Presentación de proyectos de investigación

Estudio 6

Caracterización de la respuesta inmunitaria humoral y vacunal frente a SARS-CoV-2 en personas con COVID persistente

Coiras, M; Torres, M; Casado Fernández, G; Pantoja Pastor, C; Salamanca Soto, A; Morón López, S; Massanella, M; Moncunill, G; Lerma, D; Magallón, R; Schoorlemmer, J.

Introducción

El COVID persistente (CP) afecta al 10-30 % de las personas infectadas por SARS-CoV-2 y es un reto sanitario por su heterogeneidad clínica y su impacto en la calidad de vida [1]. La disfunción inmunitaria, incluida la humoral, es uno de los mecanismos más implicados [2,3]. Los metaanálisis muestran que la vacunación previa a la infección reduce el riesgo de CP [1,4,5], lo que sugiere un papel de la respuesta vacunal en su aparición y evolución. Se sabe poco sobre la respuesta vacunal de las personas con CP (PVCP). Las PVCP presentarían una peor respuesta humoral a la infección natural [6,7], con niveles reducidos de anticuerpos anti-Spike pero IgG frente a RBD comparables a las de controles recuperados, aunque los resultados no son homogéneos [8]. Se desconoce si esto condiciona la respuesta a las vacunas de ARNm (Spike completa) frente a las de subunidades basadas en RBD, que en población general muestran menor reactogenicidad y neutralización frente a distintas variantes [9,10].

Hipótesis

Las PVCP presentan una respuesta humoral alterada frente a S1 y S2 pero relativamente conservada frente a RBD, por lo que las vacunas basadas en RBD podrían inducir una respuesta diferenciada, asociada a una evolución más favorable.

Objetivos

Objetivo general: determinar la relación entre la respuesta inmunitaria inducida por la vacunación frente a SARS-CoV-2 y la persistencia y evolución clínica del CP, con especial atención a las vacunas basadas en RBD frente a las de ARNm.

Objetivos específicos: (1) relacionar el historial de infección y vacunación con el CP; (2) definir el perfil humoral de PVCP y personas recuperadas; (3) evaluar la respuesta humoral y celular antes y después de vacunar según el tipo de vacuna; (4) analizar su asociación con la evolución de los síntomas; (5) identificar las infecciones respiratorias intercurrentes y su influencia.

Metodología

Estudio multicéntrico en dos fases (CNM-ISCIII, IrsiCaixa, ISGlobal, IIS Aragón).

Fase 1: análisis retrospectivo transversal multicohorte de 76 PVCP y 76 personas recuperadas sin secuelas, con historial de vacunación armonizado (tipo, dosis, fechas, infecciones brecha), definición común de CP (criterios OMS) y datos humorales disponibles. Se ajustará por el tiempo desde la última exposición antigénica.

Fase 2: estudio observacional longitudinal prospectivo, con 76 PVCP y 76 controles recuperados adultos reclutados durante la campaña de vacunación (se excluyen inmunosupresión grave, embarazo, infección aguda y vacunación reciente). Tamaño muestral: 64 por grupo ($d = 0,5$; $\alpha = 0,05$; potencia 80 %) más 15 % de pérdidas. Cinco visitas: basal (previa a la vacunación, se estudiarán los niveles de anticuerpos y su capacidad neutralizante para determinar si está indicada la vacunación) y a 1, 3, 6 y 12 meses después de recibir la vacuna. En cada una de las muestra se determinarán los niveles de inmunoglobulinas totales y específicas de SARS-CoV-2, subclases de IgG y respuesta frente a S1, S2, RBD y N; inmunofenotipado y funcionalidad de linfocitos B y T; capacidad neutralizante; citocinas plasmáticas; SARS-CoV-2 en heces y plasma, antígeno Spike y variantes; y virus respiratorios en exudado nasofaríngeo, también ante síntomas intercurrentes. Se aplicará un cuestionario validado de síntomas. Análisis mediante modelos mixtos de medidas repetidas y regresión ajustada por sexo, edad, tipo de vacuna y tiempo desde la última exposición. Se ha solicitado aprobación del comité ético del ISCIII y se obtendrá consentimiento informado de los participantes.

Resultados esperados

Se espera caracterizar longitudinalmente la respuesta humoral y celular a la vacunación en PVCP frente a personas recuperadas y determinar si las vacunas basadas en RBD y las de ARNm inducen respuestas distintas y pueden contribuir a la mejora de los síntomas. Se prevé identificar perfiles inmunológicos y biomarcadores asociados a la evolución del CP y valorar el papel de la presencia viral y de otras infecciones respiratorias, orientando futuras estrategias de vacunación en PVCP.

Referencias

1. Green R, et al. Systematic review and meta-analysis of the impact of vaccination on prevention of long COVID. Nat Commun. 2025 Nov 24;16(1):10326.

2. Simón-Rueda A, et al. Immune dysregulation and endothelial dysfunction associate with a pro-thrombotic profile in Long COVID. Front Immunol. 2025 Oct 16;16:1613195.

3. Gao Y, et al. Identification of soluble biomarkers that associate with distinct manifestations of long COVID. Nat Immunol. 2025 May;26(5):692-705.

4. Peine C, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against post-COVID-19 condition/long COVID: systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2025 Dec;31(12):1961-1971.

5. Català M, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort study of data from the UK, Spain, and Estonia. Lancet Respir Med. 2024 Mar;12(3):225-236.

6. García-Abellán J, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 is associated with long-term clinical outcome in patients with COVID-19: a longitudinal study. J Clin Immunol. 2021 Oct;41(7):1490-1501.

7. Augustin M, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2021 Jul;6:100122.

8. Rossi N, et al. Post-COVID syndrome patients show reduced anti-Spike antibodies compared to COVID-recovered controls, but enhanced IgG4/IgG1 switch after the third vaccine dose. Front Immunol. 2025 Oct 2;16:1670324.

9. Corominas J, et al. Safety and immunogenicity of the protein-based PHH-1V compared to BNT162b2 as a heterologous SARS-CoV-2 booster vaccine in adults vaccinated against COVID-19: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority phase IIb trial. Lancet Reg Health Eur. 2023 May;28:100613.

10. England A, et al. Variant-specific neutralising antibodies levels induced by the PHH-1 V SARS-CoV-2 vaccine (Bimervax®) by HIPRA. Vaccine. 2024 Dec 2;42(26):126386.

Presenta: Mayte Coiras. Centro Nacional de Microbiología - ISCIII