negra	80	159	31.6	Leve

Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
368-C	FR-1A	27-04-21	PMOP	F	23	Blanca	65	168	23	Leve
369-C	FR-1A	27-04-21	JMP	F	55	Blanca	80	152	34.6	Leve
370-C	FR-1A	27-04-21	LAVM	M	29	Blanca	108	176	34.9	Asintomático
371-C	FR-1A	27-04-21	JDVM	M	26	Blanca	76	172	25.7	Leve
372-C	FR-1A	03-05-21	RCM	M	55	Blanca	75.5	162	28.8	Moderado
373-C	Pb	30-04-21	OLM	F	41	Blanca	79.5	153.5	33.7	Moderado
374-C	FR-1A	26-04-21	QIGR	M	54	Blanca	92	175.5	29.9	Asintomático
375-C	FR-1A	29-04-21	RMGW	M	26	Blanca	68	164	25.3	Asintomático
376-C	Pb	27-04-21	AFB	F	57	Blanca	98	168	34.7	Asintomático
377-C	FR-1A	29-04-21	JGR	M	58	Mestiza	93	177	29.7	Leve
378-C	FR-1A	29-04-21	BCA	F	52	Blanca	78	159	30.9	Leve
379-C	FR-1A	27-04-21	CSPB	M	56	Blanca	75	164	27.9	Leve
380-C	FR-1A	29-04-21	FFMP	M	52	Negra	130	198	33.2	Moderado
381-C	FR-1A	28-04-21	YMRV	F	27	Mestiza	64	154	27	Leve
382-C	FR-1A	27-04-21	LSR	F	19	Blanca	55	166	21.5	Leve
383-C	FR-1A	27-04-21	YSM	F	47	Mestiza	68	157	27.6	Leve
384-C	FR-1A	03-05-21	RMFV	F	22	Blanca	52	159	20.6	Asintomático
385-C	FR-1A	30-04-21	FYVM	M	36	Blanca	59	168	20.9	Asintomático
386-C	Pb	27-04-21	ISM	M	55	Blanca	74.5	166	27	Asintomático
387-C	FR-1A	30-04-21	MAR	M	33	Blanca	61	162	23.2	Leve
388-C	FR-1A	03-05-21	ATE	M	33	Blanca	87	179	27.2	Asintomático
389-C	FR-1A	27-04-21	XNG	F	56	Mestiza	64	161	24.7	Leve
390-C	FR-1A	27-04-21	JLVB	M	29	Negra	93	185	27.2	Leve
391-C	FR-1A	30-04-21	RSG	M	55	Blanca	85	178	26.8	Leve
392-C	FR-1A	28-04-21	DPL	F	43	Blanca	65	150	28.9	Leve
393-C	FR-1A	30-04-21	IAS	F	47	Mestiza	76	163	28.6	Asintomático
394-C	FR-1A	26-04-21	CSH	M	25	Blanca	71	180	21.9	Leve
395-C	FR-1A	26-04-21	LRMS	F	53	Blanca	71	166	25.8	Leve
396-C	Pb	28-04-21	MICG	F	40	Blanca	75	168	26.6	Moderado
397-C	FR-1A	30-04-21	YGB	F	44	Blanca	69	154	29.1	Asintomático
398-C	Pb	03-05-21	YSR	F	35	Blanca	44	155	18.3	Asintomático
399-C	FR-1A	03-05-21	IDCS	F	44	Blanca	83.5	160	32.6	Leve
400-C	FR-1A	27-04-21	MEMD	F	56	Mestiza	89	165	32.7	Leve
401-C	FR-1A	30-04-21	RGG	M	52	Blanca	93	170	32.2	Leve
402-C	FR-1A	30-04-21	AVA	F	47	Amarilla	73	162	27.8	Leve
403-C	FR-1A	29-04-21	SRM	F	55	Mestiza	80	163	30.1	Leve
404-C	FR-1A	29-04-21	RCMS	M	28	Mestiza	83	167	29.8	Moderado
405-C	FR-1A	03-05-21	AAGA	F	24	Mestiza	50	163	18.8	Leve
406-C	Pb	03-05-21	MERT	M	25	Blanca	75	184	22.2	Leve
407-C	Pb	27-04-21	AMA	M	23	Blanca	68	172.5	22.9	Leve
408-C	FR-1A	27-04-21	DBA	F	32	Blanca	54	150	24	Leve



Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
409-C	Pb	27-04-21	PDMG	F	36	Mestiza	68	152	29.4	Moderado
410-C	FR-1A	27-04-21	NPN	M	49	Mestiza	97	171	33.2	Asintomático
411-C	FR-1A	29-04-21	WMP	M	50	Negra	82	186	23.7	Asintomático
412-C	FR-1A	29-04-21	YVD	F	43	Blanca	64	163	24.1	Leve
413-C	FR-1A	03-05-21	LOE	M	25	Mestiza	57	175	18.6	Leve
414-C	FR-1A	30-04-21	MGH	M	48	Blanca	84	160	32.8	Asintomático
415-C	FR-1A	27-04-21	ACNR	F	58	Blanca	84	157	34.1	Leve
416-C	Pb	28-04-21	FCG	M	57	Mestiza	91	164	33.8	Leve
417-C	FR-1A	28-04-21	JLSG	M	60	Blanca	85	169	29.8	Asintomático
418-C	FR-1A	29-04-21	MUC	F	46	Blanca	76	165	27.9	Leve
419-C	FR-1A	29-04-21	YBR	F	53	Blanca	67	159	26.5	Leve
420-C	FR-1A	28-04-21	HOJS	M	32	Mestiza	90	166	32.7	Asintomático
421-C	Pb	30-04-21	CME	M	47	Mestiza	60	164	22.3	Leve
422-C	FR-1A	29-04-21	SLCB	M	21	Blanca	70	165	25.7	Leve
423-C	FR-1A	28-04-21	CAGV	M	38	Blanca	85	174	28.1	Asintomático
424-C	FR-1A	27-04-21	BFP	M	58	Blanca	98	172	33.1	Leve
425-C	Pb	27-04-21	ADM	M	50	Blanca	87	175	28.4	Leve
426-C	FR-1A	27-04-21	SMA	M	59	Negra	70	166	25.4	Leve
427-C	FR-1A	27-04-21	JEVD	M	58	Negra	75	174	24.8	Leve
428-C	FR-1A	03-05-21	YHL	F	53	Negra	83	165	30.5	Leve
429-C	FR-1A	27-04-21	JMG	F	55	Blanca	53	149	23.9	Moderado
430-C	FR-1A	03-05-21	LVH	M	22	Negra	52	165	19.1	Leve
431-C	FR-1A	03-05-21	EAGP	M	58	Blanca	103	182	31.1	Asintomático
432-C	FR-1A	30-04-21	ETA	M	56	Blanca	90	175	29.4	Asintomático
433-C	FR-1A	28-04-21	DCGB	F	20	Blanca	57	166	20.7	Leve
434-C	Pb	28-04-21	RRR	M	23	Blanca	74	171	25.3	Leve
435-C	FR-1A	03-05-21	YCC	F	24	Mestiza	58	150	25.8	Asintomático
436-C	FR-1A	27-04-21	MSG	F	51	Mestiza	75	166	27.2	Asintomático
437-C	FR-1A	03-05-21	EVR	M	19	Mestiza	56	174	18.5	Asintomático
438-C	FR-1A	30-04-21	FMC	M	35	Blanca	87	160	34	Asintomático
439-C	FR-1A	29-04-21	BLDM	M	44	Blanca	70	177	22.3	Leve
440-C	FR-1A	29-04-21	MARM	F	57	Mestiza	100	180	30.9	Moderado
441-C	FR-1A	29-04-21	MIBV	F	57	Blanca	81	163	30.5	Leve
442-C	FR-1A	03-05-21	JCUF	M	26	Blanca	69	190	19.1	Asintomático
443-C	FR-1A	30-04-21	YSP	F	25	Mestiza	64.5	165	23.7	Asintomático
444-C	Pb	30-04-21	ABM	F	21	Blanca	77.5	156	31.8	Leve
445-C	FR-1A	30-04-21	JMSP	M	32	Blanca	93	175	30.4	Leve
446-C	Pb	30-04-21	YMR	F	45	Mestiza	67	156	27.5	Moderado
447-C	Pb	28-04-21	JDRD	M	30	Blanca	101	171	34.5	Moderado
448-C	FR-1A	30-04-21	LGC	M	34	Mestiza	56	163	21.1	Leve
449-C	FR-1A	03-05-21	YTD	F	45	Negra	82	159	32.4	Leve

Código	Tto	Firma_CI	Iniciales	Sexo	Edad	Piel	Peso	Talla	IMC	Síntomas
450-C	FR-1A	03-05-21	YRM	M	36	Mestiza	62	161	23.9	Leve

**16.7.5 Datos del tratamiento previo**

ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
1	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
1	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	15	años
1	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	50	años
3	FR-1A	Ketotifeno	Asma bronquial	diario	mg	2	años
3	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	diario	mg	2	años
3	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
3	FR-1A	Fluticasona	Asma bronquial	ocasional	ug	2	años
4	FR-1A	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	2	años
4	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	2	años
5	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	30	años
5	FR-1A	Clortalidona	Hipertensión arterial	diario	mg	30	años
5	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	30	años
6	FR-1A	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	18	años
6	FR-1A	Dinitrato de isosorbide	Cardiopatía isquémica	c/8 horas	mg	12	años
6	FR-1A	Glibenclamida	Diabetes mellitus	ocasional	mg	21	años
6	FR-1A	Lebotiroxina sodica	Hipotiroidismo	diario	ug	15	años
7	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	5	años
7	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	5	años
8	FR-1A	Bromuro de ipratropio	EPOC	c/8 horas	ug	10	años
8	FR-1A	Budesorida	EPOC	c/8 horas	ug	10	años
9	FR-1A	Ketotifeno	Asma bronquial	diario	mg	65	años
9	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
9	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	65	años
10	FR-1A	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
10	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	8	años
10	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
11	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
11	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
11	FR-1A	Bisoprolol	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
11	FR-1A	Olmesartan	Hipertensión arterial	diario	mg	6	años
11	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	c/12 horas	mg	4	años
11	FR-1A	Bevacizumab	Degeneracion macular	mensual		3	años
12	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	diario	mg	4	años
12	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	20	años
12	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	20	años



ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
12	FR-1A	Bisoprolol	Hipertensión arterial	diario	mg	20	años
13	FR-1A	Difenhidramina	Sinusitis	diario	mg	10	años
14	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
14	FR-1A	Verapamilo	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
15	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	20	años
16	FR-1A	Atenolol	Hipertensión arterial	2 v/sem	mg	10	años
17	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
17	FR-1A	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
17	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
18	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
18	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/2 horas	mg	15	años
19	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg		
19	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg		
20	FR-1A	Clonazepam	Trastorno bipolar	diario	mg	12	años
20	FR-1A	Olanzapino	Trastorno bipolar	diario	mg	12	años
21	FR-1A	Alopurinol	Enfermedad renal cronica	diario	mg	4	años
21	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	30	años
22	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	11	años
22	FR-1A	Espirinolactona	Hipertensión arterial	diario	mg	11	años
22	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	c/8 horas	mg	5	años
23	Pb	Captopril	Hipertensión arterial	diario	mg	25	años
24	Pb	Acido acetil salicilico	Cardiopatía isquémica	diario	mg	8	años
24	Pb	Clopidogrel	Cardiopatía isquémica	diario	mg	8	años
24	Pb	Atorvastatina	Hipercolesterolemia	diario	mg	8	años
24	Pb	Alopurinol	Hiperuricemia	diario	mg	25	años
24	Pb	Dinitrato de isosordide	Cardiopatía isquémica	c/8 horas	mg	8	años
24	Pb	Diltiazem	Cardiopatía isquémica	c/12 horas	mg	8	años
24	Pb	Colchicina	Gota		mg	25	años
25	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	20	años
25	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	c/12 horas	mg	9	años
25	FR-1A	Fluticasona	EPOC	c/8 horas	ug	10	años
25	FR-1A	Salbutamol	EPOC	c/8 horas	ug	10	años
25	FR-1A	Terazosina	Hipoplasiya benigna de próstata				
26	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	diario	mg		
26	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg		
26	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg		
26	FR-1A	Dinitrato de isosordide	Cardiopatía isquémica	c/12 horas	mg		
27	FR-1A	Terazosina	Hiperplasia postatica	diario	mg	4	años
27	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	1	años
28	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	2	años

ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
29	Pb	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg		
29	Pb	Levotiroxina	Hipertiroidismo	diario	mg		
30	FR-1A	Alopurinol	Gota	2 v/sem	mg	4	años
30	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial		mg	61	años
31	FR-1A	Pilocarpina	Glaucoma	c/8 horas	0.02	20	años
31	FR-1A	Fluticasona	Asma bronquial	2 v/sem	ug	4	años
31	FR-1A	Clortalidona	Hipertensión arterial	2 v/sem	ug	21	años
33	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
34	FR-1A	Timolol	Glaucoma	c/12 horas	%	18	años
34	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
34	FR-1A	Nifedipino	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	10	años
36	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
36	FR-1A	Nifedipino	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
37	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	11	años
37	Pb	Captopril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	11	años
38	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
38	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	15	años
40	FR-1A	Captopril	Hipertensión arterial	diario	mg	2	meses
40	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	1	meses
41	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	2	meses
42	Pb	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
43	FR-1A	Propiltiouracilo	Hipertiroidismo	c/8 horas	mg	1	años
43	FR-1A	Propranolol	Hipertensión arterial	c/8 horas	mg	5	meses
44	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg		
45	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	4	años
45	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	6	años
46	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	36	años
46	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	2	días
47	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
47	FR-1A	Complejo vitaminico b	Neuropatía periférica	c/8 horas	mg	21	años
48	FR-1A	Glibenclamida	Diabetes mellitus	c/12 horas	mg	20	años
48	FR-1A	Insulina npm	Diabetes mellitus	c/12 horas	mg	20	años
48	FR-1A	Captopril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	20	años
49	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	3	meses
50	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	12	años
51	FR-1A	Pramipexol	Enfermedad de parkinson	diario	mg	1	años
51	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
51	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
51	FR-1A	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
51	FR-1A	Levodopa	Enfermedad de Parkinson	c/2 horas	mg	4	años

ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
51	FR-1A	Clonazepam	Crisis de angustia	diario	mg	3	meses
51	FR-1A	Sertralina	Depresion	diario	mg	3	meses
53	FR-1A	Amlodipino	Hipertensi3n arterial	diario	mg	10	a3os
53	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	c/8 horas	ug	59	a3os
54	FR-1A	Loratadina	Atopia	diario	mg	70	a3os
54	FR-1A	Enalapril	Hipertensi3n arterial	c/12 horas	mg	5	a3os
55	FR-1A	Glibenclamida	Diabetes mellitus	diario	mg	13	a3os
55	FR-1A	Captopril	Hipertensi3n arterial	diario	mg	13	a3os
56	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensi3n arterial	diario	mg	10	a3os
56	Pb	Enalapril	Hipertensi3n arterial	c/12 horas	mg	10	a3os
56	Pb	Salbutamol	Asma bronquial	c/8 horas	ug	10	a3os
57	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	diario	mg		
57	FR-1A	Enalapril	Hipertensi3n arterial	diario	mg		
58	FR-1A	Amlodipino	Hipertensi3n arterial	diario	mg	10	a3os
58	FR-1A	Atenolol	Hipertensi3n arterial	c/12 horas	mg	8	a3os
58	FR-1A	Loratadina	Atopia	ocasional	mg	70	a3os
58	FR-1A	Carbamazepina	Migra3a	ocasional	mg		
61	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensi3n arterial	diario	mg		
61	FR-1A	Captopril	Hipertensi3n arterial	c/8 horas	mg		
62	FR-1A	Acido acetil salicilico	Cardiopati3a isqu3mica	diario	mg	6	a3os
62	FR-1A	Nitrosorbide	Cardiopati3a isqu3mica	c/8 horas	mg	6	a3os
62	FR-1A	Carvedilol	Cardiopati3a isqu3mica	c/12 horas	mg	6	a3os
62	FR-1A	Enalapril	Hipertensi3n arterial	c/12 horas	mg	9	a3os
63	FR-1A	Enalapril	Hipertensi3n arterial	diario	mg	22	
63	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensi3n arterial	diario	mg	22	
65	Pb	Acido acetil salicilico	Cardiopati3a isqu3mica	diario	mg	25	a3os
65	Pb	Espirinolactona	Insuficiencia card3aca	diario	mg	25	a3os
65	Pb	Dinitrato de isosorbide	Cardiopati3a isqu3mica	c/8 horas	mg	25	a3os
65	Pb	Acido folico	Deficit de vitaminas	diario	mg		
65	Pb	Carvedilol	Insuficiencia card3aca	diario	mg		
66	FR-1A	Atenolol	Hipertensi3n arterial	diario	mg		
66	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensi3n arterial	diario	mg		
67	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	c/8 horas	mg	10	a3os
67	FR-1A	Enalapril	Hipertensi3n arterial	c/12 horas	mg	8	a3os
68	FR-1A	Loratadina	Alergia	ocasional	mg	52	a3os
69	FR-1A	Acido folico	Beta talacemia	diario	mg	54	a3os
69	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensi3n arterial	diario	mg	2	a3os
69	FR-1A	Levotiroxina	Hipotiroidismo	diario	mg	10	a3os
69	FR-1A	Captopril	Hipertensi3n arterial	c/12 horas	mg	2	a3os
73	FR-1A	Captopril	Hipertensi3n arterial	diario	mg	4	a3os

ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
73	FR-1A	Clortalidona	Hipertensión arterial	diario	mg	4	años
74	Pb	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
74	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
75	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	6	meses
75	FR-1A	Dorsolamida	Glaucoma	c/8 horas	mg	4	meses
77	Pb	Warfarina	Fibrilacion aulicular	diario	mg	3	años
77	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	2	años
77	Pb	Sulfato de quimidon	Fibrilacion aulicular	c/6 horas	mg	3	años
77	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	1	años
77	Pb	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	10	años
78	FR-1A	Loratadina	Atopia	diario	mg	11	años
78	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	11	años
78	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	11	años
81	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
81	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
83	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	22	años
83	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	22	años
83	FR-1A	Ketotifeno	Asma bronquial	ocasional	mg	4	años
83	FR-1A	Loratadina	Asma bronquial	ocasional	mg	4	años
83	FR-1A	Fluticasona	Asma bronquial	diario	ug	4	años
83	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	4	años
85	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	20	años
85	FR-1A	Glibenclamida	Diabetes mellitus	2 v/sem	mg	10	años
87	FR-1A	Gotas florales	Alergia	diario	mg	3	meses
87	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	6	meses
87	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	6	meses
87	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	6	meses
91	FR-1A	Timolol	Glaucoma	diario	%	15	años
93	FR-1A	Ranitidina	Gastritis	c/12 horas	mg	13	años
97	Pb	Cipresta	Sindrome de ovario poliquestico	diario	mg	11	años
97	Pb	Metformina	Sindrome de ovario poliquestico	c/8 horas	mg	11	años
99	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	12	años
99	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg		
100	Pb	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg		años
100	Pb	Salbutamol	Asma bronquial		ug		años
101	FR-1A	Acido tranexamico	Trombopatía	ocasional	mg	8	años
102	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
107	FR-1A	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	9	años
107	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	9	años
107	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	9	años

ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
108	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	4	años
110	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	4	años
110	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	4	años
113	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
114	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	diario	mg	10	años
116	FR-1A	Loratadina	Asma bronquial	diario	mg	1	años
116	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
116	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	2	años
116	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	2	años
116	FR-1A	Fluticasona	Asma bronquial	diario	ug	1	años
116	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	7	años
117	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	44	años
120	Pb	Luteina	Retinosis pigmentaria	diario	mg		
122	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	c/6 horas	ug	30	años
125	Pb	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
125	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
128	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	4	años
132	Pb	Dorsolamida	Glaucoma	c/12 horas	7	6	años
132	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	4	años
132	Pb	Salbutamol	Asma bronquial	c/12 horas	ug	38	años
132	Pb	Timolol	Glaucoma	c/12 horas	7	6	meses
135	Pb	Metformina	Síndrome de ovario poliquístico	c/8 horas	mg	2	años
137	FR-1A	Diltiazem	Angina	diario	mg	2	años
140	Pb	Fluticasona	Asma bronquial		ug	15	años
140	Pb	Salbutamol	Asma bronquial		ug	15	años
142	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	6	años
142	FR-1A	Captopril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	6	años
142	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	15	años
144	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
144	FR-1A	Losartan	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
144	FR-1A	Carvedilol	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	1	años
144	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	45	años
147	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg		
147	FR-1A	Levotiroxina	Hipotiroidismo	diario	mg		
148	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	c/8 horas	mg	6	años
152	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	12	años
156	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
157	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
157	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
157	FR-1A	Ketotifeno	Atopia	ocasional	mg	15	años

ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
160	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
163	Pb	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	22	años
164	FR-1A	Acido acetil salicilico	Cardiopatía isquémica	diario	mg	4	años
164	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	4	años
164	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	4	años
165	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial		ug	40	años
167	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
168	Pb	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
170	FR-1A	Dipirona	Migraña	ocasional	mg	10	años
171	Pb	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
171	Pb	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
171	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
171	Pb	Alopurinol	Hiperuricemia	diario	mg	10	años
171	Pb	Colchicina	Hiperuricemia	c/6 horas	mg	10	años
174	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	23	años
176	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	6	años
176	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	6	años
177	FR-1A	Ranitidina	Hernia hiatal	c/8 horas	mg	12	años
177	FR-1A	Ibuprofeno	Hernia discal	ocasional	mg	12	años
177	FR-1A	Piroxicam	Hernia discal	ocasional	mg	9	años
177	FR-1A	Omeprazol	Hernia hiatal	ocasional	mg	12	años
178	Pb	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
180	FR-1A	Losartan	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
182	FR-1A	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg		años
183	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg		
184	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
184	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
187	Pb	Fluticasona	Asma bronquial	ocasional	ug	23	años
187	Pb	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	23	años
189	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	17	años
191	FR-1A	Levotiroxina	Hipotiroidismo	diario	ug	8	meses
193	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg		
194	Pb	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	2	años
194	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	2	años
194	Pb	Losartan	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	2	años
195	FR-1A	Dorsolamida	Glaucoma	c/12 horas	mL		
195	FR-1A	Timolol	Glaucoma	c/12 horas	mL		
200	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	25	años
202	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
202	FR-1A	Temisartan	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	13	años

ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
203	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	8	años
204	FR-1A	Ketotifeno	Atopia	diario	mg	49	años
204	FR-1A	Levotiroxina	Hipotiroidismo	diario	mg	10	años
205	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
205	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	3	años
207	Pb	Clortalidona	Hipertensión arterial	diario	mg	8	años
207	Pb	Losartan	Hipertensión arterial	c/8 horas	mg	8	años
208	FR-1A	Levotiroxina	Hipotiroidismo	diario	mg	3	años
211	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	a demanda	ug		años
212	FR-1A	Lagrimas artificiales	Sindrome de ojo seco	diario	%	29	años
213	FR-1A	Alopurinol	Hiperuricemia	c/12 horas	mg	13	años
213	FR-1A	Colchicina	Hiperuricemia	ocasional	mg	13	años
213	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	2	meses
213	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	c/8 horas	mg	2	meses
213	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	2	meses
216	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg		
217	FR-1A	Irbesartan	Hipertensión arterial	diario	mg	2	años
220	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	c/8 horas	mg	6	años
222	Pb	Amitriptilina	Migraña	diario	mg	5	años
222	Pb	Dipirona	Migraña		mg	5	años
223	FR-1A	Loratadina	Alergia	ocasional	mg	10	años
226	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	2	años
226	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	2	años
227	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg		
232	FR-1A	Losartan	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	1	años
233	FR-1A	Factor de transferencia	Leucopenia	semanal	7	2	años
233	FR-1A	Prednisona	Asma bronquial	diario	mg	32	años
233	FR-1A	Difenhidramina	Atopia	ocasional	mg	32	años
233	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	32	años
235	FR-1A	Levotiroxina	Hipotiroidismo	diario	ug	25	años
238	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	40	años
244	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
245	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	4	años
245	Pb	Metformina	Diabetes mellitus	c/12 horas	mg	4	años
247	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	5	años
247	FR-1A	Levotiroxina	Tiroiditis	diario	mg	1	años
251	Pb	Alopurinol	Artritis gotosa	diario	mg		
251	Pb	Metformina	Diabetes mellitus	diario	mg		
251	Pb	Alopurinol	Hipertensión arterial	diario	mg		
251	Pb	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg		

ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
251	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg		
253	FR-1A	Glibenclamida	Diabetes mellitus	c/12 horas	mg	3	años
257	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
257	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
257	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	3	años
257	FR-1A	Gotas florales	Alergia	diario	mL	3	meses
262	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	c/12 horas	mg	3	años
266	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	1	años
268	FR-1A	Cromoglicato de sodio	Rinitis alergica	c/12 horas	%	5	años
268	FR-1A	Loratadina	Atopia	diario	mg	7	años
268	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
268	FR-1A	Trifluoperacina	Trastorno de ansiedad	diario	mg	10	meses
269	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	17	años
270	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
270	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
270	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
272	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	11	años
272	FR-1A	Glibenclamida	Diabetes mellitus	c/8 horas	mg	11	años
272	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	c/8 horas	mg	11	años
272	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	11	años
276	FR-1A	Acido acetil salicilico	Cardiopatía isquémica	diario	mg	4	años
276	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	4	años
276	FR-1A	Levotiroxina	Hipotiroidismo	diario	mg	2	años
278	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	35	años
281	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	5	años
283	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
283	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
284	FR-1A	Dipirona	Migraña	ocasional	mg	20	años
287	Pb	Levotiroxina	Hipotiroidismo	diario	ug	6	años
288	FR-1A	Acetaminofen/cafeina(exedrin)	Migraña	ocasional	mg	35	años
293	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	26	años
294	FR-1A	Captopril	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
296	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	6	años
296	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	6	años
297	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	5	meses
297	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	5	meses
298	Pb	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
298	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
300	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	c/12 horas	mg	10	años
300	FR-1A	Melagenina	Vitiligo	c/6 horas		10	años



ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
301	Pb	Levotiroxina	Hipotiroidismo	diario	mg		
301	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg		
302	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	10	años
303	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
303	FR-1A	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
303	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
303	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	diario	mg		
305	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	6	años
305	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	6	años
305	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	6	años
305	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	6	años
306	FR-1A	Bromuro de ipratropio	Asma bronquial	ocasional	ug	29	años
306	FR-1A	Budesonida	Asma bronquial	ocasional	ug	29	años
309	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	16	años
310	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
310	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	15	años
310	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	15	años
311	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial		ug	16	años
318	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg		
318	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg		
318	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg		
324	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial		ug	20	años
329	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	32	años
329	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	32	años
330	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	2	meses
330	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	2	meses
333	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	1	años
335	Pb	Glibenclamida	Diabetes mellitus	c/8 horas	mg	2	años
335	Pb	Colchicina	Artritis gotosa	c/12 horas	mg	1	meses
336	FR-1A	Levotiroxina	Hipotiroidismo	diario	mg	20	años
338	FR-1A	Loratadina	Alergia	diario	mg	6	meses
339	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	7	años
342	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
342	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
342	FR-1A	Verapamilo	Cardiopatía isquémica	ocasional	mg	11	años
346	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	12	años
346	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	12	años
346	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	12	años
346	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	48	años
348	FR-1A	Timolol	Glaucoma	diario	7	11	años

ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
352	FR-1A	Lagrimas artificiales	Síndrome de ojo seco	c/6 horas	7	5	años
352	FR-1A	Timolol	Glaucoma	c/12 horas	7	5	años
353	FR-1A	Clortalidona	Hipertensión arterial	diario	mg	10	años
353	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	10	años
355	FR-1A	Atenolol	Hipertensión arterial	diario	mg	9	años
355	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	9	años
355	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	9	años
355	FR-1A	Levotiroxina	Hipotiroidismo	1 v/sem	mg	20	años
356	Pb	Metformina	Diabetes mellitus	c/12 horas	mg	10	años
358	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	50	años
359	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial		ug	56	años
360	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	13	años
360	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	13	años
362	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	mg	38	años
370	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	11	años
370	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	11	años
372	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	5	años
373	Pb	Acetaminofen	Migraña		mg		
373	Pb	Difenhidramina	Migraña		mg		
373	Pb	Salbutamol	Asma bronquial		ug		
374	FR-1A	Clopidogrel	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	10	años
374	FR-1A	Colchicina	Hiperuricemia	c/12 horas	mg		
376	Pb	Diltiazem	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	15	años
376	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	15	años
376	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial		mg	15	años
376	Pb	Fluticasona	Asma bronquial		ug	45	años
376	Pb	Salbutamol	Asma bronquial		ug	45	años
377	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
377	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	3	años
380	FR-1A	Metformina	Diabetes mellitus	diario	mg		
380	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg		
380	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg		
380	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg		
383	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	5	años
383	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	5	años
384	FR-1A	Loratadina	Atopia	diario	mg	22	años
386	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	20	años
386	Pb	Prednisona	Asma bronquial	ocasional	mg	40	años
391	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	25	años
391	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	25	años

ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
391	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	25	años
391	FR-1A	Glibenclamida	Diabetes mellitus	c/8 horas	mg	3	años
394	FR-1A	Omeprazol	Gastritis	crisis	mg	3	años
394	FR-1A	Ranitidina	Gastritis	crisis	mg	3	años
395	FR-1A	Clopidogrel	Aneurisma	diario	mg	3	años
395	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	35	años
396	Pb	Loratadina	Asma bronquial	diario	mg		
397	FR-1A	Acido acetil salicilico	Cardiopatía isquémica	diario	mg	2	años
397	FR-1A	Diltiazem	Cardiopatía isquémica	diario	mg	2	años
401	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	21	años
402	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial		mg	15	años
403	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	14	años
405	FR-1A	Clobazam	Epilepsia	diario	mg	8	años
410	FR-1A	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg	6	años
410	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	6	años
410	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
410	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	6	años
411	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	20	años
411	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	20	años
414	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	20	años
414	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	20	años
417	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg	20	años
419	FR-1A	Eutirox	Hipotiroidismo	diario	mg	5	meses
424	FR-1A	Amlodipino	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
424	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
425	Pb	Acido acetil salicilico	Hipertensión arterial	diario	mg		
425	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	diario	mg		
425	Pb	Alopurinol	Hiperuricemia	diario	mg		
425	Pb	Colchicina	Hiperuricemia	diario	mg		
427	FR-1A	Omeprazol	Gastritis	ocasional	mg		
428	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	7	meses
428	FR-1A	Captopril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	7	meses
429	FR-1A	Loratadina	Bronquitis asmatica	diario	mg	10	días
429	FR-1A	Beclasma	Bronquitis asmatica				
431	FR-1A	Alopurinol	Hiperuricemia	ocasional	mg	13	años
431	FR-1A	Colchicina	Hiperuricemia	ocasional	mg	13	años
431	FR-1A	Ladomotocina	Hiperuricemia	ocasional	mg	13	años
433	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	20	años
435	FR-1A	Omeprazol	Gastritis	c/12 horas	mg	6	años
436	FR-1A	Salbutamol	Asma bronquial	ocasional	ug	50	años

ID	Tto	Farmaco	Motivo	Frecuencia	Unidad	Tiempo de uso	Unidad de tiempo
438	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	1	años
438	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	1	años
440	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	mg	25	años
440	FR-1A	Venaton	Insuficiencia venosa periférica	ocasional	mL		
445	FR-1A	Difenhidramina	Atopia	diario	mg	28	años
445	FR-1A	Acetaminofen	Migraña	ocasional	mg	5	años
446	Pb	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial		mg	10	años
446	Pb	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	10	años
450	FR-1A	Enalapril	Hipertensión arterial	c/12 horas	mg	4	meses
450	FR-1A	Hidroclorotiazida	Hipertensión arterial	diario	ug	4	meses

