



CANDIDATOS VACUNALES Y VACUNAS PREVENTIVAS FRENTE A COVID 19 EN CUBA

Autores: Bárbara de la Caridad Addine Ramírez ¹, Reynel Marrón Gonzalez², Maricarmen Gonzalez Costa ³.

¹Especialista de primer grado en MGI y de primer y segundo grado en Inmunología, Departamento Ciencias Clínicas y Preclínicas, Facultad de Ciencias Médicas de Bayamo.

² Especialista de primer y segundo grado en Inmunología, Departamento de alergia e Inmunología del Hospital Carlos Manuel de Céspedes.

³ Especialista de primer grado en Inmunología, Hospital Pediátrico Luis Ángel Milanés Tamayo.

e-mail primer autor: barbara. addine nauta .cu

RESUMEN

Introducción: alcanzar coberturas vacunales superiores al 90% en una población deben contribuir a controlar la epidemia de Covid-19. Su empleo correcto y la orientación adecuada de la población para lograr adherencia a los esquemas vacunales, depende del conocimiento de su estructura y clasificación. Solo con el conocimiento se podrá hacer frente a las campañas antivacunas. **Objetivo:** Describir los mecanismos de acción de las vacunas cubanas preventivas frente a Covid aplicando los fundamentos inmunológicos y estableciendo las particularidades de las mismas que le aportan singularidad frente a las plataformas internacionales. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica empleándose 10 artículos y 2 libros, 4 en inglés y 8 en español. **Resultados:** la literatura revisada reportó predominio de los ensayos clínicos. La mayor parte de la bibliografía trató la inmunología básica y su relación con la estructura y mecanismos de acción de las vacunas. **Conclusiones:** Las vacunas cubanas preventivas frente a COVID-19 son de subunidades y no replicativas, se basan en inoculación del dominio RBD perteneciente a la proteína S, obtenido por recombinación genética en células de mamíferos o en levaduras. Estimulan la producción de anticuerpos neutralizantes que impiden la unión del virus a su receptor continúan siendo efectivas frente a nuevas mutaciones y variante delta.

Palabras clave: vacunas, COVID 19, vacunas replicativas, contraindicaciones vacunales.



INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 comenzó la pandemia de COVID 19 producida por el virus SARS-COV-2. Hoy las grandes esperanzas del mundo están sobre los hombros de la inmunología por un lado por el anhelo del logro de vacunas cada vez mas efectiva y eficaz, incluso frente a nuevas cepas y por otro la necesidad de terapéuticas que le permitan a la humanidad cierta disponibilidad de tiempo para llegar viva al momento en que la producción y administración de las vacuna logre coberturas poblacionales mayores del 90% que son las requeridas para el control de la pandemia.(1)

El mundo dispone de varios candidatos vacunales y de vacunas aprobadas. Su uso ha sido controversial a pesar de lo resultados obtenidos en grandes ensayos clínicos que han avalado su aprobación. La estructura del antígeno vacunal y la clasificación de la vacuna que se desea analizar tiene mucho que ver con su uso correcto n general y en poblaciones especiales, sus indicaciones y contraindicaciones y con la interpretación de los posibles eventos adversos y la clasificación adecuada de estos últimos, sobre todo en cuanto a su asociación o no con la vacuna.(2)

Trabajos anteriores realizados en Europa , América Latina y Cuba, específicamente en Granma avalan la existencia de desconocimiento sobre estos temas en la vacunación general no Covid-19. Por lo que aplicar los conceptos generales a la aplicación específica de vacunas vs Covid-19 puede generar dificultades transitorias en profesionales y sobre todo en la aceptación de la población general.(3,4)

Algunas creencias populares atentan contra la vacunación masiva y la prevención integral de la enfermedad entre ellos se puede citar:

- Al recibir los esquemas completos de vacunación se pueden obviar las medidas habituales de prevención.
- La vacuna evita al 100% que se produzca la enfermedad.
- Al estar vacunado como se inocula un segmento del virus el PCR puede dar positivo, aunque no se padezca de COVID -19.

