

## MESA II. Proyectos de investigación en curso sobre COVID

**Moderadores:** **Fernando Alcaide.** *Microbiólogo. Hospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*  
**Cristina Vilaplana.** *Microbióloga. Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol. Badalona.*

## Actualización en vacunas bivalentes contra el SARS-CoV-2

### 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. Barcelona.*

### Correspondencia:

Julià Blanco

E-mail: [jblanco@irsicaixa.es](mailto:jblanco@irsicaixa.es)

El rápido desarrollo y despliegue de vacunas contra el SARS-CoV-2 ha sido el factor más relevante en la lucha contra la COVID-19. Sin embargo, el control de la pandemia no ha sido tan fácil como los resultados iniciales de eficacia las vacunas nos pudieron hacer pensar. Hemos sido testigos directos de como la efectividad de las vacunas en la vida real se ha visto negativamente impactada por diferentes razones. Primero, la reducción de los niveles de anticuerpos neutralizantes en plasma generados tras la vacunación redujo progresivamente la protección contra la reinfección. Además, la evolución viral, sostenida por los millones de eventos de replicación viral en todo el mundo, generó nuevas variantes virales con una mayor resistencia a la respuesta inmune.

Las nuevas variantes del SARS-CoV-2 se han caracterizado por un incremento de transmisibilidad, especialmente en los casos de las variantes delta y las subvariantes de ómicron<sup>1</sup>. Este incremento de transmisibilidad se asoció también a una progresiva resistencia a anticuerpos neutralizantes de estas variantes, un hecho especialmente notorio en las subvariantes de ómicron, tanto la original BA.1 (que emergió a finales de 2021) como las más recientes, BA.4 o BA.5 o BQ.1.1 (que emergieron durante 2022), XBB.1.5 (que emergió a finales de 2022) o XBB.1.16 (actualmente en expansión a nivel mundial).

El progresivo escape a la respuesta neutralizante continuó impactando la eficiencia de las vacunas. Recordemos que la protección de la vacunación con dos dosis de vacunas RNA era de más del 90% contra infección por la variante Wuhan, y que se redujo a un 20% con la aparición de ómicron BA.1. Este dato hizo que, a finales de 2021, fuera necesario introducir una tercera dosis de la vacuna original, que aumentó los niveles de anticuerpos neutralizantes contra la variante ómicron BA.1 emergente en aquel momento.

Al mismo tiempo y con el objetivo de optimizar estas dosis adicionales de vacuna, diversas compañías farmacéuticas desarrollaron también vacunas basadas en las secuencias de las nuevas variantes (alfa, beta, delta y ómicron). Sin embargo, la velocidad de evolución viral siempre fue más rápida que la capacidad de respuesta de las plataformas vacunales y de los procesos de aprobación de las agencias regulatorias. Finalmente, el 31 de agosto, la FDA aprobó las vacunas bivalentes basadas en las secuencias original y BA.4/5 formuladas por las compañías Pfizer y Moderna como dosis de refuerzo.

Los datos de estas vacunas evidenciaban que los niveles de anticuerpos neutralizantes que generaban contra las nuevas variantes (BA.4/5 y posteriores) eran superiores a los de las vacunas

originales<sup>2</sup>. Sin embargo, el incremento era relativamente pobre (entre 1.5 y 3 veces), por lo que diferentes autores plantearon la duda sobre si esta superioridad tendría un efecto real en la protección contra las nuevas variantes virales<sup>3</sup>. Esta pregunta solo se pudo resolver con datos posteriores a la aprobación, los cuales confirmaron una protección superior de las dosis de refuerzo con vacunas bivalentes cuando se comparan con las vacunas originales, especialmente contra las nuevas subvariantes de ómicron, como BQ.1.1 o XBB.1.5<sup>4</sup>.

En conclusión, es evidente que existe una necesidad a nivel global de desarrollar nuevas vacunas contra la COVID-19 basadas en variantes virales circulantes. Esta es, por lógica la mejor estrategia, pero no está exenta de limitaciones. Desde el punto de vista industrial, existe una limitada capacidad de respuesta de las plataformas vacunales y de las agencias regulatorias. Además, desde el punto de vista inmunológico, la capacidad de estas nuevas vacunas para generar nuevos anticuerpos neutralizantes en individuos altamente expuestos a vacunas (o infecciones) previas, y como estas vacunas pueden mejorar la respuesta celular, continúa siendo una incógnita. Nuevamente, la pandemia de SARS-CoV-2 nos ofrece una oportunidad para aprender sobre el

equilibrio dinámico entre patógenos y el sistema inmunitario. En nuestras manos está aprovechar esta oportunidad para presentes y futuras pandemias.

