

SESIÓN BIBLIOGRÁFICA

Charo Pérez Simón

16-Diciembre-2022

Índice

- Seguimiento de seis meses después de una cuarta dosis de vacuna BNT162b2
- Eficacia de los agentes antivirales contra Omicron Subvariantes BQ.1.1 y XBB
- Infecciones después de la vacunación contra la viruela Mpox.
- Beneficio clínico y económico de 32 años de tratamiento antirretroviral de personas que viven con VIH en España: ¿ha sido una intervención eficiente?



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Seguimiento de seis meses después de una cuarta dosis de vacuna BNT162b2

Michal Canetti, M.D. Noam Barda, M.D., Ph.D. Mayan Gilboa, M.D. *Sheba Medical Center Tel Hashomer Ramat Gan, Israel*

Victoria Indenbaum, Ph.D. *Ministry of Health Ramat Gan, Israel*

Keren Asraf, Ph.D. Tal Gonen, M.D. Yael Weiss-Ottolenghi, Ph.D. Sharon Amit, M.D. Ram Doolman, M.D.

Sheba Medical Center Tel Hashomer Ramat Gan, Israel

Ella Mendelson, Ph.D. *Ministry of Health Ramat Gan, Israel*

Laurence S. Freedman, Ph.D. Yitshak Kreiss, M.D. *Sheba Medical Center Tel Hashomer Ramat Gan, Israel*

Yaniv Lustig, Ph.D. *Ministry of Health Ramat Gan, Israel*

Gili Regev-Yochay, M.D. *Sheba Medical Center Tel Hashomer Ramat Gan, Israel*

09-Noviembre-2022



Método

- Estudio de cohorte prospectivo en trabajadores de la salud.
- Se evaluó la respuesta humoral y la efectividad de una cuarta dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech).
- Administración al menos 4 semanas después de la 3ª dosis de la vacuna.

Método

- Modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con ajuste por edad, sexo y rol profesional.
- Se determinaron:
 - Tasas de infección.
 - Ac tipo IgG.
 - Ac neutralizantes.

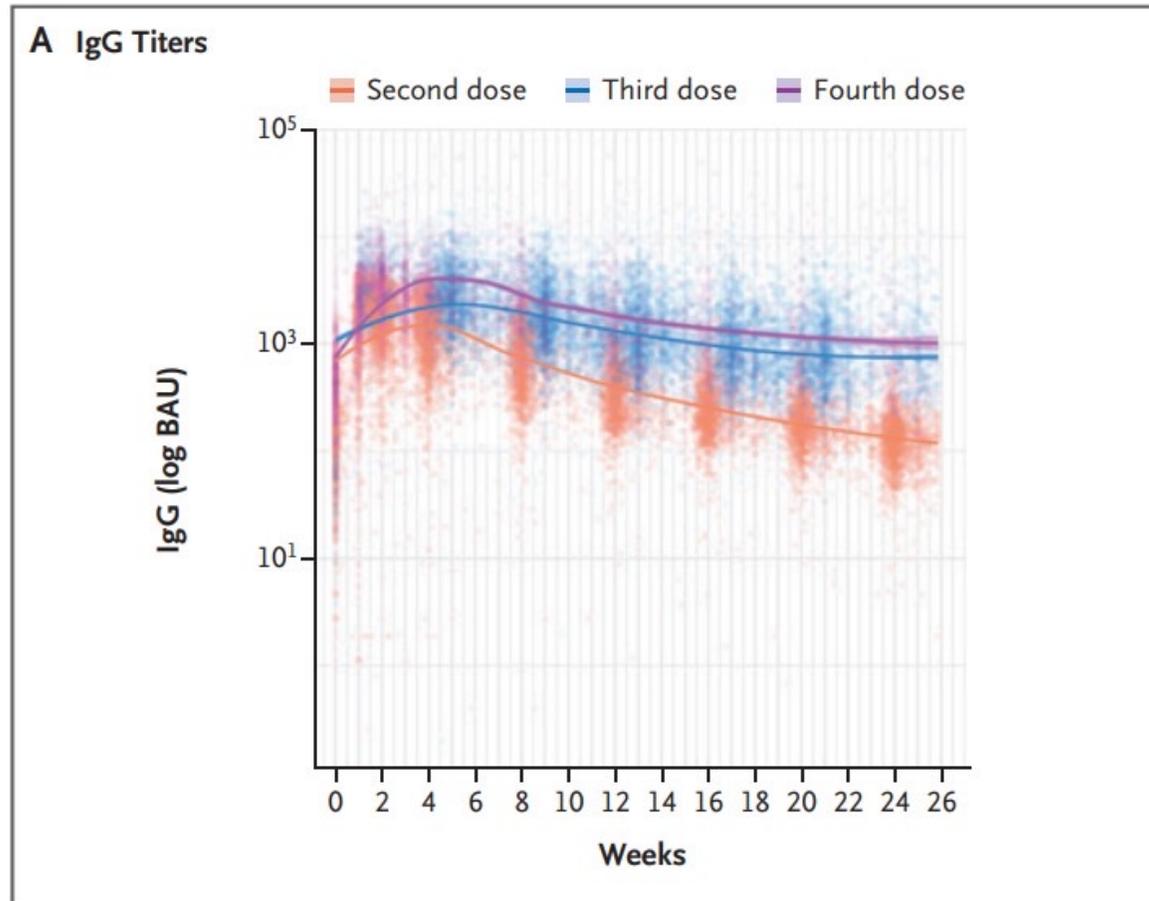
Periodos de tiempo: días 7 a 35, días 36 a 102 o días 103 a 181 después de recibir la 4ª dosis de la vacuna.

