

Condición

POST COVID-19

Un largo camino hacia la recuperación

Vacunas y la condición post-COVID

21 abril 2022

Beatriz Mothe Pujadas, MD, PhD

Servei Malalties Infeccioses

Institut de Recerca de la sida IrsiCaixa

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTIP)

UVIC-UCC

bmothe@irsicaixa.es

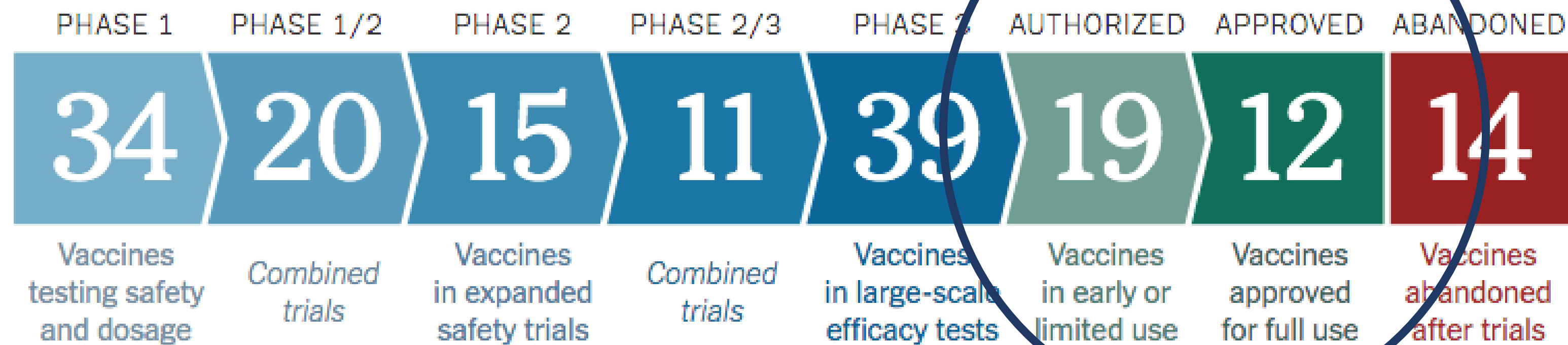
@BeaMothe



Introducción

Coronavirus Vaccine Tracker

By [Carl Zimmer](#), [Jonathan Corum](#), [Sui-Lee Wee](#) and [Matthew Kristoffersen](#) Updated April 15, 2022



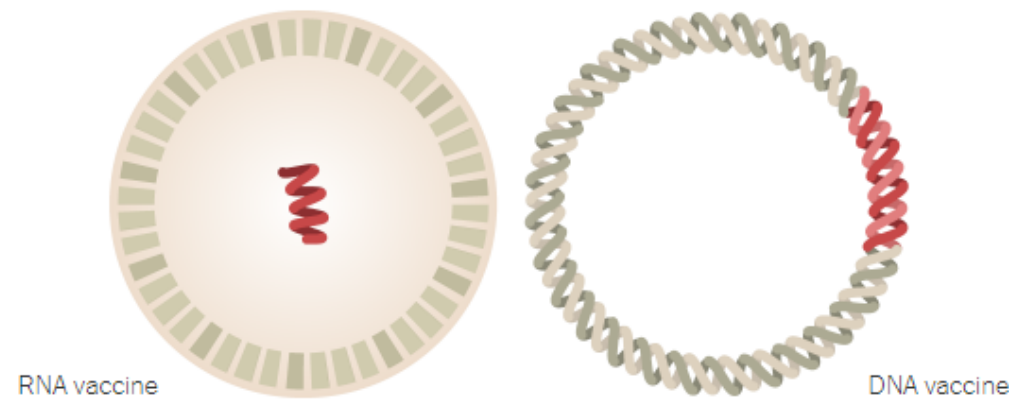
<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

Introducción



Genetic Vaccines

Vaccines that deliver one or more of the coronavirus's own *genes* into our cells to provoke an immune response.

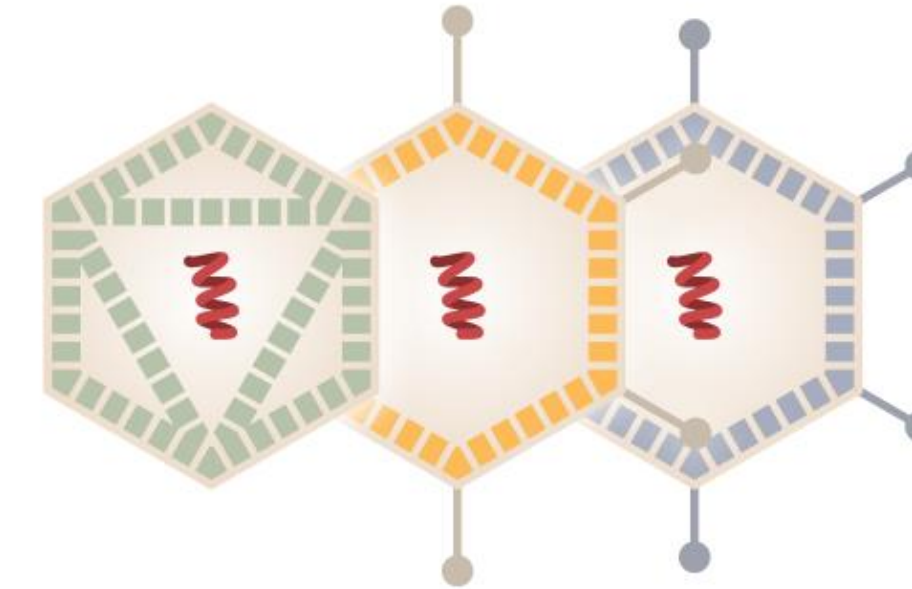


**PFIZER
MODERNA**

**AZ (ChAdOx1)
JnJ (Ad26)**

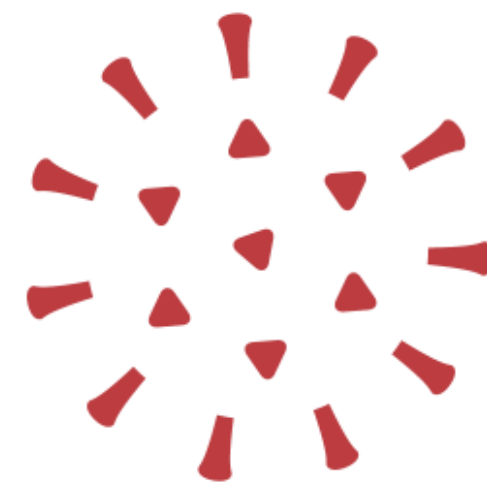
Viral Vector Vaccines

Vaccines that contain viruses engineered to carry coronavirus genes. Some viral vector vaccines enter cells and cause them to make viral proteins. Other viral vectors slowly replicate, carrying coronavirus proteins on their surface.



Protein-Based Vaccines

Vaccines that contain coronavirus proteins but no genetic material. Some vaccines contain whole proteins, and some contain fragments of them. Some pack many of these molecules on nanoparticles.

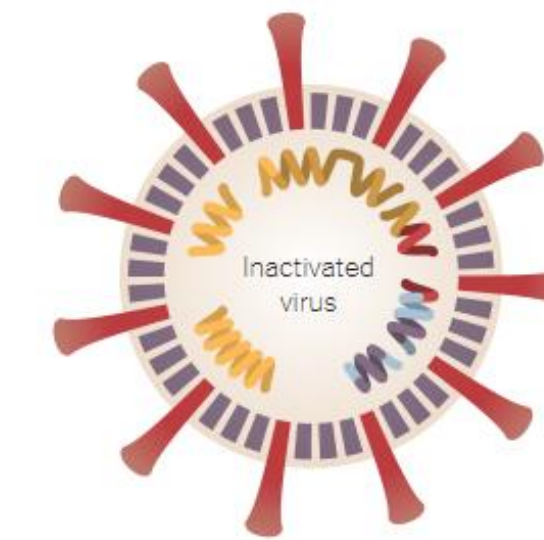


**NOVAVAX
HIPRA**

**Sinovac
Sinopharm**

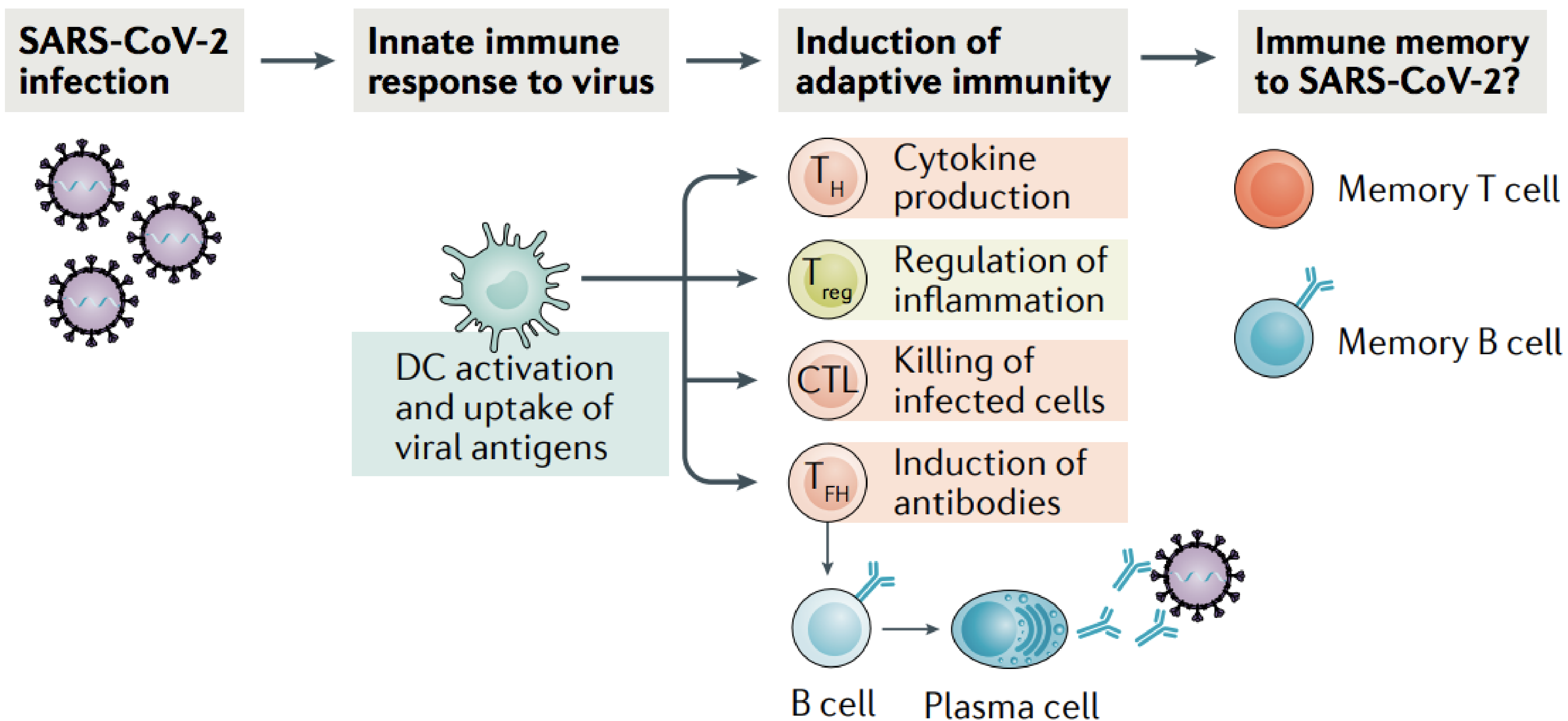
Inactivated or Attenuated Coronavirus Vaccines

Vaccines created from weakened coronaviruses or coronaviruses that have been killed with chemicals.