## Bibliografía

1. Obermeyer F, Jankowiak M, Barkas N, Schaffner SF, Pyle JD, Yurkovetskiy L, *et al.* Analysis of 6.4 million SARS-CoV-2 genomes identifies mutations associated with fitness. *Science* (80- ) [Internet]. 2022 Jun 17;376(6599):1327–32. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abm1208>
2. Zou J, Kurhade C, Patel S, Kitchin N, Tompkins K, Cutler M, *et al.* Improved Neutralization of Omicron BA.4/5, BA.4.6, BA.2.75.2, BQ.1.1, and XBB.1 with Bivalent BA.4/5 Vaccine. *bioRxiv* [Internet]. 2022 Jan 1;2022.11.17.516898. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2022/11/17/2022.11.17.516898.abstract>
3. Khoury DS, Docken SS, Subbarao K, Kent SJ, Davenport MP, Cromer D. Predicting the efficacy of variant-modified COVID-19 vaccine boosters. *Nat Med* [Internet]. 2023 Mar 2;29(3):574–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-023-02228-4>
4. Lin D-Y, Xu Y, Gu Y, Zeng D, Sunny SK, Moore Z. Durability of Bivalent Boosters against Omicron Subvariants. *NEJM J Med* [Internet]. 2023 Apr 12; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2302462>

## Actualización sobre variantes

### 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.andresverges@vallhebron.cat](mailto:cristina.andresverges@vallhebron.cat)

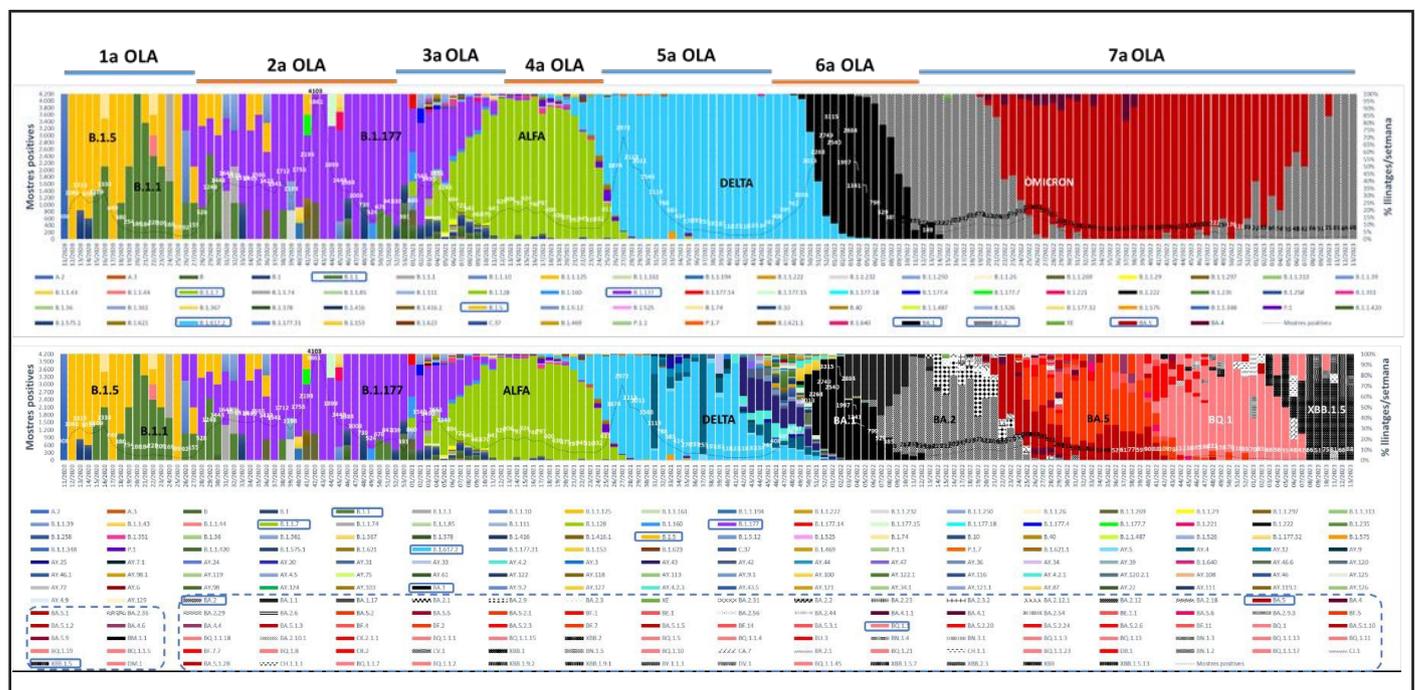
Ya han pasado más de tres años desde la emergencia de una nueva especie de coronavirus, el SARS-CoV-2, en Wuhan (China), causante de la pandemia de COVID-19. Hasta la fecha, se han reportado más de 676 millones de casos y casi 7 millones de muertes en todo el mundo, mientras que, a nivel español, los casos confirmados y muertes han estado de más de 13 millones y 117.000, respectivamente (<https://coronavirus.jhu.edu/region/spain>).