- 6113 participantes en el estudio de respuesta humoral.
- 11.176 participantes en el análisis de efectividad de la vacuna.

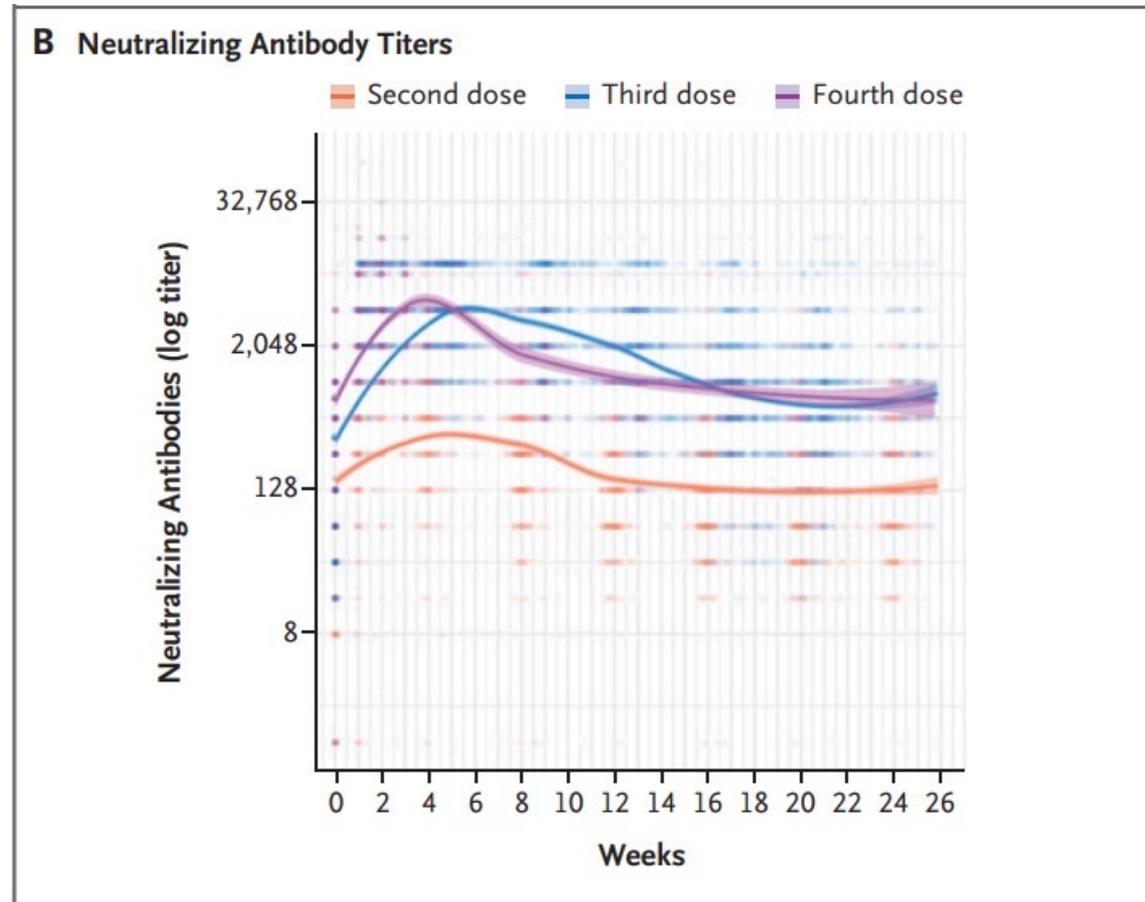
Resultados

- Respuesta humoral máxima a las 4 semanas.
- Disminuyó a niveles previos a la 4ª dosis a las 13 semanas.
- Niveles similares a la 3ª dosis pero mayores que después de recibir la 2ª dosis.
- Efectividad de la vacuna del 52 % durante las primeras 5 semanas .
- <2% a las 15-26 semanas.

