

Eventos adversos de la vacunación con Soberana®02 en niños de un consultorio médico

Adverse Events Following Vaccination with Soberana®02 in Children in a Medical Office

Isela Irene Blanco Paredes¹ <https://orcid.org/0000-0003-0048-8758>

Clemente Baños González¹ <https://orcid.org/0009-0000-4135-3943>

Blaisser Alberto Meneses Beltradez¹ <https://orcid.org/0000-0003-3212-5062>

Isela del Carmen Paredes Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-4320-7306>

Sandra Peacok Aldana² <http://orcid.org/0000-0002-0739-3009>

Leidys Cala-Calviño^{2*} <https://orcid.org/0000-0001-6548-4526>

¹Hospital General Orlando Pantoja. Santiago de Cuba, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: leidyscalacalvino@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La realización de estudios de farmacovigilancia para identificar eventos adversos relacionados con la administración de las vacunas contribuyen a la comprensión real de su beneficio.

Objetivo: Caracterizar los eventos adversos relacionados con la vacunación con Soberana®02 en niños y adolescentes de un consultorio médico, en las condiciones de la práctica médica habitual.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, con una muestra de 78 niños y adolescentes entre 3 y 18 años de edad, de los 234 inmunizados con Soberana®02 del Consultorio 11, Policlínico América 1, municipio Contramaestre, Santiago de Cuba, en el período desde septiembre de 2021 hasta marzo de 2022. Se analizaron variables de respuesta primaria y secundaria a los eventos adversos y se evaluó la fuerza de la relación de causalidad ante sospechas individuales de reacciones adversas.

Resultados: En el estudio prevaleció el sexo femenino del grupo etario 3-10 años. Predominaron los eventos adversos locales, con una mayor frecuencia de aparición en el grupo de 3 a 10 años y en el sexo femenino. Resultaron menores los reportes durante la segunda dosis y en el análisis de causalidad prevalecieron los eventos adversos probables, seguidos por los definitivos. Se consideraron como posibles solo 13 casos (11,21 %), con asociación entre su aparición y la edad.

Conclusiones: Los eventos adversos reportados con la administración de Soberana®02 en condiciones de la práctica médica habitual confirman su seguridad, al presentar una frecuencia de aparición similar a otros estudios realizados en Cuba, con una reducción considerable en la segunda dosis.

Palabras clave: Soberana®02; COVID-19; eventos adversos a vacunación; farmacovigilancia.

ABSTRACT

Introduction: Conducting pharmacovigilance studies to identify adverse events related to vaccine administration contributes to a true understanding of their benefits.

Objective: To characterize adverse events related to vaccination with Soberana®02 in children and adolescents in a medical office, under the conditions of routine medical practice.

Methods: A descriptive, retrospective, cross-sectional study was conducted with a sample of 78 children and adolescents between 3 and 18 years of age, out of the 234 immunized with Soberana®02 at Clinic 11, Policlínico América 1, Contramaestre municipality, Santiago de Cuba, from September 2021 to March 2022. Primary and secondary response variables to adverse events were analyzed, and the strength of the causal relationship was evaluated for individual suspected adverse reactions.

Results: Females in the 3-10 age group were predominant in the study. Local adverse events predominated, with higher frequency of occurrence in the 3-10 age group and in females. Reports were lower during the second dose, and in the causality analysis, probable adverse events prevailed, followed by definite adverse events. Only 13 cases (11.21%) were considered possible, with an association between their occurrence and age.

Conclusions: The adverse events reported with the administration of Soberana®02 under routine medical practice conditions confirm its safety, presenting a frequency similar to other studies conducted in Cuba, with a considerable reduction in the second dose.

Keywords: Soberana®02; COVID-19; adverse events following vaccination; pharmacovigilance.

