



## 1038 - AUTOANTICUERPOS NEUTRALIZANTES DE INTERFERONES DE TIPO I COMO FACTOR PREDISPONENTE A PADECER UNA NEUMONÍA COVID-19 DE BRECHA EN PACIENTES VACUNADOS

Arnau Antolí Gil<sup>1</sup>, José Luis Gómez Vázquez<sup>2</sup>, Àngels Sierra Fortuny<sup>2</sup>, Lara Hidalgo Peña<sup>1</sup>, Laura Calatayud Samper<sup>1</sup>, Raúl Rigo Bonnin<sup>3</sup>, Conxi Lázaro García<sup>4</sup> y Xavier Solanich Moreno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, España. <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, España. <sup>3</sup>Hospital Clínico de Barcelona, Barcelona, España. <sup>4</sup>Instituto Catalán de Oncología, L'Hospitalet de Llobregat, España.

### Resumen

**Objetivos:** Los autoanticuerpos neutralizantes de interferones de tipo I (AAN-IFN-I) están fuertemente relacionados con el riesgo de padecer una COVID-19 grave en pacientes no vacunados. Nuestro estudio analiza a pacientes con COVID-19 vacunados y determina el papel de los AAN-IFN-I.

**Métodos:** Se analizaron los pacientes con COVID-19 ingresados en nuestro hospital de abril de 2021 a diciembre de 2022. Se recogieron datos demográficos, principales comorbilidades, complicaciones durante la hospitalización, la evolución a neumonía crítica (necesidad de oxígeno 6 lpmL) y la peor puntuación en la escala ordinal de la OMS de los pacientes vacunados que ingresaron por neumonía por SARS-CoV-2. La capacidad de neutralización de autoanticuerpos a altas concentraciones (10 ng/mL) de IFN- $\gamma$  y/o IFN- $\alpha$  se evaluó mediante un protocolo de ELISA y un ensayo funcional de neutralización *in vitro* con luciferasa.

**Resultados:** 1.275 pacientes ingresaron por COVID-19. La mitad de ellos (671 [52,6%]) habían sido vacunados y desarrollaron una neumonía por COVID-19 de brecha, siendo la neumonía crítica en 462 (36,2%) pacientes y no crítica en 209 (16,4%). Hubo un número estadísticamente significativo mayor de pacientes inmunodeprimidos con neumonía COVID-19 crítica frente a no crítica (96 [21,3%] vs. 23 [9,6%];  $p = 0,016$ ). Ningún otro factor fue significativo. Además, hubo una mayor proporción de AAN-IFN-I en los pacientes críticos en comparación con los no críticos, sin alcanzar significación (28 [6,1%] vs. 7 [3,5%];  $p = 0,189$ ) (tabla 1). 35 pacientes presentaban AAN-IFN-I neutralizantes de IFN- $\gamma$ , y 11 de ellos tenían además AAN-IFN-I para IFN- $\alpha$ . A pesar de no alcanzar significación, se observó una peor evolución en la escala ordinal de la OMS  $\geq 5$  (15 [42,9%] vs. 222 [34,9%];  $p = 0,366$ ) y una mayor mortalidad (8 [22,9%] vs. 87 [13,7%];  $p = 0,136$ ) en el grupo que presentaban AAN-IFN-I (tabla 2).

**Tabla 1. Neumonía COVID-19 de brecha, comparación entre neumonía crítica y no crítica**

	Neumonía COVID-19 de brecha (n = 671)	Crítica (n = 462)	No crítica (n = 209)	p	OR (IC95%)
Características demográficas y comorbilidades					
Edad; mediana (IQR)	72 (60-82)	72 (61-81)	73 (59-84)	0,183	n.a.
Sexo (hombre); n (%)	436 (65,0)	305 (66,0)	131 (62,7)	0,432	1,157 (0,823-1,625)
Inmunodeficiencia	0,016	n.a.			
Ninguna, n (%)			552 (82,8)	366 (79,7)	186 (89,4)
EII, n (%)			1 (0,3)	1 (0,2)	0 (0)
VIH, n (%)			7 (1,0)	7 (1,5)	0 (0,0)
Trasplante de órgano sólido, n (%)			55 (8,2)	41 (8,9)	14 (6,7)
Tratamiento inmunosupresor, n (%)			52 (7,8)	44 (9,6)	8 (3,8)
Cáncer	0,173	n.a.			
Ninguno, n (%)			542 (80,8)	362 (78,4)	180 (86,1)
Cáncer hematológico activo, n (%)			26 (3,9)	22 (4,8)	4 (1,9)
Cáncer hematológico no activo, n (%)			8 (1,2)	6 (1,3)	2 (1,0)
Cáncer sólido activo, n (%)			32 (4,8)	24 (5,2)	8 (3,8)