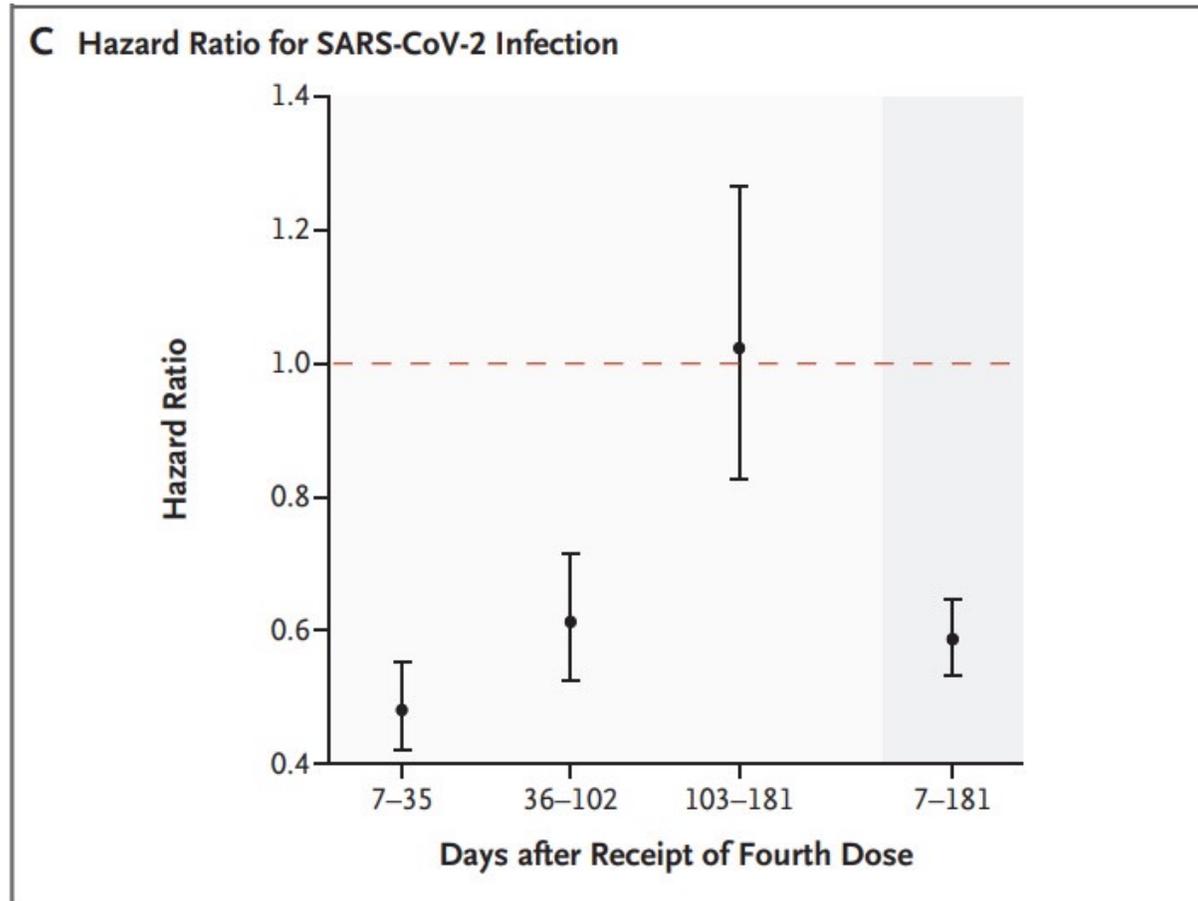
Resultados



Resultados



Resultados



Limitaciones

- Población sanitaria, puede no ser representativa de la población general.
- Posible confusión de la inmunidad híbrida.
- No se estima la efectividad frente a los casos graves.

