

## Seroconversión de anticuerpos en niños y adolescentes inmunizados con la vacuna anti COVID-19 Abdala

Laura E. Alvaré Alvaré<sup>1</sup>, Mairaly Porta Díaz<sup>1</sup>, Danusia Felipe Mallea<sup>1</sup>, Alena Salvato Dueñas<sup>3</sup>, Albia Josefina Pozo Alonso<sup>4</sup>, Francisco Hernández Bernal<sup>3</sup> y Carmen Viada González<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. [https:// orcid.org/0000-0002-4196-7176](https://orcid.org/0000-0002-4196-7176)

<sup>2</sup>Hospital Universitario William Soler. [https:// orcid.org/0000-0002-8472-7316](https://orcid.org/0000-0002-8472-7316)

<sup>3</sup>Centro de Ingeniería, Genética y Biotecnología. [https:// orcid.org/0000-0002-1857-4219](https://orcid.org/0000-0002-1857-4219)

<sup>4</sup>Centro de Inmunología Molecular.

Correo para la correspondencia [lauryjuanma1968@gmail.com](mailto:lauryjuanma1968@gmail.com)

Recibido 3 dic. 2023

Aceptado abril 2024

### RESUMEN

El artículo describe una evaluación de la seroconversión de la inmunoglobulina G, anti Dominio de Unión al Receptor del SARS-CoV-2, en niños y adolescentes inmunizados que recibieron la vacuna Abdala. Se realizó un ensayo clínico fase 2, abierto, monocéntrico, no controlado en el Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, en el período de septiembre a noviembre del 2021, con niños y adolescentes entre 3 y 18 años. La variable principal de inmunogenicidad fue la seroconversión de anticuerpos de inmunoglobulina G anti-Dominio de Unión al Receptor del Síndrome Respiratorio Agudo Severo por coronavirus 2. Obteniendo como resultado que el 98,1 % de los sujetos tuvieron seroconversión de anticuerpos de inmunoglobulina G, anti dominio de unión al receptor. Los porcentajes más elevados de seroconversión correspondieron a los sujetos menores. Los resultados permiten concluir que La vacuna Abdala, induce altos porcentajes de seroconversión de anticuerpos de inmunoglobulina G anti dominio de unión al receptor del Síndrome Respiratorio Agudo Severo coronavirus 2, en niños y adolescentes entre 3 y 18 años, tanto en los sujetos con y sin evidencia de exposición al SARS-CoV-2.

**PALABRAS CLAVE:** Seroconversión de anticuerpos IgG anti RBD; Vacuna Abdala; Dominio de Unión al Receptor; SARS-CoV-2

### ABSTRACT

**Seroconversion of antibodies in children and adolescents immunized with the anti-COVID-19 Abdala vaccine.** The article describes an evaluation of the seroconversion of immunoglobulin G, anti-SARS-CoV-2 Receptor Binding Domain, in children and adolescents immunized with Abdala. A phase 2, open, monocentric, uncontrolled clinical trial was carried out at the Medical Surgical Research Center, in the period from September to November 2021, with children and adolescents between 3 and 18 years old. The main immunogenicity variable was the seroconversion of immunoglobulin G antibodies against the Receptor Binding Domain of Severe Acute Respiratory Syndrome due to coronavirus 2. The result was that 98.1% of the subjects had seroconversion of immunoglobulin G antibodies, anti-domain. binding to the receptor. The highest percentages of seroconversion corresponded to minor subjects. The results allow us to conclude that the Abdala vaccine induces high percentages of seroconversion of immunoglobulin G antibodies against the receptor binding domain of Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2, in children and adolescents between 3 and 18 years of age, both in subjects with and without evidence of exposure to SARS-CoV-2.

**KEYWORDS:** Anti-RBD IgG antibody seroconversion; Abdala vaccine; Receptor binding domain; SARS-CoV-2

### INTRODUCCIÓN

Introducción: Los niños y adolescentes infectados con la COVID-19 en general evolucionan de manera asintomática, pero pueden desarrollar formas graves y letales de esta enfermedad. Se necesitan vacunas seguras e inmunogénicas para ser aplicadas en esta población. La vacuna Abdala anti COVID-19 se considera un desafío en la investigación clínica como inmunógeno preventivo para la población pediátrica.