Recibido: 31/10/2024

Aceptado: 15/07/2025

Introducción

En el contexto de la asistencia en salud, la ocurrencia de eventos adversos (EA) podría evitarse con acciones efectivas que busquen garantizar la seguridad del paciente.⁽¹⁾ Cuba se vinculó al programa internacional de farmacovigilancia a través del Sistema Cubano de Farmacovigilancia (SCFv), surgido en 1999, como un elemento clave para que los sistemas de reglamentación farmacéutica, la práctica clínica y los programas de salud pública resultaran eficaces.⁽²⁾

La actividad de farmacovigilancia se divide en pasiva y activa. La pasiva consigue la información de manera espontánea o directa, a través de notificaciones por profesionales y por el paciente/consumidor.^(3,4) La activa utiliza los procedimientos de la investigación basados en sistemas de farmacovigilancia intensiva para determinar el número de eventos adversos. Es un proceso organizado para este fin, fundamentado en la recolección de datos de forma sistemática y detallada de todos los EA provocados por el medicamento en cuestión, en grupos poblacionales bien definidos.⁽⁵⁾

Se define como EA consecutivo a la inmunización o supuestamente atribuible a la vacunación/inmunización (ESAVI, según la terminología usada en las Américas) a cualquier incidente médico que ocurre después de la inmunización, y que no necesariamente tiene una relación causal con el uso de la vacuna. El término “inmunización” significa el uso de la vacuna con el propósito de la inmunización individual, y el término “uso” incluye todos los procesos que ocurren después de que la vacuna sale del sitio de fabricación y empaque; por ejemplo, la manipulación, la prescripción y la administración de la vacuna.^(4,5)

Soberana®02 es una vacuna conjugada, única de su tipo en el mundo, para prevenir la COVID-19. Eso significa que un antígeno se fusiona con una molécula portadora para reforzar su estabilidad y eficacia. Actúa por medio de una toxina del tétano unida a la proteína RBD del virus; de esta manera, cuando el virus intenta entrar a la célula, se genera una reacción inmune contra la toxina y se bloquea su entrada, lo que incrementa la inmunogenicidad e induce memoria inmunológica.

Comprobada su efectividad en agosto de 2021, se autorizó por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) el uso del candidato como vacuna de emergencia, lo que marcó otro precedente en la historia, basado en la necesidad de inmunizar a los infantes entre 3 y 18 años con dos dosis. Esto logró una reducción considerable de contagios y la información acerca de su seguridad en la práctica clínica habitual.^(6,7)

Los estudios de farmacovigilancia para identificar eventos adversos relacionados con la administración del producto contribuyen a la comprensión real de su beneficio y brindan a las autoridades sanitarias la posibilidad de la toma de decisiones para su adecuada utilización. La presente investigación se desarrolló con el objetivo de caracterizar los eventos adversos relacionados con la vacunación con Soberana®02 en niños y adolescentes de un consultorio médico, en las condiciones de la práctica médica habitual.

Método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal, con los niños y adolescentes entre 3 y 18 años que recibieron inmunización con Soberana®02, pertenecientes al Consultorio Médico de Familia (CMF) 11 del Policlínico América 1, municipio Contramaestre, provincia Santiago de Cuba, en el período desde septiembre de 2021 hasta marzo de 2022.

Se consideró como universo de estudio al 100 % de los niños y adolescentes dispensarizados en el CMF (N = 234) que fueron inmunizados. La muestra fue seleccionada por muestreo aleatorio simple y quedó conformada por el 30 % (n = 78), calculada a partir de la fórmula siguiente:

$$N = Z^2 PKN / \sum^2 (n-1) + Z^2 PK$$

Donde:

n: muestra

Z: $(1,96)^2 = 3,8416$ valor de la confianza 95 %

P: $0,5 < > 50$ % de sí o de no

K: $1 - P = 1 - 0,5 = 0,5$

N: universo de población

Σ : $(0,05)^2 = 0,0025$ significación 5 % de error predeterminado

Los infantes cumplieron los criterios de inclusión del estudio general Soberana Pediatría.⁽⁸⁾ Para el procedimiento de inmunización se siguieron las normativas del Sistema Cubano de Farmacovigilancia y las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) aplicables a sitios clínicos certificados para la vacunación.⁽⁹⁾ Se implementó un método activo de farmacovigilancia para obtener los datos primarios.