Introducción



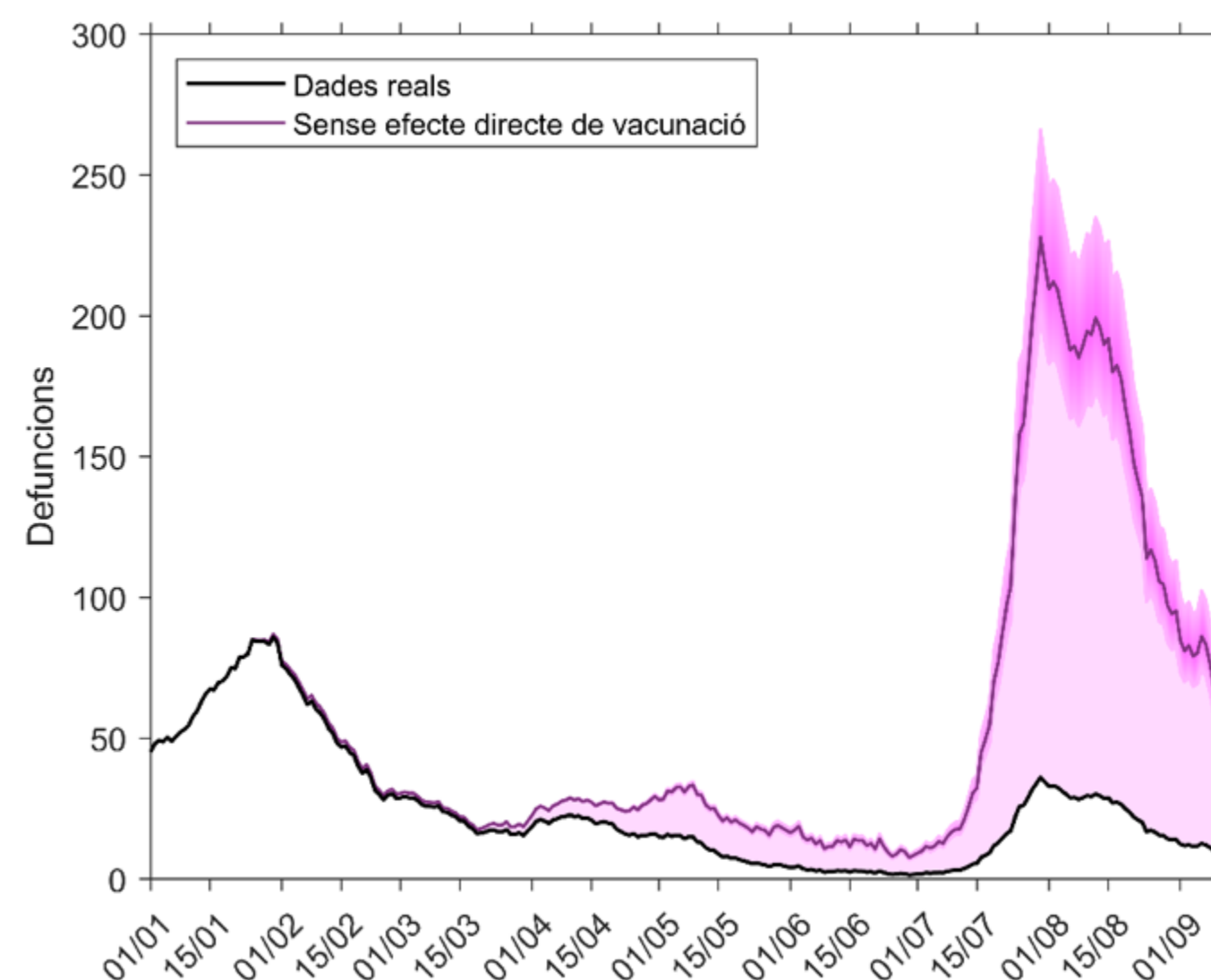
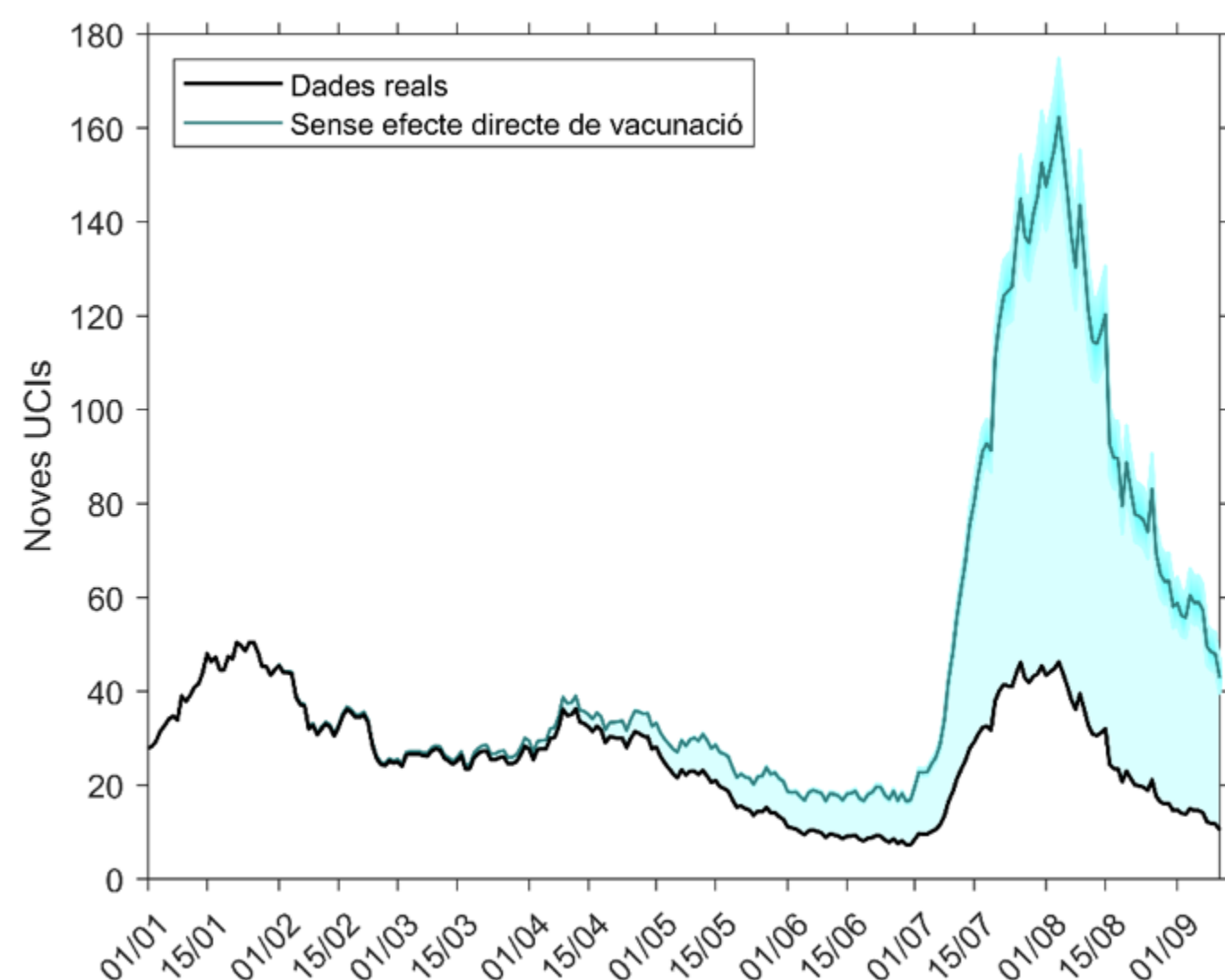
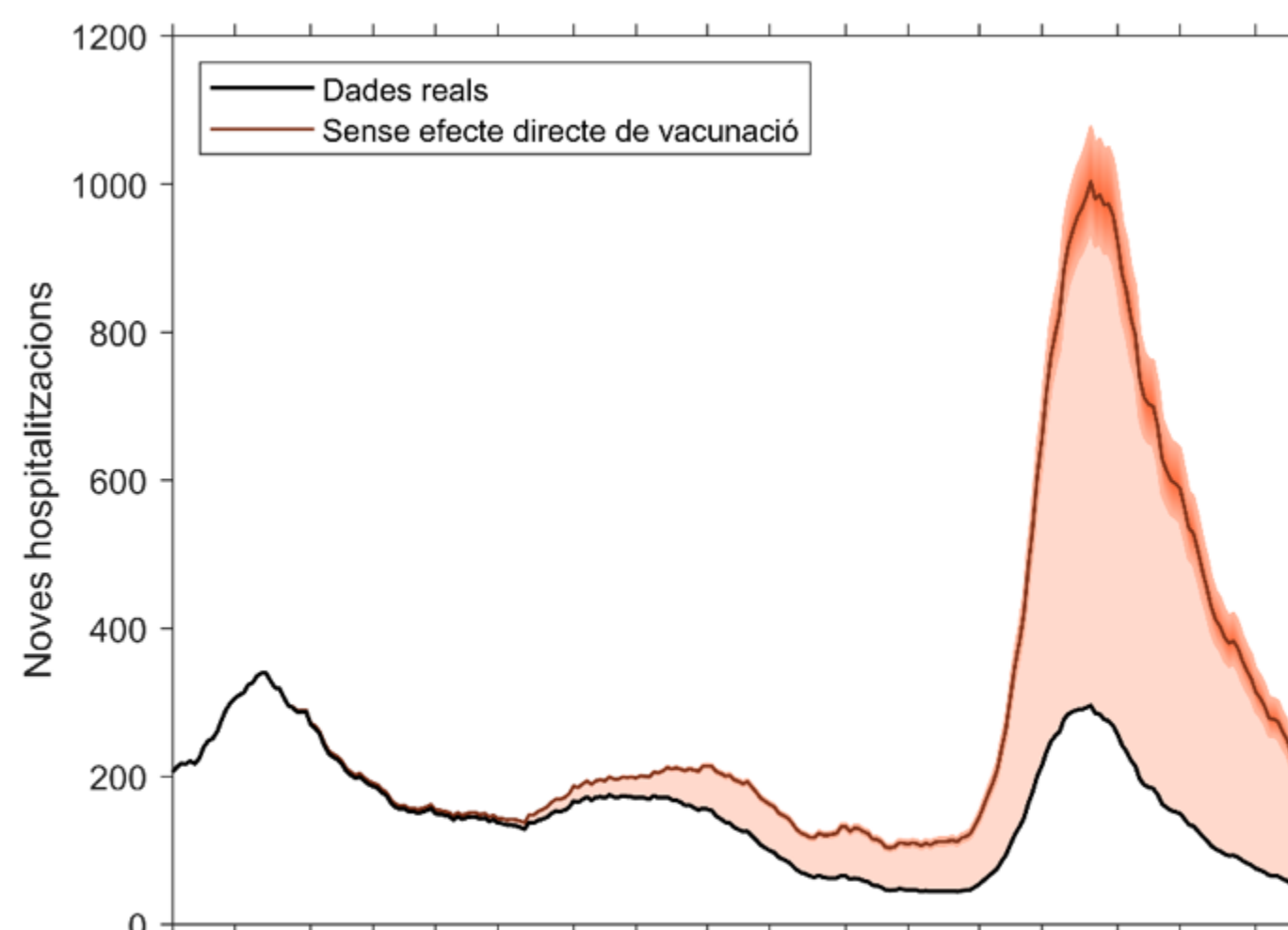
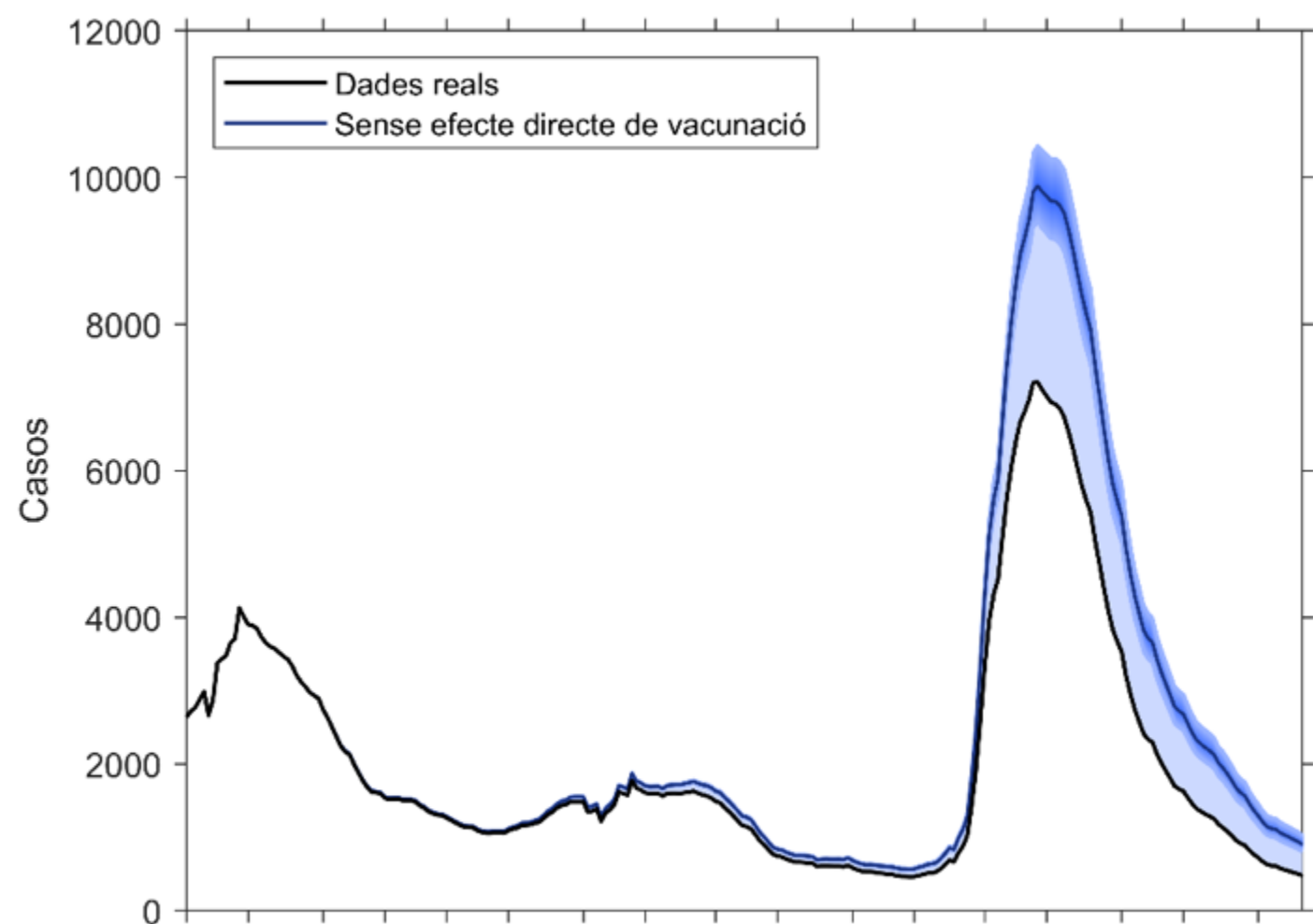
Cox, Nature Reviews Immunology 2020