Conclusiones

- Una 3ª dosis de vacuna frente a SARS-CoV-2 conduce a una respuesta inmunológica mejorada y sostenida en comparación con 2 dosis, pero una 4ª dosis proporciona una ventaja mucho menor que desaparece a partir de las 13 semanas.
- Quizás debería programarse su administración coincidiendo con las olas de la enfermedad o de manera estacional como la vacuna antigripal.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Eficacia de los agentes antivirales contra Omicron Subvariantes BQ.1.1 y XBB

Masaki Imai, DVM, Ph.D. Mutsumi Ito, DVM Maki Kiso, DVM, Ph.D. Seiya Yamayoshi, DVM, Ph.D. Ryuta Uraki, Ph.D. *Universidad de Tokio Tokio, Japón*

Shuetsu Fukushi, Ph.D. Shinji Watanabe, DVM, Ph.D. Tadaki Suzuki, MD, Ph.D. Ken Maeda, DVM, Ph.D.

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas Tokio, Japón

Yuko Sakai-Tagawa, Ph.D. Kiyoko Iwatsuki-Horimoto, DVM, Ph.D.

Universidad de Tokio Tokio, Japón

Peter J. Halfmann, Ph.D.

Universidad de Wisconsin-Madison Madison, WI

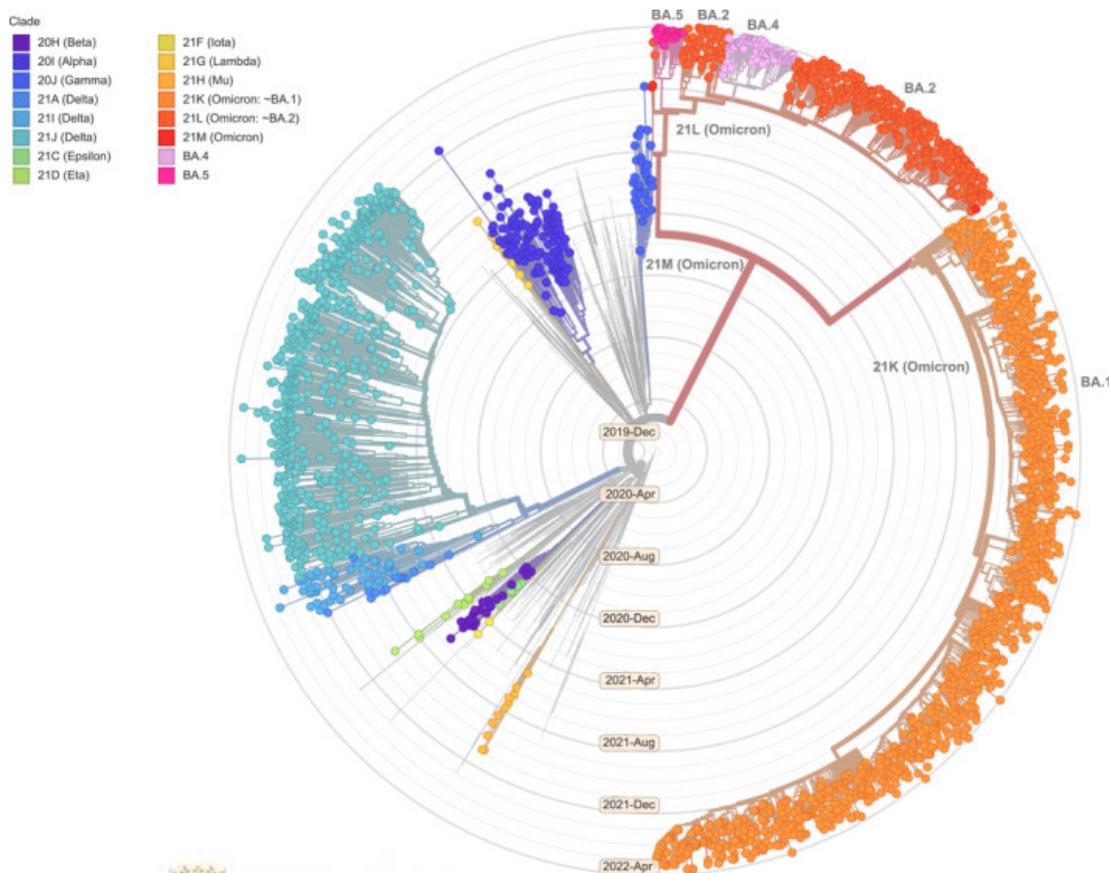
Yoshihiro Kawaoka, DVM, Ph.D.