Como variables demográficas se consideraron la edad y el sexo. Se clasificaron y evaluaron los EA mediante las siguientes variables: ocurrencia, frecuencia de aparición, intensidad, gravedad, localización, número de dosis recibidas, resultados del EA y relación de causalidad. Para evaluar la fuerza de la relación de causalidad ante sospechas individuales de eventos adversos, se empleó la tabla de decisiones de Karch y Lasagna.⁽¹⁰⁾

Para el procesamiento de la información se utilizaron métodos matemáticos, análisis numérico y estadístico, mediante el paquete estadístico SPSS versión 21.0 para Windows. Para variables cualitativas se emplearon el número absoluto y el porcentaje. El análisis de inferencia estadística se realizó con el test chi-cuadrado (χ^2) como prueba de independencia, y el test exacto de Fisher permitió el análisis de la significación estadística de datos categóricos en tablas de contingencia. Se consideró, para ambas pruebas, un nivel de significación de 0,05.

La inclusión en el estudio se realizó con consentimiento informado y en correspondencia con lo establecido en la Declaración de Helsinki.⁽¹¹⁾

Resultados

Se estudiaron 78 infantes con 156 dosis administradas. El promedio de EA reportados ($n = 48$; 61,53 %) resultó de 3,4 por paciente. La tabla 1 muestra predominio del sexo femenino y del grupo etario de 3-10 años. El promedio en el grupo de 3 a 10 años fue de 5,8 años, con una variabilidad media de 3,6; y para el grupo de 11 a 18 años, un promedio de 13,2 años y una variabilidad media de 2,5. La estadística inferencial orienta que el análisis de la varianza no es significativo con respecto al sexo ($p > 0,072$).

Tabla 1 - Características demográficas de los pacientes inmunizados con Soberana®02 según grupo etario y sexo

Grupo etario	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No.	%	No.	%	No.	%
3-10 años	24	30,76	29	37,17	53	67,95
11-18 años	12	15,38	13	16,66	25	32,05
Total	36	46,15	42	53,85	78	100

Fuente: encuestas y reportes de eventos adversos del estudio.

En la tabla 2 se observa que los EA locales predominaron con un 75,15 %. Los niños con edades entre 3 y 10 años presentaron una mayor frecuencia de episodios de EA y la mayoría fueron locales. En la casuística, se encontraron diferencias significativas con las frecuencias esperadas, por lo que se aprecia que sí pudiera existir relación entre la ocurrencia de EA y las edades de los pacientes, y se pudiera inferir que, a menor edad, mayor aparición de EA, con predominio de las locales.

Tabla 2 - Frecuencia de eventos adversos en pacientes inmunizados con Soberana®02 según su localización y grupos etarios

Eventos adversos según localización	Grupo etario					
	3-10 años		11-18 años		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Locales	88	53,33	36	21,81	124	75,15
Sistémicas	20	12,12	21	12,72	41	24,85
Total	108	65,45	57	34,54	165	100,0

Nota: $\chi^2 = 6,71$; $p > 0,05$.

Fuente: Encuestas y reportes de eventos adversos del estudio.

La tabla 3 muestra que los EA locales predominaron, identificados en 124 inmunizados (75,15 %), con discreto aumento en el sexo femenino, pero sin significación estadística.

Tabla 3 - Frecuencia de eventos adversos en pacientes inmunizados con Soberana®02 según su localización y sexo donde se presentan

Eventos adversos según su localización	Sexo					
	Femenino		Masculino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Locales	64	38,78	60	36,36	124	75,15
Sistémicas	22	13,33	19	11,51	41	24,85
Total	86	52,12	79	47,84	165	100,0

Nota: $\chi^2 = 0,0518$; $p < 0,05$.

Fuente: Encuestas y reportes de eventos adversos del estudio.

En la tabla 4 se aprecia mayor representatividad de EA con la primera dosis, con diferencia significativa respecto a la segunda dosis, para el EA dolor, el eritema y el calor en el sitio de inyección.