Introducción

PANELES INMUNOMONITORIZACIÓN RESPUESTA POST-VACUNAL:

- Serología post-COVID (contra Spike/N)
- Cuantificación subclases de IgG
- Ensayos de neutralización IgG in-vitro (PNBA/VNA)
- ELISpot peptido específica IFN γ
- Citometría flujo con marcadores cels T, B, mieloides peptido específica
- Secuenciación del repertorio de TCR ...

Introducció



100,000 -150,000 casos
 31,000 – 38,000 hospitalizaciones
 → 280,000 -340,000 días de hospital
 4,700 – 5,700 ingresos UCI
 → 77,000 – 93,000 días de UCI
 6,900 – 9,500 defunciones

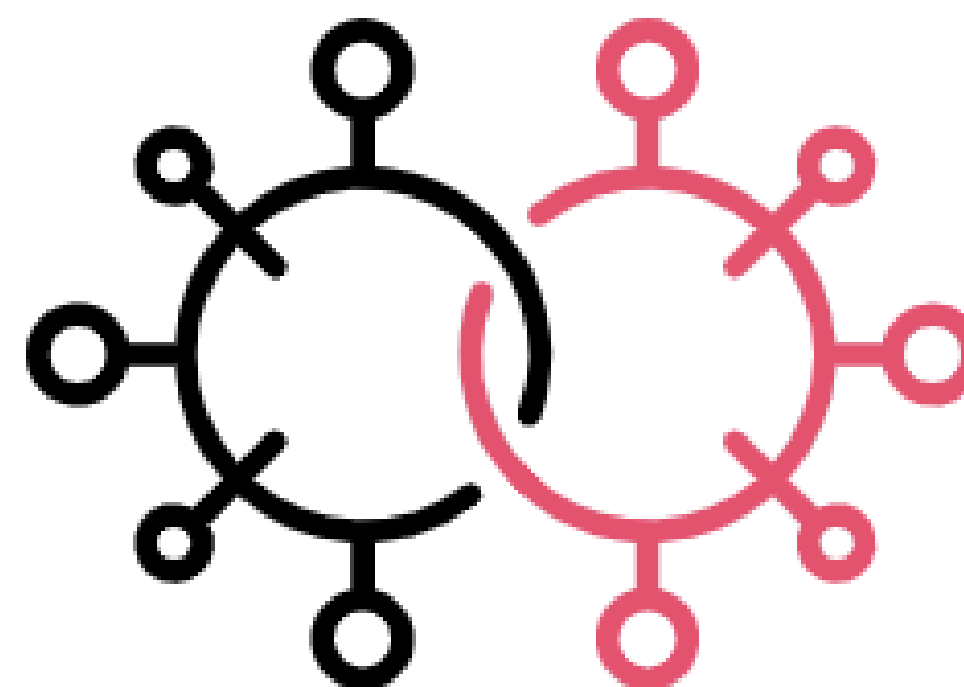
5a OLA DE COVID-19 EN CAT

BIOCOMS, Sept 2021

<https://govern.cat/anvern/dnrcs/2021/09/15/14/45/ee387bd3-f8a1-4367-9ac3-b943caff0218.pdf>



????

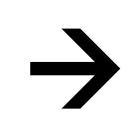


**Unitat
Covid
Persistent**

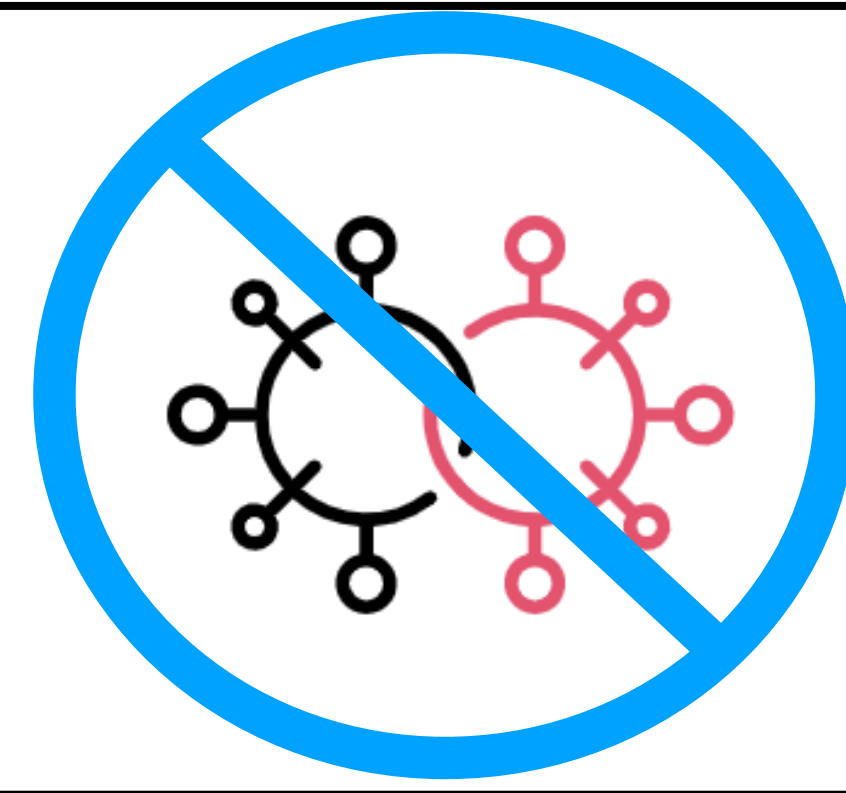
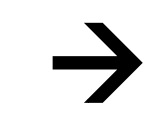


1

Vacunación



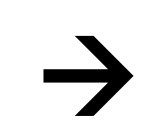
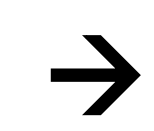
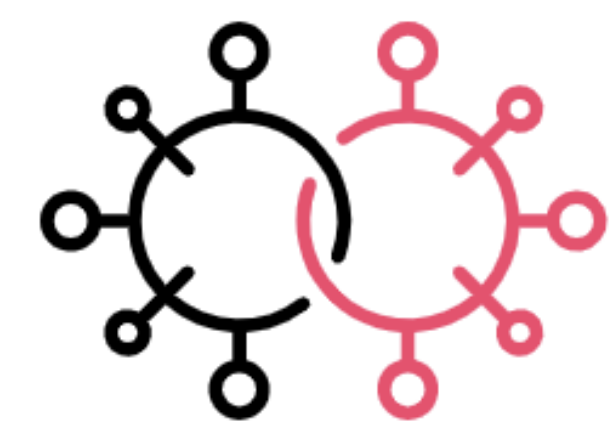
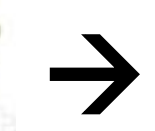
Infección brecha



Menor incidencia
Sintomatología más leve
Mayor tasa resolución...

