

## DIA 26. MESA I. Aspectos virológicos y vacunales de la COVID

**Moderadores:** **Cristina Rius.** *Medicina Preventiva. Servicio de Epidemiología. Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona CIBER Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP). Madrid.*

**Pere J. Cardona.** *Microbiólogo. Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*

### Diagnóstico microbiológico de SARS-CoV-2

**Jordi Cámara**

*Microbiólogo. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.*

**Correspondencia:**

Jordi Cámara

E-mail: jcamara@bellvitgehospital.cat

La pandemia de COVID-19 ha supuesto un reto para los laboratorios de Microbiología que han implementado nuevas herramientas diagnósticas para dar respuesta a la enorme demanda de técnicas de amplificación molecular para la detección de SARS-CoV-2. Los laboratorios han incorporado nuevos equipos automatizados (700-1000 muestras/día) y también nuevas tecnologías como la TMA (*Transcription-mediated amplification*). Por otro lado, a medida que la pandemia ha ido evolucionando, también han cambiado las necesidades diagnósticas de manera que los laboratorios de Microbiología han tenido que ir adaptándose a las nuevas realidades (screening de asintomáticos, muestras de autotoma, incorporación del antígeno, la serología, el "ct", secuenciación WGS...).

Respecto a las muestras utilizadas para el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, el frotis nasofaríngeo con toma de muestra por parte de un profesional sanitario sigue siendo el método de referencia. Sin embargo, la necesidad de incrementar el volumen de muestras analizadas durante la pandemia ha hecho que se implemente también el uso de otras muestras menos invasivas y más fáciles de obtener como pueden ser la saliva o el frotis nasal. Respecto a la saliva, parece ser una muestra con buena sensibilidad al compararla con el frotis nasofaríngeo (83.2%, 95%CI 74.7%-91.4%)<sup>1</sup> pero también se ha descrito una caída en su

sensibilidad a partir de los 4-7 días de evolución de la enfermedad. En cuanto al frotis nasal, también muestra buena sensibilidad (82.5%, 95%CI 74.2%, 88.9%) pero parece tener un rendimiento más estable a medida que pasan los días de infección<sup>2</sup>. En todo caso, el uso de técnicas distintas al frotis nasofaríngeo puede ser considerado en aquellos casos en los que se requieren muestras menos invasivas (screening asintomáticos, niños...) y siempre teniendo en cuenta sus limitaciones.

La incorporación de las técnicas de antígeno ha supuesto un avance en el manejo de la pandemia debido a su facilidad de almacenamiento, de uso y la ausencia de requerimientos de equipos analíticos. A pesar de ello, hay que tener en cuenta que las técnicas de antígeno no son técnicas de amplificación molecular y que su rendimiento disminuye drásticamente a medida que baja la carga viral. En este sentido, si bien es una técnica útil en aquellas muestras en las que se confirma alta carga viral por PCR (ct <30, sensibilidad alrededor del 90%), un resultado negativo no puede excluir la presencia del virus, sobre todo en aquellas muestras con poca carga de SARS-CoV-2, las que se obtienen en casos de infección muy precoz o tardía<sup>3</sup>. Por todo ello, las técnicas de antígeno pueden ser una buena herramienta para detectar aquellos casos con elevada carga viral que son los que tienen un mayor riesgo de diseminación.

El requerimiento de equipos automatizados capaces de analizar un elevado número de muestras ha hecho que los laboratorios incorporen técnicas de amplificación molecular distintas a la PCR como puede ser la TMA. Esta técnica se caracteriza por poderse usar en sistemas automatizados de elevada capacidad ( $\approx 800-900$  muestras/día) de carga continua y muy fáciles de usar. Entre sus inconvenientes está el hecho de que el resultado es cualitativo (negativo/positivo), por lo que no da una idea de la cantidad de virus que hay en la muestra, y que puede haber discordancia con las técnicas de PCR. Estudios recientes muestran que la TMA puede ser una técnica con una sensibilidad más elevada que la PCR y al ser una técnica cualitativa puede generar problemas de interpretación de los resultados positivos. Sin embargo, la revisión de estos resultados discordantes también muestra que la mayoría de ellos corresponden a casos confirmados de SARS-CoV-2 en estadios de muy baja carga viral<sup>4</sup>. Por ello, la incorporación de técnicas de TMA requiere tener en cuenta su carácter cualitativo y también su elevada sensibilidad, dos características que pueden ser útiles en el contexto del *pooling* de muestras. Por otro lado, el hecho de no ser capaz de discriminar los casos de infección reciente limita su uso en el diagnóstico de la infección activa si no se acompaña con una técnica adicional para los resultados positivos.