¿Son reales o no estas aseveraciones populares?

¿Cuáles serían desde la ciencia las restricciones de uso para inmunodeficientes y personas que consumen inmunomoduladores y esteroides?

OBJETIVO

Describir los mecanismos de acción de las vacunas cubanas preventivas frente a Covid aplicando los fundamentos inmunológicos y estableciendo las particularidades de las mismas que le aportan singularidad frente a las plataformas internacionales



MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica, empleando el repositorio de la COVID 19 de la Sociedad Cubana de Inmunología y otros artículos, a los que se accedió por el motor de búsqueda de Hinari, disponible en Infomed. Se revisaron los ensayos clínicos de las vacunas o candidatos vacunales cubanos publicados en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC) Se emplearon 10 artículos y 2 libros, 4 en inglés y 8 en español. Fueron considerados los artículos publicados en revistas revisadas por pares. Se incluyeron estudios, publicados hasta agosto del 2021, que incluyeran el papel de las vacunas en el control de la pandemia, estructura antigénica y mecanismo de acción de vacunas anticovid y resultados parciales socializados de los ensayos clínicos realizados en Cuba y en el resto del mundo

La fase de elegibilidad comenzó al considerar el criterio de los revisores del sitio oficial de la Sociedad Cubana de Inmunología y además fue ejecutada por tres revisores, quienes analizaron los 31 artículos elegidos por su pertinencia con el objeto de estudio. En esta fase se hizo una valoración exhaustiva de cada uno de los estudios usando como estrategia de ayuda los criterios de evaluación de la calidad científica.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al revisar la literatura científica se encuentran múltiples definiciones de vacunación, la mayor parte de ellas las denominan productos biológicos, inoculados o limitan su uso a la prevención de enfermedades infecciosas.

La existencia en los esquemas vacunales internacionales y cubanos de vacunas de síntesis química u obtenidas por ingeniería genética, el uso de la vía oral para la administración de la vacuna antipolio oral y el uso en el tratamiento frente a neoplasias y autoinmunidad de anticuerpos monoclonales considerados vacunas, llevan a los autores de esta revisión a proponer como concepto de vacuna el siguiente.

Vacuna: Preparado que es administrado con el objetivo de producir un estímulo inmunitario que confiera un estado de Inmunocompetencia específica contra una enfermedad infecciosa o no. (5)

Este estímulo pretende simular el daño natural, generando una respuesta inmunitaria específica en el sujeto, con el fin de protegerlo en ulteriores exposiciones al daño (con el menor riesgo posible para el individuo).

Cuando un porcentaje importante de una población se vacuna, este efecto protector beneficia también a personas no vacunadas, generando lo que se denomina "inmunidad de grupo, colectiva o de rebaño" (siempre en microorganismos que se transmiten solo en la especie humana). La inmunidad de rebaño es privativa de las vacunas preventivas para enfermedades infecciosas. (6)



Este fenómeno conocido como inmunidad poblacional es esgrimido por individuos con ideas antivacunas para plantear "no vacunar a sus hijos y que se vacunen los demás", posición con compromiso ético, que los autores de este material no comparten. (6)

Criterios de clasificación de las vacunas y su impacto en la toma de decisiones clínicas para vacunar

Las vacunas pueden clasificarse teniendo en cuenta diferentes aspectos, algunos, se citan en lo adelante. Conocer la clasificación de la vacuna que se va a administrar a un paciente puede ayudar a decidir correctamente las pautas de su aplicación. Los dos aspectos más empleados en este sistema de decisiones son la composición y la capacidad de replicarse de las vacunas.