2

Vacunación tras COVID

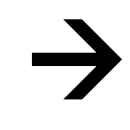


✓ ✓ ✓
✗ ✗ ✗

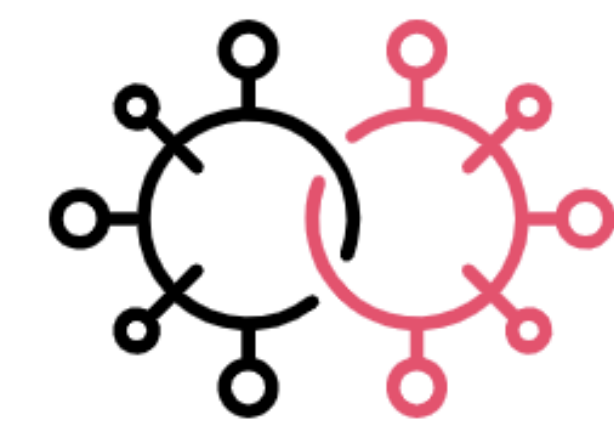
Mejoría de síntomas
Empeoramiento de síntomas

3

Vacunación

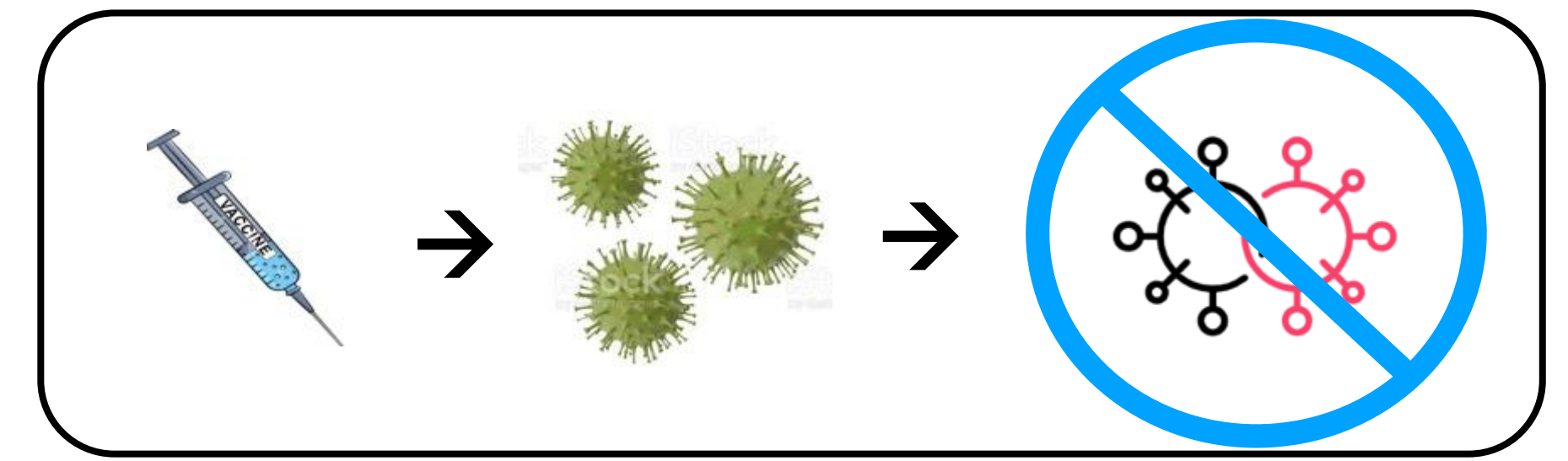


Síntomas COVID-persistente like?





1



- Ensayos de Fase 3 pivotales de vacuna no diseñados (PCC desconocida!), ni potenciados, para demostrar eficacia sobre prevención PCCy, probablemente, ya no viable que se realicen ensayos clínicos aleatorizados con tal objetivo.

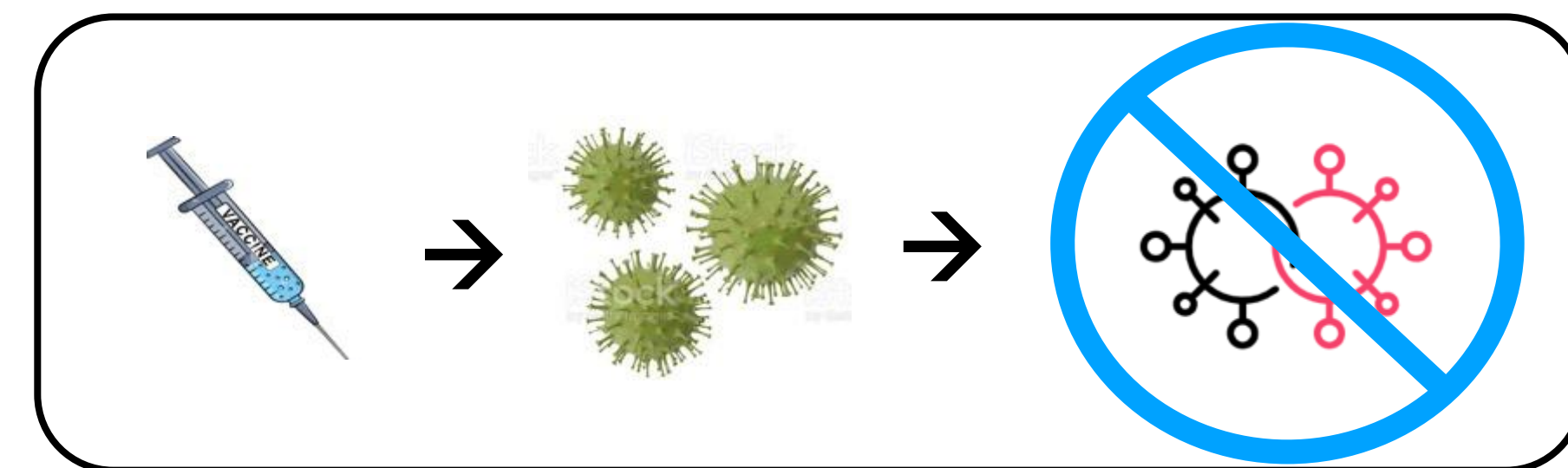
→ Estudios observacionales de vida real para evaluar la efectividad de las vacunas en la prevención de PCC o el efecto sobre la severidad de PCC.



The effectiveness of vaccination against long COVID

A rapid evidence briefing

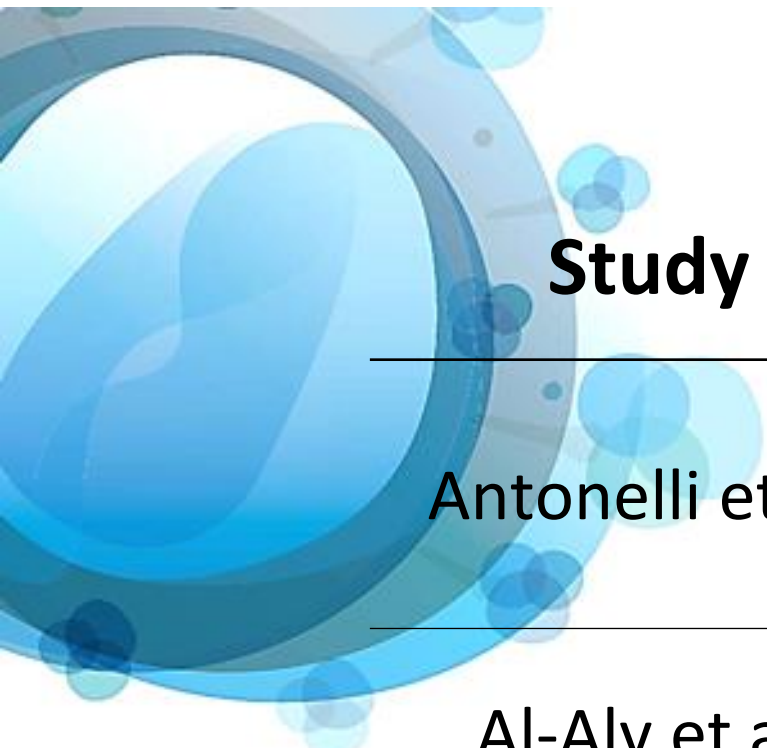
1



- Datos de 8 estudios de 5 países (India, Indonesia, Israel, UK, US)
- n = 442 – 240.640 personas/estudio
- Síntomas de COVID-19 persistente evaluados a 4, 12 o 24 semanas **POST** infección (efectividad real probablemente infraestimada)

Report prepared by: Sean Harrison, Bethany Walters, Zalaya Simmons,
Michael Cook and Rachel Clar

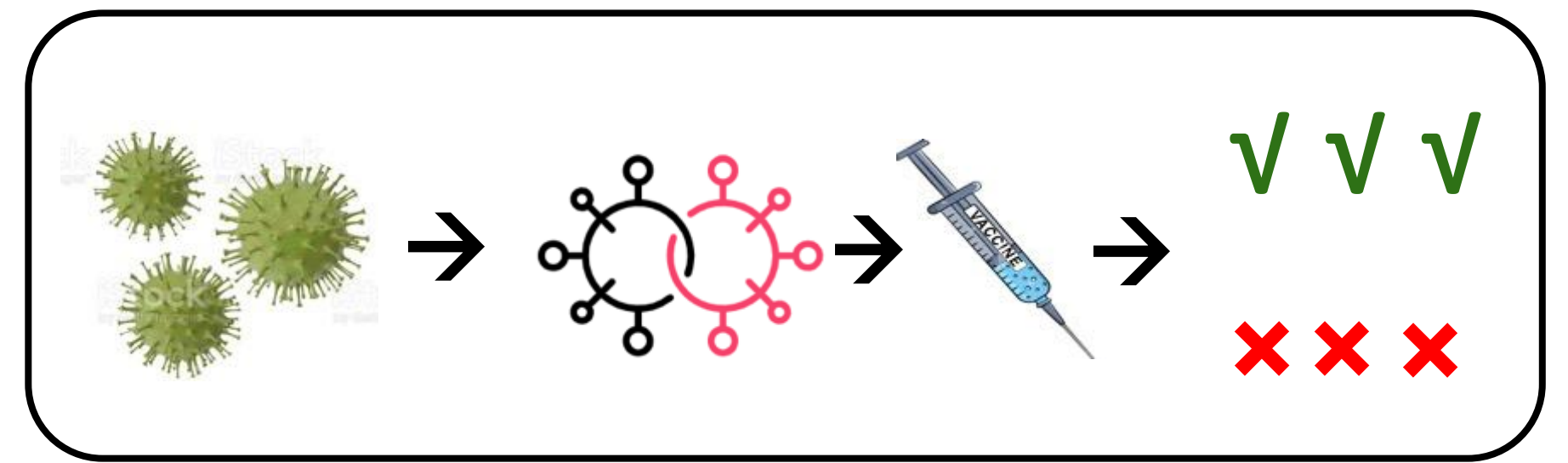
UKHSA COVID-19 Evidence Team, Published February 2022



Study	Country	Setting	Size	Estimate of likelihood for Long COVID	Effect of Vaccination
Antonelli et al.	UK	ZOE app	n=4,740	Fully vaccinated vs. unvaccinated: OR 0.51 Fully vaccinated aged 18-59 vs. unvaccinated: OR 0.21 Partially vaccinated vs. unvaccinated: OR 1.04	Reduction (fully vaccinated)
Al-Aly et al.	US	US VHA database	n=64,571	Vaccinated vs. unvaccinated: HR 0.87	Reduction
Arjun et al.	India	Hospital	n=487	Fully vaccinated (Covaxin) vs. unvaccinated: OR 2.32	Increase
Herman et al.	Indonesia	Community	n=442	Fully vaccinated vs. unvaccinated (Olfactory dysfunction): 2 weeks OR 0.31 4 weeks: no significant association	Reduction (at 2 weeks)
Kuodi et al.	Israel	Hospital	n=951	Fully vaccinated vs. unvaccinated people 54% to 83% less likely to report 7 of the 10 most reported symptoms	Reduction for 7/10 symptoms
Senjam et al.	India	Hospital	n=773	Fully vaccinated vs. unvaccinated: OR 0.55	Reduction
Simon et al.	US	Community	n=240,648	Vaccinated vs. unvaccinated: OR 0.22	Reduction
Taquet et al.	US	Community	n=18,958	Vaccinated (2 doses) vs. unvaccinated: composite long COVID outcome: HR 1.00 Reduced risk for anosmia (HR 0.68), fatigue (HR 0.86), hair loss (HR 0.66), interstitial lung disease (HR 0.74), myalgia (HR 0.70), other pain (HR 0.85)	No association overall Reduced risk for some symptoms



2



- Dudas razonables sobre si vacunar o no a personas que presentaban PCC:

Potencial beneficio sobre reinfección /gravedad

(beneficio de la Inmunidad Híbrida)

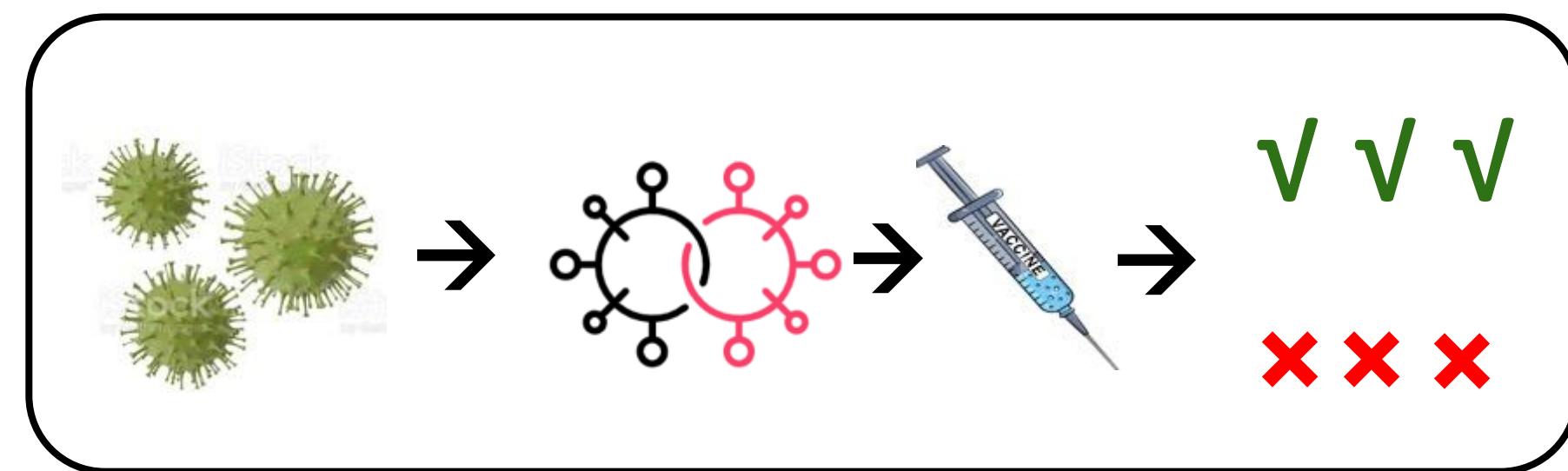


Efecto desconocido sobre la sintomatología





2



- **Hipótesis** sobre porqué podrían mejorar los síntomas (Iwasaki A., Feb 2021):

1) Reservorio viral → Respuesta post-vacunal (Ab y T) podría ayudar a eliminar

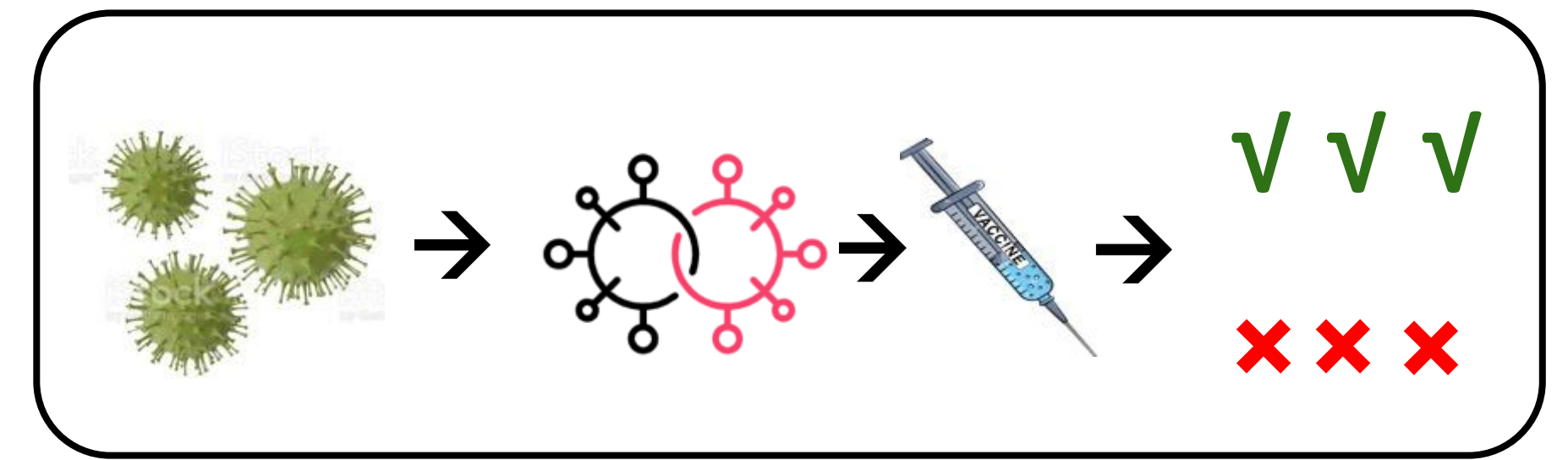
2) Inflamación secundaria a la presencia de ‘Viral ghost’ (fragmentos, proteínas...) / remanente viral → Respuesta inmunológica podría ayudar a eliminar dichos fragmentos (en el caso que sean derivados de Spike)

3) Respuesta autoinmune secundaria a la infección → la vacunación per se podría ‘distráer’ a las células con capacidad autoinmune, vía respuesta innata (adyuvantes, mRNA per se).

→ Durabilidad del efecto?



2



Neuron

CellPress



NeuroView

How COVID-19 has transformed my science

Akiko Iwasaki^{1,2,3,4,*}

¹Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

²Department of Epidemiology of Microbial Diseases, Yale School of Public Health, New Haven, CT, USA

³Department of Molecular, Cellular and Developmental Biology, Yale University, New Haven, CT, USA

⁴Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, MD, USA

*Correspondence: akiko.iwasaki@yale.edu

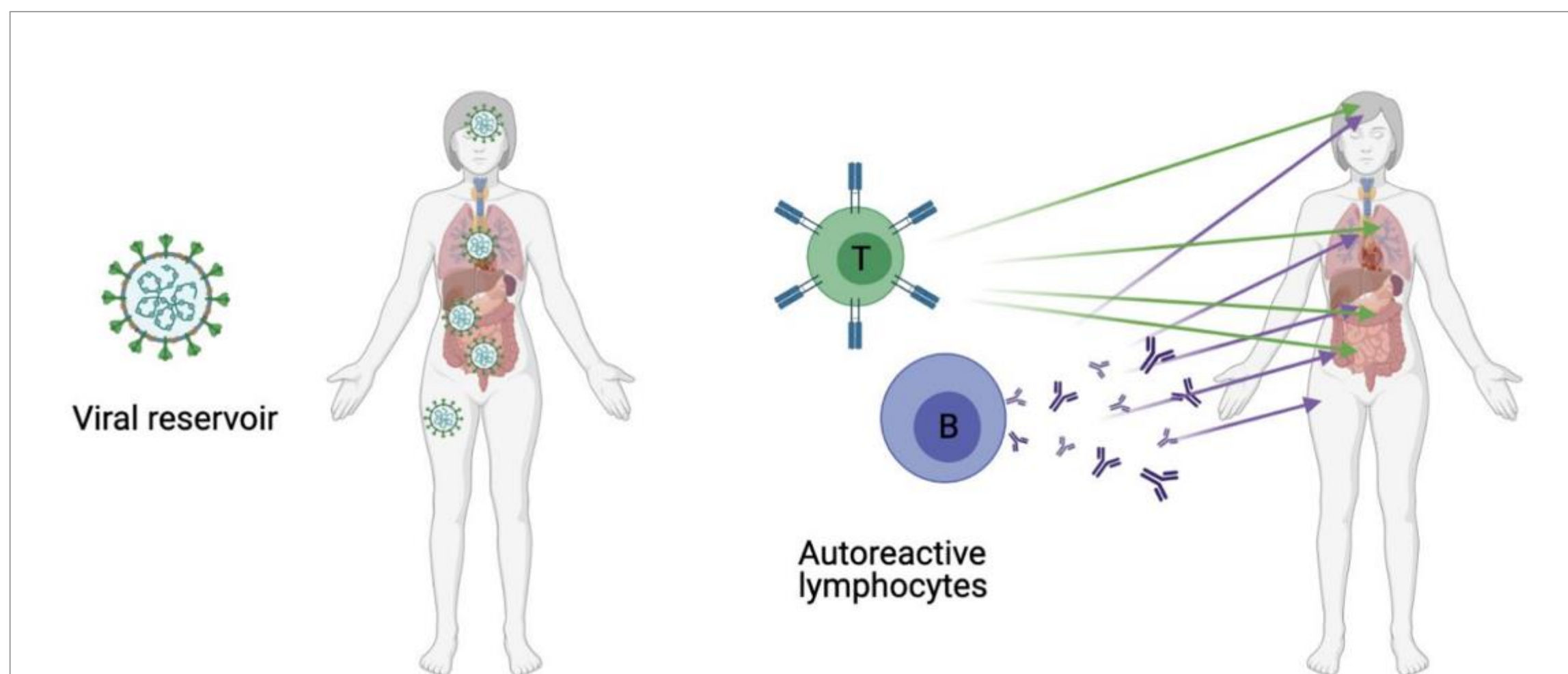
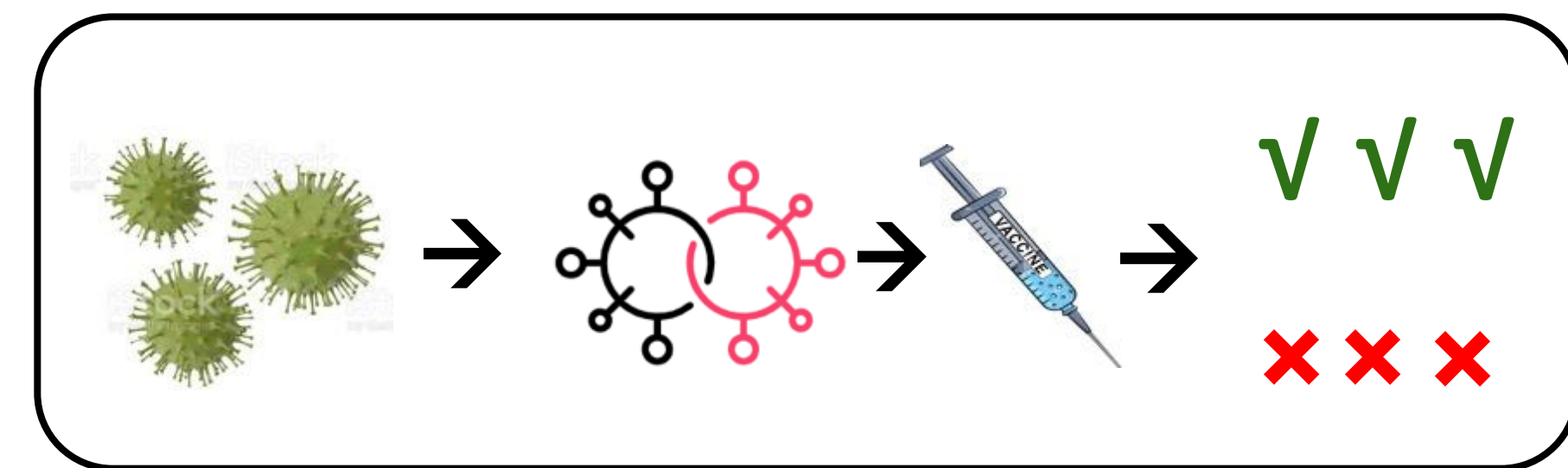
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.022>

The COVID-19 pandemic has caused a seismic shift in my career, including its scientific focus, research approach, and efforts to communicate with non-scientists. In this NeuroView, I recount pivotal moments that have transformed the way I do science.