Por último, también se ha requerido de los laboratorios de Microbiología evaluar la capacidad de contagio de los pacientes positivos para SARS-CoV-2, sobre todo para guiar las políticas de aislamiento. Hay que tener en cuenta que, hasta el momento, no existe una técnica rápida y eficaz que permita discriminar aquellos pacientes con alto riesgo de diseminación de SARS-CoV-2. Si bien se ha propuesto usar el ct ("*cycle-threshold*") de la PCR como indicador de la presencia de virus viable y por lo tanto de contagiosidad, este parámetro tiene varias consideraciones. Primero, su uso como indicador de carga viral está extendido en aquellas muestras en las que se puede estandarizar su medida y con el uso de calibradores apropiados (cargas virales de VIH o hepatitis en plasma por ejemplo). En las muestras de frotis respiratorios

no se obtiene una cantidad estándar de células epiteliales, por lo que la cantidad de material vírico recogido puede depender de la calidad de la muestra. Segundo, si bien cts bajos (alta carga viral) se relacionan con más probabilidad de obtener virus cultivables, esto no es así para todas las muestras y en todas las situaciones. De hecho, los días de evolución de la enfermedad pueden ser mejor indicador de contagiosidad que el propio ct<sup>5</sup>. Por todo ello, desde los laboratorios de Microbiología no se recomienda el uso del ct como un parámetro aislado que indique contagiosidad. Su uso debe restringirse a personal entrenado y en combinación con otros parámetros como pueden ser la sintomatología, los días de evolución de la enfermedad y la serología.

En conclusión, los laboratorios de Microbiología han tenido que adaptarse de forma rápida a los desafíos cambiantes de la pandemia de COVID-19. Desde la evaluación e incorporación de nuevas técnicas y tecnologías o la interpretación de parámetros analíticos, el laboratorio de Microbiología ha jugado un papel clave en la lucha contra el SARS-CoV-2.

## Bibliografía

1. Butler-Laporte G, *et al.* Comparison of saliva and nasopharyngeal swab nucleic acid amplification testing for detection of SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2021;181:353–360
2. Sahni LC, *et al.* Comparison of Mid-Turbinate and Nasopharyngeal Specimens for Molecular Detection of SARS-CoV-2 Among Symptomatic Outpatients at a Pediatric Drive-Through Testing Site. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2021 Jun 26;piab046.
3. Alemany A, *et al.* Analytical and clinical performance of the panbio COVID-19 antigen-detecting rapid diagnostic test. *J Infect.* 2021 May;82(5):186-230.
4. Fernández-Huerta M, *et al.* Multicenter clinical evaluation of a novel transcription-mediated amplification assay for SARS-CoV-2 molecular testing. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2022 Feb 14.
5. Singanayagam A, *et al.* Duration of infectiousness and correlation with RT-PCR cycle threshold values in cases of COVID-19, England, January to May 2020. *Euro Surveill.* 2020 Aug;25(32):2001483.

# Reinfección y variantes de la COVID

**Cristina Andrés**

Unidad de Virus Respiratorios. Sección de Virología. Servicio de Microbiología. Vall d'Hebron Hospital Universitari. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Barcelona.

Correspondencia:

Cristina Andrés

E-mail: [cristina.andres@vhir.org](mailto:cristina.andres@vhir.org)

Ya han pasado más de dos años desde la emergencia de una nueva especie de coronavirus, el SARS-CoV-2, en Wuhan (China), causante de la pandemia de COVID-19. Hasta la fecha, se han reportado más de 500 millones de casos y un total de 6 millones de muertes en todo el mundo, mientras que, a nivel español, los casos confirmados y muertes han estado de casi 12 millones y más de 100.000, respectivamente (<https://coronavirus.jhu.edu/region/spain>).

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, dentro del género beta-coronavirus junto a otros coronavirus estacionales y con potencial pandémico. Es un virus ARN lineal de cadena sencilla, polaridad positiva y con envoltura lipídica con un genoma de unos 30 kb que codifica para 4 grandes proteínas estructurales (Espícula, S; Envuelta, E; Membrana, M; y Nucleocápside, N), 16 proteínas no estructurales (nsp1-16), y 6 de accesorias (ORF 3a, 6, 7a, 7b, 8, and 10) (Wu F *et al.*, *Nature* 2020).