Cáncer sólido no activo, <i>n</i> (%)	63 (9,4)	48 (10,4)	15 (7,2)		
Cáncer activo sólido o hematológico, <i>n</i> (%)	58 (8,6)	46 (10,0)	12 (5,7)	0,076	1,815 (0,941- 3,504)
Enfermedad cardíaca; <i>n</i> (%)	225 (33,5)	162 (35,1)	63 (30,1)	0,218	1,251 (0,880- 1,779)
Enfermedad renal crónica; <i>n</i> (%)	156 (23,2)	116 (25,1)	40 (19,1)	0,094	1,416 (0,946- 2,121)
Enfermedad hepática crónica; <i>n</i> (%)	41 (6,1)	34 (7,4)	7 (3,3)	0,054	2,292 (0,999- 5,260)
Enfermedad pulmonar; <i>n</i> (%)	192 (28,6)	134 (29,0)	58 (27,8)	0,782	1,064 (0,740- 1,530)
Diabetes; <i>n</i> (%)	225 (33,5)	160 (34,6)	65 (31,1)	0,379	1,174 (0,827- 1,666)
Dislipidemia; <i>n</i> (%)	334 (51,3)	239 (51,7)	105 (50,2)	0,720	1,062 (0,766- 1,472)
Hipertensión; <i>n</i> (%)	432 (64,4)	306 (66,2)	126 (60,3)	0,140	1,292 (0,922- 1,811)
Obesidad; <i>n</i> (%)	197 (29,4)	139 (30,1)	58 (27,8)	0,583	1,120 (0,780- 1,609)
Fumador; <i>n</i> (%)	56 (8,3)	38 (8,2)	18 (8,6)	0,881	0,951 (0,529- 1,709)

## Datos clínicos y de laboratorio

Número de días desde la aparición de los síntomas al ingreso; mediana (IQR) (n = 655)	6 (3-9)	6 (3-9)	6 (3-9)	0,052	n.a.
AAN-IFN-I (a2 y/o w); n (%)	35 (5,2)	28 (6,1)	7 (3,3)	0,189	1,862 (0,800-4,334)
Pacientes tratados con remdesivir; n (%)	255 (38,0)	159 (34,4)	96 (45,9)	0,006	0,618 (0,443-0,862)
Pacientes tratados con corticoesteroides; n (%)	550 (82,0)	387 (83,8)	163 (78,0)	0,083	1,456 (0,966-2,195)
Pacientes tratados con tocilizumab; n (%)	192 (28,6)	181 (39,2)	11 (5,3)	0,001	11,594 (6,143-21,933)
Número de días de ingreso; mediana (IQR)	9 (6-16)	12 (8-21)	6 (5-8)	0,001	n.a.
Pacientes ingresados en la UCI; n (%)	93 (13,9)	92 (19,9)	1 (0,5)	0,001	51,719 (7,156-373,799)
Pacientes con complicaciones neurológicas; n (%)	62 (9,2)	50 (10,8)	12 (5,7)	0,043	1,992 (1,037-3,826)
Pacientes con complicaciones trombóticas; n (%)	30 (4,5)	28 (6,1)	2 (1,0)	0,002	6,667 (1,576-28,298)
Pacientes con complicaciones hemorrágicas; n (%)	24 (3,6)	22 (4,8)	2 (1,0)	0,012	5,187 (1,208-22,266)
Pacientes con complicaciones cardiovasculares; n (%)	52 (7,7)	45 (9,7)	7 (3,3)	0,003	3,114 (1,380-7,027)