Diferentes mecanismos

2



Aumento actividad citotóxica

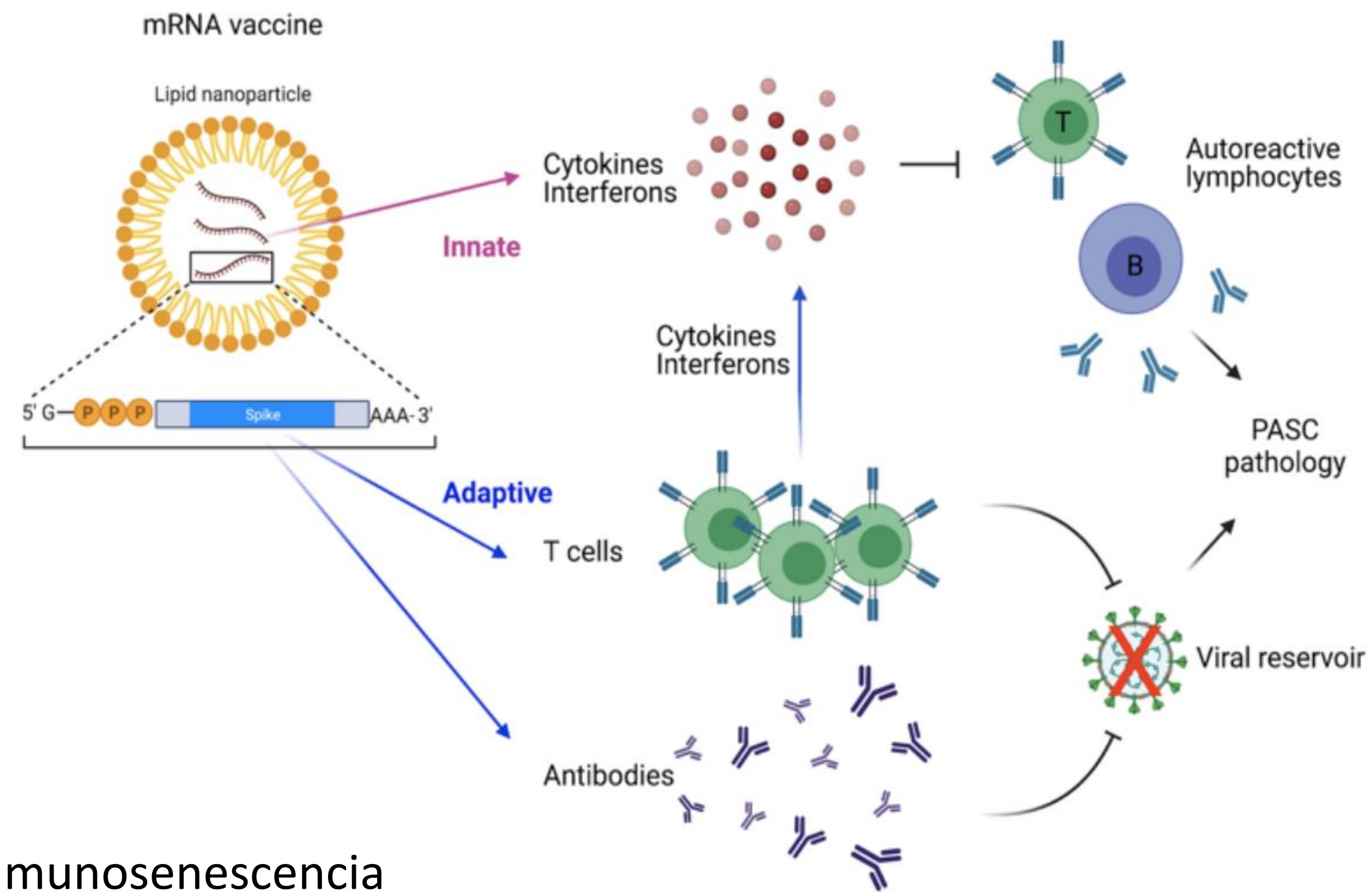
Autoanticuerpos elevados

Disbiosis

Herpes virus endógenos reactivados

→ Activación continua del Sistema immune / Agotamiento / Inmunosenescencia

→ Mayor riesgo desarrollo enfermedades autoinmunes

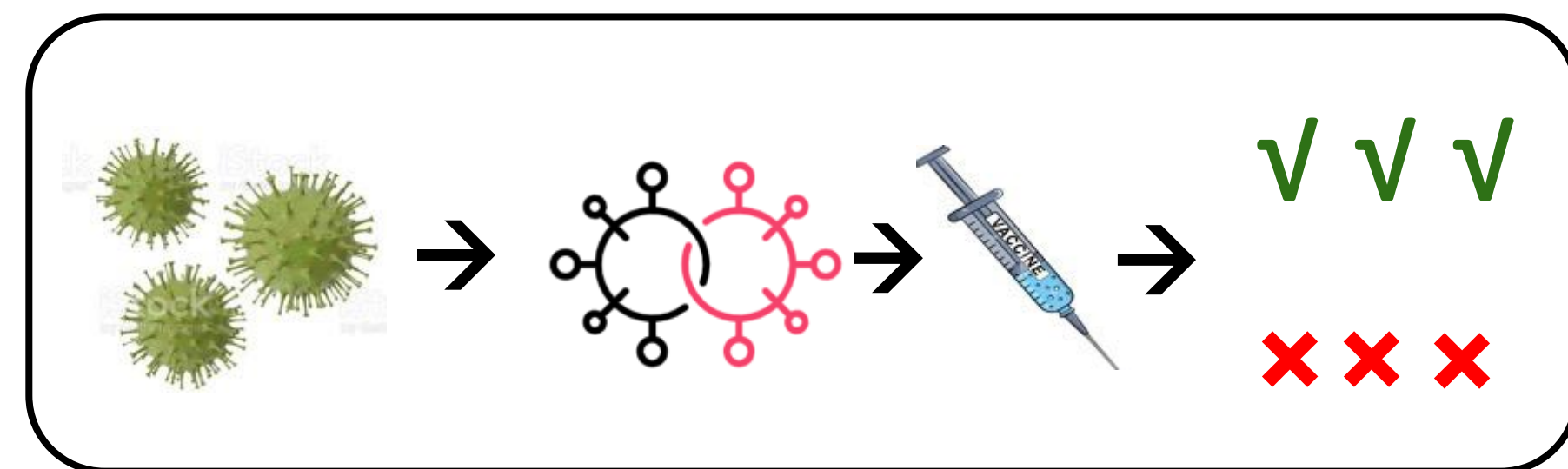




The effectiveness of vaccination against long COVID

A rapid evidence briefing

2



- Datos de 8 estudios
- Estudios de cohortes prospectivas / online surveys,
- Todavía no datos inmunológicos
- Heterogeneidad en la deficiencia de condición COVID-19 persistente
- Tamaños muestrales más pequeños
- **Heterogeneidad resultados**

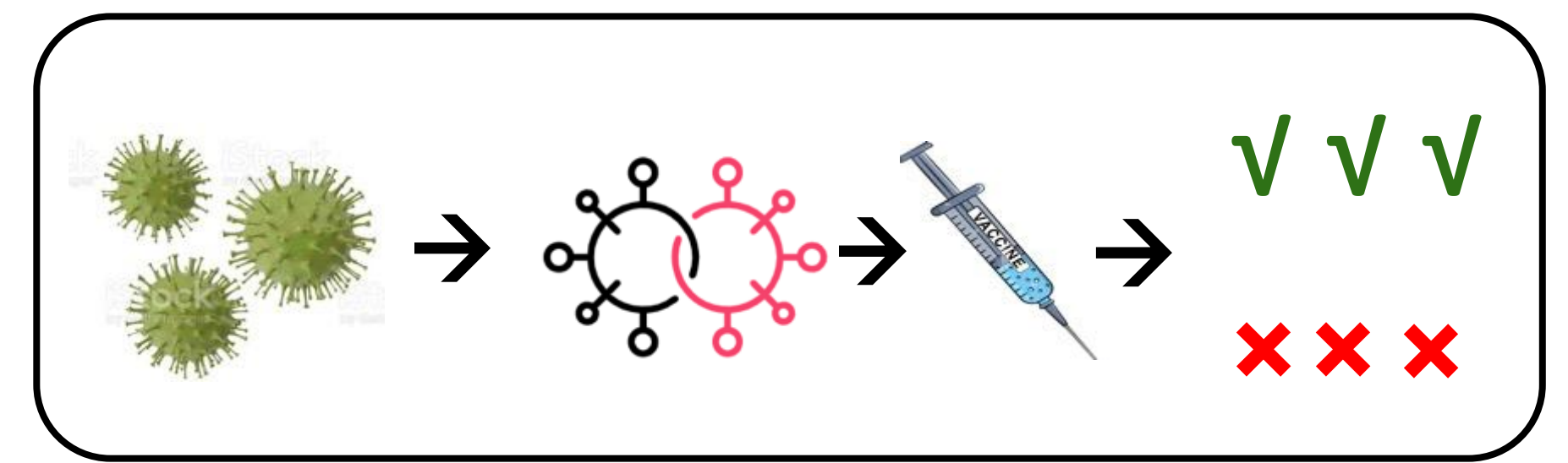
Report prepared by: Sean Harrison, Bethany Walters, Zalaya Simmons,
Michael Cook and Rachel Clar
UKHSA COVID-19 Evidence Team, Published February 2022



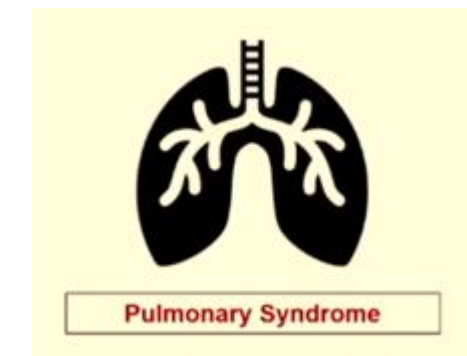
Study	Country	Setting	Size	Effect of Vaccination
Arnold et al.	UK	Hospital	n=66 (44 vax vs 22 NV)	Improved 23% vs 15% Worsened 14% vs 25% Unchanged similar (70-71%)
Ayoubkhani et al.	UK	CIS	n=28.356 (6.729 LC)	Reduction OR reporting LC symptoms shortly after vaccination
Gaber et al.	UK	HCW	n=67	Improved 21% Worsened 12% Unchanged similar (67%)
Strain et al. LongCovidSOS	UK	Online Survey	n=812	Improved 57% Worsened 19% Unchanged similar (25%)
Scherlinger et al.	French-speaking	Online Survey	n=380	Improved 22% Worsened 31% Unchanged similar (47%)
Tran et al. ComPaRe Long COV	France	Prospective cohort	n=910	Higher remission in vax vs unvax (17% vs 7.5%)
Simon et al.	US	Community	n=240,648	Reduction of LC in Vax 0-4wk after COV
Wanga et al.	US	Onlines Survey Changes in symptoms after vax in COV + /-	n=285	??