Criterios de clasificación de las vacunas:

- Según su composición: Enteras o fraccionadas, también bacterianas o virales.
- Según el número de antígenos: monovalente, polivalente, combinada o conjugada.
- Según el tipo de respuesta inmune inducida: Humoral, celular o mixta.
- Según su objetivo: preventivas o terapéuticas.
- Según la tecnología de producción: clásicas o modernas.
- Según su capacidad de autor replicarse replicativa y no replicativa. (5)

La clasificación según la autoreplicación marca la contraindicación o no de una vacuna en pacientes con compromiso inmunológico, y la posibilidad de que sea aplicada junto a inmunostimulantes o esteroides. Las vacunas replicativas pueden bajo déficit inmunológicos revertir y causar la enfermedad, las no replicativas, no revierten.

Las vacunas replicativas, por lo general conocidas como vivas atenuadas no se aplican a inmunodeficientes ni a pacientes en tratamiento inmunomodulador, no ocurre así con las no replicativas o muertas.

En cuanto a su composición, las vacunas vivas atenuadas son vacunas enteras, que contienen al microorganismo íntegro, pero disminuido en su patogenicidad y virulencia. Las vacunas fraccionadas o de subunidades contienen solo una porción (muchas veces una molécula) del microorganismo, por lo que evidentemente las últimas no pueden replicarse ni causar la enfermedad. (2,6).

Los 5 candidatos vacunales cubanos, son de subunidades y no replicativas. (Ver tabla 1) Cabe ahora derribar dos mitos, las vacunas cubanas frente a COVID-19 no pueden revertir, ni causar la enfermedad y deben poder aplicarse a pacientes inmunodeficientes.

Componentes de las vacunas

Los tipos de componentes incluidos en una vacuna son los siguientes:

- Inmunógeno
 - Líquido de suspensión.
 - Preservantes, estabilizantes y antibióticos.
 - Adyuvantes. Los adyuvantes más utilizados en vacunas son: sales de aluminio.
- (5)

En el mundo se están desarrollando 5 grandes grupos de vacunas frente a COVID-19

1. Vacunas de vectores virales que utilizan virus no relacionados e



- inofensivos para proporcionar material genético del SARS-CoV 2 como Astrazeneca y Gamaleya (Sputnik V)
2. Vacunas genéticas que contienen un segmento del material genético del virus SARS-CoV 2 como Pfizer y Moderna.
 3. Vacunas inactivadas que contiene al virus SARS-CoV 2 completo como Sinovac / Butantan, SinoPharm, Bharat Biotec.
 4. Vacunas atenuadas que contienen al SARS-CoV 2 atenuado como Codagenix
 5. Vacunas de proteínas que contienen péptidos de SARS-CoV 2 que desencadenan una respuesta inmunitaria como Novavax, Sanofi / GSK (2)

La producción de vacunas nacionales

Las vacunas cubanas pertenecen al 5to grupo. Es de señalar que, a pesar de las semejanzas de las estrategias internacionales, Cuba ha implicado particularidades en sus candidatos vacunales

1. Apuesta por cinco candidatos, no por uno solo lo que garantizará mayor disponibilidad, permitiendo que aún si alguno no sobrepasa todas las fases de los ensayos clínicos (cosa que aún no ha ocurrido) queden candidatos para continuar la producción vacunal.
2. Abarca a todos los individuos incluso los convalecientes pues existen reportes de reinfecciones en personas con bajos títulos de anticuerpos neutralizantes. La evolución tórpida de individuos con altos títulos de anticuerpos, pero de baja afinidad para el virus y la presencia de variantes mutadas del SARS-COV-2.
3. Otra apuesta se refiere al uso de la inmunización por vía nasal que sería importante en la obtención de anticuerpos de tipo IgA neutralizantes y con alta presencia en las vías de entrada del virus pues es precisamente a estos niveles donde es más efectivo dicho anticuerpo.
4. Utilizan plataformas conocidas y montadas en Cuba, con años de aplicación en la producción de vacunas, permitiendo acortar el tiempo de obtención sin violar requerimientos científicos y logrando productos de calidad.