En nuestra área geográfica se han descrito, por el momento, siete olas pandémicas (Figura 1A), 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 dominante 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 a 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 (Figura 1B). Tal y como ha pasado en las sucesivas olas pandémicas, la variante Delta predominó

hasta ser desplazada por la variante Ómicron (BA.1) 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 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, 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 epítomos o dominio del RBD al que van dirigidos. Esta variante se vio reemplazada posteriormente por otras variantes Ómicron, BA.2 y después BA.5-like, que describieron una pequeña séptima ola pandémica, actualmente predominando las variantes recombinantes XBB.1-like (BA.2.10.1 y sublinajes BA.2.75). 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 anti-

**Figura 1. Distribución semanal de los linajes y sub-linajes de SARS-CoV-2 desde marzo 2020 hasta abril 2023. Rodeados con un círculo se encuentran los linajes predominantes en cada ola pandémica. La línea discontinua marca el número de casos positivos procedentes de atención primaria e ingresados en nuestro hospital en la semana correspondiente.**



génico es altamente distinto a las VOCs extintas por su elevado número de cambios en el RBD, siendo el Sotrovimab, el único anticuerpo monoclonal disponible para su uso (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*. Esta selección se observó en un estudio que llevamos a cabo en nuestro hospital, en el que se estudiaron las mutaciones a nivel de la espícula en muestras respiratorias seriadas de 8 pacientes inmunodeprimidos tratados con Sotrovimab (Andrés C and González-Sánchez A *et al.*, *CMI* 2022). Se pudo describir la detección de 8 cambios no ligados a linaje y que justamente se encontraban en el RBD (P337L, E340D, E340R, E340K, E340V, E340Q, R346T y K356T). Estas mutaciones presentaban un incremento o se fijaban en la población viral después de iniciar el tratamiento con monoclonal. Por eso, la prolongada excreción junto a la posible fijación de estas mutaciones en la progenie viral hace vital una monitorización estrecha. Además de incluir esto en las guías de manejo clínico en muestras seriadas, la monoterapia quizás no debería ser la primera opción de tratamiento por esta posible selección de variantes, y posiblemente sería idea poder combinarlo con otros monoclonales. Por lo tanto, la vigilancia, 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.

## Bibliografía recomendada

- Andrés C, Piñana M, Borràs-Bermejo B, González-Sánchez A, García-Cehic D, Esperalba J, *et al.* A year living with SARS-CoV-2: an epidemiological overview of viral lineage circulation by whole-genome sequencing in Barcelona city (Catalonia, Spain). *Emerging microbes & infections*. 2022;11(1):172-81. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.2011617>
- Zahradník J, Marciano S, Shemesh M, Zoler E, Harari D, Chiaravalli J, *et al.* SARS-CoV-2 variant prediction and antiviral drug design are enabled by RBD in vitro evolution. *Nature microbiology*. 2021;6(9):1188-98. <https://doi.org/10.1038/s41564-021-00954-4>
- Karlijn van der Straten, Denise Guerra, Marit J. van Gils, Ilja Bontjer, Tom G. Caniels, Hugo D.G. van Willigen, *et al.* Mapping the antigenic diversification of SARS-CoV-2. *medRxiv* 2022.01.03.21268582; doi: <https://doi.org/10.1101/2022.01.03.21268582>
- Andrés C, González-Sánchez A, Jiménez M, Márquez-Algaba E, Piñana M, Fernández-Naval C, *et al.* Emergence of Delta and Omicron variants carrying resistance-associated mutations in immunocompromised patients undergoing sotrovimab treatment with long-term viral excretion. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2023;29(2):240-6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.08.021>