Tabla 4 - Frecuencia de eventos adversos en pacientes inmunizados con Soberana®02
según dosis de administración recibidas

Eventos adversos en pacientes inmunizados	Eventos adversos según dosis de administración recibidas				Total		P de Fisher
	1 ^{ra} dosis		2 ^{da} dosis				
	No.	%	No.	%	No.	%	
Dolor en el sitio de punción	28	23,52	17	36,95	45	27,72	0,0214
Eritema en el sitio de punción	26	21,84	9	19,56	35	21,21	0,0428
Malestar General	18	15,10	5	10,86	23	13,93	0,118
Calor en el sitio de punción	13	10,92	6	13,04	19	11,51	0,050
Fiebre	4	3,36	2	4,34	6	3,63	0,239
Induración en el sitio de punción	13	10,92	2	4,34	15	9,09	0,425
Aumento de volumen en el sitio de punción	8	6,72	2	4,34	10	6,06	0,317
Febrícula	3	2,52	-	-	3	1,81	-
Cefalea	2	1,68	2	4,34	4	2,42	0,076
Náuseas	1	0,84	1	2,17	2	1,21	0,338
Somnolencia	1	0,84	-	-	1	0,60	-
Vómitos	1	0,84	-	-	1	0,60	-
Diarreas	1	0,84	-	-	1	0,60	-
Total	119	72,12	46	27,87	165	100	-

Fuente: Encuestas y reportes de eventos adversos del estudio.

En esta investigación no ocurrieron EA graves relacionados con el producto en estudio. La totalidad fue categorizada como grado 1 (ligeros), según su intensidad, al emplear la clasificación por sistema CTCAE en su versión 5.0, y el 100 % resultó reversible.

Al caracterizar los EA según causalidad (tabla 5), se puede afirmar que predominó la variable de los clasificados como probables, seguidos por los definitivos. Se consideraron como posibles 13, y no se clasificó ningún evento adverso como condicional o no relacionado.

Tabla 5 - Relación de eventos adversos en pacientes inmunizados con Soberana®02
según relación de causalidad

Eventos adversos en pacientes inmunizados	EA según relación de causalidad										Total	
	Definitivo		Probable		Posible		Condicional		No relacionado			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%*
Dolor en el sitio de punción	13	7,87	32	19,39	-	-	-	-	-	-	45	27,27
Eritema en el sitio de punción	9	5,45	26	15,75.	-	-	-	-	-	-	35	21,21
Malestar General	7	4,82	13	7,78	3	6,63	-	-	-	-	23	13,39
Calor en el sitio de punción	5	3,03	14	8,48	-	-	-	-	-	-	19	11,51
Induración en el sitio de punción	2	1,21	13	11,21	-	-	-	-	-	-	15	9,09
Fiebre	-	-	3	6,63	3	6,63	-	-	-	-	6	6,63
Aumento de volumen en el sitio de punción	1	0,60	9	7,76	0	0,0	-	-	-	-	10	6,06
Cefalea	-	-	-	-	4	2,42	-	-	-	-	4	2,42
Febrícula	-	-	-	-	2	1,21	-	-	-	-	2	1,21
Somnolencia	-	-	-	-	1	0,60	-	-	-	-	1	0,60
Vómitos	-	-	-	-	-	-	1	0,60	-	-	1	0,60
Diarrea	-	-	-	-	-	-	1	0,60	-	-	1	0,60
Total*	37	22,42	110	66,66	13	11,21	2	1,21	-	-	165	100

Nota: La relación de causalidad se estableció según algoritmo de Karch y Lasagna.

Fuente: Encuestas y reportes de eventos adversos del estudio.

Discusión

La estrategia de vacunación masiva ha sido uno de los pilares para el control y enfrentamiento a la pandemia de COVID-19. Ante la situación de emergencia global, a partir de la experiencia en la investigación de vacunas profilácticas y la revisión de

diseños de ensayos clínicos con vacunas específicas contra el SARS-CoV-2, se desarrolló la vacuna Soberana®02, que en la actualidad forma parte de un esquema heterólogo de dos dosis, seguida por una dosis de Soberana®Plus, administradas cada 28 días.^(6,12)

La seguridad de las vacunas, incluyendo Soberana®02, se evaluó en niños y adolescentes, hijos de los trabajadores del Centro Nacional de Biopreparados (BioCEN), mediante la identificación y clasificación de los eventos adversos por farmacovigilancia activa y pasiva. En ese estudio se registraron 121 eventos adversos de intensidad leve y relación de causalidad A1 (relacionados), y no ocurrieron eventos adversos graves, lo que evidenció un perfil de seguridad muy favorable durante su administración.^(12,13)

