Presentación de proyectos de investigación

Estudio 2

Alteraciones tempranas de la inmunidad innata y adaptativa como potenciales biomarcadores precoces del desarrollo de COVID persistente

Pérez Mazzali M, Pérez-Cózar F, Cal-Sabater P, Rybakowska P, Tellería P, Gamazo J, De Vicuña MG, Arribas-Rodríguez E, Fiz-López A, de Castro CG, García-Blesa A, Rojo Rello S, De Prado Á, Pérez C, Tamayo E, Orduña A, Dueñas C, Marañón C, Bernardo D*, Cuesta-Sancho S*

**Corresponding autor*

Introducción

La COVID persistente (CP) afecta al 6–10 % de las personas infectadas y cursa con más de 200 síntomas multisistémicos que deterioran la capacidad de realizar actividades cotidianas, con un importante impacto socioeconómico. A pesar de numerosos estudios, su etiología sigue siendo desconocida y no se dispone de biomarcadores validados ni de tratamientos específicos. Nuestro objetivo fue caracterizar las alteraciones inmunitarias inducidas por el SARS-CoV-2 durante la fase aguda de la infección y tres meses después del alta hospitalaria en pacientes que posteriormente desarrollaron CP, frente a una cohorte emparejada que se recuperó completamente, para identificar firmas inmunitarias precoces con potencial valor pronóstico.

Metodología

A partir de la revisión retrospectiva de 242 pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR durante la primera ola de la pandemia (Hospital Clínico Universitario de Valladolid), se identificaron por criterios de la OMS 10 pacientes que luego desarrollarían CP (CP) y se seleccionaron 13 pacientes post-COVID sin CP (no-CP), emparejados por sexo, edad y gravedad del cuadro agudo, que constituyeron el grupo control junto con 22 donantes sanos prepandémicos (DS). A partir de sus células criopreservadas, se realizó un inmunofenotipado de alta dimensionalidad por citometría de masas (CyTOF) con un panel de 40 marcadores durante la fase aguda (T0) y a los tres meses del alta (T1). El análisis combinó técnicas jerárquicas clásicas junto con algoritmos complejos de reducción de dimensionalidad (UMAP) y clustering no supervisado (FlowSOM).

Resultados

Los grupos fueron comparables en edad, sexo y gravedad (puntuación WHO de 5; 16 días de hospitalización de media). Entre los síntomas de los pacientes que desarrollaron CP predominaron la disnea (70 %), la fibrosis pulmonar (60 %) y la cefalea (50 %). Durante las fases aguda y post-aguda temprana, ni el análisis jerárquico ni el de componentes principales diferenciaron a los futuros pacientes con CP de los no-CP, aunque ambos grupos infectados mostraron diferencias marcadas frente a los DS. En cambio, el análisis no supervisado reveló una huella inmunitaria diferencial: en fase aguda, las alteraciones se observaron en la inmunidad innata. Las células dendríticas convencionales de tipo 2 (cDC2) de los pacientes CP sobreexpresaban CCR5 y expresaban menos CD56 y CD45RA; los linfocitos Tγδ efectores mostraban menos CD43, y las células T CD8 vírgenes menos HLA-DR. A los tres meses, las alteraciones se desplazaron al compartimento adaptativo: aumento de CXCR3 y disminución de CD62L en células T CD8 y CD4 vírgenes, y disminución de CD127 en estas últimas, junto con menor expresión de CD161 en células CD4 de memoria central.

Discusión y conclusiones

Los pacientes que desarrollan CP presentan una desregulación inmunitaria detectable ya en la fase aguda, inicialmente en la inmunidad innata (células dendríticas y gamma-delta), seguida de alteraciones en la inmunidad adaptativa después de tres meses, compatibles con una reprogramación migratoria y de supervivencia de las células T vírgenes. Esto sugiere que las decisiones tempranas de la inmunidad innata condicionan la trayectoria adaptativa y podrían predisponer a la cronificación post-viral. Desde una perspectiva clínica, estas firmas precoces constituyen potenciales biomarcadores para identificar tempranamente a los pacientes en riesgo de CP y orientar estrategias de monitorización e intervención dirigida.

Presenta: Marina Pérez-Mazzali. Universidad de Valladolid