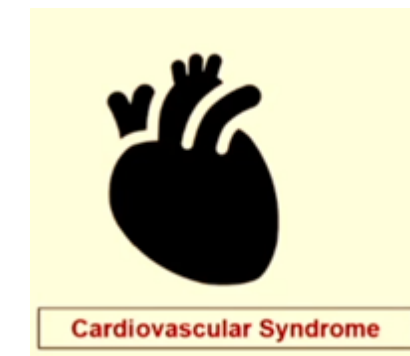
2



- Variabilidad entre los estudios en definición de PCC
 - Diferentes síntomas – Diferentes etiologías
- Efecto de la respuesta post-vacunal (Ab/cel T) y su durabilidad será diferente



Pulmonary Syndrome



Cardiovascular Syndrome



Neurocognitive Syndrome

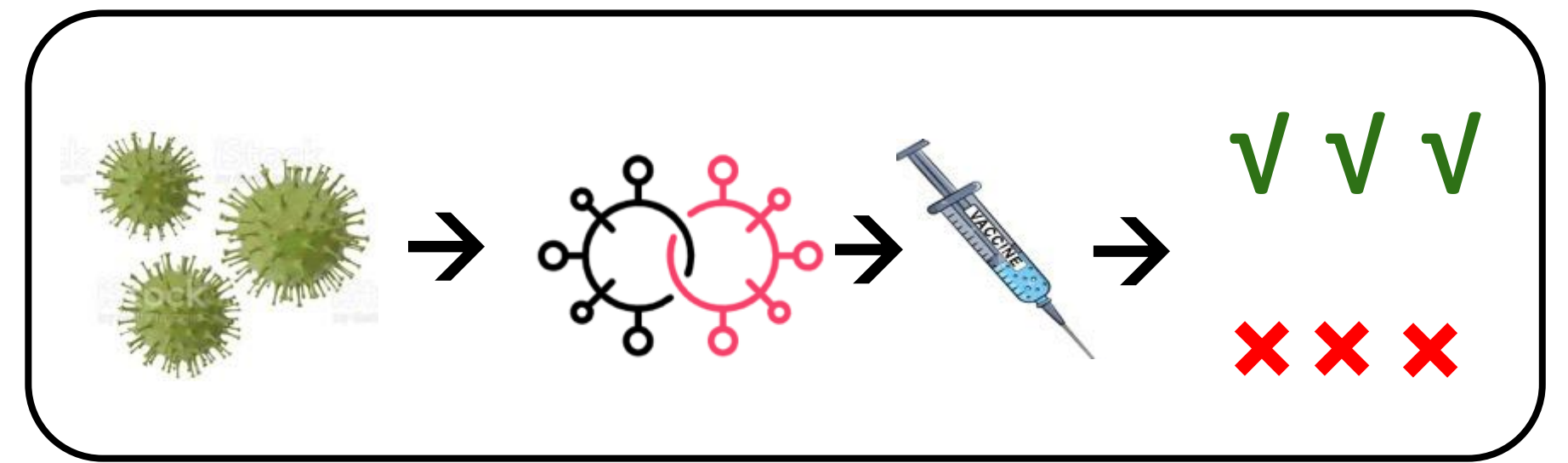


- Todas las vacunas tendrán mismo efecto?
 - Dosis dependiente (1, 2...n-boosters)?
 - Qué relación hay con el nivel de respuesta vacunal – población inmunosuprimida?
-
- Mismo efecto en LC de diferentes variantes?
 - Omicron tiene un tropismo celular que en principio produce menos enfermedad pero es capaz de evadir la respuesta inmunológica post-vacunal





2

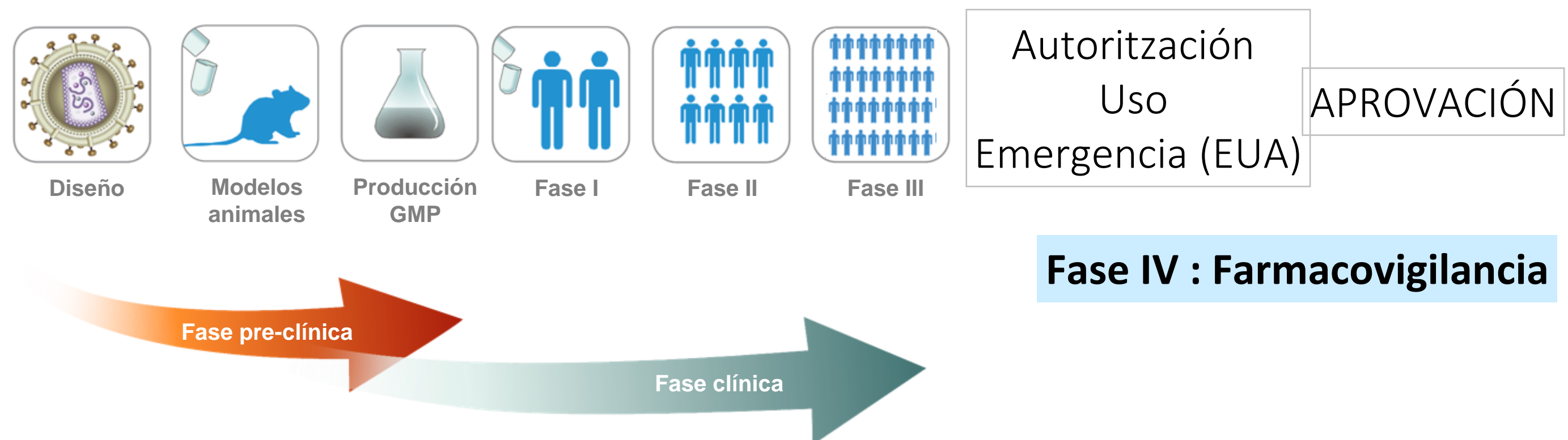
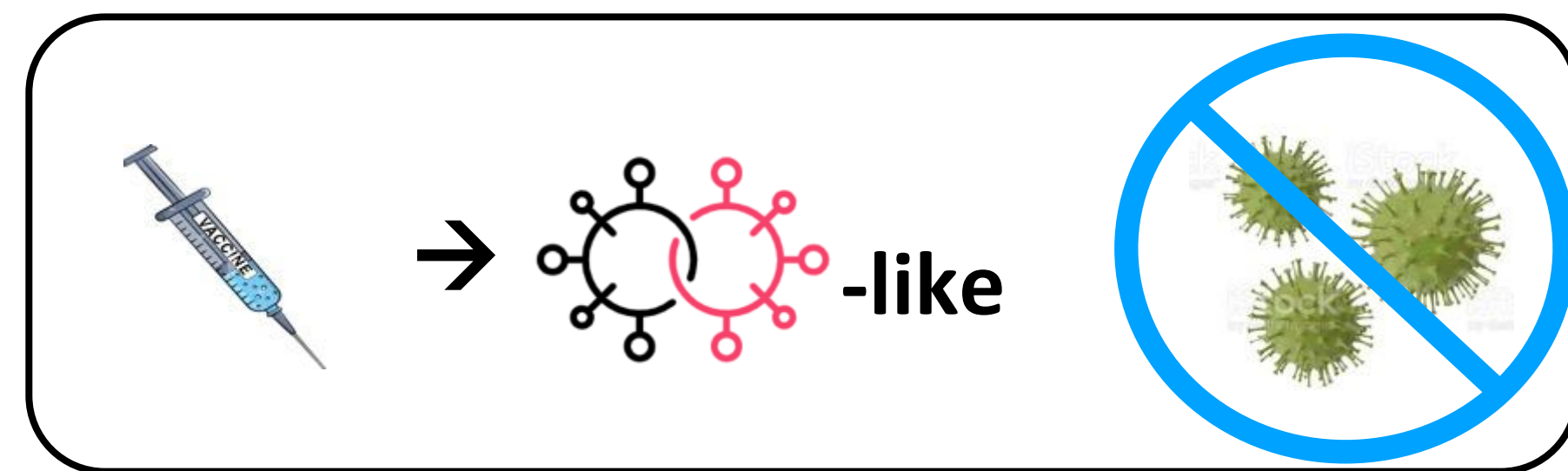


Importancia entender el (LOS) mecanismos subyacentes inmunológicos de los diferentes fenotipos para poder evaluar si la respuesta post-vacunal puede tener un efecto positivo/negativo





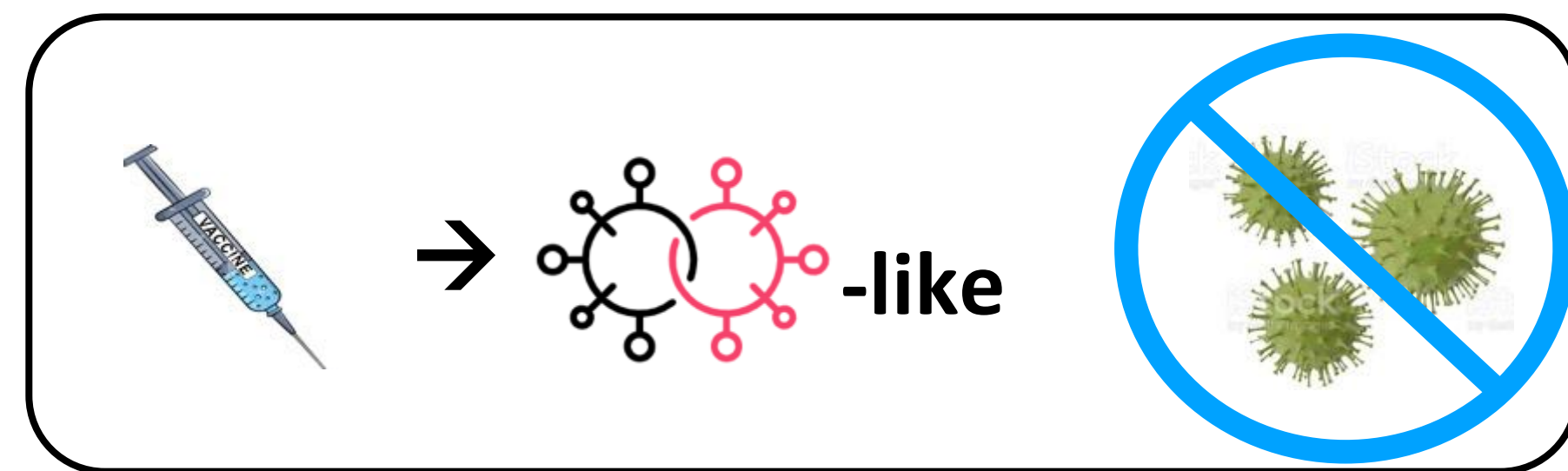
3



- Perfil de Seguridad (listado de reacciones adversas) : reportado en ECA + fase farmacovigilancia post EUA
- Limitaciones de sistemas de notificación (i.e. hojas amarillas) ‘voluntaria’, sobretudo ante eventos nuevos y ‘complejos’ como puede ser una nueva enfermedad (LongCOV)
- Esperanza en estudios farmacoepidemiología una vez se ha estandarizado su Dx y codificación en sistemas salud



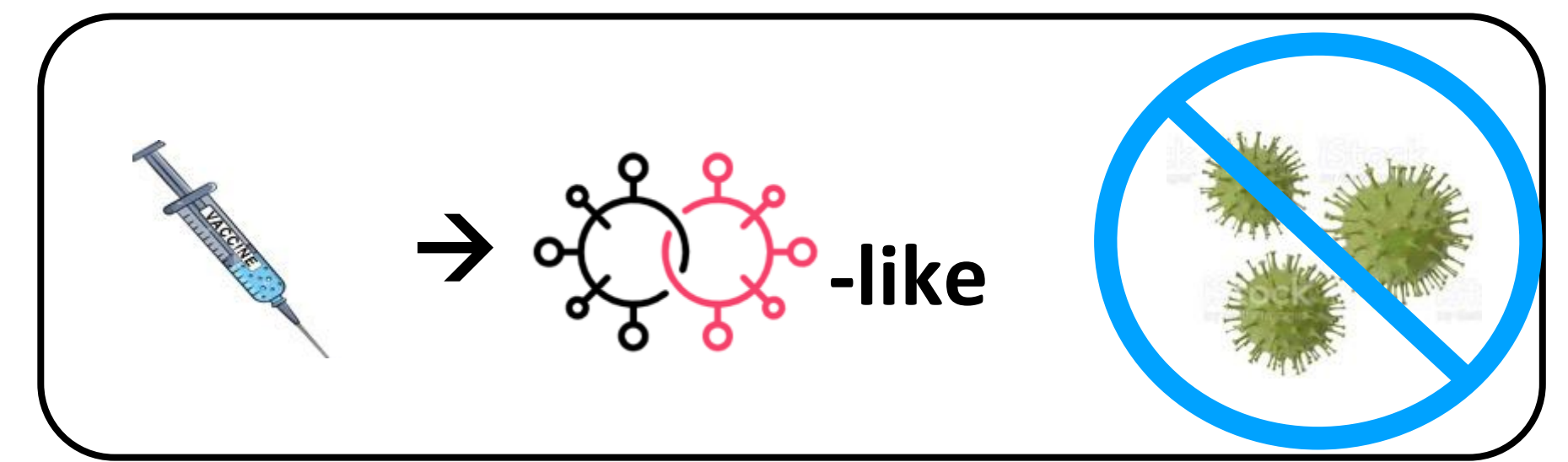
3



- Alteraciones menstruales....