Si bien la vacunación en niños con factores o enfermedades de riesgo asociados no ofrece discusión, la decisión de vacunar, a nivel mundial o no, a los niños contra la COVID-19 fue compleja. Según la evidencia científica que respalda la utilidad y seguridad de la vacuna en pediatría, influyen factores epidemiológicos, como la prevalencia de la enfermedad, el impacto en el sistema sanitario y la cobertura vacunal. También factores económicos, tales como la accesibilidad a vacunas y los costos asociados, así como factores éticos y políticos. En el contexto cubano, los científicos y pediatras consideraron que, para lograr altas coberturas de vacunación y tener un impacto significativo en la transmisión del SARS-CoV-2, también era necesario vacunar a los niños y adolescentes.⁽¹³⁾ El hecho de que se llevase a cabo un proceso acelerado de desarrollo, hizo surgir el temor acerca de la seguridad del candidato vacunal. Sin embargo, los resultados revelados en varias investigaciones publicadas en el país, muestran que la vacuna no constituye un tema de preocupación para la opinión pública.^(14,15,16)

Se ha demostrado que la edad avanzada es un factor de riesgo para desarrollar una forma grave de la enfermedad. Al inicio de la pandemia de la COVID-19 se pensó que los niños podían desempeñar un papel importante en su epidemiología, al igual que sucede en otras infecciones respiratorias. En los inicios se observó una menor incidencia y una mayor levedad clínica en la edad pediátrica, en comparación con la

elevada frecuencia, mayor gravedad y letalidad en los adultos a partir de los 60 años.^(17,18,19,20)

Chaparro y otros,⁽²¹⁾ recopilaron y analizaron la información correspondiente al grado de eventos adversos locales y sistémicos recogidos en ensayos clínicos de fase III con vacunas aprobadas contra la COVID-19, de ocho desarrolladores (BioNTech y Pfizer, Moderna/Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas (NIAID) de Estados Unidos, Inovio Pharmaceuticals, Instituto de Investigación Gamaleya y el Ministerio de Salud de la Federación de Rusia, AstraZeneca y Universidad de Oxford, Farmacéutica Janssen y Johnson & Johnson, Sinovac Biotech, Instituto de Productos Biológicos de Beijing y Sinopharm).

Informaron en su artículo que la mayoría de los eventos adversos identificados fueron leves o moderados; sin embargo, se encontraron eventos trombóticos asociados a algunas vacunas basadas en vectores virales contra la COVID-19 en estudios de seguimiento. En una investigación de la vacuna CoronaVac® se observó predominio de EA en el grupo de 12 a 17 años (37 %), seguido por los niños de 3 a 5 años (24 %).⁽¹⁴⁾ Con respecto a los estudios en Cuba, el 83,5 % de los EA reportados fueron locales, con mayor frecuencia en niños de 3 a 18 años, con el dolor como el más frecuente.^(6,21)

En las investigaciones realizadas, tanto extranjeras como nacionales, no se refleja predominio por algún sexo en específico, se comporta de forma similar en ambos,^(7,12,20,22) coincidente con lo registrado en esta investigación, al no existir diferencias significativas con las frecuencias esperadas.

Por lo general, durante la primera administración se presta mayor atención a cualquier manifestación, y se experimenta mayor temor, lo que de alguna manera pudo influir en el reporte de una mayor cantidad de EA con asociación casual inconsistente con la vacunación.^(14,15,16) Los efectos identificados en ensayos clínicos abiertos de fase I y IIa de la vacuna conjugada candidata Soberana®02 prevalecieron en la segunda dosis con dolor local; mientras en ensayo de fase IIb, doble ciego y controlado con placebo para Soberana®02, en un esquema heterólogo

de tres dosis con Soberana Plus (dímero de RBD recombinante) los EA fueron referidos a la técnica entre la primera y la segunda dosis.^(7,21)