Pacientes con sobreinfección; <i>n</i> (%)	194 (28,9)	163 (35,3)	31 (14,8)	0,001	3,130 (2,043-4,795)
Pacientes con sepsis; <i>n</i> (%)	45 (6,7)	45 (9,7)	0 (0)	0,001	n.a.
Pacientes con <i>shock</i> séptico; <i>n</i> (%)	34 (5,1)	34 (7,4)	0 (0)	0,001	0,001
Pacientes con falla multiorgánica; <i>n</i> (%)	36 (5,4)	36 (7,8)	0 (0)	0,001	0,001
<i>Exitus</i> ; <i>n</i> (%)	95 (14,2)	95 (20,6)	0 (0)	0,001	0,001

OR: *odds ratio*; IQR: rango intercuartílico; EII: errores innatos de la inmunidad; VIH: virus de la inmunodeficiencia adquirida; AAN-IFN-I: autoanticuerpos neutralizantes contra IFN-I; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Comparación entre pacientes con o sin autoanticuerpos neutralizantes de IFN?2 y/o ?

	Neumonía COVID-19 de brecha ( <i>n</i> = 671)	Pacientes con AAN-IFN-I IFN?2 y/o ? ( <i>n</i> = 35)	Pacientes sin AAN-IFN-I IFN?2 y/o ? ( <i>n</i> = 636)	<i>p</i>	OR (IC95%)
--	---	--	---	----------	------------

Características demográficas y comorbilidades

Edad; mediana (IQR)	72 (60-82)	78 (68-88)	72 (60-82)	0,593	n.a.
Sexo (Hombre); <i>n</i> (%)	436 (65,0)	27 (77,1)	409 (64,3)	0,146	1,873 (0,837-4,192)
Inmunodeficiencia	0,369	n.a.			

Ninguna, <i>n</i> (%)	552 (82,8)	33 (94,3)	519 (82,1)		
EII, <i>n</i> (%)	1 (0,1)	0 (0)	1 (0,2)		
VIH, <i>n</i> (%)	7 (1,0)	0 (0)	7 (1,1)		
Trasplante de órgano sólido, <i>n</i> (%)	55 (8,2)	0 (0)	55 (8,7)		
Tratamiento inmunosupresor, <i>n</i> (%)	52 (8,2)	2 (5,7)	50 (7,9)		
Cáncer	0,552	n.a.			
Ninguno, <i>n</i> (%)			542 (80,8)	29 (82,9)	513 (80,7)
Cáncer hematológico activo, <i>n</i> (%)			26 (3,9)	0 (0)	26 (4,1)
Cáncer hematológico No activo, <i>n</i> (%)			8 (1,2)	0 (0)	8 (1,3)
Cáncer sólido activo, <i>n</i> (%)			32 (4,8)	3 (8,6)	29 (4,6)
Cáncer sólido no-activo, <i>n</i> (%)			63 (9,4)	3 (8,6)	60 (9,4)
Enfermedad cardíaca; <i>n</i> (%)	225 (33,5)	12 (34,3)	213 (33,5)	0,923	1,036 (0,506-2,123)
Enfermedad renal crónica; <i>n</i> (%)	156 (23,2)	9 (25,7)	147 (23,1)	0,685	1,151 (0,528-2,512)
Enfermedad hepática crónica; <i>n</i> (%)	41 (6,1)	2 (5,7)	39 (6,1)	0,920	0,928 (0,215-4,009)
Enfermedad pulmonar; <i>n</i> (%)	192 (28,6)	10 (28,6)	182 (28,6)	0,995	0,998 (0,470-2,119)

Diabetes; <i>n</i> (%)	225 (33,5)	9 (25,7)	216 (34,0)	0,362	0,673 (0,310-1,462)
Dislipidemia; <i>n</i> (%)	344 (51,3)	19 (54,3)	325 (51,1)	0,732	1,136 (0,574-2,250)
Hipertensión; <i>n</i> (%)	432 (64,4)	26 (74,3)	406 (63,8)	0,277	1,637 (0,754-3,553)
Obesidad; <i>n</i> (%)	197 (29,4)	7 (20,0)	190 (29,9)	0,255	0,587 (0,252-1,367)
Fumador; <i>n</i> (%)	56 (8,3)	3 (8,6)	53 (8,3)	0,960	1,031 (0,306-3,480)