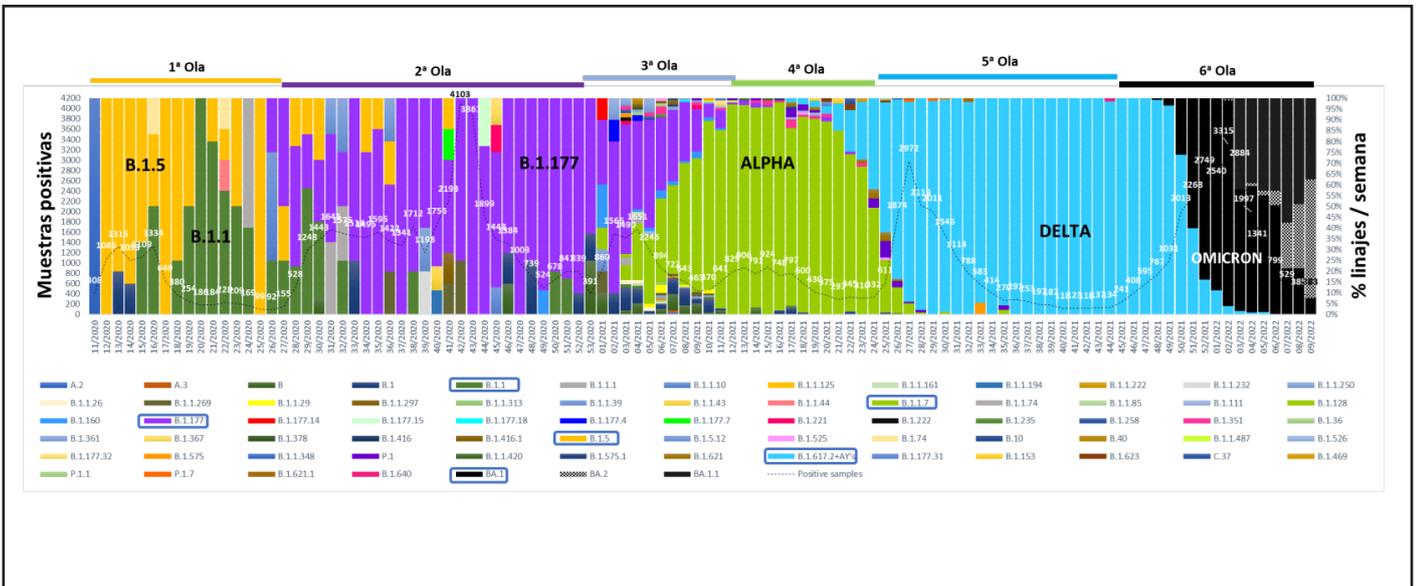
Este virus, como otros virus ARN, está en constante evolución, adquiriendo una amplia diversidad genética a través de cambios en su genoma. Esta diversidad permite la adaptación del virus a diferentes presiones externas como la inmunidad o el uso de terapias basadas en antivirales o anticuerpos monoclonales, que conducen a la selección de variantes virales que podrían reducir la efectividad vacunal, cambiar el tropismo o bien afectar a la sensibilidad de los tratamientos antivirales. Este hecho conlleva llevar a cabo una vigilancia estrecha basada en la secuenciación del genoma completo para monitorizar la circulación de los distintos virus a nivel de la comunidad por la posible emergencia de variantes con un mejor *fitness* biológico, tal y como se ha desarrollado a nivel de nuestro hospital y en del mundo.

En nuestra área geográfica se han descrito, por el momento, seis olas pandémicas (Figura 1), cada una caracterizada por la emergencia, predominancia y extinción de linajes del SARS-CoV-2. Durante la primera ola, el linaje B.1.5 fue el dominante hasta la emergencia del B.1.1, coincidiendo con el inicio de las

fases de desescalada según las recomendaciones de nuestro gobierno (Andrés C *et al.*, EMI 2021). Estos virus se caracterizaban por ser portadores de la mutación D614G en la espícula, favoreciendo su transmisibilidad, y que finalmente se fijó en el genoma viral, estando todavía presente en la mayoría de los virus actualmente en circulación.

Sin embargo, la flexibilización de la movilidad coincidió con la emergencia de la variante B.1.177 durante la segunda ola pandémica. Este virus era portador del cambio A222V en la proteína de la espícula, confiriéndole cierta ventaja evolutiva para su rápida dispersión durante el verano y otoño de 2020 hasta la emergencia de la variante Alfa (B.1.1.7) en diciembre de 2020. Esta fue primera variante de preocupación (VOC) descrita por la ECDC, por su impacto en la transmisibilidad, inmunidad y/o gravedad de la enfermedad, al ser portadora de varias mutaciones a nivel de la espícula, junto a las variantes Beta (B.1.351) y Gamma (P.1), predominantes en Sudáfrica y Brasil, respectivamente. La variante Alfa sustituyó por completo al linaje anterior, siendo la predominante durante la tercera y cuarta olas en nuestro país, hasta la aparición de otra VOC en junio de 2021, la variante Delta (B.1.617.2), portadora de cambios distintos a las otras VOCs en la espícula, confiriéndole así una mayor transmisibilidad con respecto las anteriores. Fue la causante de la quinta ola en nuestra área durante verano y otoño de 2021, siendo una variante cambiante por la presión de la vacunación en nuestra población, divergiendo hasta 250 sub-linajes distintos. Tal y como ha pasado en las sucesivas olas pandémicas, la variante Delta predominó hasta ser desplazada por la variante Ómicron (B.1.1.529) a mediados de diciembre 2021, provocando la sexta ola pandémica y con el reemplazo total en menos de 4 semanas. Esta variante presenta ventajas selectivas respecto a otras variantes, ya que sólo en la espícula contiene más de 30 mutaciones, sobre todo en el sitio de unión al receptor (RBD). Algunas de estas mutaciones están relacionadas con el incremento de la transmisibilidad