En el caso de las vacunas cubanas frente a COVID-19 todas tienen en común la molécula que se emplea como inmunógeno que es la proteína RBD. (6)

¿Qué es RBD? ¿Qué papel juega y cuál es el mecanismo de acción de las vacunas que la tienen como inmunógeno?

El SARS-CoV-2 penetra a las células susceptibles por unión de su proteína S por el dominio RBD (dominio de unión al receptor) a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, del inglés angiotensin converting enzyme 2), con implicación de otras proteasas del hospedero, como la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2, del



inglés transmembrane serine protease 2).

La entrada del virus a la célula es vital para su supervivencia, replicación y para desencadenar mecanismos inmunopatogénicos que justifican los síntomas que aparecen en los pacientes aquejados de COVID-19. Bloquear la unión del virus a su receptor detendría su entrada a la célula y con ello la multiplicación viral.

Desde etapas iniciales de la pandemia se identificó como posible inmunógeno vacunal a la proteína RBD, que induciría una respuesta de anticuerpos y luego estos actuarían neutralizando al virus salvaje y bloqueando su unión al receptor. (6)

La primera clase de anticuerpos que se produce en respuesta a cualquier microorganismo, incluido el SARS-CoV-2 y frente a inmunógenos vacunales cuando nos exponemos por primera vez, es de tipo IgM. Posteriormente ocurre un cambio de cadena pesada a IgG, sin que varíe la región de la inmunoglobulina responsable del reconocimiento del antígeno. (7,8)

El cambio de IgM a IgG se favorece por el encuentro sucesivo con el mismo inmunógeno, por la concomitancia del inmunógeno con adyuvantes que potencien la inflamación, por la composición proteica del inmunógeno. Pero en todos los casos toma un tiempo, que va desde 15 hasta 21 días y la respuesta es más efectiva cuando está presente la IgG, que cuando solo se detecta IgM. Según los clásicos de la inmunología bastan de 21 a 28 días para que ocurra cambio de clase, hipermutación somática, generándose maduración de afinidad de los receptores de células B específicas para antígeno y por tanto de los anticuerpos producidos por ellos. (5,7)

La respuesta de anticuerpos protectora tanto por su concentración como por su capacidad neutralizante de los anticuerpos anti RBD inducidos por vacunas cubanas se obtiene como mínimo luego de 42 días de recibir la primera dosis, como en el caso del candidato vacunal ABDALA, a los 14 días de administrada la 3era y última dosis de su esquema corto. (7)

No se justifica el mito de que en cuanto se pone esquema completo se pueda dejar de usar el nasobuco o alejarse del resto de las medidas de prevención.

Los objetivos de las vacunas profilácticas a nivel mundial son: prevenir las formas graves de la enfermedad o lograr que la misma transcurra de manera asintomática, sin representar un peligro para la vida del paciente ni requerir hospitalización. Esto coincide con los objetivos de las vacunas cubanas para la prevención de la COVID 19.

No se pretende, por tanto, lograr que el 100 por ciento de los vacunados no adquieran el virus. Este hecho también refuerza que al concluir esquema vacunal no debemos abandonar las medidas de protección, pues al estar vacunados podemos padecer formas asintomáticas, pero ser transmisores de la COVID-19 y enfermar a seres humanos no vacunados que sí podrían padecer formas graves de la enfermedad.



Características particulares de los candidatos vacunales en Cuba.

Las vacunas de la línea soberana producidas por el instituto Finlay de Vacunas, el CIM y la Universidad de la Habana

Utilizan plataforma de vacunas de subunidades basadas en la proteína RBD.

Estructura molecular antigénica multiepitopica

2 o 3 dosis cada 28 días para promover maduración de afinidad y memoria.

RBD obtenida en células de mamíferos superiores para conservar los patrones de glicosilación viral

Abdala y Mambisa producidas por el centro de Ingeniería Genética y Biotecnología.