Según estudios internacionales con otras vacunas, como Pfizer® y Moderna®, excepto el dolor en el sitio de punción, los demás eventos adversos conocidos se presentaron en un mayor porcentaje en la segunda dosis.⁽²²⁾ En cambio, en la casuística de esta investigación, el número total de eventos disminuyó de forma considerable entre la primera y la segunda dosis, y se mantuvo el dolor local como el más reportado en ambas. Estos resultados coinciden con estudios realizados en Cuba, tanto en adultos⁽¹²⁾ como en la población infantil.^(7,21)

El predominio de eventos en la primera exposición a la vacuna concuerda con lo registrado con *Reyes-Zamora y otros*⁽¹²⁾ y *Toledo-Romaní y otros*,⁽²²⁾ puede explicarse por una relación con la respuesta inmune del organismo a la primera dosis, ya que después de su administración ocurre el primer contacto del antígeno vacunal con el sistema inmunológico del organismo y, por ello, la respuesta es mucho mayor con respecto a la segunda dosis. También pudiera deberse a tolerancia a los eventos adversos, suposiciones que pudieran ser esclarecidas mediante el diseño de una investigación con cantidades proporcionales de sujetos en cada período de estudio, cuya respuesta no es objetivo de esta investigación, como se sugiere en otras de carácter nacional con resultados similares.

La relación de causalidad del EA considera el grado de imputabilidad de este a través de la fuerza de relación de causalidad que se logra con la aplicación de la tabla de decisiones del algoritmo de Karch y Lasagna. Dicho algoritmo clasifica cinco tipos de relaciones de causalidad. Definitiva es aquella que no puede explicarse por una causa alternativa, la relación en tiempo es muy sugestiva, el EA desaparece al suspender el medicamento y reaparece al reanudarlo. La probable se manifiesta con una secuencia temporal plausible en la que es improbable que se atribuya a otra causa y que, al retirar el medicamento, se presenta una respuesta clínica razonable, por lo que no se requiere tener información sobre reexposición para asignar esta definición.⁽¹⁰⁾

La relación posible se manifiesta con una secuencia temporal plausible, pero que puede ser explicada también por otra causa; en este caso la información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar claro. Sin embargo, en la relación condicional, teniendo una secuencia temporal conocida, no se puede explicar por otra causa. La no relacionada, por su parte, transcurre sin secuencia temporal, o aun existiendo esta secuencia temporal, se pueda explicar por otra causa o el EA se mantiene después de suspender la medicación.⁽²³⁾

A pesar que los estudios de intervención aplicaron un algoritmo diferente al de Karch y Lasagna,^(7,12,20) y los términos en cuanto a causalidad son diferentes (pues usan términos como asociación causal, indeterminado, asociación causal inconsistente y no clasificable),⁽²⁴⁾ los resultados son similares tanto a nivel internacional como en Cuba, el mayor número de eventos estuvieron relacionados con la vacuna.⁽²²⁾ En el caso de intervención en edades pediátricas, el 88 % de los eventos se determinaron con asociación causal con el inmunógeno, en especial los de tipo locales, como el dolor en el sitio de la inyección, y sistémicos, como el malestar general.⁽⁷⁾

Hoy no existe un algoritmo para establecer la causalidad que resulte el patrón único, pero el más difundido y recomendado en Cuba por el SCFv es el de Karch y Lasagna y el de categorías de causalidad de la OMS, que contemplan la secuencia temporal entre el o los medicamentos sospechosos y la aparición del evento adverso, la descripción previa del evento en la literatura médica o las propiedades farmacológicas conocidas del medicamento, el desenlace de la reacción después de la retirada del mismo, la eventual repetición del episodio clínico descrito con la reexposición al producto sospechoso, y la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la enfermedad de base del paciente o se relacione con el motivo de la prescripción del medicamento.⁽²⁴⁾

Se puede concluir que los EA reportados con la administración de Soberana®02, en condiciones de la práctica médica habitual, confirman su seguridad, al presentar una frecuencia de aparición similar a otros estudios realizados en Cuba, con una reducción considerable en la segunda dosis. En su mayoría fueron ligeros, no graves, reversibles, con relación de causalidad variable, y mostraron asociación entre su aparición y la edad, e independencia del sexo.