A finales de diciembre del 2019, en China se informa la existencia de grupos de pacientes con neumonía de causa desconocida en la ciudad de Wuhan. Un estudio científico determina que se trata de un nuevo tipo de

virus de la familia Coronaviridae, nombrado Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) o enfermedad por coronavirus 2019, en sus siglas en inglés, Coronavirus Infection Disease (COVID-19).<sup>1,2</sup>

En marzo del 2020, el director de la OMS declara, la COVID-19 como pandemia y enfermedad emergente, por haberse extendido a más de 100 países. La mortalidad y el impacto que origina la COVID-19 en diferentes partes del mundo son alarmantes. Los casos severos progresan de forma rápida y causan el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), neumonía, choque séptico, acidosis metabólica irreversible, trastornos de la coagulación y fallo multiorgánico. El desarrollo de la enfermedad varía desde la recuperación hasta el desenlace fatal.<sup>3</sup>

Los niños y adolescentes infectados por SARS-CoV-2 evolucionan de manera asintomática o con síntomas leves; aquellos que presentan comorbilidades pueden desarrollar formas graves de la enfermedad.<sup>4,5</sup> La COVID-19 grave es infrecuente en niños. Se presenta como enfermedad pulmonar grave o como el Síndrome Inflamatorio Multisistémico Pediátrico (SIM-PedS), que involucra inflamación en órganos y tejidos<sup>6</sup>

Los reportes internacionales referentes a edades pediátricas coinciden con las investigaciones realizadas en Cuba, que describen similares presentaciones clínicas.<sup>4-10</sup>

La pandemia de COVID-19 es la mayor crisis de salud pública que el mundo enfrenta en más de un siglo. Presenta impactos negativos en el manejo sanitario, del medio ambiente, la psicología humana, la economía global, la educación y en la sociedad en general.<sup>11-13</sup>

Según el reporte de la OMS en fecha del 10 de septiembre de 2021, se notifican alrededor de 222 millones de casos confirmados de COVID-19 y más de 4,5 millones de muertes en todo el mundo, con una tasa de mortalidad que oscila entre 1-3 %. En menores de 5 años es de 7 por millón. Sin embargo, la variante delta causa un aumento en los casos de COVID-19 en niños y adolescentes. Una vez que se infecta el paciente infante, la incidencia de enfermedad grave es del 1 % y la tasa de muerte es de 1/10 000, lo que representa una grave amenaza para la vida y la salud de esta población<sup>13</sup>

En Cuba se reconocen diferentes momentos epidemiológicos, determinados por el predominio de la variante del virus que circula en la población: variante Beta (marzo 2020 -junio 2021 Delta (julio 2021 a diciembre 2021) y Ómicron (enero 2022 a marzo 2022) y continúa en la actualidad con subvariantes<sup>14,15</sup>

La variante Delta en Cuba ocasiona un incremento exponencial de los casos de COVID-19 en niños y adolescentes. Según reportes del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), durante la circulación de la variante referida se acumulan más casos positivos en edad pediátrica. En ese momento se informa, una elevada incidencia en niños menores de un año, algunos de ellos con necesidades de cuidados intensivos.<sup>16</sup>

Ante la situación epidemiológica a nivel mundial y nacional, se hace urgente el desarrollo de vacunas para el control y enfrentamiento de la pandemia de COVID-19.

La situación de emergencia global y la experiencia del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) en la indagación de vacunas profilácticas, permiten el desarrollo de la vacuna Abdala. Este inmunógeno contiene como principio activo la proteína de Dominio de Unión al Receptor (RBD), emplea la levadura *Pichia Pastoris* como modelo de expresión de proteína recombinante, adyuvada en alúmina.<sup>17</sup>

Por la situación expuesta y el número exponencial de niños enfermos durante la variante Delta en el País, es que se decide realizar el presente ensayo clínico, con el objetivo de evaluar la seroconversión de la inmunoglobulina G, anti Dominio de Unión al Receptor del SARS-CoV-2, en niños y adolescentes inmunizados con Abdala.