**Figura 1. Distribución semanal de los linajes de SARS-CoV-2 desde marzo 2020 hasta marzo 2022. Rodeados con un círculo se encuentran los linajes predominantes en cada ola pandémica. La línea discontinua marca el número de casos positivos observados en nuestro hospital procedentes de atención primaria e ingresados en el hospital en la semana correspondiente.**



por aumento de unión del virus al receptor ACE2 y/o escape a la respuesta inmune, muchas de ellas, observadas de forma individual en otras variantes (Zahradník *et al.*, *Nature* 2021). Por ejemplo, esta variante es portadora de las mutaciones S477N, E484A, Q498R y N501Y (esta última común entre las variantes Alfa, Beta y Gama), mutaciones clave del RBD. Justamente esta es la región diana de los anticuerpos monoclonales disponibles y autorizados hasta el momento, habiendo de diferentes clases (I-IV) según los epítopos o dominio del RBD al que van dirigidos. Como consecuencia, y con la gran diversidad genética y emergencia de variantes portadores de mutaciones en esta región, el uso de estos monoclonales es limitante.

Justo es lo que ha pasado con la aparición de la variante Ómicron, virus que a nivel antigénico es altamente distinto a las VOCs extintas por su elevado número de cambios en el RBD,

siendo solo el Sotrovimab, el único anticuerpo monoclonal disponible para su uso frente a esta variante (van der Straten *et al.*, *medRxiv* 2022). Sin embargo, la alta inmunidad población, la evolución intrínseca del propio virus, y las diferentes terapias para combatir la infección, sobre todo en esos pacientes más vulnerables (inmunodeprimido), conducen al cambio del virus y a la selección de nuevas variantes con un mejor fitness. Es por eso que la vigilancia estrecha, no solo de los casos más graves, si no a nivel de los casos más leves o asintomáticos, es vital para poder estar alertas y detectar cualquier tipo de cambio de predominancia entre los virus circulantes que pueda conllevar a la emergencia de nuevos virus portadores de mutaciones que confieran características fenotípicas relevantes como la mejora de transmisibilidad, gravedad y/o propiedades antigénicas especiales.

# Autoanticuerpos frente a interferones en la COVID-19

**Xavier Solanich**

*Internista. Servei de Medicina Interna. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.*

Correspondencia:

Xavier Solanich

E-mail: xsolanich@bellvitgehospital.cat

La mayoría de los más de 450 errores congénitos de la inmunidad (IEI) caracterizados genéticamente desde 1985 tienen una mayor susceptibilidad a padecer enfermedades infecciosas. Estas entidades son raras pero han contribuido enormemente a describir determinantes genéticos e inmunológicos humanos de predisposición a múltiples infecciosas. Los primeros IEI descritos predisponían a distintos tipos de infecciones en un mismo individuo. Sin embargo, desde 1996, se han descrito algunos IEI que predisponen a una única enfermedad infecciosa<sup>1</sup>.

## Errores congénitos de la inmunidad asociados a formas graves de COVID-19

Los IFN de tipo I (13 subtipos de IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , - $\kappa$ , - $\epsilon$  y - $\omega$ ) son potentes citoquinas antivirales que operan como primera línea de defensa contra muchos virus. Desde 2003 se han descrito varios errores innatos de la inmunidad con IFN tipo I subyacentes a enfermedades víricas graves. Basándose en ello, la COVID-19 *Human Genetic Effort* (COVIDHGE) estudio 13 genes de la vía de los IFN tipo I dependientes de TLR3, IRF7 e IRF9 que previamente se habían asociado a neumonía por influenza mortal. Se describieron mutaciones de línea germinal bioquímicamente perjudiciales en el 3.5% de los pacientes con COVID-19 crítico<sup>2</sup>. Poco después, se describió que la deficiencia de TLR7 ligada al cromosoma X, un IEI no descrito hasta la fecha, explicaba un 1% extra de los casos de COVID-19 más graves<sup>3</sup>. Estos defectos se detectaron mayoritariamente en individuos menores de 60 años. La penetrancia de estas deficiencias para COVID-19 grave o crítico entre familiares de casos índice fue alta, pero incompleta, especialmente en niños. Estos hallazgos sugieren que la patogenia de la COVID-19 podría ser debida a una respuesta de IFNs de tipo I deficiente en los primeros días de la infección desencadenando una inflamación excesiva a partir de la segunda semana.