Referencias bibliográficas

1. Elizarrarás-Rivas J, Cruz-Ruiz NG, Elizarrarás-Cruz JD, Robles-Rodríguez PV, Vásquez-Garzón VR, Herrera Lugo KG, et al. Medidas de protección para el personal de salud durante la pandemia por COVID-19. Rev. mex. anestesiología. 2020 Dic;43(4):315-24. DOI: <https://doi.org/10.35366/94945>
2. Monsalve Zabala VL, Graciano Caro JY, Valle Gutiérrez OY, Patiño Zapata C, Arroyave SP. La Farmacovigilancia y su importancia en el qué hacer farmacéutico. Universidad Nacional Abierta y a Distancia UNAD, Escuela de Ciencias de la salud ECISA, Diplomado de Profundización en Farmacovigilancia; 2021 Ene [acceso 03/10/2024]. Disponible en: <https://repository.unad.edu.co/handle/10596/39115>
3. Cruz Barrios MA, Furones Mourelle JA. Historia de la Farmacoepidemiología en Cuba. Rev. Horizontes sanitarios. 2021 [acceso 02/10/2024];20(2):151-8. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/hs/v20n2/2007-7459-hs-20-02-151.pdf>
4. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Manual de vigilancia de eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización en la Región de las Américas. Washington, D.C: OPS; 2021. DOI: <https://doi.org/10.37774/9789275323861>
5. Cruz-Rodríguez E, Galindo-Santana B, Toledo-Rodríguez G. Vigilancia de los eventos adversos atribuidos a la inmunización. Revista Cubana de Higiene y Epidemiología. 2019 [acceso 03/10/2024];56(1): Disponible en: <https://revepidemiologia.sld.cu/index.php/hie/article/view/207>
6. Centro para el control estatal de medicamentos, equipos y dispositivos médicos (CECMED). Aprueba el CECMED la Autorización de Uso en Emergencia a la Vacuna cubana Soberana®02 en población pediátrica; 2021 [acceso 03/10/2024]. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu/noticias/aprueba-cecmecmed-autorizacion-uso-emergenciavacuna-cubana-soberanar-02-poblacion-pediatrica>
7. Toledo-Romani EM, Verdecia-Sánchez L, Rodríguez-González M, Rodríguez-Noda L, Valenzuela Silva C, Paredes-Moreno B, et al. Safety and immunogenicity of anti-

SARS CoV-2 vaccine Soberana®02 in homologous or heterologous scheme: Open label phase I and phase IIa clinical trials. *Vaccine*. 2022;40(31):4220-30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.08>

8. Centro para el Control Estatal de Medicamentos Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Soberana®02 (Vacuna conjugada anti COVID-19 de subunidad proteica). Resumen de las Características del Producto. La Habana: CECMED; 2023 [acceso 03/10/2024]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/registro/rcp/biologicos/soberanar-02-vacuna-conjugada-anticovid-19-subunidad-proteica>

9. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Resolución No. 165/2000. Actualización de las Directrices sobre Buenas Prácticas Clínicas en Cuba Edición 3. Comisión Nacional Asesora de Ensayos Clínicos; 2000 [acceso 03/10/2024]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_BPC.pdf

10. Pradhan P, Lavalley M, Akinola S, Escobar Gimenes FR, Berard A, Methot J, et al. Causality assessment of adverse drug reaction: A narrative review to find the most exhaustive and easy-to-use tool in post-authorization settings. *Journal of applied biomedicine*. 2023;21(2):59-66. DOI: <https://doi.org/10.32725/jab.2023.010>

11. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 64ª Asamblea General. Fortaleza: Asociación Médica Mundial; 2013 [acceso 03/10/2024]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policias/b3/>

12. Reyes-Zamora MC, Rodríguez-Chávez S, Cruz-Quevedo M, Díaz-Barroso Y, Sánchez-Texidó C, Garcés-Hechavarría A, et al. Estudio de intervención con Soberana®02 en los trabajadores del Centro Nacional de Biopreparados. *Vaccimonitor*. 2022 [acceso 03/10/2024];31(2):43-53. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/2034/203471465001/html/>

13. Rodríguez-Chávez S, Reyes-Zamora MC, Castro-Almarales RL, Vega-Valdés JC, Díaz-Barroso Y, Rodríguez-Barrientos D et al. Seguridad de las vacunas SOBERANAS® en niños, hijos de trabajadores de una institución de BioCubaFarma.