**Diseño metodológico.** Se realiza un ensayo clínico, fase 2 monocéntrico, abierto de un solo brazo, no controlado en niños y adolescentes cubanos entre 3 y 18 años de edad, en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ) durante el periodo comprendido entre el 13 de septiembre y el 2 de noviembre del 2021. Se evalúa la seroconversión de anticuerpos de la inmunoglobulina G (IgG) anti dominio de unión al receptor (RBD) de sujetos inmunizados con la vacuna anti COVID-19 Abdala, con esquema de tres dosis 0-14-28 días, aplicada en la región deltoidea, con una fortaleza del RBD de 50µg/0,5 ml. Se determina la seroconversión de anti cuerpos IgG anti RBD del SARS-CoV-2, antes de iniciar la vacunación y a los 14 días

posteriores a la tercera dosis.(día 42 ). Se considera seroconversión positiva a la cifra  $\geq 4$  con relación a la determinación inicial.

Luego de aplicar los criterios de selección y la evaluación de seroconversión en el día 42, la muestra para evaluar la seroconversión quedó conformada por 645 sujetos. Para el análisis estadístico se empleó el software R versión 3.6.2 <sup>18</sup>.

Se utilizaron distribuciones de frecuencias absolutas y relativas para expresar los resultados de la seroconversión según grupo de edades. Se compararon los grupos de edades usando ANOVA o su alternativa correspondiente (Kruskall-Wallis). Se empleó el estadígrafo *ji*-cuadrado o test exacto de Fisher. ( $p=0,05$ ) en la evaluación entre dos variables.

### Seroconversión de anticuerpos IgG anti-RBD del SARS-CoV-2

Para determinar los títulos de IgG anti RBD en suero de los participantes inmunizados en el día cero y en el día 42 se utilizó el UMELISA SARS-CoV-2 anti RBD; realizado en el laboratorio de calidad del Centro de Inmunoensayos, según tecnología del fabricante. Se hizo la evaluación de la seroconversión en el día 42 avalado, por los EC en adultos con la vacuna Abdala. <sup>19,20</sup>

### Resultados

Se previó la determinación de los anticuerpos totales contra el SARS-CoV-2 de todos los sujetos incluidos, aunque no constituyó un criterio para la captación de los niños y adolescentes en el estudio. Al disponer del resultado de estos anticuerpos totales, se encontró que de los 645 individuos que se evaluaron para la inmunogenicidad, hubo 200 sujetos que resultaron positivos en esta determinación, para un 31 %.

Por tal motivo, dado lo valioso de esta información, se realizó el análisis en los dos bloques siguientes:

- **Análisis total:** población completa con independencia del resultado positivo o negativo en la determinación basal de anticuerpos totales anti SARS-CoV-2. Total 645 sujetos.
- **Análisis de individuos sin evidencias de exposición previa al SARS-CoV-2:** población de individuos que tuvieron resultados negativos en la determinación basal de anticuerpos totales anti SARS-CoV-2. Total 445 sujetos.

### Seroconversión de anticuerpos IgG anti RBD. Análisis total de sujetos (con y sin evidencias de exposición previa al SARS-CoV-2)

De manera global, el 98,1 % tuvo seroconversión de anticuerpos IgG anti RBD del SARS-CoV-2, cifra elevada que permite una evaluación adecuada de la respuesta inmune frente al SARS-CoV-2 al día 14, después de la última inmunización. Por otra parte, se distingue con el mayor porcentaje de seroconversión el grupo de edad entre 3 y 5 años donde 146/146 sujetos tuvieron una seroconversión positiva. Le siguen en orden de frecuencia el grupo de los niños entre 6 y 11 años con un 98,7 %. Todos los grupos tuvieron una seroconversión por encima del 95 %. (ver tabla 1)

Grupo de edades	No. sujetos	Sujetos con seroconversión	Porcentaje (IC 95%)
3-5	146	146	100 (98-100)
6-11	309	305	98,7 (97-100)
12-18	190	182	95,7 (92-98)
Global	645	633	98,1 (97-99)

Tabla 1: Seroconversión de anticuerpos IgG anti-RBD. Análisis Total

El 69 % de los sujetos (445/645) resultó negativo en la determinación basal de anticuerpos totales anti SARS-CoV-2, por lo que constituyeron el grupo de sujetos sin evidencias de exposición al SARS-CoV-2.