## De los errores congénitos de la inmunidad a su fenocopia

En la década de los 80 se describieron las fenocopias autoinmunes de los IEI. Se trata de autoanticuerpos que bloquean una citosina, y como consecuencia los pacientes presentan con estos anticuerpos presentan una clínica similar a la de los individuos con defectos genéticos germinales de los componentes de la vía de esa citosina. Las fenocopias de los IFN de tipo II (IFN- $\gamma$ ), IL-6, IL-17A/F y el GM-CSF predisponen a la infecciones por micobacterias, estafilocócicas, cándidas y nocardia, respectivamente. Previo a la pandemia por SARS-CoV-2, se había descrito un solo paciente con autoanticuerpos neutralizantes frente IFNs de tipo I, por lo demás sano, con infección grave por el virus de la varicela zoster, creyéndose que no conferían predisposición a otras enfermedades víricas.

En 2020, la COVIDHGE describió que al menos el 10% de las personas con COVID-19 crítico tenían autoanticuerpos capaces de neutralizar cantidades elevadas (10 ng/mL, en plasma diluido 1/10) de IFN- $\alpha$ 2 y/o IFN- $\omega$ <sup>4</sup>. Además, otro 1% de los pacientes tenían autoanticuerpos que neutralizaban 10 ng/mL de IFN- $\beta$ . Estos autoanticuerpos no se encontraron en pacientes asintomáticos o con infecciones leves por SARS-CoV-2. El 95% de los pacientes con estos autoanticuerpos eran varones. Estos hallazgos han sido corroborados por estudios en múltiples países. En el Hospital Universitario de Bellvitge determinamos la presencia de estos anticuerpos exclusivamente a los pacientes ingresados en la unidad de curas intensivas durante el primer año de pandemia<sup>5</sup>. No observamos diferencias significativas en variables demográficas, comorbilidades, clínica, evolución ni mortalidad entre los pacientes ingresados en curas intensivas con estos autoanticuerpos respecto a aquellos que no los tenían. Por lo tanto, estos anticuerpos son útiles para detectar a individuos con

riesgo alto de COVID-19 crítico en fases precoces de la infección pero no en fases avanzadas.

Las concentraciones fisiológicas de IFN- $\alpha$  en la sangre durante la infección por SARS-CoV-2 son mucho más bajas (entre 1 y 100 pg/mL en plasma sin diluir) que las concentraciones utilizadas los experimentos iniciales (10 ng/mL en plasma diluido 1/10). Se describió que hasta el 14% de los pacientes con neumonía crítica por COVID-19 tenían autoanticuerpos capaces de neutralizar concentraciones más fisiológicas de IFN- $\alpha$ 2 y/o IFN- $\omega$  (100 pg/mL en plasma diluido 1/10)<sup>6</sup>. El 20% de los mayores de 80 años con COVID-19 crítico y el 20% de los pacientes fallecidos de todas las edades tienen estos autoanticuerpos. Cabe destacar que riesgos estimados de neumonía crítica por COVID-19 son muy elevados (OR de hasta 67) para estos autoanticuerpos neutralizantes.

La COVIDHGE analizó además la presencia de los autoanticuerpos frente a IFNs de tipo I en más de 34,000 individuos de 18 a 100 años de la población general, independientemente de si habían presentado COVID-19. Observaron que la prevalencia de estos autoanticuerpos no solo era mayor en hombres que en mujeres, sino que también aumentaba con la edad, con 1,1% de individuos positivos antes de los 70 años hasta llegar a un 4,4% de positivos después de los 70 años<sup>6</sup>. Esta sorprendente distribución probablemente contribuir al mayor riesgo de muerte por COVID-19 en varones y en la población de edad más avanzada.

Estos estudios tienen implicaciones clínicas importantes ya que los anticuerpos que neutralizan IFNs de tipo I (i) son sencillos de analizar, (ii) explican un porcentaje muy importante (10-20%) de los casos de neumonía crítica / mortal por COVID-19, (iii) estas

personas podrían beneficiarse de un manejo personalizado, tanto preventivo (vacunación precoz y prioridad para dosis de refuerzo) como terapéutico (recambios plasmáticos, IFNs recombinantes distintos a los que bloquea el paciente).