### 16.7.6 Datos de respuesta de eficacia individual

#### 16.7.6.1 Concentración de Anticuerpos IgG y Títulos de neutralización molecular

ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
1	FR-1A	37.72	790.4	20.95	Si	99	4179	R
2	FR-1A	99.68	3280	32.91	Si	910	17738	R
3	FR-1A	21.78	1745.92	80.16	Si	53	11688	R
4	FR-1A	4.95	103.04	20.82	Si	12.5	665	R
5	FR-1A	18.28	723.52	39.58	Si	81	1856	R
6	FR-1A	54.45	3773.44	69.3	Si	264.6	20830	R
7	FR-1A	128.08	2377.6	18.56	Si	170	12455	R
8	FR-1A	6.98	1710.08	245	Si	12.5	12700	R
9	FR-1A	15.69	1421.6	90.61	Si	47	6170	R
10	FR-1A	20.78	912.8	43.93	Si	40	7112	R
11	FR-1A	28.21	434.4	15.4	Si	36.8	1136	R
12	FR-1A	44.01	1997.44	45.39	Si	211	9220	R
13	FR-1A	1.4	2.77	1.98	No	12.5	0	NR
14	FR-1A	137.28	755.04	5.5	Si	322	5106	R
15	FR-1A	52.53	563.52	10.73	Si	12.5	1771	R
16	FR-1A	19.38	534.56	27.58	Si	28	3757	R
17	FR-1A	16.25	4060.8	249.9	Si	105	29827	R
18	FR-1A	29.74	1484.64	49.92	Si	59	8685	R
19	FR-1A	58.31	1637.76	28.09	Si	78	13590	R
20	FR-1A	40.85	1423.04	34.84	Si	266	6388	R
21	FR-1A	78.88	2010.88	25.49	Si	68	1360	R
22	FR-1A	85.32	432.96	5.07	Si	12.5	3767	R
23	Pb	18.13	6.64	0.37	No	12.5	50	NR
24	Pb	367.36	271.68	0.74	No	406	263	R

ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
25	FR-1A	4.36	352.32	80.81	Si	12.5	1336	R
26	FR-1A	37.4	3196.8	85.48	Si	76	16640	R
27	FR-1A	5.45	232.96	42.74	Si	12.5	1853	R
28	FR-1A	28.62	663.36	23.18	Si	46	2223	R
29	Pb	27.25	8.96	0.33	No	76	50	NR
30	FR-1A	2.66	51.4	19.32	Si	0	220	NR
31	FR-1A	40.33	581.44	14.42	Si	41	3574	R
32	Pb	54.35	19.18	0.35	No	99	50	NR
33	FR-1A	30.5	67.1	2.2	No	12.5	238	NR
34	FR-1A	23.08	702.72	30.45	Si	59	6139	R
35	FR-1A	12.23	527.68	43.15	Si	12.5	4027	R
36	FR-1A	58.44	1808.32	30.94	Si	47	6602	R
37	Pb	478.72	219.2	0.46	No	376	410	R
38	FR-1A	234.16	1885.44	8.05	Si	90	9130	R
39	FR-1A	10.24	144.64	14.12	Si	12.5	913	R
40	FR-1A	12.46	33.22	2.67	No	12.5	185	NR
41	Pb	15.28	11.78	0.77	No	29	50	NR
42	Pb	114.04	47.66	0.42	No	128	50	NR
43	FR-1A	82.72	1187.84	14.36	Si	227	3188	R
44	FR-1A	111.12	978.88	8.81	Si	162	5512	R
45	FR-1A	119.76	690.56	5.77	Si	390	4901	R
46	FR-1A	24.4	737.38	30.22	Si	12.5	2246	R
47	FR-1A	11.67	666.24	57.09	Si	63	3872	R
48	FR-1A	36.85	5527.04	149.99	Si	125	28773	R
49	FR-1A	22.97	1197.12	52.12	Si	55	6294	R
50	FR-1A	12.38	605.12	48.88	Si	12.5	4449	R
51	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	50	NR
52	FR-1A	39.75	267.84	6.74	Si	66	1205	R
53	FR-1A	91.48	470.4	5.14	Si	144	2316	R
54	FR-1A	53.45	1920.64	35.93	Si	110	9057	R
55	FR-1A	21.39	8134.4	380.29	Si	54	85351	R
56	Pb	24.79	16.7	0.67	No	54	0	NR
57	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
58	FR-1A	7.72	53.52	6.93	Si	12.5	308	R
59	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	50	NR
60	FR-1A	43.52	849.28	19.51	Si	52	5681	R
61	FR-1A	29.83	2377.6	79.7	Si	108	19440	R
62	FR-1A	1.95	28.56	14.65	Si	12.5	245	NR
63	FR-1A	31.32	212.8	6.79	Si	67	980	R
64	FR-1A	22.67	309.12	13.64	Si	12.5	1232	R

ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
65	Pb	1.18	1.95	1.65	No	0	0	NR
66	FR-1A	10.67	288.96	27.08	Si	42	1312	R
67	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
68	FR-1A	5.61	202.88	36.16	Si	12.5	1031	R
69	FR-1A	30.77	206.72	6.72	Si	42	518	R
70	FR-1A	1.95	287.68	147.53	Si	0	1933	R
71	FR-1A	12.46	281.6	22.6	Si	12.5	1084	R
72	FR-1A	10.23	386.88	37.82	Si	32	3145	R
73	FR-1A	7.22	466.24	64.58	Si	12.5	3156	R
74	Pb	70.2	50.22	0.72	No	145	148	NR
75	FR-1A	1.95	37.3	19.13	Si	0	378	R
76	FR-1A	90.56	Pendiente	Pendiente	Pendiente	413	Pendiente	Pendiente
77	Pb	33.28	18.38	0.55	No	30	50	NR
78	FR-1A	1.95	31.94	16.38	Si	0	50	NR
79	FR-1A	5.06	322.24	63.68	Si	12.5	3995	R
80	FR-1A	4.94	216.96	43.92	Si	12.5	1645	R
81	FR-1A	54.09	192.32	3.56	No	56	6245	R
82	Pb	16.8	9.7	0.58	No	12.5	50	NR
83	FR-1A	21.47	497.92	23.19	Si	64	2832	R
84	FR-1A	3.5	17.84	5.1	Si	12.5	50	NR
85	FR-1A	6.09	1926.08	316.27	Si	12.5	16931	R
86	FR-1A	4.74	1092.8	230.55	Si	12.5	12074	R
87	FR-1A	45.16	639.36	14.16	Si	78	4438	R
88	Pb	22.88	19.12	0.84	No	31	50	NR
89	FR-1A	5.61	643.52	114.71	Si	12.5	16931	R
90	FR-1A	1.95	43.78	22.45	Si	12.5	12074	R
91	FR-1A	3.8	1706.88	449.18	Si	12.5	14019	R
92	FR-1A	3.02	829.76	274.75	Si	12.5	4438	R
93	FR-1A	2.24	452.8	202.14	Si	12.5	3840	R
94	Pb	37.85	24.88	0.66	No	39	107	NR
95	FR-1A	10.08	238.72	23.68	Si	12.5	1688	R
96	FR-1A	65.44	162.88	2.49	No	12.5	363	R
97	Pb	3.42	3.28	0.96	No	12.5	0	NR
98	FR-1A	1.95	1.95	1	No	12.5	0	NR
99	FR-1A	18.7	1559.68	83.41	Si	12.5	10781	R
100	Pb	26.57	15.46	0.58	No	43	50	NR
101	FR-1A	73.12	488.64	6.68	Si	328	6280	R
102	Pb	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
103	Pb	6.14	3.98	0.65	No	12.5	50	NR
104	FR-1A	78.64	800.32	10.18	Si	80	5416	R

ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
105	FR-1A	9.05	525.44	58.06	Si	12.5	5372	R
106	FR-1A	6.24	49.98	8.01	Si	12.5	305	R
107	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
108	FR-1A	5.4	59.84	11.08	Si	12.5	288	R
109	FR-1A	12.14	214.72	17.69	Si	12.5	1749	R
110	Pb	13.46	1.95	0.14	No	48	50	NR
111	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	50	NR
112	Pb	12.25	7.6	0.62	No	28	50	NR
113	FR-1A	64.68	1047.68	16.2	Si	91	4720	R
114	FR-1A	9.06	6696.96	739.18	Si	37	54511	R
115	FR-1A	10.99	370.24	33.69	Si	12.5	3252	R
116	FR-1A	44.85	701.44	15.64	Si	64	4788	R
117	FR-1A	4.19	596.8	142.43	Si	12.5	3204	R
118	FR-1A	1.95	3.44	1.76	No	0	0	NR
119	Pb	1.95	1.95	1	No	12.5	50	NR
120	Pb	13.93	15.76	1.13	No	59	50	NR
121	FR-1A	12.31	291.84	23.71	Si	12.5	1837	R
122	FR-1A	4.41	181.44	41.14	Si	12.5	1133	R
123	FR-1A	1.95	1.95	1	No	12.5	0	NR
124	FR-1A	4.84	107.92	22.3	Si	12.5	438	R
125	Pb	1.95	1.95	1	No	12.5	0	NR
126	FR-1A	2.7	18.66	6.91	Si	12.5	54	NR
127	Pb	6.68	2.5	0.37	No	12.5	0	NR
128	FR-1A	1.95	3.66	1.88	No	0	0	NR
129	FR-1A	3.1	141.44	45.63	Si	12.5	551	R
130	FR-1A	12.87	197.12	15.32	Si	12.5	1165	R
131	FR-1A	1.95	133.44	68.43	Si	12.5	744	R
132	Pb	1.95	1.95	1	No	12.5	50	NR
133	FR-1A	1.95	102.78	52.71	Si	0	291	R
134	Pb	4.89	4.38	0.9	No	12.5	50	NR
135	Pb	2.81	1.95	0.69	No	12.5	50	NR
136	FR-1A	10.75	2270.08	211.17	Si	79	8005	R
137	FR-1A	14.14	231.68	16.38	Si	25	987	R
138	FR-1A	2.04	216	105.88	Si	12.5	925	R
139	Pb	2.89	2.22	0.77	No	12.5	0	NR
140	Pb	31.26	16.16	0.52	No	49	50	NR
141	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	50	NR
142	FR-1A	6.34	184	29.02	Si	12.5	1289	R
143	Pb	5.02	1.95	0.39	No	12.5	0	NR
144	FR-1A	30.01	1175.36	39.17	Si	54	4813	R

ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
145	Pb	1.95	1.95	1	No	12.5	0	NR
146	FR-1A	86.56	2860.16	33.04	Si	182	7210	R
147	FR-1A	104.96	2702.08	25.74	Si	160	6324	R
148	FR-1A	2.48	208.96	84.26	Si	12.5	1079	R
149	FR-1A	2.82	135.16	47.93	Si	12.5	849	R
150	FR-1A	5.89	AV	AV	AV	12.5	AV	AV
151	Pb	7.81	6.52	0.83	No	56	50	NR
152	FR-1A	3.43	284.48	82.94	Si	12.5	1865	R
153	FR-1A	6.36	111.78	17.58	Si	12.5	673	R
154	Pb	18.96	13.36	0.7	No	39	50	NR
155	FR-1A	2.47	289.6	117.25	Si	12.5	1455	R
156	FR-1A	3.16	319.68	101.16	Si	12.5	1266	R
157	FR-1A	53.06	2444.8	46.08	Si	177	14341	R
158	FR-1A	6.38	198.4	31.1	Si	12.5	1129	R
159	FR-1A	14.4	64.28	4.46	Si	12.5	278	R
160	FR-1A	5.48	118.7	21.66	Si	0	431	R
161	FR-1A	9.18	317.76	34.61	Si	12.5	1322	R
162	FR-1A	12.78	376.64	29.47	Si	12.5	2052	R
163	Pb	22.03	10.98	0.5	No	31	50	NR
164	FR-1A	24.67	1829.12	74.14	Si	45	5581	R
165	FR-1A	7.49	709.44	94.72	Si	12.5	4210	R
166	FR-1A	1.95	6.48	3.32	No	0	50	NR
167	Pb	6.2	5.84	0.94	No	12.5	50	NR
168	Pb	12.5	7.94	0.64	No	27	50	NR
169	Pb	13.03	6.64	0.51	No	12.5	50	NR
170	FR-1A	2.92	343.36	117.59	Si	12.5	3086	R
171	Pb	5.91	3.28	0.55	No	12.5	50	NR
172	FR-1A	4.94	AV	AV	AV	12.5	AV	AV
173	FR-1A	16.06	AV	AV	AV	30	AV	AV
174	FR-1A	25.44	3614.08	142.06	Si	100	24262	R
175	FR-1A	3.94	279.36	70.9	Si	12.5	2529	R
176	FR-1A	56.64	1946.88	34.37	Si	43	14011	R
177	FR-1A	26.84	1405.76	52.38	Si	36	7085	R
178	Pb	9.72	6.66	0.69	No	12.5	50	NR
179	FR-1A	11.9	353.92	29.74	Si	35	2694	R
180	FR-1A	1.95	30.84	15.82	Si	0	186	NR
181	FR-1A	1.95	4.56	2.34	No	0	0	NR
182	FR-1A	104.44	2059.52	19.72	Si	184	17151	R
183	FR-1A	38.96	1255.36	32.22	Si	32	2375	R
184	FR-1A	5.93	355.2	59.9	Si	12.5	2550	R



ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
185	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
186	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	50	NR
187	Pb	6.53	4.68	0.72	No	12.5	0	NR
188	FR-1A	16.69	1368	81.97	Si	12.5	4004	R
189	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	50	NR
190	FR-1A	4.84	60.76	12.55	Si	12.5	508	R
191	FR-1A	103.52	1593.92	15.4	Si	504	9554	R
192	FR-1A	32.04	1714.24	53.5	Si	109	17083	R
193	FR-1A	32.15	2488.32	77.4	Si	87	23890	R
194	Pb	3.91	3.2	0.82	No	12.5	0	NR
195	FR-1A	1.95	1.95	1	No	12.5	0	NR
196	FR-1A	1.95	4.68	2.4	No	12.5	0	NR
197	FR-1A	1.95	6.08	3.12	No	0	0	NR
198	FR-1A	9.4	438.08	46.6	Si	12.5	7121	R
199	Pb	10.74	3.3	0.31	No	12.5	50	NR
200	FR-1A	2.74	209.28	76.38	Si	12.5	232	NR
201	Pb	87.68	114.24	1.3	No	184	227	NR
202	FR-1A	13.22	1156.16	87.46	Si	12.5	6322	R
203	FR-1A	89.96	1878.4	20.88	Si	308	6890	R
204	FR-1A	93.92	3425.28	36.47	Si	335	30960	R
205	FR-1A	2.15	148.16	68.91	Si	12.5	1171	R
206	FR-1A	3.17	304.64	96.1	Si	12.5	2237	R
207	Pb	30.68	18.64	0.61	No	64	50	NR
208	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
209	FR-1A	23.69	321.6	13.58	Si	12.5	1185	R
210	Pb	2.56	1.95	0.76	No	12.5	0	NR
211	FR-1A	20.67	364.48	17.63	Si	12.5	1241	R
212	FR-1A	4.84	311.68	64.4	Si	12.5	1668	R
213	FR-1A	73.6	1323.2	17.98	Si	123	4261	R
214	FR-1A	4.41	164.48	37.3	Si	12.5	1463	R
215	Pb	8.99	Pendiente	Pendiente	Pendiente	12.5	Pendiente	Pendiente
216	Pb	210.56	87.38	0.41	No	40	50	NR
217	FR-1A	33.06	1121.28	33.92	Si	12.5	9338	R
218	FR-1A	2.16	1638.4	758.52	Si	12.5	14154	R
219	FR-1A	8.7	178.88	20.56	Si	12.5	1484	R
220	FR-1A	18.24	328.32	18	Si	43	2221	R
221	FR-1A	35.43	308.48	8.71	Si	29	4398	R
222	Pb	13.64	6.98	0.51	No	34	50	NR
223	FR-1A	6.86	55.3	8.06	Si	12.5	298	R
224	FR-1A	4.5	260.16	57.81	Si	12.5	1131	R

ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
225	FR-1A	66.12	589.76	8.92	Si	54	5556	R
226	FR-1A	73.28	381.76	5.21	Si	53	3431	R
227	FR-1A	8.79	544.64	61.96	Si	12.5	6238	R
228	FR-1A	4.89	188.48	38.54	Si	12.5	978	R
229	Pb	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
230	FR-1A	12.61	156.48	12.41	Si	12.5	1528	R
231	FR-1A	24.49	527.36	21.53	Si	38	2574	R
232	FR-1A	11.52	Pendiente	Pendiente	Pendiente	12.5	Pendiente	Pendiente
233	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
234	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	50	NR
235	FR-1A	14.95	457.6	30.61	Si	25	5528	R
236	FR-1A	60.78	572.16	9.41	Si	89	5911	R
237	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
238	FR-1A	3.09	230.72	74.67	Si	12.5	838	R
239	Pb	52.52	24.06	0.46	No	282	50	NR
240	FR-1A	4.21	200	47.51	Si	12.5	1083	R
241	FR-1A	12.18	174.4	14.32	Si	12.5	617	R
242	FR-1A	2.55	95.06	37.28	Si	0	223	NR
243	FR-1A	1.95	2.52	1.29	No	0	0	NR
244	FR-1A	18.15	1145.92	63.14	Si	76	3197	R
245	Pb	105.88	28.66	0.27	No	243	135	NR
246	FR-1A	3.82	125.5	32.85	Si	12.5	796	R
247	FR-1A	11.84	97.88	8.27	Si	87	1096	R
248	Pb	1.95	1.95	1	No	12.5	50	NR
249	FR-1A	49.15	333.12	6.78	Si	12.5	3005	R
250	FR-1A	2.21	200.96	90.93	Si	12.5	681	R
251	Pb	55.61	25.12	0.45	No	123	171	NR
252	Pb	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
253	FR-1A	48.73	1044.8	21.44	Si	12.5	3707	R
254	Pb	3.44	3.12	0.91	No	12.5	50	NR
255	FR-1A	12.87	2318.08	180.11	Si	43	14874	R
256	FR-1A	91.84	7573.76	82.47	Si	415	32567	R
257	FR-1A	67.12	1075.2	16.02	Si	500	8787	R
258	FR-1A	36.28	739.84	20.39	Si	88	2292	R
259	Pb	11.23	9.42	0.84	No	12.5	0	NR
260	FR-1A	1.95	3.78	1.94	No	12.5	0	NR
261	FR-1A	246.4	1002.24	4.07	Si	99	5607	R
262	FR-1A	39.47	1350.72	34.22	Si	71	8051	R
263	FR-1A	12.51	1035.84	82.8	Si	12.5	7682	R
264	Pb	21.02	12.08	0.57	No	12.5	0	NR

ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
265	FR-1A	1.95	1.95	1	No	12.5	0	NR
266	FR-1A	6.17	516.48	83.71	Si	12.5	3641	R
267	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
268	FR-1A	9.39	1956.16	208.32	Si	30	26831	R
269	FR-1A	15.13	606.72	40.1	Si	12.5	4777	R
270	FR-1A	48.6	3131.52	64.43	Si	68	11826	R
271	FR-1A	4.78	231.36	48.4	Si	0	1963	R
272	FR-1A	43.21	919.04	21.27	Si	83	11410	R
273	FR-1A	8.09	60.36	7.46	Si	12.5	540	R
274	FR-1A	3.61	135.68	37.58	Si	12.5	939	R
275	FR-1A	2.85	167.36	58.72	Si	0	819	R
276	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
277	Pb	1.95	1.95	1	No	12.5	0	NR
278	FR-1A	2.16	1.95	0.9	No	12.5	0	NR
279	FR-1A	1.95	34.92	17.91	Si	12.5	172	NR
280	FR-1A	32.36	495.36	15.31	Si	59	1562	R
281	FR-1A	1.95	19.08	9.78	Si	0	0	NR
282	FR-1A	4.82	337.6	70.04	Si	12.5	1521	R
283	FR-1A	27.26	491.2	18.02	Si	43	1719	R
284	FR-1A	12.94	1937.6	149.74	Si	60	6670	R
285	FR-1A	8.72	815.68	93.54	Si	12.5	5096	R
286	Pb	87	54.24	0.62	No	316	382	R
287	Pb	31.26	17.44	0.56	No	52	50	NR
288	FR-1A	20.98	111.02	5.29	Si	12.5	531	R
289	FR-1A	1.97	170.32	86.46	Si	12.5	788	R
290	FR-1A	14.82	118.92	8.02	Si	12.5	791	R
291	FR-1A	109.76	1863.68	16.98	Si	247	8454	R
292	FR-1A	66.6	416.64	6.26	Si	148	1411	R
293	FR-1A	2.59	384.32	148.39	Si	12.5	1709	R
294	FR-1A	22.61	318.72	14.1	Si	31	2135	R
295	FR-1A	2.39	55.2	23.1	Si	0	511	R
296	FR-1A	44.06	1644.48	37.32	Si	12.5	4251	R
297	FR-1A	36.5	488	13.37	Si	54	2110	R
298	Pb	10.22	10.58	1.04	No	12.5	0	NR
299	FR-1A	5.41	81.6	15.08	Si	12.5	419	R
300	FR-1A	7.08	84.46	11.93	Si	12.5	516	R
301	Pb	31.19	22.6	0.72	No	89	50	NR
302	FR-1A	69.08	1495.04	21.64	Si	104	529	R
303	FR-1A	3.17	487.68	153.84	Si	12.5	148	NR
304	FR-1A	2.56	43.7	17.07	Si	0	254	R

ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
305	FR-1A	8.32	238.72	28.69	Si	12.5	1069	R
306	FR-1A	3.92	205.12	52.33	Si	12.5	266	R
307	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
308	FR-1A	1.95	90.74	46.53	Si	12.5	223	NR
309	FR-1A	20.82	184.28	8.85	Si	12.5	481	R
310	FR-1A	74.56	169.92	2.28	No	173	486	R
311	FR-1A	30.17	277.44	9.2	Si	12.5	992	R
312	Pb	1.95	1.95	1	No	0	50	NR
313	FR-1A	2.84	36.78	12.95	Si	0	114	NR
314	FR-1A	5.36	330.88	61.73	Si	12.5	459	R
315	Pb	2.45	1.95	0.8	No	12.5	0	NR
316	FR-1A	15.96	384.64	24.1	Si	46	1156	R
317	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
318	FR-1A	4.33	237.68	54.89	Si	12.5	622	R
319	FR-1A	18.41	272.96	14.83	Si	76	1369	R
320	FR-1A	1.95	1.95	1	No	12.5	50	NR
321	FR-1A	2.34	225.92	96.55	Si	0	501	R
322	FR-1A	6.77	1032.32	152.48	Si	65	1370	R
323	FR-1A	10.52	147.2	13.99	Si	29	977	R
324	FR-1A	17.83	162.88	9.14	Si	67	624	R
325	Pb	2.17	1.95	0.9	No	0	50	NR
326	Pb	1.95	1.95	1	No	0	50	NR
327	FR-1A	13.11	64.94	4.95	Si	12.5	257	R
328	FR-1A	5.03	39.74	7.9	Si	12.5	172	NR
329	FR-1A	15.04	3442.56	228.89	Si	50	16644	R
330	FR-1A	9.14	392	42.89	Si	12.5	2209	R
331	FR-1A	7.64	243.84	31.92	Si	12.5	938	R
332	FR-1A	24.59	59.06	2.4	No	78	244	NR
333	FR-1A	1.95	75.82	38.88	Si	0	419	R
334	FR-1A	40.7	1026.24	25.21	Si	85	5210	R
335	Pb	1.98	1.95	0.98	No	0	50	NR
336	FR-1A	8.45	239.36	28.33	Si	12.5	703	R
337	FR-1A	10.53	840.96	79.86	Si	12.5	4145	R
338	FR-1A	1.43	11.76	8.22	Si	0	50	NR
339	FR-1A	2.49	30.8	12.37	Si	12.5	279	R
340	FR-1A	26.7	535.36	20.05	Si	94	2407	R
341	FR-1A	80.36	419.52	5.22	Si	510	2155	R
342	FR-1A	68.72	344.96	5.02	Si	12.5	695	R
343	FR-1A	41.12	111.72	2.72	No	53	407	R
344	Pb	4.28	3.66	0.86	No	0	0	NR

ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
345	FR-1A	6.07	57.06	9.4	Si	0	272	R
346	FR-1A	61.65	3821.44	61.99	Si	220	15279	R
347	FR-1A	23.9	451.2	18.88	Si	12.5	3302	R
348	FR-1A	1.95	255.36	130.95	Si	12.5	1028	R
349	Pb	28.32	Pendiente	Pendiente	Pendiente	55	Pendiente	Pendiente
350	FR-1A	65.64	541.44	8.25	Si	119	3090	R
351	FR-1A	3.74	60.56	16.19	Si	12.5	448	R
352	FR-1A	23.61	317.12	13.43	Si	12.5	1473	R
353	FR-1A	346.4	949.44	2.74	No	12.5	1641	R
354	Pb	8.03	6.6	0.82	No	0	0	NR
355	FR-1A	4.1	122.56	29.89	Si	12.5	725	R
356	Pb	127.44	79.96	0.63	No	279	337	R
357	FR-1A	1.95	18.56	9.52	Si	0	50	NR
358	FR-1A	9.27	231.68	24.99	Si	12.5	1479	R
359	FR-1A	7.98	48.78	6.11	Si	12.5	235	NR
360	FR-1A	49.36	1386.24	28.08	Si	68	9238	R
361	FR-1A	62.17	962.88	15.49	Si	66	7029	R
362	FR-1A	16.66	123.52	7.41	Si	37	835	R
363	FR-1A	1.95	635.2	325.74	Si	0	4803	R
364	FR-1A	5.98	139.84	23.38	Si	12.5	890	R
365	FR-1A	6.59	145.28	22.05	Si	12.5	724	R
366	FR-1A	3.64	44.4	12.2	Si	0	224	NR
367	FR-1A	10.32	696.32	67.47	Si	12.5	3662	R
368	FR-1A	22.9	902.72	39.42	Si	12.5	5227	R
369	FR-1A	31.37	297.28	9.48	Si	37	1254	R
370	FR-1A	21.49	939.84	43.73	Si	36	4430	R
371	FR-1A	4.68	126	26.92	Si	0	491	R
372	FR-1A	12.73	1329.92	104.47	Si	46	6708	R
373	Pb	8.26	8.38	1.01	No	12.5	0	NR
374	FR-1A	5.1	32.22	6.32	Si	12.5	238	NR
375	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
376	Pb	1.95	Pendiente	Pendiente	Pendiente	0	Pendiente	Pendiente
377	FR-1A	12.37	1129.28	91.29	Si	12.5	4391	R
378	FR-1A	100.32	503.04	5.01	Si	62	1697	R
379	FR-1A	23.84	151.36	6.35	Si	27	1318	R
380	FR-1A	83.76	2849.92	34.02	Si	405	13355	R
381	FR-1A	7.6	209.6	27.58	Si	12.5	821	R
382	FR-1A	5.02	308.48	61.45	Si	12.5	1376	R
383	FR-1A	11.46	115.04	10.04	Si	38	397	R
384	FR-1A	9.64	78.26	8.12	Si	12.5	447	R

ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
385	FR-1A	3.48	216	62.07	Si	12.5	1997	R
386	Pb	1.95	1.95	1	No	0	50	NR
387	FR-1A	8.5	118.74	13.97	Si	12.5	1176	R
388	FR-1A	9.68	27.16	2.81	No	12.5	211	NR
389	FR-1A	14.11	870.72	61.71	Si	78	8295	R
390	FR-1A	9.01	416.32	46.21	Si	0	1865	R
391	FR-1A	19.03	126.9	6.67	Si	12.5	869	R
392	FR-1A	30.88	3300.48	106.88	Si	85	20075	R
393	FR-1A	1.95	4.48	2.3	No	0	0	NR
394	FR-1A	113.56	479.04	4.22	Si	193	2318	R
395	FR-1A	26.6	601.92	22.63	Si	28	2657	R
396	Pb	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
397	FR-1A	1.95	6.58	3.37	No	0	0	NR
398	Pb	1.95	1.95	1	No	12.5	0	NR
399	FR-1A	10.12	108.24	10.7	Si	3	577	R
400	FR-1A	42.85	1653.12	38.58	Si	104	6376	R
401	FR-1A	7.59	115.14	15.17	Si	12.5	681	R
402	FR-1A	1.95	2.08	1.07	No	0	50	NR
403	FR-1A	10.79	253.76	23.52	Si	40	1785	R
404	FR-1A	21.83	2076.16	95.11	Si	0	8761	R
405	FR-1A	9.96	476.8	47.87	Si	12.5	3095	R
406	Pb	59.87	Pendiente	Pendiente	Pendiente	12.5	Pendiente	Pendiente
407	Pb	23.09	19.26	0.83	No	256	137	NR
408	FR-1A	10.85	1260.16	116.14	Si	12.5	3817	R
409	Pb	8.11	Pendiente	Pendiente	Pendiente	12.5	Pendiente	Pendiente
410	FR-1A	9.85	1805.76	183.33	Si	42	12073	R
411	FR-1A	1.95	195.84	100.43	Si	0	1291	R
412	FR-1A	1.95	458.56	235.16	Si	12.5	1277	R
413	FR-1A	1.95	132.16	67.77	Si	0	641	R
414	FR-1A	1.95	241.6	123.9	Si	0	1910	R
415	FR-1A	200.64	1752	8.73	Si	130	5702	R
416	Pb	15.97	21.54	1.35	No	64	50	NR
417	FR-1A	1.95	Pendiente	Pendiente	Pendiente	0	Pendiente	Pendiente
418	FR-1A	2.61	158.4	60.69	Si	12.5	1256	R
419	FR-1A	27.37	84.36	3.08	No	95	348	R
420	FR-1A	4.97	534.4	107.53	Si	12.5	3327	R
421	Pb	4.72	4.36	0.92	No	12.5	0	NR
422	FR-1A	33.31	2369.92	71.15	Si	167	11947	R
423	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
424	FR-1A	28.83	788.16	27.34	Si	12.5	2918	R

ID	Tto	IGG_T0	IGG_28	Indice Seroconv.	Seroconv.	mVNT_0	mVNT_28	RIS
425	Pb	16.59	7.76	0.47	No	12.5	0	NR
426	FR-1A	4.69	137.6	29.34	Si	12.5	735	R
427	FR-1A	3.12	293.76	94.15	Si	0	496	R
428	FR-1A	20.16	1121.28	55.62	Si	54	7278	R
429	FR-1A	3.71	263.04	70.9	Si	12.5	627	R
430	FR-1A	6.81	337.92	49.62	Si	12.5	2737	R
431	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
432	FR-1A	22.26	611.84	27.49	Si	12.5	4863	R
433	FR-1A	12.45	121.22	9.74	Si	12.5	733	R
434	Pb	1.95	1.95	1	No	12.5	0	NR
435	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
436	FR-1A	9.43	441.28	46.8	Si	12.5	3766	R
437	FR-1A	1.95	137.28	70.4	Si	0	1070	R
438	FR-1A	1.95	2.46	1.26	No	0	13	NR
439	FR-1A	3.37	388.48	115.28	Si	12.5	326	R
440	FR-1A	34.11	413.76	12.13	Si	67	2953	R
441	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
442	FR-1A	1.95	2.14	1.1	No	0	0	NR
443	FR-1A	1.95	6.28	3.22	No	0	0	NR
444	Pb	6.59	2.68	0.41	No	12.5	0	NR
445	FR-1A	28.82	106.82	3.71	No	45	798	R
446	Pb	17.85	9.72	0.54	No	12.5	50	NR
447	Pb	2.37	2.36	1	No	12.5	50	NR
448	FR-1A	1.95	1.95	1	No	0	0	NR
449	FR-1A	1.95	11.16	5.72	Si	0	0	NR
450	FR-1A	6.43	359.04	55.84	Si	12.5	1737	R

R: mVNT<sub>50</sub> ≥ 250; NR: mVNT<sub>50</sub> < 250

#### 16.7.6.2 % de Inhibición de la interacción RBD:ACE2 y Títulos de neutralización viral

ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
1	FR-1A	47.6	95.8	56	891
2	FR-1A	96.4	95.1	447	1778
3	FR-1A	27.3	95.9	28	1280
4	FR-1A	11.2	95.6	10	224
5	FR-1A	39.8	95.4	40	320
6	FR-1A	86.5	96	80	1778
7	FR-1A	67.2	94.8	112	1280
8	FR-1A	9.1	95.3	56	1280
9	FR-1A	25.4	95.5	14	891
10	FR-1A	25.5	92.7	20	5120

ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
11	FR-1A	21.3	95.7	80	160
12	FR-1A	78.5	95.7	40	640
13	FR-1A	0.2	2.3	0	0
14	FR-1A	86.4	95.3	1280	640
15	FR-1A	15.3	95.4	10	320
16	FR-1A	17.6	95.7	20	1280
17	FR-1A	50.9	95	80	28184
18	FR-1A	30	95.6	40	1280
19	FR-1A	39.9	95.5	320	891
20	FR-1A	88.5	95.1	80	1280
21	FR-1A	37.3	94.4	14	160
22	FR-1A	10.5	93.9	20	640
23	Pb	13.8	14.2		
24	Pb	79.9	68.9		
25	FR-1A	0.7	94.7	7	224
26	FR-1A	36	94.4		
27	FR-1A	12.1	94.4	0	891
28	FR-1A	25	94		
29	Pb	35.6	45.7		
30	FR-1A	0	71.8		
31	FR-1A	21	95		
32	Pb	45.7	40		
33	FR-1A	3.9	75.2		
34	FR-1A	27.9	93.1	28	640
35	FR-1A	12.1	94.1		
36	FR-1A	22.9	94.4		
37	Pb	85.9	83.5		
38	FR-1A	42.3	94		
39	FR-1A	3.4	93.9	10	112
40	FR-1A	11.6	72.2		
41	Pb	15.3	16.3		
42	Pb	60.1	45.2		
43	FR-1A	74.6	96.3	112	1280
44	FR-1A	65	92.1		
45	FR-1A	89.1	94.7		
46	FR-1A	7.1	94.4		
47	FR-1A	27.5	94.4		
48	FR-1A	55.7	94.1	80	Pendiente
49	FR-1A	27.1	95.5		
50	FR-1A	17.6	85.1	10	1280
51	FR-1A	0	8.9		



ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
52	FR-1A	33.3	94.6		
53	FR-1A	57.6	94.9		
54	FR-1A	50.1	94.5		
55	FR-1A	24.5	94.8	28	Pendiente
56	Pb	25.2	17.4		
57	FR-1A	3.2	1.6		
58	FR-1A	2.9	78.3		
59	FR-1A	0	14.7		
60	FR-1A	24.8	89.9		
61	FR-1A	51.2	87.8		
62	FR-1A	0.4	75.7		
63	FR-1A	31.2	91.3		
64	FR-1A	5.1	96.1		
65	Pb	0.2	1.8		
66	FR-1A	19.7	96.2		
67	FR-1A	4.4	9.1		
68	FR-1A	3	93.9		
69	FR-1A	24.4	91		
70	FR-1A	12.5	94.7		
71	FR-1A	9.3	94.2		
72	FR-1A	20.5	94.4		
73	FR-1A	2.4	95.1		
74	Pb	59.1	62.1		
75	FR-1A	8	87.6		
76	FR-1A	88.8	Pendiente		
77	Pb	20.3	16.3		
78	FR-1A	0	21.5		
79	FR-1A	2.6	95.7		
80	FR-1A	0.5	95.3		
81	FR-1A	28.9	94.9		
82	Pb	9.5	14.8		
83	FR-1A	32.4	93.4		
84	FR-1A	1.2	45.4		
85	FR-1A	10.4	94.5		
86	FR-1A	7.1	94.3		
87	FR-1A	38.3	93.5	40	Pendiente
88	Pb	19.1	23.8		
89	FR-1A	16.2	94.2		
90	FR-1A	4.4	92.9		
91	FR-1A	16	95.6		
92	FR-1A	1.5	93.5		

ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
93	FR-1A	7.8	94.7		
94	Pb	21.4	52.7		
95	FR-1A	12.9	94.5		
96	FR-1A	4.9	89.7	0	56
97	Pb	7.4	8.2		
98	FR-1A	3.4	4.9		
99	FR-1A	8.5	95.2		
100	Pb	22.2	18.3		
101	FR-1A	80.9	94.7		
102	Pb	0	11.1		
103	Pb	7.7	15.4		
104	FR-1A	38.9	95.4		
105	FR-1A	3.8	94.6		
106	FR-1A	9.5	90.4	7	80
107	FR-1A	9.9	5.9		
108	FR-1A	8.9	76.4		
109	FR-1A	14.2	95.5		
110	Pb	22.8	20.1		
111	FR-1A	2.7	0.1		
112	Pb	16.9	19		
113	FR-1A	53.4	94.4	40	1280
114	FR-1A	20	95.4		
115	FR-1A	15.3	91.7		
116	FR-1A	30	92		
117	FR-1A	10.9	94.9		
118	FR-1A	7.9	7.2		
119	Pb	6.4	0		
120	Pb	28.1	17.5		
121	FR-1A	7.5	93.9	5	160
122	FR-1A	0	93.9		
123	FR-1A	1.7	1.4		
124	FR-1A	12.2	93.1	0	160
125	Pb	9.3	0		
126	FR-1A	1.1	38.4		
127	Pb	6.9	3		
128	FR-1A	2.1	0.8		
129	FR-1A	1.5	92.7	0	160
130	FR-1A	17.3	94.9		
131	FR-1A	5.5	94		
132	Pb	4.2	5.5		
133	FR-1A	3.8	81.9	0	28

ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
134	Pb	9.9	9.4		
135	Pb	3	11.3		
136	FR-1A	37.4	94		
137	FR-1A	16.4	92.8		
138	FR-1A	6.6	93.2		
139	Pb	6.9	1.3		
140	Pb	24	20.2		
141	FR-1A	4.8	1.2		
142	FR-1A	9.5	93.7		
143	Pb	13.4	4.7		
144	FR-1A	26.2	94.3		
145	Pb	5.5	8.6		
146	FR-1A	62.8	94	40	1280
147	FR-1A	58.5	94.2		
148	FR-1A	10.1	94.4	10	320
149	FR-1A	6.5	94.6		
150	FR-1A	15	AV		
151	Pb	28.8	12.9		
152	FR-1A	7	93.8		
153	FR-1A	8.9	93.8		
154	Pb	19	19.8		
155	FR-1A	13.5	94.3		
156	FR-1A	8.2	94		
157	FR-1A	63.8	95.2	80	Pendiente
158	FR-1A	6.1	94.5		
159	FR-1A	7.1	89.4		
160	FR-1A	6.7	90.6		
161	FR-1A	16.2	94.2	10	Pendiente
162	FR-1A	17.2	94.6		
163	Pb	18.8	15.3		
164	FR-1A	31	94.4	28	Pendiente
165	FR-1A	10.5	94.6		
166	FR-1A	0	11.7		
167	Pb	14	13.1		
168	Pb	18.3	15.2		
169	Pb	12	11.6		
170	FR-1A	6.6	93		
171	Pb	9.1	3		
172	FR-1A	15.8	AV		
173	FR-1A	22.1	AV		
174	FR-1A	47.9	93.4		

ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
175	FR-1A	13.4	92.8		
176	FR-1A	28.6	92.4		
177	FR-1A	20.7	92.9		
178	Pb	6.6	14.8		
179	FR-1A	20.1	93.3		
180	FR-1A	10.1	66		
181	FR-1A	0	8.8		
182	FR-1A	70.3	93.4		
183	FR-1A	22.6	93.8		
184	FR-1A	14.8	93.1		
185	FR-1A	0	10.3		
186	FR-1A	0.7	5.7		
187	Pb	9.1	9		
188	FR-1A	12.9	92.7		
189	FR-1A	0	3.7		
190	FR-1A	9.1	92.3		
191	FR-1A	94.8	93.2		
192	FR-1A	48	93.9		
193	FR-1A	40.6	93.2		
194	Pb	7	9.5		
195	FR-1A	6.4	4.9		
196	FR-1A	0	17.5		
197	FR-1A	5.3	7		
198	FR-1A	4.9	92.4		
199	Pb	8.2	16.2		
200	FR-1A	1.7	70.9		
201	Pb	64.5	78		
202	FR-1A	5.5	95.3		
203	FR-1A	87.4	95.2		
204	FR-1A	86	91.5		
205	FR-1A	8.2	92.5		
206	FR-1A	6.4	92.9		
207	Pb	33.7	49.8		
208	FR-1A	1.3	0		
209	FR-1A	20.4	94.7		
210	Pb	4.3	1.5		
211	FR-1A	17.4	95.4		
212	FR-1A	5	93.5		
213	FR-1A	55	92.4		
214	FR-1A	12.2	92.1		
215	Pb	4.5	Pendiente		

ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
216	Pb	26.2	23.1		
217	FR-1A	20.1	92.7		
218	FR-1A	8.9	93.4		
219	FR-1A	5.1	93.2		
220	FR-1A	25.6	92.6		
221	FR-1A	22.2	94.1		
222	Pb	16.9	21.4		
223	FR-1A	1.3	83.7		
224	FR-1A	10.5	93.2		
225	FR-1A	27.3	89.7		
226	FR-1A	29.5	94.3		
227	FR-1A	5.9	93.8		
228	FR-1A	1.2	94		
229	Pb	6	0		
230	FR-1A	10.9	91.3		
231	FR-1A	18.9	94		
232	FR-1A	10	Pendiente		
233	FR-1A	5.9	0		
234	FR-1A	0	4.7		
235	FR-1A	15.3	91.2		
236	FR-1A	43.6	91.1		
237	FR-1A	0.7	0		
238	FR-1A	10.3	94.9		
239	Pb	62.5	42.8		
240	FR-1A	8.2	95.3	5	224
241	FR-1A	10.5	95.7		
242	FR-1A	0	73		
243	FR-1A	0.1	3.9		
244	FR-1A	40.1	95.6		
245	Pb	80.3	59.7		
246	FR-1A	10.3	89.9		
247	FR-1A	40.3	89		
248	Pb	0	5.9		
249	FR-1A	14.9	94		
250	FR-1A	11.6	88.5		
251	Pb	55.7	65.3		
252	Pb	3.7	10.2		
253	FR-1A	18.3	88.2		
254	Pb	11.7	15.5		
255	FR-1A	14.8	89.9		
256	FR-1A	93.7	94.9		

ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
257	FR-1A	88.8	95.7		
258	FR-1A	43.3	94.1		
259	Pb	8.4	0		
260	FR-1A	2.9	14.5		
261	FR-1A	49.8	92.7		
262	FR-1A	36.2	92.3		
263	FR-1A	12	92.6		
264	Pb	20.7	12.5		
265	FR-1A	3.4	2.1		
266	FR-1A	7.1	91.9		
267	FR-1A	0	9.7		
268	FR-1A	7.6	91		
269	FR-1A	1.5	91.7		
270	FR-1A	36.4	92.6		
271	FR-1A	5.9	90.3		
272	FR-1A	45.4	90.3		
273	FR-1A	3.2	87.5		
274	FR-1A	7	90.3		
275	FR-1A	9.5	90.3		
276	FR-1A	3	8.6		
277	Pb	3	0		
278	FR-1A	2.8	1.4		
279	FR-1A	7.5	66.8		
280	FR-1A	32.7	95.5		
281	FR-1A	0.3	0		
282	FR-1A	3.3	95.1		
283	FR-1A	22.6	94.6		
284	FR-1A	26.8	95.1		
285	FR-1A	10.5	95.6		
286	Pb	93.2	94.9		
287	Pb	25.8	24.5		
288	FR-1A	16.5	93.5		
289	FR-1A	3.5	95.7		
290	FR-1A	9.6	95.2		
291	FR-1A	78	95.8		
292	FR-1A	63.8	95.7		
293	FR-1A	0.3	95.6		
294	FR-1A	23.7	93.8		
295	FR-1A	4.1	93.4		
296	FR-1A	27.3	95.1		
297	FR-1A	31	94.3		

ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
298	Pb	10.5	0		
299	FR-1A	5.7	93.3		
300	FR-1A	10.3	93.7		
301	Pb	43.2	33.8		
302	FR-1A	49.1	93.6		
303	FR-1A	8.6	61.9		
304	FR-1A	0	78.9		
305	FR-1A	1.2	95.2	5	320
306	FR-1A	13.2	80.3		
307	FR-1A	0	0		
308	FR-1A	3.1	81.5		
309	FR-1A	15.7	94.6		
310	FR-1A	68.4	95		
311	FR-1A	9.6	95.6		
312	Pb	9.2	0.3		
313	FR-1A	6.6	54.6		
314	FR-1A	11.3	91.5		
315	Pb	2	0		
316	FR-1A	22.4	95.9		
317	FR-1A	3.4	1.1		
318	FR-1A	9.8	95.5		
319	FR-1A	35.2	96.1		
320	FR-1A	4.7	7		
321	FR-1A	3.2	86.9		
322	FR-1A	42.5	91.8		
323	FR-1A	19.1	95.6		
324	FR-1A	31.3	95.5	20	224
325	Pb	0	9.1		
326	Pb	0.4	10.5		
327	FR-1A	14.4	89.3	5	80
328	FR-1A	13.3	75.3		
329	FR-1A	19.3	94.5		
330	FR-1A	7	94.2		
331	FR-1A	5.8	93.5		
332	FR-1A	38.3	85.1		
333	FR-1A	1.8	88.4		
334	FR-1A	41.4	94.9		
335	Pb	0	7.1		
336	FR-1A	4.1	92.5	5	160
337	FR-1A	15.4	92.9		
338	FR-1A	8.1	22.2		

ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
339	FR-1A	4.5	82.7	0	80
340	FR-1A	45.8	93.3		
341	FR-1A	93.8	95.5		
342	FR-1A	0	94.3		
343	FR-1A	28.4	93.3		
344	Pb	0	0		
345	FR-1A	0	86.5		
346	FR-1A	72	94.3		
347	FR-1A	14.8	93.8		
348	FR-1A	5.2	92.8	5	320
349	Pb	26.7	Pendiente		
350	FR-1A	53.2	94.4	40	1280
351	FR-1A	2	93	0	56
352	FR-1A	13.4	94.4	10	160
353	FR-1A	15.8	94.9		
354	Pb	0	11.8		
355	FR-1A	4.2	93.3		
356	Pb	83.5	83.8		
357	FR-1A	0	19.2		
358	FR-1A	9.2	93.8		
359	FR-1A	10	77.7		
360	FR-1A	35.4	94.2		
361	FR-1A	35.3	94.7		
362	FR-1A	23.9	94.8		
363	FR-1A	3.2	94		
364	FR-1A	6.5	94		
365	FR-1A	3.6	92.3		
366	FR-1A	0	78.7		
367	FR-1A	8	94.6	10	447
368	FR-1A	10.3	94.6		
369	FR-1A	20.5	93.8		
370	FR-1A	17.8	94.3	20	1778
371	FR-1A	0	91.7		
372	FR-1A	20.8	93.3		
373	Pb	5.6	11.2		
374	FR-1A	8.5	82.8		
375	FR-1A	0	3.2		
376	Pb	0.3	Pendiente		
377	FR-1A	12.1	93.8	14	981
378	FR-1A	35.3	94.4		
379	FR-1A	13.2	94.9		



ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
380	FR-1A	84.6	94.6		
381	FR-1A	9.7	94.3		
382	FR-1A	1.7	92.5		
383	FR-1A	22.3	91.3		
384	FR-1A	8.6	91.8		
385	FR-1A	5.7	94.6		
386	Pb	1.1	8		
387	FR-1A	11.2	93.6		
388	FR-1A	11.2	76.2		
389	FR-1A	36.4	93.4		
390	FR-1A	3.8	91.9		
391	FR-1A	10.4	93.5		
392	FR-1A	40.2	94.1	40	Pendiente
393	FR-1A	0	3.1		
394	FR-1A	64.3	95.4	112	640
395	FR-1A	22.5	94.9		
396	Pb	3.1	3.6		
397	FR-1A	5.8	4.4		
398	Pb	3.2	0		
399	FR-1A	12.9	91.4		
400	FR-1A	47.1	93.1		
401	FR-1A	14.8	92.6		
402	FR-1A	2.8	13.7		
403	FR-1A	20.1	92.8	20	891
404	FR-1A	0	93.9		
405	FR-1A	6.2	93.9		
406	Pb	7.7	Pendiente		
407	Pb	86.2	63.1		
408	FR-1A	13.4	94		
409	Pb	4.9	Pendiente		
410	FR-1A	20	94.2		
411	FR-1A	1.5	93.3		
412	FR-1A	14.3	93		
413	FR-1A	0	88.3		
414	FR-1A	0	93.3		
415	FR-1A	59	93.6		
416	Pb	29.9	22.6		
417	FR-1A	5	Pendiente		
418	FR-1A	4.6	93.5	0	320
419	FR-1A	45.5	92.5	40	160
420	FR-1A	16.8	94.8		