Plausible? 3



- Listado de Reacciones Adversas incluye muchos síntomas parecidos a los reportados en LongCOV:
 - ❖ i.e. Fatiga, dolor muscular, fiebre, artràlgia, cefalea --flu-like leve/moderado → 1a respuesta inmunològica post-vacunal. Más frecuente en jóvenes > edad mayor. SUELE RESOLVERSE EN POCOS DÍAS
 - ❖ EA menos frecuentes pero más graves / espectro cardio-vascular, neuro... → relacionados con pico de respuesta post-vacunal (4-12sem)

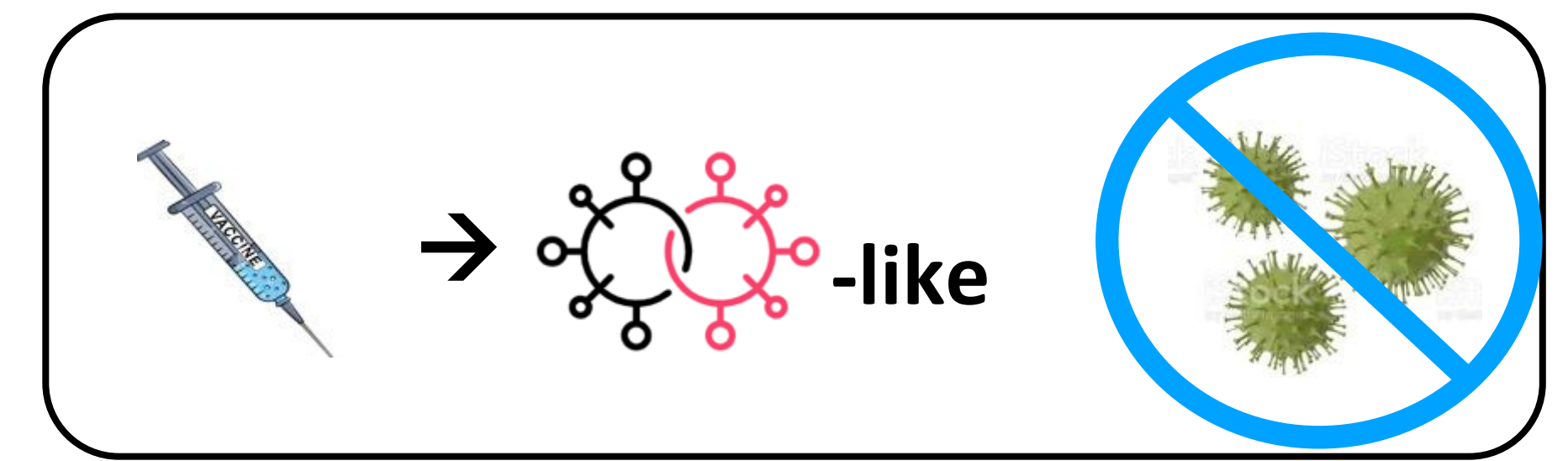
Tabla 1: Reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la experiencia posautorización de Comirnaty en personas de 12 años de edad y mayores

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes (≥1/10)	Frecuentes (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100)	Raras (≥1/10.000 a <1/1.000)	Muy raras (<1/10.000)	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)



Plausible?

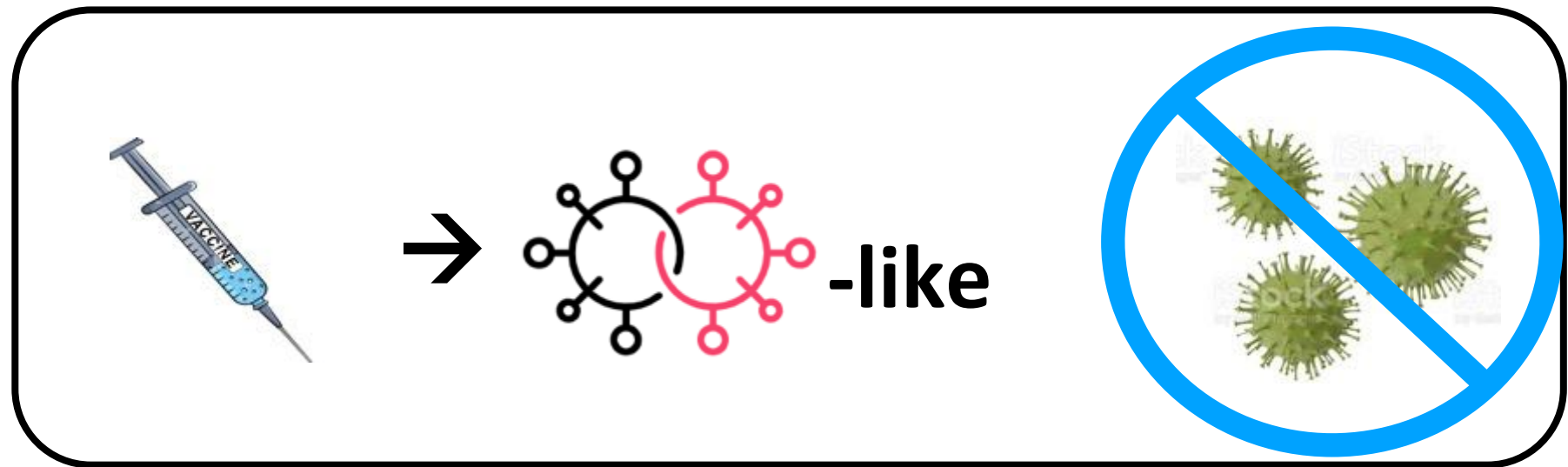
3



- ❖ Raramente las vacunas generan EA a largo plazo (Vaccine-associated enhanced disease, VAED).
- ❖ EA corto/medio plazo pero que persistan a lo largo del tiempo? No tenemos datos de durabilidad de los EA raros
- ❖ Relación con la respuesta post-vacunal? Mayoría EA a las vacunas son de etiología inmune



3



CONSULTATION DOCUMENT FOR CASE DEFINITIONS

Adverse Events of Special Interest and Adverse Events Following Immunization during COVID-19 Vaccine Introduction



Part A – Adverse Events of Special Interest

-
- Anaphylaxis.....
- Thrombosis with Thrombocytopenia Syndrome.....
- Thrombocytopenia.....
- Generalized Convulsion.....
- Guillain-Barré Syndrome.....
- Acute Disseminated Encephalomyelitis.....
- Acute Encephalitis.....
- Acute Myelitis.....
- Aseptic Meningitis.....
- Peripheral Facial Nerve Palsy.....
- Vaccine-associated Enhanced Disease.....
- Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Adults.....
- Acute respiratory distress syndrome.....
- Sensorineural Hearing Loss.....
- Single Organ Cutaneous Vasculitis.....
- Acute Aseptic Arthritis.....
- Narcolepsy.....
- Coagulation disorder.....
- Acute Cardiac Injury.....
- Microangiopathy.....
- Heart Failure.....
- Stress Cardiomyopathy.....
- Coronary Artery Disease.....
- Arrhythmia.....
- Acute Kidney Injury.....
- Anosmia, Ageusia.....
- Chilblain-like Lesions.....
- Erythema Multiforme.....
- Acute Liver Injury.....
- Subacute Thyroiditis.....
- Rhabdomyolysis.....
- Acute pancreatitis.....
- Lymphadenopathy.....
- Appendicitis.....
- Herpes.....



Investigación en marcha

- A population-based cohort study using linked NHS data – Dr Prieto-Alhambra
- **Project COVID Recovery : vaccination study (US)** – Dr Akiko Iwasaki & Survivor Corps. Observacional. Estudio de cambios en la respuesta inmunológica tras la vacunación en personas con COVID-19 persistente. Análisis inmunológico en profundidad (respuesta humoral y celular)
- **EvaLongCovid**, NCT05107271 (India) Estudio de cohortes prospectivo en personas con COVID-19 persistente y enfermedad hepática. Relación con seroprevalencia post vacunación.
- **LongCov-Vac: ECA** en adultos con síntomas COVID19 persistentes después d 3 semanas post fase aguda, Vacuna Pfizer vs Placebo. (SP), EudraCT 2021- 03331-28



Retos vacunas COVID-19

- Durabilidad de la respuesta
- Mejor cobertura ante variantes
- Mejor protección ante la adquisición
- Equidad en el acceso
- Vacunas 'terapéuticas' para la condición post-COVID-19?



Conclusiones (1)

- Hasta la fecha, mayoría de estudios observacionales que han evaluado la efectividad de la vacunación en la prevención de COVID-19 persistente sugieren que las personas vacunadas (con 1 ó 2 dosis) tienen menor probabilidad de desarrollar síntomas de COVID persistente, tanto a corto (4 semanas), medio (12-20 semanas) o largo plazo (6 meses) post infección.
- IMP: Estudios desarrollados antes de Omicron → a pesar de que las vacunas reduzcan la incidencia, ante número elevado de infecciones → aumentarán los casos de COVID-19 persistente?
- De los 2 estudios que se midieron síntomas de forma individual, los casos de condición post-COVID-19 en vacunados tenían menor probabilidad de presentar: fatiga, cefalea, debilidad en extremidades, dolor muscular, pérdida de cabello, mareos, falta aliento, anosmia, enfermedad pulmonar intersticial y otro tipo de dolor.



Conclusiones (2)

- Datos sobre Mejoría / Empeoramiento tras la vacunación muy heterogéneos hasta la fecha. La mayoría de pacientes, de hecho, no reportan cambios en los síntomas. Probablemente los diferentes fenotipos de COVID-19 persistente responderán de forma diferente. Importancia de estudios inmunes en COVID-19 persistente y de respuesta post-vacunal.
- Todavía no datos sobre COVID-19 persistente-like como EA post-vacunación, pero inmunopatológicamente puede ser plausible. Necesidad de estudios de farmacoepidemiología que confirmen su incidencia.

Condición

POST COVID-19

Un largo camino hacia la recuperación

Gracias!

Beatriz Mothe Pujadas, MD, PhD

Servei Malalties Infeccioses

Institut de Recerca de la sida IrsiCaixa

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (HUGTIP)

UVIC-UCC

bmothe@irsicaixa.es

@BeaMothe