Utilizan plataforma de vacunas de subunidades basadas en la proteína RBD obtenida en levadura *Piccia pastori*. Existe patrón de glicosilación diferente entre sistemas de expresión en mamífero y en levadura.

En levadura

- Cadenas de azúcares más largos.
- Con predominio de manosa que es de carga negativa y permite mayor unión a la alúmina.
- Manosa más alejada genéticamente del humano que los glúcidos incorporados si se obtuviera en células de mamíferos y más inmunogenicidad asociada.
- La manosa estimula receptores de manosa (PRR-receptor e reconocimiento de patrón) en las células dendríticas y por eso estimula la presentación antigénica. (8)

Algunas particularidades inmunológicas de los diseños cubanos

Soberana 1

Apuesta por la estimulación de la inmunidad innata y su entrenamiento (memoria innata) para lograr resolver el cuadro antes de llegar a la activación adaptativa y a la consiguiente tormenta de citoquinas. Combina un dímero de RBD con el complejo de vesícula externa de VA- MENGOC-BC ®. (9)

Complejo de Vesícula de Membrana Externa (VME), es un derivado de *Neisseria meningitidis B*, contenido en VA-MENGOC-BC ®. Este producto contiene múltiples sustancias que constituyen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs), que a su vez son reconocidos por los receptores de la inmunidad innata y activan a esta, propiciando la generación de memoria innata o inmunidad innata entrenada. Dentro de los PAMPs contenidos en VME se encuentran: LPS, que es el principal, porinas, DNA y peptidoglicanos, reconocidos por TLR4, TLR2, TLR9 y TLR2 respectivamente. Estos son los componentes iniciales que llevan a una potente activación de la inmunidad innata. (9-11)



Soberana 2

Apuesta por la conjugación, empleando 6 moléculas de RBD con toxoide tetánico, para lograr una activación de la respuesta de linfocitos. (12)

Soberana Plus

Al concebirse como vacunas para convalecientes o para reactivación de pacientes ya inmunizados, no tiene necesariamente que imprimir una respuesta inmune y está diseñada con menos epitopes que las anteriores y sin conjugación, pues solo se emplearía como refuerzo o Booster. Emplea dímera de RBD. (10, 12)

Abdala

Estructura proteínica que en si misma activa a la producción de anticuerpos y la activación de linfocitos, evitando la mezcla con otros productos que permite una clara especificidad de la respuesta y logrando teóricamente menor reactogenicidad. Con patrones de glicosilación que potencian la presentación antigénica y la respuesta inmune. (7)

Mambisa

Combina la respuesta sistémica con la respuesta mucosal. La aplicación de la misma por vía nasal estimula la inmunidad de mucosa. La compartimentación de la respuesta inmune mucosal hace que por vía nasal aumente la producción de IgA en mucosa respiratoria y digestiva. (7)

La IgA es la inmunoglobulina que defiende las mucosas y que actúa por tres mecanismo fundamentales, exclusión inmune, uniéndose al virus en la luz e impidiendo la unión del mismo al receptor en células epiteliales, neutralización tanto en la luz si el virus se encuentra fuera de la célula como cuando el virus está intracelular impidiendo su unión a receptores intracelulares y la exclusión inmune, mecanismo mediante el cual se une a los patógenos que han arribado a la región epitelial basal y activamente a través del receptor de polinmunoglobulina los devuelve al lumen.(5)

¿Se positivizaría el PCR en vacunados con RBD?

El PCR no daría positivo a causa de la vacuna por varias razones:

- El PCR detecta material genético, ADN o ARN, no proteínas.
- Aun si existen dudas: La cantidad de RBD inoculada en una vacuna es ínfima, por debajo de la detectabilidad incluso para medios diagnósticos que se basen en detectar proteínas virales.
- Esta proteína sería rápidamente internalizada por células dendríticas y se secuestraría fundamentalmente en ganglios linfáticos y no llegaría a estar disponible en mucosa nasal u orofaríngea que es donde se toma la muestra para test de antígenos o PCR.