ID	Tto	Inhibición_0	Inhibición_28	cVNT_0	cVNT_28
421	Pb	4.8	3.5		
422	FR-1A	71.1	93.9		
423	FR-1A	6.3	9.7		
424	FR-1A	16	94.3		
425	Pb	4.9	7.2		
426	FR-1A	7.9	94.1	5	80
427	FR-1A	0	85		
428	FR-1A	24	94.1		
429	FR-1A	1.5	92		
430	FR-1A	7.6	95		
431	FR-1A	2.6	5.8		
432	FR-1A	3.9	94.8		
433	FR-1A	19.4	94.5		
434	Pb	5.4	4.4		
435	FR-1A	0	4.3		
436	FR-1A	4.8	94.7	0	891
437	FR-1A	1.9	94.1	0	80
438	FR-1A	0	5.9		
439	FR-1A	4	86		
440	FR-1A	39.5	94.9		
441	FR-1A	5.2	0.8		
442	FR-1A	0.1	0		
443	FR-1A	5.8	1.1		
444	Pb	6.8	5.9		
445	FR-1A	27.7	94.2		
446	Pb	12.9	17.8		
447	Pb	14	8.4		
448	FR-1A	0	2.4		
449	FR-1A	3.4	4.9		
450	FR-1A	4.4	96		

### 16.7.7 Datos de terapia concomitante

ID	Tto	Fármaco	Tto_EA	Motivo	Frecuencia	Unidad
10	FR-1A	Nitrofurantoina	Sepsis urinaria baja		c/12 horas	mg
25	FR-1A	Salbutamol	Secresion nasal		c/2 horas	ug
25	FR-1A	Imefasma	Falta de aire		OCACIONAL	mL
31	FR-1A	Meclizine	Mareo		1 TABLETA	mg
36	FR-1A	Dipirona	Dolor		DOSIS UNICA	mg

ID	Tto	Fármaco	Tto_EA	Motivo	Frecuencia	Unidad
57	FR-1A	Dipirona	Fiebre		diario	mg
57	FR-1A	Penicilina	Neumonía izquierda		c/12 horas	7 U
57	FR-1A	Penicilina	Hidroadenitis		c/12 horas	7 U
58	FR-1A	Dimenhidrato	Nausea		diario	mg
66	FR-1A	Paracetamol	Cefalea		DOSIS UNICA	mg
129	FR-1A	Dipirona	Cefalea		DOSIS UNICA	mg
133	FR-1A	Paracetamol	Dolor		c/6 horas	mg
133	FR-1A	Paracetamol	Malestar general		c/6 horas	mg
149	FR-1A	Paracetamol		Febrícula	diario	mg
159	FR-1A	Dipirona	Dismenorrea		DOSIS UNICA	mg
159	FR-1A	Dipirona	Dolor		DOSIS UNICA	mg
191	FR-1A	Paracetamol	Dolor		c/12 horas	mg
201	Pb	Paracetamol	Cefalea		DOSIS UNICA	mg
229	Pb	Paracetamol	Dolor		diario	mg
253	FR-1A	Asa	Cardiopatía isquémica		diario	mg
253	FR-1A	Atorvastatina	Cardiopatía isquémica		diario	mg
253	FR-1A	Carvedilol	Cardiopatía isquémica		diario	mg
253	FR-1A	Clopidogrel	Cardiopatía isquémica		diario	mg
253	FR-1A	Stum	Cardiopatía isquémica		diario	mg
256	FR-1A	Cloruro de sodio	Cefalea		DOSIS UNICA	mL
256	FR-1A	Cloruro de sodio	Vomito		DOSIS UNICA	mL
256	FR-1A	Metoclopramida	Cefalea		DOSIS UNICA	mg
256	FR-1A	Ranitidina	Vomito		DOSIS UNICA	mg
262	FR-1A	Diclofenaco	Eritema		diario	mg
262	FR-1A	Ibuprofeno	Malestar general		diario	mg
276	FR-1A	Dipirona	Cefalea		DOSIS UNICA	mg
278	FR-1A	Dipirona	Dolor		diario	mg
290	FR-1A	Clordiazepoxido	Dolor precordial		DOSIS UNICA	mg

ID	Tto	Fármaco	Tto EA	Motivo	Frecuencia	Unidad
299	FR-1A	Dipirona	Cefalea y dolor en articulaciones		DOSIS UNICA	mg
299	FR-1A	Metocarbamol	Malestar general		DOSIS UNICA	mg
324	FR-1A	Dipirona	Cefalea		CRISIS	mg
330	FR-1A	Amitriptilina	Neuritis		diario	mg
330	FR-1A	Captopril	Hipertensión arterial		diario	mg
330	FR-1A	Captopril	Hipertensión arterial		diario	mg
330	FR-1A	Paracetamol	Neuritis		diario	mg
336	FR-1A	Dipirona	Gastroenteritis viral		diario	mg
336	FR-1A	Nitrazepam		Insomnio	diario	mg
336	FR-1A	Paracetamol	Gastroenteritis viral		diario	mg
342	FR-1A	Dipirona	Cefalea		diario	mg
350	FR-1A	Loratadina	Rinorrea		diario	mg
358	FR-1A	Dipirona	Cefalea		2 v/sem	mg
360	FR-1A	Dipirona	Dolor		DOSIS UNICA	mg
367	FR-1A	Dipirona	Cefalea		diario	mg
367	FR-1A	Dipirona	Cefalea		diario	mg
367	FR-1A	Omeprazol	Dolor en epigastrio		diario	mg
367	FR-1A	Omeprazol	Dolor en epigastrio		diario	mg
367	FR-1A	Paracetamol	Dolor		diario	mg
367	FR-1A	Paracetamol	Cefalea		diario	mg
392	FR-1A	Dipirona	Cefalea		diario	mg
402	FR-1A	Dipirona	Cefalea		diario	mg
423	FR-1A	Aduil	Fiebre		c/12 horas	mg
423	FR-1A	Aspirina	Fiebre		c/12 horas	mg
431	FR-1A	Paracetamol	Malestar general		diario	mg
439	FR-1A	Amitriptilina	Malestar general		diario	mg
439	FR-1A	Dipirona	Malestar general		diario	mg
439	FR-1A	Dipirona	Malestar general		diario	mg

**16.7.8 Listados de eventos adversos**

ID	Tto	EA	Aparición	Duración	Intens.	Gravedad	Resultados	Causalidad
<b>SOLICITADOS-LOCALES</b>								
1	FR-1A	Induración	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
8	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
8	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
10	FR-1A	Sepsis urinaria baja	>72h	>72h	L	No grave	Resuelto	C
20	FR-1A	Calor local	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
21	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
21	FR-1A	Eritema	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
22	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
25	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
28	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
31	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
34	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
34	FR-1A	Induración	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
36	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
37	Pb	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
38	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
38	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
44	FR-1A	Calor local	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
44	FR-1A	Dolor	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
44	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
44	FR-1A	Induración	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
53	FR-1A	Dolor	24-48h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
54	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
58	FR-1A	Calor local	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
58	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
61	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
69	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
97	Pb	Aumento de volumen	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
97	Pb	Dolor	24-48h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
99	FR-1A	Dolor	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
101	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
106	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
107	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
108	FR-1A	Dolor	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
109	FR-1A	Dolor	48-72h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1

ID	Tto	EA	Aparición	Duración	Intens.	Gravedad	Resultados	Causalidad
111	FR-1A	Calor local	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
111	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
114	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
114	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
125	Pb	Dolor	<=60min	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
126	FR-1A	Dolor	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
129	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
130	FR-1A	Eritema	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
130	FR-1A	Calor local	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
130	FR-1A	Dolor	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
130	FR-1A	Induración	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
133	FR-1A	Induración	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
133	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
134	Pb	Aumento de volumen	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
134	Pb	Dolor	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
136	FR-1A	Dolor	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
137	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
141	FR-1A	Dolor	<=60min	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
142	FR-1A	Calor local	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
142	FR-1A	Dolor	<=60min	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
146	FR-1A	Dolor	<=60min	24-48h	M	No grave	Resuelto	A1
147	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
147	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
149	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
151	Pb	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
157	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	M	No grave	Resuelto	A1
159	FR-1A	Eritema	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
159	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
163	Pb	Dolor	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
165	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
166	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
176	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
176	FR-1A	Eritema	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
176	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
176	FR-1A	Induración	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
177	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
179	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
188	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
190	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1

ID	Tto	EA	Aparición	Duración	Intens.	Gravedad	Resultados	Causalidad
191	FR-1A	Calor local	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
191	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
208	FR-1A	Dolor	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
211	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
213	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
214	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
217	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
219	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
223	FR-1A	Calor local	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
223	FR-1A	Aumento de volumen	<=60min	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
223	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
223	FR-1A	Induración	<=60min	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
224	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
224	FR-1A	Calor local	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
224	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
224	FR-1A	Eritema	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
224	FR-1A	Induración	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
229	Pb	Aumento de volumen	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
229	Pb	Dolor	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
229	Pb	Induración	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
230	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
231	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
235	FR-1A	Dolor	<=60min	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
238	FR-1A	Dolor	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
240	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
241	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
241	FR-1A	Induración	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
243	FR-1A	Dolor	<=60min	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
246	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
247	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
250	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
255	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
255	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
256	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
258	FR-1A	Dolor	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
261	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
261	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
265	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
267	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1

ID	Tto	EA	Aparición	Duración	Intens.	Gravedad	Resultados	Causalidad
268	FR-1A	Dolor	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
272	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
274	FR-1A	Calor local	24-48h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
274	FR-1A	Dolor	24-48h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
275	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
275	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
278	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
281	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	M	No grave	Resuelto	A1
281	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
281	FR-1A	Calor local	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
282	FR-1A	Dolor	<=60min	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
289	FR-1A	Dolor	<=60min	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
290	FR-1A	Dolor	<=60min	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
307	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
316	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
325	Pb	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
330	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
334	FR-1A	Dolor	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
336	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
341	FR-1A	Dolor	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
347	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
349	Pb	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
360	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
360	FR-1A	Aumento de volumen	48-72h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
367	FR-1A	Dolor	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
368	FR-1A	Calor local	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
368	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
369	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
370	FR-1A	Dolor	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
371	FR-1A	Calor local	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
371	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
373	Pb	Aumento de volumen	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
373	Pb	Dolor	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
385	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
387	FR-1A	Dolor	<=60min	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
389	FR-1A	Dolor	>72h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
392	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
392	FR-1A	Eritema	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
395	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1



ID	Tto	EA	Aparición	Duración	Intens.	Gravedad	Resultados	Causalidad
397	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
402	FR-1A	Dolor	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
403	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
408	FR-1A	Dolor	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
409	Pb	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
415	FR-1A	Eritema	48-72h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
415	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
415	FR-1A	Induración	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
415	FR-1A	Dolor	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
421	Pb	Dolor	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
424	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
428	FR-1A	Dolor	<=60min	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
429	FR-1A	Induración	24-48h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
429	FR-1A	Dolor	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
431	FR-1A	Aumento de volumen	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
431	FR-1A	Calor local	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
431	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
431	FR-1A	Eritema	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
433	FR-1A	Dolor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
434	Pb	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
435	FR-1A	Dolor	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
<b>SOLICITADOS-SISTÉMICOS</b>								
4	FR-1A	Malestar general	48-72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
44	FR-1A	Cefalea	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
53	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
57	FR-1A	Fiebre	24-48h	<=24h	M	No grave	Resuelto	C
61	FR-1A	Fiebre	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
61	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
97	Pb	Malestar general	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
107	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
109	FR-1A	Malestar general	>72h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
133	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
134	Pb	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
144	FR-1A	Malestar general	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
151	Pb	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
179	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
214	FR-1A	Cefalea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
214	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
229	Pb	Impotencia funcional del brazo	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1

ID	Tto	EA	Aparición	Duración	Intens.	Gravedad	Resultados	Causalidad
235	FR-1A	Malestar general	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
243	FR-1A	Malestar general	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
246	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
251	Pb	Tos	48-72h	-1	L	No grave	Resuelto	B1
251	Pb	Malestar general	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
265	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
267	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
268	FR-1A	Somnolencia	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
268	FR-1A	Cefalea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
268	FR-1A	Malestar general	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
299	FR-1A	Malestar general	>72h	48-72h	L	No grave	Resuelto	C
299	FR-1A	Cefalea y dolor en articulaciones	>72h	48-72h	L	No grave	Resuelto	C
325	Pb	Fiebre	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
326	Pb	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
347	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
349	Pb	Malestar general	>72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
360	FR-1A	Malestar general	48-72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
368	FR-1A	Malestar general	60-24h	24-48h	M	No grave	Resuelto	A1
371	FR-1A	Malestar general	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
389	FR-1A	Malestar general	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
391	FR-1A	Malestar general	48-72h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
402	FR-1A	Fiebre	>72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
403	FR-1A	Malestar general	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
423	FR-1A	Fiebre	>72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
429	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
431	FR-1A	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
439	FR-1A	Malestar general	>72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
447	Pb	Malestar general	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
NO SOLICITADO-SISTÉMICO								
1	FR-1A	Parestesia	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	B1
25	FR-1A	Diarrea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
25	FR-1A	Falta de aire	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
25	FR-1A	Secresion nasal	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
30	FR-1A	Diarrea	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
31	FR-1A	Mareo	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
53	FR-1A	Mareo	24-48h	<=24h	L	No grave	Resuelto	B1
57	FR-1A	Hidradenitis	>72h	>72h	M	Grave	Resuelto	C
57	FR-1A	Neumonía izquierda	>72h	>72h	M	Grave	Resuelto	C
58	FR-1A	Mareo	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
58	FR-1A	Nausea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C

ID	Tto	EA	Aparición	Duración	Intens.	Gravedad	Resultados	Causalidad
58	FR-1A	Sudoracion fria	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
58	FR-1A	Astenia	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	C
66	FR-1A	Cefalea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	B1
74	Pb	Decaimiento	24-48h	>72h	L	No grave	Resuelto	C
74	Pb	Mareo	24-48h	>72h	L	No grave	Resuelto	C
84	FR-1A	Cefalea	>72h	24-48h	L	No grave	Resuelto	C
109	FR-1A	Somnolencia	>72h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
109	FR-1A	Decaimiento	48-72h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
124	FR-1A	Petequias 2/3 inferior de miembros inferiores	>72h	>72h	L	No grave	Resuelto	B1
124	FR-1A	Prurito generalizado	>72h	>72h	L	No grave	Resuelto	B1
125	Pb	Secresion nasal	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
129	FR-1A	Cefalea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
141	FR-1A	Cefalea	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
144	FR-1A	Cefalea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
159	FR-1A	Dismenorrea	>72h	<=24h	S	No grave	Resuelto	C
164	FR-1A	Hipertensión arterial	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A4
201	Pb	Cefalea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	B1
217	FR-1A	Infeccion conjuntival bilateral	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
235	FR-1A	Cefalea	<=60min	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
235	FR-1A	Mareo	<=60min	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
235	FR-1A	Somnolencia	<=60min	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
253	FR-1A	Cardiopatía isquemica	>72h	>72h	S	Grave	Resuelto	C
256	FR-1A	Vomito	24-48h	<=24h	M	No grave	Resuelto	C
256	FR-1A	Cefalea	24-48h	<=24h	M	No grave	Resuelto	C
265	FR-1A	Somnolencia	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	B1
268	FR-1A	Escalofrios	>72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
276	FR-1A	Cefalea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	B1
289	FR-1A	Somnolencia	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
289	FR-1A	Dolor en el pecho	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
290	FR-1A	Somnolencia	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
290	FR-1A	Dolor precordial	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	C
324	FR-1A	Cefalea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
330	FR-1A	Hipertensión arterial	>72h	<=24h	M	No grave	Resuelto	C
330	FR-1A	Hipertensión arterial	>72h	<=24h	M	No grave	Resuelto	C
330	FR-1A	Neuritis	>72h	>72h	M	No grave	Resuelto	C
336	FR-1A	Cefalea	60-24h	>72h	M	No grave	Resuelto	A1
336	FR-1A	Gastroenteritis viral	60-24h	>72h	M	No grave	Resuelto	C
341	FR-1A	Somnolencia	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
342	FR-1A	Cefalea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1