## Bibliografía

1. Casanova JL, Abel L. Primary immunodeficiencies: a field in its infancy. *Science*. 2007;317(5838):617-9. doi: 10.1126/science.1142963.
2. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570.
3. Asano T, Boisson B, Onodi F, Matuozzo D, Moncada-Velez M, Maglorius Renkilaraj MRL, et al. X-linked recessive TLR7 deficiency in ~1% of men under 60 years old with life-threatening COVID-19. *Sci Immunol*. 2021;6(62):eabl4348. doi: 10.1126/sciimmunol.abl4348.
4. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, Michailidis E, Hoffmann HH, Zhang Y, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585.
5. Solanich X, Rigo-Bonnin R, Gumucio VD, Bastard P, Rosain J, Philippot Q, et al. Pre-existing Autoantibodies Neutralizing High Concentrations of Type I Interferons in Almost 10% of COVID-19 Patients Admitted to Intensive Care in Barcelona. *J Clin Immunol*. 2021;41(8):1733-44. doi: 10.1007/s10875-021-01136-x.
6. Bastard P, Gervais A, Le Voyer T, Rosain J, Philippot Q, Manry J, et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol*. 2021;6(62):eabl4340. doi: 10.1126/sciimmunol.abl4340.

# Vacunas de segunda generación contra el SARS-CoV-2. La vacuna Hipra

## Julià Blanco

Institut de Recerca de la Sida-Caixa, IrsiCaixa, Campus Can Ruti, Badalona.

Institut de Recerca Germans Trias i Pujol, IGTP, Campus Can Ruti, Badalona.

Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas, CIBERINFEC, Carlos III Health Institute, Madrid.

Universitat de Vic\_Central de Catalunya, UVIC-UCC, Vic.

Correspondencia:

Julià Blanco

E-mail: jblanco@irsicaixa.es

Las diferentes vacunas contra el SARS-CoV-2 han demostrado ser la herramienta más valiosa para la lucha contra los estragos causados por la COVID-19. Hasta el momento han sido aprobadas en nuestro país cinco vacunas que utilizan diferentes tecnologías como el ARN mensajero (Spikevax de Moderna o Comirnaty de Pfizer/BionTech), los vectores adenovirales (Ad26.COVS.2 de Janssen o Vaxzevria de Astra-Zeneca) o las proteínas recombinantes (Nuvaxovid de Novavax).

A pesar de los excelentes resultados iniciales, la efectividad de las vacunas tanto contra infección como contra hospitalización o muerte se ha visto negativamente impactada por la pérdida sostenida en el tiempo de anticuerpos neutralizantes en plasma y principalmente por la evolución viral. La aparición de nuevas variantes se ha caracterizado por un incremento de transmisibilidad, notoria en los casos de las variantes delta u ómicron, y una resistencia parcial a anticuerpos neutralizantes observada en variantes como beta y especialmente ómicron. A modo de ejemplo, la eficacia de la vacunación completa (dos dosis separadas por 3 semanas) con Comirnaty que ofrecía una protección de más del 90% contra infección por la variante ancestral de Wuhan, se reduce a un 60% 6 meses tras la vacunación contra la variante delta y a un 20% contra ómicron. Aunque la efectividad contra hospitalización o muerte no se ve tan afectada, estos datos han obligado a replantear las pautas de vacunación<sup>1</sup>. Para revertir esta pérdida de eficacia se han administrado dosis adicionales de vacuna, que han demostrado un fuerte incremento de protección contra infección y una mejora de la protección contra hospitalización. Sin embargo, estas dosis adicionales mantienen el diseño original (vacunas basadas en la variante ancestral), por lo que el estudio de nuevas vacunas basadas en las variantes más recientes también ha sido una prioridad para la industria farmacéutica. Pfizer/BionTech y Moderna están trabajando en vacunas de RNA mensajero con la secuencia de ómicron, mientras que Sanofi desarrolla una proteína recombinante basada en la variante beta.

De manera similar, Hipra ha desarrollado un inmunógeno basado en nuevas variantes. Este inmunógeno contiene únicamente el dominio de la proteína de la espícula de SARS-CoV-2 responsable de la interacción con el receptor ACE-2 (el Receptor Binding Domain o RBD). El RBD se presenta en forma dimérica combinando una secuencia de la variante alfa y una de la variante beta. Una vez definidos los procesos de producción industrial, el inmunógeno PHH-1V se ha testado a diferentes dosis en modelos animales, donde induce una fuerte respuesta humoral y celular.

Esta respuesta humoral presenta una amplia neutralización de las variantes alfa, beta, gamma y delta y protege del desarrollo de la enfermedad en un modelo de ratón transgénico K18-hACE2<sup>2</sup>.