- Al contrario de lo que debe ocurrir con los test de antígeno y el PCR, las tiras rápidas que detectan anticuerpos frente a RBD, sí perderían su valor diagnóstico en pacientes vacunados con esta proteína. En esos casos quedaría discernir entre las concentraciones e isotipos de inmunoglobulinas detectados, pero siempre pudiera dar lugar a dudas.

La determinación de anticuerpos puede discernir cuando estos se levantaron por vacunas que contiene RBD y cuando se levantaron por la infección. Cuando los anticuerpos sean específicos frente a proteínas del genoma viral estaremos en el segundo caso, al igual que cuando se levante tanto para RBD como para proteínas internas del virus. Por el contrario, si solo se detectarán anticuerpos frente a RBD entonces se consideran anticuerpos postvacunales.

¿Se mantendrían los criterios de los ensayos clínicos cuando se apliquen las vacunas a población general?

La selección de los voluntarios para los ensayos clínicos de candidatos vacunales pasa por el filtro de los criterios de inclusión y exclusión. Que en los ensayos no se incluyeran personas inmunodeficientes obedece a que estos tienen una respuesta inmune disminuida de por sí y por su enfermedad de base pudieran falsear los resultados dando bajos títulos de anticuerpos frente a las vacunas no por poca inmunogenicidad del producto sino por poca capacidad del sistema inmune del individuo para responder. En el caso de productos que supriman la respuesta inmune pasaría lo mismo y en cuanto al empleo de estimulantes de la respuesta inmune puede obtenerse un resultado falso, porque se observaría una mayor respuesta, pero sustentada en la acción de los inmunomoduladores.

Solo al concluir los ensayos fase tres los promotores de los productos de conjunto con el CEMED emitirán las indicaciones y contraindicaciones del mismo.

Se considera que las restricciones no debieran mantenerse, sobre todo en el caso de los pacientes inmunodeprimidos de manera general pues se trata de vacunas no replicativas, no contraindicadas en estos casos y que en cuanto a generar respuesta siempre se obtendrá mayor protección que sin ninguna vacuna, de hecho, las vacunas no replicativas son recomendadas internacionalmente en los inmunodeficientes como grupo de riesgo. Todo esto amparado en los conceptos de que los inmunodeficientes son los que mayor protección requieren.

En la Vacuna Abdala se reporta una efectividad en escenario donde la cepa que circula es la delta de 90 por ciento. Cuba ha empleado desde el inicio esquemas vacunales de tres dosis cuenta demás con esquema heterólogo. El mundo, frente al surgimiento de nuevas cepas apuesta precisamente por el uso una tercera dosis de refuerzo y el empleo de esquemas heterólogo.



CONCLUSIONES

-Las vacunas cubanas preventivas frente a COVID-19 son de subunidades y no replicativas, se basan en inoculación del dominio RBD perteneciente a la proteína S, obtenido por recombinación genética en células de mamíferos o en levaduras. Tienen como mecanismo de acción, estimular la producción de anticuerpos neutralizantes que impidan la unión del virus a su receptor y continúan mostrando efectiva frente a cepa delta.