ID	Tto	EA	Aparición	Duración	Intens.	Gravedad	Resultados	Causalidad
342	FR-1A	Cefalea	48-72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
349	Pb	Astenia	>72h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
350	FR-1A	Rinorrea	>72h	48-72h	L	No grave	Resuelto	C
350	FR-1A	Astenia	24-48h	>72h	L	No grave	Resuelto	C
350	FR-1A	Cefalea	>72h	>72h	L	No grave	Resuelto	C
358	FR-1A	Mialgia en miembros inferiores	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
358	FR-1A	Cefalea	60-24h	24-48h	S	No grave	Resuelto	A1
366	FR-1A	Cefalea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
366	FR-1A	Sudoracion fria	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	B1
366	FR-1A	Vomito	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	B1
367	FR-1A	Cefalea	>72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
367	FR-1A	Cefalea	>72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
367	FR-1A	Dolor en epigastrio	>72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
367	FR-1A	Cefalea	>72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
367	FR-1A	Dolor en epigastrio	>72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
376	Pb	Cefalea	<=60min	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
389	FR-1A	Dolor espalda	>72h	>72h	L	No grave	Resuelto	C
389	FR-1A	Dolor muscular y en articulacion	60-24h	>72h	L	No grave	Resuelto	C
392	FR-1A	Cefalea	60-24h	48-72h	L	No grave	Resuelto	A1
395	FR-1A	Diarrea	>72h	>72h	L	No grave	Resuelto	C
396	Pb	Somnolencia	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
396	Pb	Sudoracion y sensacion de calor	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	C
396	Pb	Dolor en el oido izquierdo	24-48h	24-48h	L	No grave	Resuelto	C
399	FR-1A	Tos	>72h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
399	FR-1A	Somnolencia	>72h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
401	FR-1A	Somnolencia	>72h	>72h	L	No grave	Resuelto	A1
402	FR-1A	Cefalea	>72h	<=24h	L	No grave	Resuelto	A1
419	FR-1A	Rinitis	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	B1
428	FR-1A	Cefalea	60-24h	24-48h	L	No grave	Resuelto	A1
438	FR-1A	Cefalea	60-24h	<=24h	L	No grave	Resuelto	B1

### 16.7.9 Listado de las mediciones de laboratorio

ID	Gpo/factor	VIH	HepB	HepC	Serología	PCR
1	O-	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
2	A+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
3	O+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
4	A+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
5	AB-	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
6	AB+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

ID	Gpo/factor	VIH	HepB	HepC	Serología	PCR
7	B+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
8	O-	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
9	O+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
10	A+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
11	A+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
12	A+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
13	A+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
14	A+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
15	O-	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
16	O+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
17	A+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
18	A+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
19	A+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg
20	O+	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg

ID	Tiempo	Hemoglobina	Hem_ Anómalo	Hematocrito	Hem_ Anómalo	Plaquetas	Plaq_ Anómalo
1	0	122	N	38.6	N	320	N
2	0	130	N	40.5	N	250	N
3	0	138	N	41.4	N	263	N
4	0	124	N	33.5	A	358	A
5	0	158	N	45.2	N	224	N
6	0	141	N	42.2	N	185	N
7	0	137	N	43.0	N	240	N
8	0	129	N	40.6	N	219	N
9	0	142	N	42.3	N	162	N
10	0	151	N	45.3	N	255	N
11	0	153	N	45.5	N	285	N
12	0	137	N	41.1	N	260	N
13	0	150	N	46.5	N	188	N
14	0	145	N	43.8	N	220	N
15	0	138	N	43.3	N	235	N
16	0	166	N	49.1	N	166	N
17	0	133	N	41.8	N	189	N
18	0	137	N	42.7	N	160	N
19	0	127	N	40.1	N	216	N
20	0	122	N	38.9	N	365	A
1	14	122	N	36.2	N	270	N
2	14	127	N	40.1	N	254	N
3	14	117	A	35.6	N	327	N
4	14	126	N	39.8	N	190	N
5	14	141	N	41.1	N	199	N
6	14	126	N	39.4	N	189	N
7	14	126	N	39.5	N	211	N
8	14	123	N	39.6	N	225	N

ID	Tiempo	Hemoglobina	Hem_ Anómalo	Hematocrito	Hem_ Anómalo	Plaquetas	Plaq_ Anómalo
9	14	130	N	38.8	N	154	N
10	14	136	N	41.5	N	310	N
11	14	141	N	42.3	N	260	N
12	14	129	N	40.4	N	236	N
13	14	138	N	43.6	N	161	N
14	14	130	N	39.9	N	172	N
15	14	123	A	39.8	N	208	N
16	14	151	N	46.0	N	163	N
17	14	117	A	37.6	N	255	N
18	14	123	N	38.8	N	260	N
19	14	117	A	36.8	N	212	N
20	14	110	A	35.8	N	354	A

ID	Tpo	LeucoT	LT	Neut	Neut	Linfo	Linfo	Mono	Mono	Eos	Eos	Basof	Basof
1	0	5.30	N	2.86	N	1.86	N	0.32	N	0.27	N	0.01	N
2	0	8.10	N	4.46	N	3.48	N	0.16	N	0.00	A	0.00	N
3	0	7.70	N	3.97	N	2.88	N	0.66	N	0.17	N	0.02	N
4	0	6.60	N	3.17	N	2.97	N	0.33	N	0.13	N	0.00	N
5	0	7.00	N	3.14	N	2.85	N	0.67	N	0.33	N	0.01	N
6	0	7.20	N	4.82	N	1.55	N	0.57	N	0.26	N	0.01	N
7	0	7.00	N	4.47	N	2.08	N	0.44	N	0.01	A	0.01	N
8	0	7.00	N	4.78	N	1.44	N	0.56	N	0.20	N	0.03	N
9	0	5.30	N	2.98	N	1.72	N	0.47	N	0.10	N	0.03	N
10	0	6.40	N	3.25	N	2.14	N	0.68	N	0.32	N	0.01	N
11	0	7.40	N	3.61	N	3.00	N	0.64	N	0.10	N	0.05	N
12	0	8.10	N	4.24	N	3.04	N	0.65	N	0.15	N	0.02	N
13	0	6.80	N	5.04	N	1.09	N	0.60	N	0.07	N	0.01	N
14	0	7.70	N	3.22	N	3.57	N	0.64	N	0.24	N	0.04	N
15	0	5.60	N	2.88	N	1.99	N	0.56	N	0.15	N	0.02	N
16	0	7.70	N	4.00	N	3.08	N	0.39	N	0.15	N	0.00	N
17	0	4.90	N	2.55	N	1.72	N	0.54	N	0.10	N	0.00	N
18	0	6.00	N	4.42	N	1.09	N	0.40	N	0.09	N	0.00	N
19	0	6.60	N	3.76	N	2.44	N	0.40	N	0.06	N	0.01	N
20	0	6.40	N	3.07	N	2.69	N	0.51	N	0.13	N	0.02	N
1	14	5.50	N	3.52	N	1.32	N	0.55	N	0.28	N	0.00	N
2	14	8.20	N	3.86	N	3.74	N	0.50	N	0.08	N	0.02	N
3	14	7.30	N	2.52	N	3.83	N	0.47	N	0.43	N	0.05	N
4	14	8.10	N	3.73	N	3.08	N	0.65	N	0.65	A	0.00	N
5	14	6.50	N	2.98	N	2.45	N	0.74	A	0.31	N	0.01	N
6	14	7.10	N	4.72	N	1.57	N	0.58	N	0.23	N	0.01	N
7	14	6.60	N	4.22	N	1.87	N	0.45	N	0.03	A	0.03	N
8	14	5.90	N	3.59	N	1.33	N	0.70	N	0.26	N	0.02	N
9	14	5.20	N	3.15	N	1.54	N	0.41	N	0.07	N	0.03	N

10	14	5.40	N	2.96	N	1.41	N	0.58	N	0.43	N	0.01	N
11	14	8.00	N	3.70	N	3.27	N	0.73	A	0.22	N	0.09	N
12	14	8.90	N	4.11	N	3.65	N	0.92	A	0.19	N	0.04	N
13	14	5.30	N	3.58	N	0.99	A	0.60	N	0.12	N	0.01	N
14	14	7.50	N	3.35	N	3.10	N	0.77	A	0.22	N	0.07	N
15	14	5.80	N	2.82	N	2.20	N	0.64	N	0.12	N	0.02	N
16	14	7.30	N	4.67	N	2.04	N	0.51	N	0.07	N	0.00	N
17	14	5.20	N	3.08	N	1.43	N	0.53	N	0.12	N	0.04	N
18	14	6.70	N	5.16	N	0.96	A	0.50	N	0.07	N	0.20	N
19	14	5.70	N	3.19	N	1.79	N	0.60	N	0.09	N	0.03	N
20	14	6.60	N	3.43	N	2.41	N	0.59	N	0.13	N	0.04	N

ID	Tiempo	Glucosa	Glucosa	Creatinina	Creat	ASAT	ASAT	ALAT	ALAT
1	0	4.4	N	107.8	N	23.10	N	20.20	N
2	0	6.2	A	50.5	N	25.00	N	18.30	N
3	0	4.9	N	64.3	N	17.80	N	18.30	N
4	0	5.4	N	56.3	N	22.60	N	20.80	N
5	0	4.6	N	98.9	N	18.70	N	25.90	N
6	0	5.1	N	82.0	N	20.50	N	20.80	N
7	0	4.4	N	62.5	N	21.20	N	19.30	N
8	0	4.0	A	88.0	N	21.20	N	17.60	N
9	0	5.7	N	113.6	N	28.50	N	31.40	N
10	0	7.0	A	69.2	N	33.20	N	54.30	A
11	0	6.7	A	114.0	N	27.70	N	32.50	N
12	0	5.9	N	81.5	N	25.10	N	27.10	N
13	0	5.0	N	116.0	N	18.90	N	23.90	N
14	0	4.6	N	86.0	N	23.80	N	22.90	N
15	0	5.0	N	109.6	N	18.00	N	19.30	N
16	0	5.6	N	89.7	N	29.40	N	39.90	N
17	0	5.7	N	94.0	N	17.40	N	18.20	N
18	0	7.2	A	103.0	N	21.30	N	19.50	N
19	0	4.9	N	71.0	N	18.50	N	15.00	N
20	0	5.5	N	63.0	N	16.00	N	16.20	N
1	14	4.0	A	114.0	N	23.70	N	19.80	N
2	14	5.2	N	76.0	N	17.70	N	15.70	N
3	14	4.2	N	76.0	N	21.20	N	20.00	N
4	14	5.6	N	72.0	N	26.20	N	25.40	N
5	14	5.2	N	118.0	N	23.20	N	31.60	N
6	14	4.9	N	80.0	N	22.30	N	21.10	N
7	14	4.6	N	86.0	N	20.10	N	21.50	N
8	14	4.2	N	78.0	N	20.90	N	18.80	N
9	14	6.0	N	110.0	N	33.50	N	42.40	N
10	14	7.1	A	74.0	N	43.30	N	64.70	A
11	14	2.6	A	106.0	N	28.30	N	28.60	N
12	14	5.6	N	95.0	N	27.00	N	30.30	N
13	14	4.2	N	123.0	A	22.70	N	34.20	N
14	14	4.5	N	94.0	N	21.20	N	21.00	N
15	14	4.7	N	127.0	A	20.30	N	17.90	N
16	14	5.2	N	111.0	N	29.50	N	34.20	N
17	14	4.8	N	98.0	N	17.30	N	19.00	N
18	14	6.5	A	127.0	A	25.20	N	11.00	N
19	14	4.5	N	101.0	N	16.20	N	15.20	N
20	14	5.1	N	78.0	N	17.00	N	16.70	N

A: Anómalo (Fuera de los valores de referencia normal); N: Normal



## **16.8 ANEXO 8: ESQUEMA DE ALEATORIZACIÓN**

En la Fase IIa el diseño del estudio fue abierto.

En la Fase IIb, el estudio fue aleatorizado, controlado y a doble ciegas. Teniendo en cuenta la amplitud del grupo etario evaluado, se realizó una selección de sujetos estratificada por grupos etarios, con tamaño proporcional a la representación de cada estrato en la población objetivo.

La lista aleatoria fue centralizada y se desecharon las últimas asignaciones hasta completar los tamaños de muestra predefinidos en cada subgrupo.

No se especificó a priori la cantidad de sujetos por grupos etarios, porque dependía de la decisión de continuidad de la Fase IIa en el subgrupo de 60-80 años de edad, basada en premisas de seguridad e inmunogenicidad, las que se cumplieron satisfactoriamente.

En cada etapa, la selección de los sujetos para alcanzar el tamaño de muestra definido en cada subgrupo etario se realizó usando un muestreo simple aleatorio, respecto a los sujetos evaluados que satisfacían los criterios de inclusión del estudio.

### **16.9 ANEXO 9: CERTIFICADOS DE AUDITORÍAS**

Los informes de las doce auditorías realizadas por el CENCEC son muy amplios. Incluimos tan solo la “Carta al Investigador” conclusiva de cada uno. Por otra parte se realizaron siete evaluaciones iniciales, a las distintas instituciones que participaron de una u otra forma en el estudio clínico.

<b>REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD</b>		
Modelo	Código: -	Versión: 9

<b>CARTA AL INVESTIGADOR</b>
------------------------------

Titulo abreviado del EC: **Soberana PLUS**

Nombre del Investigador: **Dr. Arturo Chang Monteagudo**

Sitio clínico: **IHI**

Fecha de la visita: **14/04/21 (dd/mm/aa)**

Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:

**En la evolución del proceso de CI en algunas HC falta la hora y fecha en que el sujeto firmó.**

Acción: **Corroborar hora y fecha de firma del CI por el sujeto y completar en la HC.**

Responsable: **Investigadores clínicos y CIC.**

Fecha: **14/04/21**

**Falta el contrato promotor sitio clínico.**

Acción: **Solicitar al promotor y dirección del IHI la culminación del proceso de firma del contrato para poner copia en la carpeta del investigador.**

Responsable: **IP y CIC**

Fecha: **01/05/21**

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: **Lic. Claudia Rodríguez Zamora, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Leani Martínez García. AIC**

Firma del Investigador Principal/Responsable: **Dr. Arturo Chang Monteagudo**

<b>REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD</b>		
Modelo	Código: –	Versión: 9

<b>CARTA AL INVESTIGADOR</b>
------------------------------

**Título abreviado del EC:** Soberana Plus.

**Nombre del Investigador:** Dr. Arturo Chang Monteagudo.

**Sitio clínico:** Instituto Inmunología e Hematología

**Fecha de la visita:** |17|/|04|/|2021| (dd/mm/aa)

**Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:**

Faltaban datos a recoger en las HC como: la fecha y hora de llevada a cabo algunas de las evoluciones. No se registró en la Historia de enfermedad actual la clasificación del cuadro clínico que tuvo el Sujeto y la fecha de egreso del mismo en varios casos.