En la tabla 2 se expresan los altos porcentajes de seroconversión en sujetos sin evidencias de exposición previa al SARS-CoV-2 en los diferentes grupos de edades. Se registró un porcentaje global del 98,4 %. En esta condición se ratifica la inmunogenicidad de la vacuna Abdala en términos de seroconversión para todos los grupos de edades.

Grupo de edades	No. sujetos	Sujetos con seroconversión	Porcentaje (IC 95%)
3-5	104	104	100 (99-100)
6-11	226	223	98,6 (96-99)
12-18	115	111	96,5 (92-98)
Global	445	438	98,4 (95-99)

Tabla 2. Seroconversión de anticuerpos IgG anti RBD en Individuos sin evidencias de exposición al SARS CoV-2

La figura 1, muestra que no existe solapamiento con relación al índice de confianza (IC), entre el grupo de 3-5 años de edad y el de los adolescentes de 12 a 18 años.

En relación a la seroconversión de la IgG anti RBD del SARS-CoV-2, si se observa diferencia significativa entre el grupo de menor edad y los adolescentes entre 3 y 18 años, según se expresa a través de la prueba de chi cuadrado, donde  $p=0,0001$ .

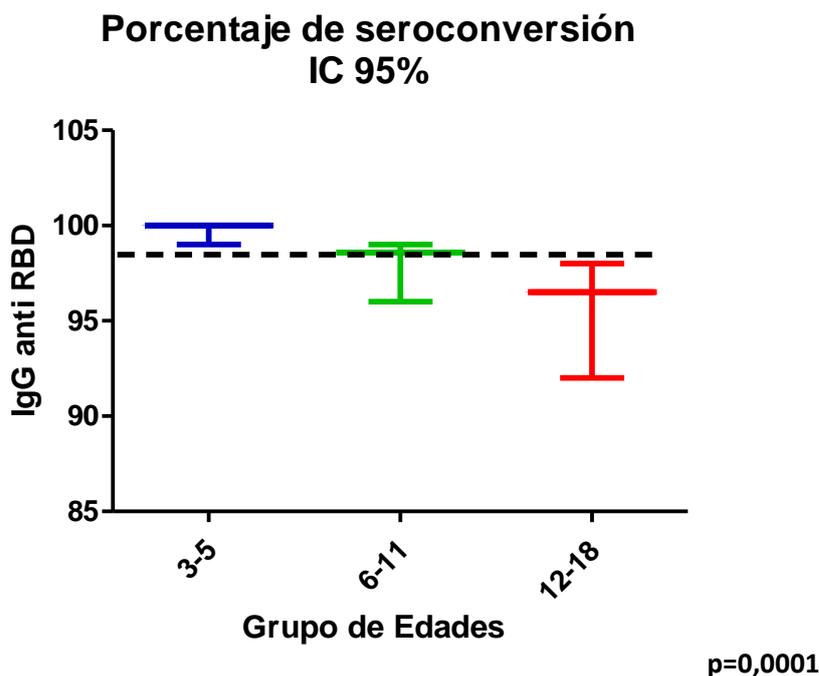


Figura 1. Porcentaje de seroconversión en sujetos sin evidencia de exposición al SARS-CoV-2 y su índice de confianza del 95%

La figura 2, muestra la comparación de las MGT IgG anti RBD, según grupos de edades en el día 42. Los resultados superiores, estuvieron en el conjunto de los sujetos entre 3 y 5 años, con una MGT IgG anti RBD de 168,92, seguido de los individuos entre 6 a 11 años con 141,87 y por último el grupo de 12 a 18 años, que reporta los resultados más bajos (97,70).