Universidad de Tokio Tokio, Japón

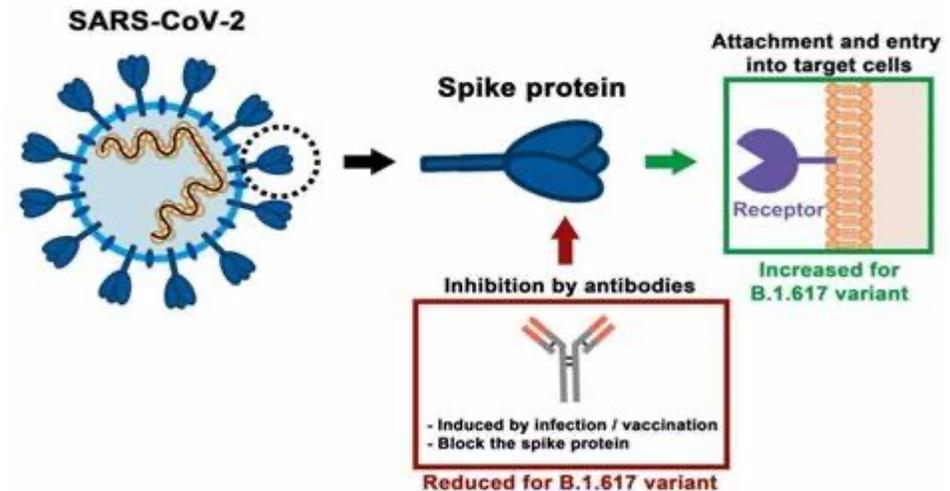
December 1, 2022. vol 387 nº 23



Introducción



- Subvariante de BA.5 → BQ.1.1
- Subvariante de BA.2 → XBB
- Presentan sustituciones en la unión al receptor de la proteína Spike (S) principal punto de actuación de las vacunas y de los Ac monoclonales terapéuticos.