Los excelentes resultados preclínicos han llevado al candidato PHH-1V a estudios clínicos en humanos. El primer estudio (Fase 1/2a) se inició en septiembre de 2021 reclutando 30 voluntarios no vacunados y no infectados que recibieron dos inyecciones de tres dosis diferentes de la vacuna para definir su perfil de seguridad y dosis óptima (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05007509?term=hipra&cond=COVID-19&draw=2&rank=2>). Los resultados iniciales de seguridad han conducido a la aprobación por la AEMPS de dos ensayos adicionales. Sin embargo, la elevada tasa de vacunación de la población europea ya no permite el diseño de ensayos de primovacunación, por lo que tanto la Fase 2b como la Fase 3 de la vacuna PHH-1V se están realizando en personas vacunadas con pauta completa, usando la vacuna de Hipra como dosis adicional. En el caso de la Fase 2b, 700 participantes vacunados con Comirnaty (dos dosis) reciben una dosis de 40 µg de la vacuna de Hipra, el grupo comparador de 350 participantes que recibe una tercera dosis de Comirnaty (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05142553?term=hipra&cond=COVID-19&draw=2&rank=4>). El estudio de Fase 3, presenta un diseño similar e incluye 3000 participantes con cualquier pauta de vacunación aprobada (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05246137?term=hipra&cond=COVID-19&draw=2&rank=3>).

En conclusión, existe una necesidad a nivel global de desarrollar vacunas contra la COVID-19 basadas en nuevas variantes virales y con diferentes plataformas de producción. La vacuna desarrollada por Hipra combina dos variantes (alfa y beta) y es de fácil producción y almacenamiento. Los resultados preclínicos han avalado su desarrollo clínico que está en estos momentos siendo evaluado por la Agencia Europea del Medicamento.

## Bibliografía

1. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021 Oct 9;21(10):626–36. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-021-00592-1>
2. Barreiro A, Prenafeta A, Bech-Sabat G, Roca M, Perozo E, March R, et al. Preclinical efficacy, safety, and immunogenicity of PHH-1V, a second-generation COVID-19 vaccine candidate based on a novel recombinant RBD fusion heterodimer of SARS-CoV-2. *Biorxiv*. 2021;11.22.4691.

# Novedades en vacunas

**Magda Campins Martí**

Investigadora del Grup Recerca en Epidemiologia i Salut Pública. Vall d'Hebron Institut de recerca. Barcelona.

Correspondencia:

Magda Campins Martí

E-mail: mcampins@vhebron.net

El programa de vacunación de la COVID-19 se inició en España el 27 de diciembre de 2020, pocos días después de la autorización de la vacuna BNT162b2 mRNA de Pfizer/BioNtech por la *European Agency of Medicaments* (EMA). En abril de 2022, 15 meses más tarde, el 92,5% de la población española de edad igual o superior a 12 años ha recibido ya la pauta completa y un 52% de los mayores de 18 años han recibido una tercera dosis o dosis de recuerdo.

El año 2021 pasará a la historia de la vacunología como el de las vacunas frente al SARS-CoV-2, con la aparición de las primeras vacunas autorizadas por las diversas agencias reguladoras del mundo, 5 de ellas por la EMA. En la Tabla 1 se muestran las vacunas aprobadas y/o autorizadas como uso de emergencia en diferentes países del mundo, según su plataforma de desarrollo. Actualmente hay 196 vacunas en fase preclínica, 153 en desarrollo clínico, 35 de ellas en fase 3.

El 20 de diciembre 2021 se autorizó una nueva vacuna, la quinta autorizada por la EMA y ya disponible en España, Nuvaxovid®, del laboratorio Novavax. Esta vacuna contiene proteína S del SARS-CoV-2, producida mediante tecnología de recombinación de ADN utilizando un sistema de expresión del baculovirus y contiene el adyuvante Matrix-M. Es la primera vacuna autorizada basada en una plataforma de proteínas recombinantes o subunidades proteicas.

Su eficacia se ha evaluado en 3 ensayos clínicos realizados en EE.UU. y Méjico (n=29.582), Reino Unido (n=14.039) y Sudáfrica (n=2.684). La eficacia de la vacuna para la prevención de la infección sintomática confirmada por laboratorio a partir de 7 días después de la segunda dosis fue del 90,4% (IC95%: 82,9%-94,6%) en el primer estudio y del 89,7% (IC95%: 80,2-94,6) en el segundo, sin ningún caso grave entre los participantes que recibieron la vacuna y, 4 y 5 casos, respectivamente en el grupo placebo. Los datos de estos estudios corresponden al periodo de circulación de la variante Alfa. El ensayo clínico realizado en Sudáfrica incluía un 6% de personas con infección por VIH de