Al comparar estos valores se hallaron diferencias significativas entre los grupos de 12 a 18 años y el de 3 a 5 años, así como entre los niños y adolescentes de 12 a 18 años y los de 6 a 11 años. En las comparaciones entre los estratos de los sujetos menores no existieron estas diferencias.

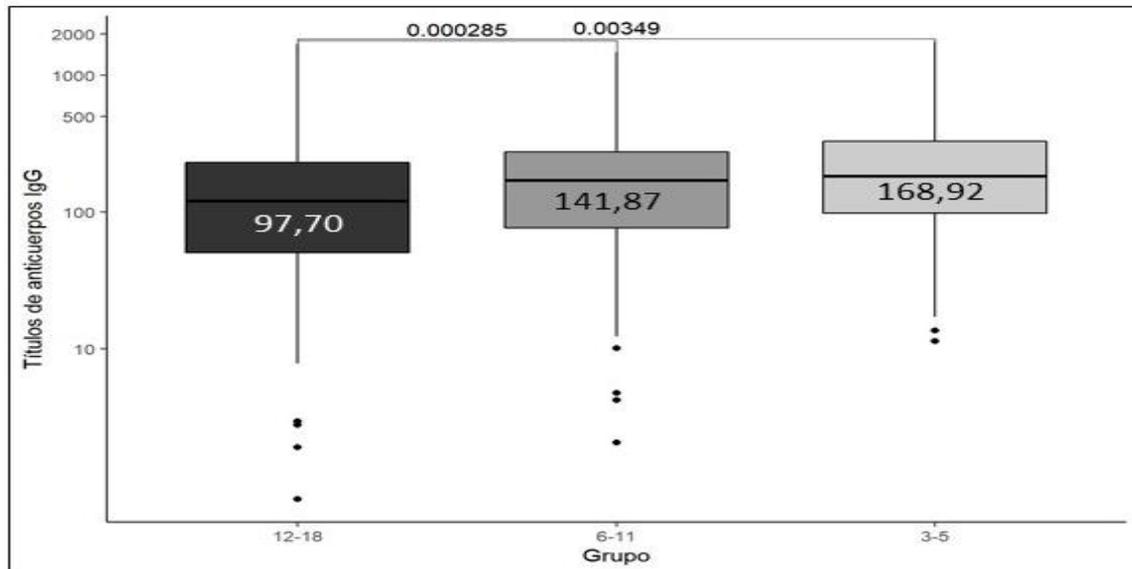


Figura 2. Comparación de las medias geométricas de los títulos de anticuerpos IgG anti-RBD (análisis en individuos sin evidencias de exposición al SARS-CoV-2)

## DISCUSIÓN

La seroconversión de anticuerpos IgG anti RBD, resulta una prueba importante si se pretende saber si una persona es infectada por el SARS-CoV-2, o ha sido vacunada. Con ella se cuantifican los Acs IgG contra el RBD, S1, S2, y N, frente al SARS-CoV-2. Si los Acs totales son positivos frente a la proteína N, permite conocer que el paciente ha estado en contacto con la COVID-19, sea de forma sintomática o no. En general casi todas las vacunas diseñadas anti COVID-19, están formuladas frente al antígeno S del coronavirus, por lo tanto, los Acs que se generan con la administración de vacunas anti COVID serán detectados frente a este Ag, pero no frente a la nucleoproteína (N), a menos que la vacuna utilizada la contenga.<sup>21,22</sup>

El poder comparar la seroconversión de anticuerpos en dos grupos (sujetos con evidencia de exposición al SARS-CoV-2 y sin evidencia), resulta de importancia vital, porque en condiciones habituales de vacunación, fuera de los ensayos clínicos (EC), no se ejecuta una evaluación de anticuerpos totales en tiempo cero y los individuos reciben la vacuna con independencia de una exposición previa al virus o no. Por tal razón en el contexto de este estudio es posible conocer la respuesta inmune en ambas condiciones, lo que se acerca mucho más al mundo real. Por otra parte, Ali y col<sup>23</sup> en su estudio con la vacuna anti COVID-19 ARNm-1273, más conocida por Moderna, evaluaron la respuesta a la vacunación en adolescentes que habían estado en contacto con el SARS-CoV-2.