Vaccimonitor. 2023 [acceso 03/10/2024];32:e10123. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/2034/203474424012/html/>

14. Puga-Gómez R, Ricardo-Delgado Y, Rojas-Iriarte C, Céspedes-Henríquez L, Piedra-Bello M, Vega-Mendoza D *et al.* Open-label phase I/II clinical trial of SARS CoV-2 receptor binding domain-tetanus toxoid conjugate vaccine (FINLAY-FR-2) in combination with receptor binding domain-protein vaccine (FINLAY-FR-1A) in children. *Int J Infect Dis.* 2023;126:164-73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.016>

15. 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 FINLAYFR-1A vaccine enhances neutralization response in COVID-19 convalescents, with a very good safety profile: An open-label phase 1 clinical trial. *Lancet Reg Health Am.* 2021;4:100079. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100079>

16. Pérez-Rodríguez S, Rodríguez-González MC, Ochoa-Azze R, Climent-Ruiz Y, Alberto González-Delgado C, Paredes-Moreno B *et al.* A randomized, double-blind phase I clinical trial of two recombinant dimeric RBD COVID-19 vaccine candidates: Safety, reactogenicity and immunogenicity. *Vaccine.* 2022;40(13):2068-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.029>

17. Martín-Torres F. Vacunación pediátrica frente al COVID-19 y a pesar del COVID-19. *An Pediatr (Barc).* 2022;96(1):4-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.11.008>

18. Zimmermann P, Pittet LF, Finn A, Pollard AJ, Curtis N. Should children be vaccinated against COVID-19? *Arch Dis Child.* 2022;107(3):e1. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-323040>

19. Moraga-Llop F. Vacunación pediátrica frente a la COVID-19 más allá de la adolescencia. *Otra realidad. Vacunas.* 2022;23(2):65-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vacun.2022.02.001>

20. Frenck R, Klein N, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385:239-50. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>
21. Chaparro Mérida NA, Moreno Samper D, Franco Lacato AO. Seguridad de las vacunas contra la COVID-19. *Rev Peru Med Exp Salud Pública*. 2021;38(4):634-42. DOI: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.384.9308>
22. Toledo-Romaní ME, García-Carmenate M, Valenzuela-Silva C, Baldoquín Rodríguez W, Martínez-Pérez M, Rodríguez-González MC et al. Safety and efficacy of the two doses conjugated protein-based SOBERANA-02 COVID-19 vaccine and of a heterologous three-dose combination with SOBERANA-PLUS: double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 clinical trial. *Lancet Reg Health Am*. 2023;18:100423. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lana.2022.100423>
23. Aragón-Nogales R, Miranda-Novales MG. Vacunación contra COVID-19 en niños. *Rev. Mex. Pediatr*. 2021 Jun [acceso 03/10/2024];88(3):89-92. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0035-00522021000300089&lng=es
24. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; c2020. Iniciativa global sobre la seguridad de las vacunas. Eventos adversos posvacunales; 2017 Dec [acceso 03/10/2024]. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/detection/AEFI/es/Spanish

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización de ideas: Isela Irene Blanco Paredes y Leidys Cala Calviño.

Visualización: Leidys Cala Calviño.

Metodología: Leidys Cala Calviño.

Curación de datos: Isela Irene Blanco Paredes.

Investigación: Isela Irene Blanco Paredes.

Análisis formal: Isela Irene Blanco Paredes.

Adquisición de fondos: Isela Irene Blanco Paredes.

Administración del proyecto: Isela Irene Blanco Paredes.

Recursos: Isela Irene Blanco Paredes y Leidys Cala Calviño.

Supervisión: Leidys Cala Calviño.

Redacción borrador original: Isela Irene Blanco Paredes y Leidys Cala Calviño.

Redacción-revisión y edición: Leidys Cala Calviño.