**Tabla 1. Vacunas frente a SARS-CoV-2 aprobadas o autorizadas como uso de emergencia, según método de fabricación (elaboración propia).**

### 1. Vacunas de ARN mensajero

- Pfizer/BioNTech (Comirnaty)\*
- Moderna (Spikevax)\*

### 2. Vacunas de vectores virales no replicantes

- Oxford Vaccine Group/AstraZeneca (Vaxzevria)\*
- Janssen Vaccines/Johnson & Johnson (COVID-19 Vaccine Janssen)\*
- Instituto Gamaleya (Sputnik V)
- CanSino Biologics (Convidecia)

### 3. Vacunas de proteínas recombinantes (o de subunidades virales)

- Novavax (Nuvaxovid)\*
- Instituto Finlay (Soberana 02)
- BioCubaFarma (Abdala)
- Baylor-Biological/Texas Children's Hospital (Corbevax)
- BEKTOP (EpiVacCorona; Aurora-CoV)
- Chongqing Zhifei Biological Products (Zifivax)
- Vaxine (Covax-19;Spikogen)

### 4. Vacunas de virus inactivados

- Sinovac Biotech (CoronoVac)
- Bharat Biotech (Covaxin)
- Instituto de Beijing de Productos Biológicos (Sinopharm)
- Valneva (VLA2001)

### 5. Vacuna basada en plantas de tabaco

- Medicago/GSK (Covifenz)

### 6. Vacunas de ADN

- Zydus LifeSciences (ZyCoV-D)

\*autorizadas por la EMA.

18-64 a. y se realizó durante el periodo de circulación mayoritaria de la variante B.1.351 (Beta), con un resultado de eficacia inferior a los de los estudios anteriores (49,4%; IC95%: 6,1-72,8). Las reacciones adversas encontradas con mayor frecuencia fueron las habituales y generalmente de intensidad leve (dolor en el lugar de inyección, astenia, mialgias, cefalea...). Está autorizada para

personas de edad igual o superior a 18 años, y la pauta es de 2 dosis (0, 21 días).

La estrategia de vacunación frente a la COVID-19 se ha ido modificando a medida que se han ido autorizando nuevas vacunas y en base a la situación epidemiológica y al avance del conocimiento científico. Las vacunas actuales tienen limitaciones derivadas de su menor efectividad para prevenir la infección y la transmisión del virus. Además, la circulación de diferentes variantes del SARS-CoV-2 con diversas mutaciones, algunas en determinadas regiones de la proteína S, pueden aumentar su capacidad de transmisión y/o escapar al efecto protector de las vacunas disponibles. Los estudios de efectividad realizados en diferentes países muestran que la protección frente a enfermedad sintomática es más baja frente a la variante Ómicron que frente a Delta, con una disminución rápida con el tiempo transcurrido desde la última dosis (efectividad < 10% a los 6 meses de la 2ª dosis; 50-75% entre 0-3 meses de la 3ª dosis y 40-50% a los 4-6 meses de la 3ª dosis). No obstante, la protección frente a enfermedad grave y hospitalización sigue siendo elevada, en especial tras la tercera dosis (efectividad del 30-35% a los 6 meses de la 2ª dosis; 80-95% entre 0-3 meses de la 3ª dosis y 75-85% a los 4-6 meses de la 3ª dosis). No se han observado diferencias en la efectividad vacunal frente infección sintomática entre Ómicron BA.1 y BA.2. La pérdida de protección vacunal con el tiempo justifica la necesidad de administrar dosis *booster* (4ª dosis) en personas vulnerables, estrategia ya iniciada en algunos países. Publicaciones recientes de Israel muestran la

efectividad y seguridad de la 4 dosis en personas de edad igual o superior a 60 años.

El futuro de la vacunación frente a la COVID-19 está en la obtención de vacunas de segunda generación que induzcan protección a nivel de mucosas (inmunidad esterilizante) y frente a proteínas de la estructura interna del virus (vacunas pancoronavíricas).

## Bibliografía recomendada

1. WHO. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>. Acceso: 24 abril 2022.
2. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, *et al*. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *NEJM*. 2021;384:1899-909.
3. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, *et al*. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;385:1172-83.
4. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez , Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, *et al*. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med*. 2021;385:1172-83.
5. UK Health Security Agency (UKHSA). COVID-19 vaccine surveillance report. Week 6. 10 February 2022. Disponible en: [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1054071/vaccine-surveillance-report-week-6.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1054071/vaccine-surveillance-report-week-6.pdf)
6. Magen O, Waxman JG, Makov-Assif M, Vered R, Dicker D, Hernán MA, *et al*. Fourth dose of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide setting. *NEJM*. 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2201688.