#### Datos clínicos

Número de días desde la aparición de los síntomas al ingreso hospitalario; mediana (IQR)	6 (3-9)	6 (4-8)	6 (3-9)	0,666	n.a.
Pacientes tratados con remdesivir; <i>n</i> (%)	225 (38,0)	10 (28,6)	245 (38,5)	0,238	0,638 (0,301-1,352)
Pacientes tratados con corticoesteroides; <i>n</i> (%)	550 (82,0)	34 (97,1)	516 (81,1)	0,016	7,907 (1,072-58,336)
Pacientes tratados con tocilizumab; <i>n</i> (%)	192 (28,6)	15 (42,9)	177 (27,8)	0,055	1,945 (0,974-3,884)
Número de días de ingreso; mediana (IQR)	9 (6-16)	11 (7-19)	9 (6-15,75)	0,046	n.a.
Pacientes ingresados en la UCI; <i>n</i> (%)	93 (13,9)	3 (8,6)	90 (14,2)	0,457	0,569 (0,171-1,896)

Pacientes con complicaciones neurológicas; <i>n</i> (%)	62 (9,2)	4 (11,4)	58 (9,1)	0,646	1,286 (0,439-3,770)
Pacientes con complicaciones trombóticas; <i>n</i> (%)	30 (4,5)	2 (5,7)	28 (4,4)	0,715	1,316 (0,301-5,762)
Pacientes con complicaciones hemorrágicas; <i>n</i> (%)	24 (3,6)	1 (2,9)	23 (3,6)	0,813	0,783 (0,103-5,969)
Pacientes con complicaciones cardiovasculares; <i>n</i> (%)	52 (7,7)	2 (5,7)	50 (7,9)	0,644	0,710 (0,166-3,047)
Pacientes con sobreinfección; <i>n</i> (%)	194 (28,9)	10 (28,6)	184 (28,9)	0,964	0,983 (0,463-2,087)
Pacientes con sepsis; <i>n</i> (%)	45 (6,7)	2 (5,7)	43 (6,8)	0,810	0,836 (0,194-3,601)
Pacientes con <i>shock</i> séptico; <i>n</i> (%)	34 (5,1)	2 (5,7)	32 (5,0)	0,858	1,144 (0,263-4,980)
Pacientes con falla multiorgánica; <i>n</i> (%)	36 (5,4)	1 (2,9)	35 (5,5)	0,499	0,505 (0,067-3,798)
<i>Exitus</i> ; <i>n</i> (%)	95 (14,2)	8 (22,9)	87 (13,7)	0,129	1,870 (0,823-4,248)
Neumonía crítica (O <sub>2</sub> > 6 L/min); <i>n</i> (%)	462 (68,9)	28 (80,0)	434 (68,2)	0,144	1,862 (0,800-4,334)
Escala ordinal de la OMS ? 5; <i>n</i> (%)	237 (35,3)	15 (42,9)	222 (34,9)	0,338	1,399 (0,702-2,786)

OR: *odds ratio*; IQR: rango intercuartílico; EII: errores innatos de la inmunidad; VIH: virus de la inmunodeficiencia adquirida; AAN-IFN-I: autoanticuerpos neutralizantes contra IFN-I; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; CI: intervalo de confianza.

*Conclusiones:* Los AAN-IFN-I podrían contribuir a una peor evolución de la COVID-19 en los pacientes vacunados, pero su efecto es mucho menor que en los no vacunados. En los pacientes vacunados, aquellos con otros factores de riesgo, como un estado de inmunosupresión, podrían ser más propensos a desarrollar una COVID-19 crítica que los portadores de AAN-IFN-I.

## Bibliografía

1. Bastard P, Su HC, Casanova JL, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515). PMID: 32972996.
2. Bastard P, Casanova JL, DeRisi JL, et al. Vaccine breakthrough hypoxemic COVID-19 pneumonia in patients with auto-Abs neutralizing type I IFNs. *Sci Immunol*. 2023;8(90). PMID: 35857576.