-La existencia de múltiples candidatos, que existan candidatos vacunales para convaleciente y que se trabaje también la línea de estimular la inmunidad mucosal pone a Cuba como pionera en la producción de vacunas preventivas frente COVID -19 a nivel mundial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gaceta Médica [Internet]. España: La linfopenia podría servir como biomarcador en pacientes de Covid-19, [updated 2020 marzo 26; citado 2020 abril 27]. Disponible en: <https://gacetamedica.com/investigacion/la-linfopenia-podria-servir-como-biomarcador-en-pacientes-de-covid-19/>
2. Yury Valdes-Balbin, Darielis Santana Mederos, Francoise Paquet, Sonsire Fernandez, Yanet Climent, Fabrizio Chiodo, et al. Molecular aspects concerning the use of the SARS-CoV-2 receptor binding domain as a target for preventive vaccines. April 2021. ACS central science . DOI: 10.1021/acscentsci.1c00216
3. Rivero I, Raguindin PF, Buttler R, Martinon Torres F. False Vaccine contraindications among healthcare providers in Europe. A short survey among members of The European Society of Pediatric Infectious Diseases. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(9): 974-76.
4. Addine Ramírez Bárbara de la Caridad, Marrón Gonzalez Reynel, García Fernández Marbelis, Lago Fernández Merilisi Beatriz, García Muñoz Luis Orlando. Tendencias entre profesionales de salud sobre vacunación pediátrica. Impacto de su modificación. Bayamo. 2016-2019. VERSION ON-LINE: ISSN 1028-4818 Multimed. Revista Médica. Granma RPNS-1853. Multimed 2021; 25(1): e2215 enero-febrero-
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología Celular y Molecular* 9na edición. Elsevier. Philadelphia. 2018.
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708-20.
7. Owen Judith A, Punt Jenny, Stranford Sharon A, Kuby. *Inmunología*. 8va edición. W.H Fredman and Company. New York. 2019.
8. ABDALA Clinical Study-Phase III [Internet]. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC): [consultado 24 de marzo de 2021]. Disponible en:



<https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000359>.

9. Toledo M. VA-MENGOC-BC para estimular la respuesta innata contra el SARS-CoV-2 [Internet]. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC): ; 15 de mayo de 2020 [consultado 14 de junio de 2020]. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000314>.
10. Mihai G. Netea ,Leo A.B. Joosten , Eicke Latz , Kingston H.G. Mills , Gioacchino Natoli , Hendrik G. Stunnenberg , Luke A.J. O'Neill , and Ramnik J. Xavier. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. Science. 2016 April 22; 352(6284): aaf1098. doi:10.1126/science.aaf1098.
11. Soberana 01 [Internet]. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC): ; 15 de mayo de 2020 [consultado 24 de marzo de 2021].
Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensavos/RPCEC00000332>
12. Soberana 02 [Internet]. Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos (RPCEC): ; 15 de mayo de 2020 [consultado 24 de marzo de 2021].
Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000340>

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.



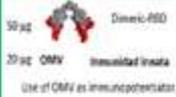
Anexos.

Tabla 1. Contenidos de adyuvantes y preservantes de las vacunas del esquema nacional similares a los componentes presentes en vacunas cubanas vs Covid -19.

Vacuna		Timerosal	Alúmina
BCG.		NO	NO
Hepatitis B		SI	SI
Pentavalente Si y si DPT SI Y SI	D	SI	SI
	T	SI	SI
	P		
	HIB	SI	NO CONTIENE TT
	HB	SI	SI
Antimeningococcica B y C		SI	SI
PRS		NO	NO
ANTI POLIO Oral		NO	NO
ANTITÍFICA		NO	NO
Antirrábica		NO	NO
antiamarilica		NO	NO
influenza		SI	NO
Vaxpiral		SI	SI



Tabla 2. Componentes y clasificación de las vacunas cubanas frente a Covid-19.

VACUNA	INMUNOGENO	OTROS COMPONENTES	CAPACIDAD DE REPLICARSE	POR COMPOSICIÓN
SOBERANA 01 	Dímero de RBD recombinante obtenida en células de mamíferos	Vesículas de membrana externa de <i>Neisseria meningitidis</i>	No replicativa	Subunidades
SOBERANA 02 	6 RBD recombinante obtenida en células de mamíferos	TT, Alúmina	No replicativa	Subunidades
Soberana plus 	Dímero RBD recombinante obtenida en células de mamíferos			
ABDALA 	Péptido de proteína RBD recombinante obtenida en células de levadura	Alúmina	No replicativa	Subunidades
Mambisa 	Péptido de proteína RBD recombinante obtenida en células de levadura	AgsHB	No replicativa	Subunidades

Los bulbos multidosis pueden incluir tiomersal