Al comparar los valores del grupo total (ver tabla1) con los obtenidos en el estudio en adultos, realizados con la vacuna Abdala en Santiago de Cuba con sujetos entre 19 y 80 años con el esquema corto de inmunización y fortaleza del RBD de 50 µg, se reportan cifras de 95,2 % a los 28 días de la última inmunización, número elevado a pesar del rango de edades diferentes.<sup>19</sup>

Se conoce que a mayor edad existe una menor respuesta inmunológica, debido a múltiples factores, entre ellos se destacan: enfermedades crónicas no transmisibles, la inmunosenescencia, inadecuada nutrición y estilos de vida no saludables.<sup>19,24</sup>

Xia S y colaboradores<sup>25</sup> en el estudio realizado con la vacuna anti COVID-19, Sinopharm (vacuna viral inactivada WIBP-CorV), aplicada a sujetos entre 3 y 17 años de edad, encontraron los mejores resultados de seroconversión en el grupo de edades entre 3 y 5 años. Dato que coincide con los reportes de la vacuna Abdala en similar grupo etario.

La seroconversión constituyó la variable principal de evaluación del estudio, en relación a la inmunogenicidad. Como expresaran Pérez y colaboradores<sup>21</sup> en su trabajo "Respuesta de anticuerpos en la enfermedad por coronavirus", la seroconversión de anticuerpos IgG anti RBD permite identificar individuos asintomáticos con COVID-19 y evaluar la inmunidad posinfección y posvacunación.

La utilización de las pruebas de anticuerpos durante el curso de la pandemia garantiza ventajas para definir la tasa de transmisión local e identificar portadores asintomáticos. Son útiles en el estudio del contagio de una población determinada, de ahí la relevancia de haber obtenido estos datos en el EC.<sup>21</sup>

De acuerdo con la bibliografía revisada por la autora, es la primera vez que en Cuba se incluyen sujetos con anticuerpos totales anti SARS-CoV-2 positivos en los EC en Pediatría. Esta situación permitió evaluar y comparar la variable de seroconversión en dos grupos.

Las diferencias de los porcentajes obtenidos en la evaluación de la seroconversión de anticuerpos en el grupo de sujetos menores (3-5 años), sin evidencias de exposición al SARS-CoV-2 pudieran explicarse por los siguientes motivos:

- La mayoría de las vacunas se aplican en la primera infancia, esto contribuye a entrenar al sistema inmune, además de la mayor frecuencia de enfermedades infecciosas, a estas edades, producidas también por otros coronavirus, que ocurren en los primeros años de la vida.
- Los niños tienden a ser menos susceptibles a las infecciones respiratorias graves que los adultos, lo que podría atribuirse a una sólida respuesta inmunitaria consolidada por la lactancia materna, una adecuada nutrición y por las vacunas recibidas en la primera infancia.

Resulta evidente, que las vías respiratorias a menor edad son más sanas, con menor exposición a contaminantes ambientales y al humo del tabaco. La composición adecuada de nutrientes en la dieta juega un papel destacado en la respuesta inmunológica. La vitamina D desempeña un rol importante en la prevención de las infecciones víricas al suprimir la replicación viral.<sup>24</sup>

La baja prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles en niños entre 3 y 5 años como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o afecciones pulmonares crónicas, también contribuyen a la robustez del sistema inmune en este periodo.

Al analizar las medias geométricas de la seroconversión de anticuerpos IgG anti RBD, los resultados obtenidos coinciden con los del EC Ismaelillo, realizado en niños y adolescentes con la vacuna Abdala en la provincia de Camagüey. Se comparan estos parámetros en aquellos sujetos a los cuales se les aplicó el inmunógeno, con una fortaleza de 50 µg. Los grupos de menor edad tuvieron MGT IgG anti-RBD mayores que los adolescentes entre 12 y 18 años, hecho que se repite en el estudio con la vacuna Soberana 02 en niños y adolescentes de Puga y colaboradores.<sup>26,27</sup>

## CONCLUSIONES

La vacuna Abdala, induce altos porcentajes de seroconversión de anticuerpos IgG anti RBD en niños y adolescentes entre 3 y 18 años, tanto en los sujetos con y sin evidencia de exposición al SARS-CoV-2.