## Utilidad de la epidemiología genómica del SARS-CoV-2 en el estudio de brotes nosocomiales

David Panisello Yagüe<sup>1</sup>, Andreu C. Pelegrin<sup>1</sup>, Montserrat Giménez<sup>1,2,3</sup>, Irma Casas<sup>2,4</sup>, Antoni E. Bordoy<sup>1</sup>, Sandra Martínez-Puchol<sup>1,5</sup>, Nieves Sopena<sup>2,3,6</sup>, Laia Castellà<sup>2</sup>, Laia Soler<sup>1</sup>, Gemma Clarà<sup>1</sup>, Sara González-Gómez<sup>1</sup>, Alèxia Paris de León<sup>1</sup>, Ana Blanco<sup>1</sup>, Pere-Joan Cardona<sup>1,3</sup>, Ignacio Blanco<sup>7</sup>, Verónica Saludes<sup>1,8</sup>, Elisa Martró<sup>1,8\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Microbiología. Laboratori Clínic Metropolitana Nord (LCMN). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Institut d'Investigació Germans Trias i Pujol (IGTP). Badalona. Barcelona. <sup>2</sup>Equipo de Control de la Infección Nosocomial. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. <sup>3</sup>CIBER en Enfermedades Respiratorias (CIBERES). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. <sup>4</sup>Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. <sup>5</sup>Vicerectorat de recerca. Universitat de Barcelona (UB). Barcelona. <sup>6</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. <sup>7</sup>Departamento de Genética Clínica. LCMN. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. <sup>8</sup>CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Correspondencia:

David Panisello Yagüe

E-mail: [dpanisello@igtp.cat](mailto:dpanisello@igtp.cat)

Ver artículo sobre este tema en este mismo número de *Enf Emerg* 2023;22(2):81-84.

# Transmisión del SARS-CoV-2 a los convivientes de Cataluña y Navarra

**Pere Godoy<sup>1,2</sup>, Ivan Martinez-Baz<sup>2,3</sup>, Ignasi Parron<sup>4</sup>, Manuel García-Cenoz<sup>2,3</sup>, Jesús Castilla<sup>2,3</sup>, Joaquim Ferras<sup>4</sup>, Mònica Carol<sup>4</sup>, Nuria Bes<sup>4</sup>, Nuria Soriano<sup>4</sup>, Montserrat Guillaumes<sup>5</sup>, Sofia Godoy<sup>6</sup>, Diana Toledo<sup>2,7</sup>, Núria Follia<sup>4</sup>, Carme Miret<sup>4</sup>, Jessica Pardos<sup>4</sup>, Pere Plans<sup>4</sup>, Miquel Alsedà<sup>1,4</sup>, Irene Barrabeig<sup>4</sup>, Pilar Ciruela<sup>2,4</sup>, David Palma<sup>2,5</sup>, Maria-Rosa Sala<sup>4</sup>, Cristina Rius<sup>2,5</sup>, Carmen Muñoz Almagro<sup>2,8</sup>, Mireia Jane<sup>2,4</sup>, Ángela Dominguez<sup>2,7</sup> y Grupo de trabajo “Factores asociados a la transmisión de SARS-CoV-2 en los convivientes de Cataluña y Navarra y efectividad de las vacunas y de las medidas no farmacológicas para reducir la transmisión” (PI21/01883 y ESP22PI01)**

<sup>1</sup>Institut de Recerca Biomèdica (IRB Lleida). Lleida. <sup>2</sup>CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Madrid. <sup>3</sup>Instituto de Salud Pública de Navarra - IdiSNA. Pamplona. <sup>4</sup>Agència de Salut Pública de Catalunya. Barcelona. <sup>5</sup>Agència de Salut Pública de Barcelona. Barcelona. <sup>6</sup>Institut Català de la Salut (ICS). Lleida. <sup>7</sup>Universitat de Barcelona. Barcelona. <sup>8</sup>Laboratorio de Microbiología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona.

Correspondencia:

Pere Godoy

E-mail: pere.godoy@gencat.cat

Ver artículo sobre este tema en este mismo número de *Enf Emerg* 2023;22(2):85-89.

---