**Acción:** Completar los datos por los co investigadores clínicos.

**Fecha:** 17/04/21

**Responsable:** Dr. Arturo Chang Monteagudo. IP

**Nombre y cargo de la persona que realiza la visita:** MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Claudia Rodríguez Zamora. Lic. Leani Martínez García

**Firma del Investigador Principal/Responsable:** Dr. Arturo Chang Monteagudo. IP

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: -	Versión: 9

CARTA AL INVESTIGADOR
-----------------------

Titulo abreviado del EC: **Soberana Plus**

Nombre del Investigador: **Dr. Arturo Chang Monteagudo**

Sitio clínico: **IHI**

Fecha de la visita: **20/04/21 (dd/mm/aa)**

Describe las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:

**Los laboratorios no cuentan con la total disponibilidad de registros para llevar a cabo la próxima toma de muestras descritas en el cronograma del protocolo.**

Acción: **La CIC entregará las copias de los registros al Laboratorio involucrado en el estudio.**

Fecha: **26/04/21**

Responsable: **CIC**

**Se realiza revisión de la carpeta y documentación antes del inicio y aún se encuentra en proceso de firma el contrato promotor-sitio clínico.**

Acción: **Solicitar al promotor y dirección del IHI la culminación del proceso de firma del contrato para poner copia en la carpeta del investigador responsable CIC**

Fecha: **09/05/21**

Responsable: **Promotor y Dirección del IHI**

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: **MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Claudia Rodríguez Zamora, Lic. Leani Martínez García**

Firma del Investigador Principal/Responsable: **Dr. Arturo Chang Monteagudo. IP**

<b>REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD</b>		
Modelo	Código: -	Versión: 9

<b>CARTA AL INVESTIGADOR</b>
------------------------------

**Título abreviado del EC:** Soberana Plus

**Nombre del Investigador:** Dr. Arturo Chang Monteagudo

**Sitio clínico:** IHI

**Fecha de la visita:** 24/04/21 (dd/mm/aa)

**Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:**

Se realiza revisión de la carpeta y documentación antes del inicio y aún se encuentra en proceso de firma el contrato promotor-sitio clínico.

**Acción:** Solicitar al promotor y dirección del IHI la culminación del proceso de firma del contrato para poner copia en la carpeta del investigador responsable CIC

Fecha: 09/05/21

Se detectó q faltaba el cuño en varias hojas de la HC.

**Acción:** Los Investigadores pondrán el cuño en las hojas de evolución.

Fecha: 24/04/21

**Responsable:** IP

**Nombre y cargo de la persona que realiza la visita:** Lic. Claudia Rodríguez Zamora, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Leani Martínez García

**Firma del Investigador Principal/Responsable:** Dr. Arturo Chang Monteagudo. IP

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: -	Versión: 9

CARTA AL INVESTIGADOR
-----------------------

Título abreviado del EC: **Soberana Plus**

Nombre del Investigador: **Dr. Arturo Chang Monteagudo**

Sitio clínico: **IHI**

Fecha de la visita: **24/04/21 (dd/mm/aa)**

Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:

**Se realiza revisión de la carpeta y documentación antes del inicio y aún se encuentra en proceso de firma el contrato promotor-sitio clínico.**

**Acción: Solicitar al promotor y dirección del IHI la culminación del proceso de firma del contrato para poner copia en la carpeta del investigador responsable CIC.**

Fecha: **09/05/21**

Responsable: **IP**

**Falta comentario en evolución que se indica extracción de sangre para realizar estudios inmunológicos descritos en el protocolo.**

**Acción: Los Investigadores escribirán el comentario en las hojas de evolución en las HC que no se encontraba descrito.**

Fecha: **01/04/21**

Responsable: **IP**

Nombre y cargo de la persona que realiza la visita: **MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Claudia Rodríguez Zamora, Lic. Leani Martínez García**

Firma del Investigador Principal/Responsable: **Dr. Arturo Chang Monteagudo. IP**

<b>REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD</b>		
Modelo	Código: –	Versión: 9

<b>CARTA AL INVESTIGADOR</b>
------------------------------

**Título abreviado del EC:** Soberana PLUS

**Nombre del Investigador:** Dr. Arturo Chang Monteagudo

**Sitio clínico:** IHI

**Fecha de la visita:** 26/04/21 (dd/mm/aa)

**Describe las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:**

Errores de escritura a la hora de recoger la información relacionada con los sujetos y datos personales que van descritos en las Historias clínicas.

**Acción:** Corregir los errores detectados por los investigadores.

**Fecha:** 26/04/21

**Responsable:** IP

**Nombre y cargo de la persona que realiza la visita:** MSc. Pedro Pablo Guerra Chaviano, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Claudia Rodríguez Zamora. Lic. Leani Martínez García

**Firma del Investigador Principal/Responsable:** Dr. Arturo Chang Monteagudo



REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: -	Versión: 9

**CARTA AL INVESTIGADOR**

**Título abreviado del EC:** Soberana Plus. Fase IIb

**Nombre del Investigador:** Dr. Arturo Chang Monteagudo

**Sitio clínico:** IHI

**Fecha de la visita:** 04/05/21 (dd/mm/aa)

**Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:**

De manera general en todas las HC revisadas se encontraron las siguientes dificultades:

En la descripción del Proceso del CI falta la hora; En algunos casos falta fecha de egreso y tipo de Covid; incompleta la 1ra Evolución; no firma y cuño en las evoluciones.

**Acción:** Los investigadores completarán todos los datos faltantes en las HC.

El contrato entre el promotor y el sitio clínico está en proceso de firmas autorizadas.

**Acción:** Completar el proceso del Contrato

**Nombre y cargo de la persona que realiza la visita:** Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele

**Firma del Investigador Principal/Responsable:** Dr. Arturo Chang Monteagudo.

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: -	Versión: 9

**CARTA AL INVESTIGADOR**

**Título abreviado del EC:** Soberana Plus

**Nombre del Investigador:** Dr. Arturo Chang Monteagudo

**Sitio clínico:** IHI

**Fecha de la visita:** 05/05/21 (dd/mm/aa)

**Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:**

De manera general en todas las HC revisadas se encontraron las siguientes dificultades: comentario de Pre inclusión incompleto, no resultado del test de antígeno, no descrito examen físico en evolución 1 hora.

**Acción:** Los investigadores completarán todos los datos faltantes en las HC.

El contrato entre el promotor y el sitio clínico está en proceso de firmas autorizadas.

**Acción:** Completar el proceso del Contrato

**Nombre y cargo de la persona que realiza la visita:** Lic. Claudia Rodríguez Zamora. AIC

**Firma del Investigador Principal/Responsable:** Dr. Arturo Chang Monteagudo.

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: -	Versión: 9

<b>CARTA AL INVESTIGADOR</b>
------------------------------

**Título abreviado del EC:** Soberana Plus

**Nombre del Investigador:** Dr. Arturo Chang Monteagudo

**Sitio clínico:** IHI

**Fecha de la visita:** 10/05/21 (dd/mm/aa)

**Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:**

De manera general en todas las HC falta: Fecha/hora en Comentario Preinclusión y completar dicho comentario. Valor de temperatura y resultado del Test de antígeno en Consulta de Inclusión. Examen físico en Evolución 1 hora pos vacunación.

En los CRD falta firmar y fechar modelos terminados.

**Acción:** Los investigadores completarán todos los datos faltantes en las HC y CRD.

El contrato entre el promotor y el sitio clínico está en proceso de firmas autorizadas.

**Acción:** Completar el proceso del Contrato

**Nombre y cargo de la persona que realiza la visita:** Lic. Claudia Rodríguez Zamora, Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele, Lic. Anabel Amador González, Lic. Leani Martínez García. AIC

**Firma del Investigador Principal/Responsable:** Dr. Arturo Chang Monteagudo.

<b>REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD</b>		
Modelo	Código: -	Versión: 9

<b>CARTA AL INVESTIGADOR</b>
------------------------------

Titulo abreviado del EC: **Soberana Plus**

Nombre del Investigador: **Dr. Arturo Chang Monteagudo**

Sitio clínico: **IHI**

Fecha de la visita: **15/05/21 (dd/mm/aa)**

**Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:**

Se realiza revisión de la carpeta y documentación antes del inicio y aún se encuentra en proceso de firma el contrato promotor-sitio clínico.

**Acción:** Solicitar al promotor y dirección del IHI la culminación del proceso de firma del contrato para poner copia en la carpeta del investigador responsable CIC.

**Responsable:** CIC

**Fecha:** 24/05/21

**Nombre y cargo de la persona que realiza la visita:** Lic. Claudia Rodríguez Zamora, Lic. Anaelys Regla Maceo, Lic. Anabel Amador García, Lic. Leani Martínez García. AIC

**Firma del Investigador Principal/Responsable:** Dr. Arturo Chang Monteagudo. IP

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: -	Versión: 9

<b>CARTA AL INVESTIGADOR</b>
------------------------------

**Título abreviado del EC:** Soberana Plus

**Nombre del Investigador:** Dr. Arturo Chang Monteagudo

**Sitio clínico:** IHI

**Fecha de la visita:** 17/05/21 (dd/mm/aa)

**Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:**

De manera general en todas las HC falta: Fecha/hora en Comentario Preinclusión y completar dicho comentario. Valor de temperatura y resultado del Test de antígeno en Consulta de Inclusión. Examen físico en Evolución 1 hora pos vacunación.

En los CRD falta firmar y fechar modelos terminados.

**Acción:** Los investigadores completarán todos los datos faltantes en las HC y CRD.

El contrato entre el promotor y el sitio clínico está en proceso de firmas autorizadas.

**Acción:** Completar el proceso del Contrato

**Nombre y cargo de la persona que realiza la visita:** Lic. Claudia Rodríguez Zamora, Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele, Lic. Anabel Amador González, Lic. Leani Martín García. AIC

**Firma del Investigador Principal/Responsable:** Dr. Arturo Chang Monteagudo.

REPORTE DE LA VISITA DE CONTROL DE LA CALIDAD		
Modelo	Código: -	Versión: 9

**CARTA AL INVESTIGADOR**

**Título abreviado del EC:** Soberana Plus. Fase IIb

**Nombre del Investigador:** Dr. Arturo Chang Monteagudo

**Sitio clínico:** IHI

**Fecha de la visita:** 24/05/21 (dd/mm/aa)

**Describa las principales deficiencias detectadas y los acuerdos tomados durante la visita para su solución:**

De manera general en algunas HC falta: Fecha/hora en Comentario Preinclusión y completar dicho comentario. Valor de temperatura y resultado del Test de antígeno en Consulta de Inclusión. Examen físico en Evolución 1 hora pos vacunación.

En los CRD falta firmar y fechar modelos terminados.

**Acción:** Los investigadores completarán todos los datos faltantes en las HC y CRD.

El contrato entre el promotor y el sitio clínico está en proceso de firmas autorizadas.

**Acción:** Completar el proceso del Contrato

**Nombre y cargo de la persona que realiza la visita:** Lic. Claudia Rodríguez Zamora, Lic. Anaelys R. Maceo Sinabele, Lic. Anabel Amador González, Lic. Leani Martín García. AIC

**Firma del Investigador Principal/Responsable:** Dr. Arturo Chang Monteagudo.

**16.10 Anexo 10: Notificación de Eventos Adversos Graves.**
**Modelo de Notificación de Eventos Adversos Graves**

<b>1. Información sobre el paciente</b>			
1.1. Iniciales:	E N S G	1.2. Código de Identificación:	_0_ _5_ _7_
1.3. Sexo: Femenino <input type="checkbox"/>	Masculino X	1.4. Edad:	_6_ _0_  años
<b>2. Información sobre el producto en investigación</b>			
2.1. Nombre: FINLAY-FR-1A/Placebo			
2.2. Lote: NP			
<b>3. Sitio de Investigación</b>			
3.1. Nombre de la Institución donde se presentó el evento: Instituto de Hematología e Inmunología (sitio clínico) (en el Hospital "Calixto García" fue donde se detectó)			
3.2. Nombre del Servicio: Inmunología del Instituto de Hematología e Inmunología (en el Hospital "Calixto García" fue atendido en el servicio de Medicina Interna)			
3.3. Nombre y Apellidos del Investigador Responsable: Dr. Arturo Chang Monteagudo			
<b>4. Promotor</b>			
4.1. Nombre del centro promotor: Instituto Finlay de Vacunas			
4.2. Nombre del ensayo: Soberana Plus Fase II			
<b>5. Descripción del evento adverso que se notifica</b>			
5.1. Breve descripción del evento (síntomas, signos, localización): Paciente evaluado para el ensayo clínico el 6/05/21, incluido y vacunado el 7/05/21. Comienza con fiebre 38,5°C el 8/5/21 y es ingresado en el hospital Calixto García como fiebre de origen indeterminado, por no disponibilidad de medicamentos en su área de salud. Durante su ingreso aparece Hidradenitis, tos y signos radiológicos de neumonía parahiliar izquierda. Llevó tratamiento con Penicilina RL vía IM 1 bbo c/12 horas y antipiréticos.			
<b>6. Información relacionada con el evento adverso que se notifica</b>			
6.1. Día de comienzo: el  _0_ _8_ / _0_ _5_ / _2_ _1_			
6.2. Día de terminación: el  _1_ _7_ / _0_ _5_ / _2_ _1_			
6.3. Actitud seguida frente al evento: Ingreso hospitalario y tratamiento.			
<b>7. Opinión del investigador sobre la causalidad (Asociación causal consistente con la vacunación, indeterminado, Asociación causal inconsistente con la vacunación, no Asociación causal inconsistente con la vacunación.</b>			
Asociación causal inconsistente con la vacunación.			
<b>8. Datos sobre la persona que reporta la reacción adversa:</b>			
8.1. Nombre: Dr. Arturo Chang Monteagudo			
8.2. Dirección: Calle 19 / 8 y 10. Vedado			
8.3. Teléfono: 59994023			
8.4. Cargo: Investigador Principal			
<b>9. Datos administrativos:</b>			
9.1. Fecha de la notificación :  _1_ _8_ / _0_ _5_ / _2_ _1_			

**Modelo de Notificación de Eventos Adversos Graves**

1. Información sobre el paciente			
1.1. Iniciales:	E R H P	1.2. Código de Identificación:	_2_ _5_ _3_
1.3. Sexo: Femenino <input type="checkbox"/>	Masculino X	1.4. Edad:	_5_ _1_  años
2. Información sobre el producto en investigación			
2.1. Nombre: FINLAY-FR-1A/Placebo			
2.2. Lote: NP			
3. Sitio de Investigación			
3.1. Nombre de la Institución donde se presentó el evento: Instituto de Hematología e Inmunología (sitio clínico) (en el Inst. de Cardiología y Cirugía Vascul ar fue donde se detectó).			
3.2. Nombre del Servicio: Inmunología del Instituto de Hematología e Inmunología (en el ICCV fue atendido en el servicio de Cardiología)			
3.3. Nombre y Apellidos del Investigador Responsable: Dr. Arturo Chang Monteagudo			
4. Promotor			
4.1. Nombre del centro promotor: Instituto Finlay de Vacunas			
4.2. Nombre del ensayo: Soberana Plus Fase II			
5. Descripción del evento adverso que se notifica			
5.1. Breve descripción del evento (síntomas, signos, localización): Paciente evaluado para el ensayo clínico el 28/04/21, incluido y vacunado el 06/05/21. Comienza con dolor precordial el 16/05/21 a las 15:00 a los esfuerzos físicos intensos, que se alivió y comienza nuevamente ante los esfuerzos moderados. Se ingresa en el Instituto de Cardiología y Cirugía Vascul ar (ICCV). Enzimas en parámetros normales. Se realiza colocación de dos stents e ingreso por 10 días con el diagnóstico de Cardiopatía isquémica.			
6. Información relacionada con el evento adverso que se notifica			
6.1. Día de comienzo: el  _1_ _7_ / _0_ _5_ / _2_ _1_			
6.2. Día de terminación: el  _2_ _7_ / _0_ _5_ / _2_ _1_			
6.3. Actitud seguida frente al evento: Ingreso hospitalario y tratamiento.			
7. Opinión del investigador sobre la causalidad (Asociación causal consistente con la vacunación, indeterminado, Asociación causal inconsistente con la vacunación, no Asociación causal inconsistente con la vacunación.			
Asociación causal inconsistente con la vacunación.			
8. Datos sobre la persona que reporta la reacción adversa:			
8.1. Nombre: Dr. Arturo Chang Monteagudo			
8.2. Dirección: Calle 19 / 8 y 10. Vedado			
8.3. Teléfono: 59994023			
8.4. Cargo: Investigador Principal			
9. Datos administrativos:			
9.1. Fecha de la notificación :  _0_ _3_ / _0_ _6_ / _2_ _1_			