Se demostró una seroconversión global elevada y por grupos, lo que evidenció la inmunogenicidad de la vacuna Abdala para las edades comprendidas entre 3 y 18 años.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, de Groot RJ, Drosten C, Gulyaeva AA, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nature Microbiology*. 2020; 5(4):536-44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>

2. Oficina Regional para las Américas de la Organización Mundial de la Salud. La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. 2020 [citado 19 Ago 2023]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/11-3-2020-oms-caracteriza-covid-19-como-pandemia#:~:text=Ginebra%2C%2011%20de%20marzo%20puede%20caracterizarse%20como%20una%20pandemia>
3. Zimmerman P, Curtis N. Coronavirus infections in children including COVID-19: An overview on the epidemiology, clinical features, diagnosis, treatment and prevention options in children. *Pediatric Infectious Diseases J.* 2020; 39 (5): 355-68. DOI: [10.1097/INF.0000000000002660](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002660).
4. Lupiani P. COVID-19. La actualidad imposible. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización en Pediatría 2022. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2022. p. 35-47. Disponible en: [https://www.aepap.org/sites/default/files/35-48\\_covid-19\\_libro\\_18\\_congreso\\_aepap\\_2022](https://www.aepap.org/sites/default/files/35-48_covid-19_libro_18_congreso_aepap_2022).
5. Dong Y, Mo X, Hu Y, Qi X, Jiang F, Jiang Z, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics.* 2020; 58(4): 712-713. DOI: [10.1542/peds.2020-0702](https://doi.org/10.1542/peds.2020-0702)
6. Noda AL, Castro BL, López LR, Robaina GR. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. *Rev.cuban. pediatr.* [Internet]. 2020 [citado 13 Ago 2023];92(1): e1202.
7. Disponible en:[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312020000500010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500010&lng=es)
8. Bravo M, Morales E, Zúñiga Y, Roblejo H, González M, Álvarez Y, et
9. al. Primer brote de COVID-19 en pacientes pediátricos cubanos. *Rev.cuban. pediatr.* [Internet]. 2021 [citado 19 Ago 2023]; 93 (1):e1514. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v93s1/1561-3119-ped-93-s1-e1514.pdf>
10. Cabrera L, Zamora A, Guerreiro M, Alvarioño D, Suárez M, Bello J, et al. Caracterización clínico-epidemiológica de 77 niños y adolescentes infectados por el coronavirus SARS-CoV-2. *Rev.cuban. pediatr.* [Internet]. 2021 [citado 19 Ago 2023];93(1): e1282.
11. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312021000100009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312021000100009)
12. Díaz JA, Interian MT, López IC, Yanes CD, Peregrín D. Aspectos clínico-epidemiológicos en 36 niños cubanos con COVID-19. *Rev.cuban. pediatr.* [Internet]. 2020 [citado 19 Ago 2023];92(1): e1261.
13. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312020000500004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312020000500004&lng=es)
14. Ley L, Pérez F, López L, Noa M, Satorre J, Alfonso Y. Aspectos clínicos, epidemiológicos y cardiovasculares en niños convalecientes por COVID-19 en Villa Clara, Cuba. *Rev.cuban. pediatr* [Internet]. 2021 [citado 19 Ago 2023];93(1): e1335 Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=s0034-75312021000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0034-75312021000100008)
15. Naseer S, Khalid S, Parveen S, Abbass K, Song H, Achim MV. COVID-19 outbreak: Impact on global economy. *Front Public Health.* 2023; 10:1009393. DOI: [10.3389/fpubh.2022.1009393](https://doi.org/10.3389/fpubh.2022.1009393)
16. Cuffari B. How has the COVID-19 pandemic impacted global health. *News Medical Life Sciences.* 2021 [citado 19 Ago 2023]. Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/How-has-the-COVID-19-Pandemic-Impacted-Global-Health.aspx>
17. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard. 2021
18. [citado 10 Sep 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
19. Atamari N, Cruz-Nina N, Condori M, Núñez H, Ordoñez M. Caracterización de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en niños y adolescentes en países de América Latina y El Caribe: estudio descriptivo. *Medwave* [Internet]. 2020 [citado 4 Dic 2020];20(8): e8025. Disponible en: <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Estudios/Investigacion/8025.act>
20. Fonseca M, Casanova M, Chávez D, Toledo M, Díaz L, Geroy E. Características clínicas de pacientes en edad pediátrica con COVID-19 en diferentes momentos epidemiológicos. *Cienfuegos* (2020-2022). *Rev.cuban. pediatr.* [Internet]. 2023 [citado 13 Sep 2023];95:e4073.  
Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/4073>

21. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Parte de cierre del día 1 de septiembre a las 12 de la noche. 2021 [citado 19 Ago 2023]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-6-de-septiembre-a-las-12-de-la-noche-2/>
22. Limonta M, China G, Martín AM, González D, Bequet M, Márquez G, et al. An engineered SARS-CoV-2 receptor-binding domain produced in *Pichia pastoris* as a candidate vaccine antigen. *New Biotechnology* [Internet]. 2022; 72:11-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbt.2022.08.002>  
 Software R versión 3.6.2.2018. Disponible en: <https://cran.r-project.org/bin/windows/base/old/3.6.2/>
23. Hernández F, Ricardo MC, Martín Y, Navarro Z, Piñera M, Quintana J, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1-2 clinical trial (ABDALA Study). *E Clinical Medicine*. 2022; 46:101383. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101383>
24. Hernández F, Ricardo MC, Martín Y, Rodríguez E, Urrutia K, Urrutia K, et al. A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluation of the efficacy and safety of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine in adults ((ABDALA-3 study). *The Lancet Regional Health–Americas*. 2023 [citado 2 Jul 2023]; 21:100497. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X\(23\)00071-6/fulltext#secsectitle0110](https://www.thelancet.com/journals/lanam/article/PIIS2667-193X(23)00071-6/fulltext#secsectitle0110).
25. Pérez Y, Arce A, Macías C. Respuesta de anticuerpos en la enfermedad por coronavirus 2019. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet]. 2020 [citado 14 Sep 2023]; 36: e1267. Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1267>
26. González Pérez-Moneo AB, Albi MS, Aizpurua P, Aparicio M, Fernández MM. COVID-19 en pediatría: valoración crítica de la evidencia. *Anales de Pediatría*. 2021; 95 (3): 207-13. DOI: [10.1016/j.anpedi.2021.05.019](https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.05.019)  
 Ali K, Berman G, Zhou H, Denget W, Faughnan V, Coronado-Voges M, et al. Evaluación de la vacuna mRNA-1273 SARS-CoV-2 en adolescentes. *N Inglés J Med*. 2021; 385 (24):2241-2251. DOI: [10.1056/NEJMoa210952](https://doi.org/10.1056/NEJMoa210952)
27. Rodríguez Y, Valdés RC, Leyva MÁ. COVID-19 pediátrico: respuesta inmune y cuadro clínico. *Acta méd centro* [Internet]. 2022 [citado 01 Nov 2023]; 16(4): 782-797. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2709-79272022000400782&lng=](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272022000400782&lng=)
28. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. (2021) 21:39-51. DOI: [10.1016/S147364-3099\(20\)30831-8](https://doi.org/10.1016/S147364-3099(20)30831-8)
29. Cinza Z, Resik S, Figueroa NL, Oquendo R, Campa I, Tejeda A, et al. Immunogenicity and safety assessment of a SARS-CoV-2 recombinant spike RBD protein vaccine (Abdala) in paediatric ages 3-18 years old: a double-blinded, multicentre, randomised, phase 1/2 clinical trial (ISMAELILLO study). *EClinicalMedicine*. 2023; 63: 102160. DOI: [10.1016/j.eclinm.2023.102160](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102160)
30. 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; 126:164-173. DOI: [10.1016/j.ijid.2022.11.016](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.11.016)