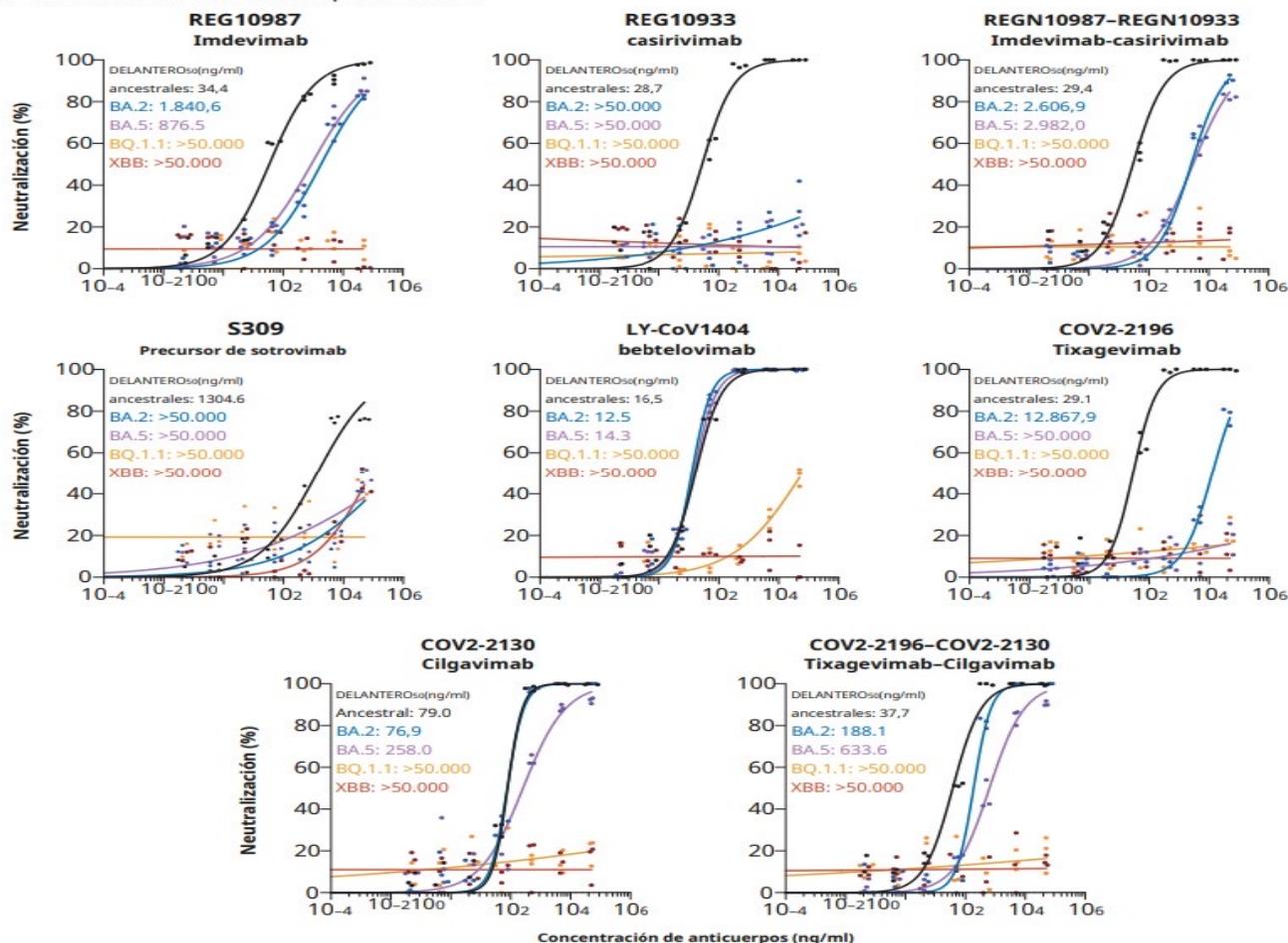
Método

- Se evaluó la eficacia de los Ac monoclonales mediante la prueba de neutralización de reducción del foco en células vero E6 al 50% (FRNT) de virus vivos, mediante la medición de los niveles de las enzimas serina proteasa transmembrana y ECA.
- Se evaluaron los antivirales Remdesivir y molnupiravir (inhibidores de la ARN polimerasa) y nirmatrelvir (inhibidor de la proteasa) determinando la concentración inhibitoria (IC) del 50% in vitro de cada compuesto contra BQ.1.1 y XBB.

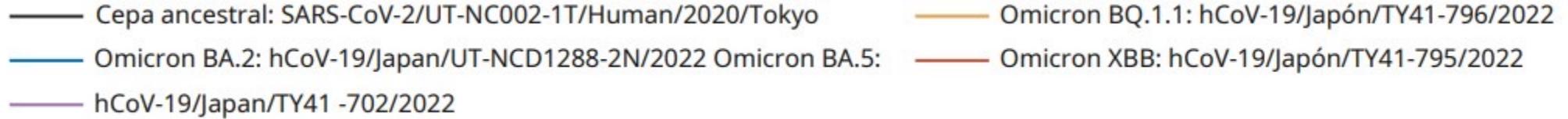
Resultados

- Cepa ancestral: SARS-CoV-2/UT-NC002-1T/Human/2020/Tokyo
- Omicron BA.2: hCoV-19/Japan/UT-NCD1288-2N/2022 Omicron BA.5:
- hCoV-19/Japan/TY41 -702/2022
- Omicron BQ.1.1: hCoV-19/Japón/TY41-796/2022
- Omicron XBB: hCoV-19/Japón/TY41-795/2022

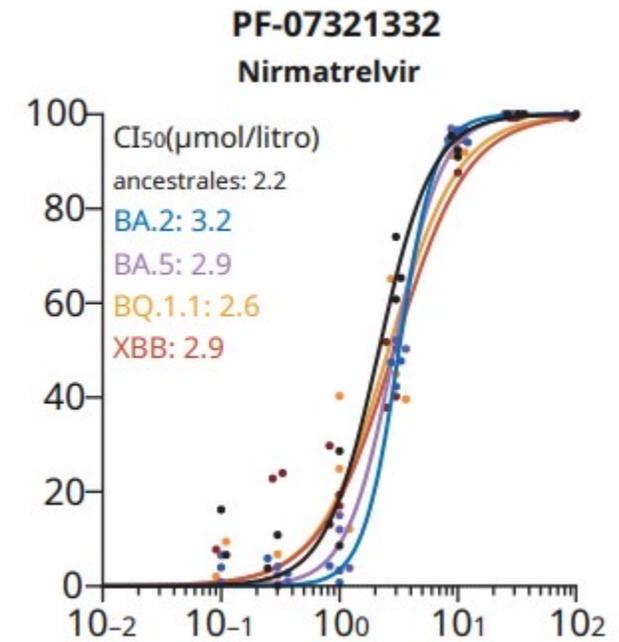
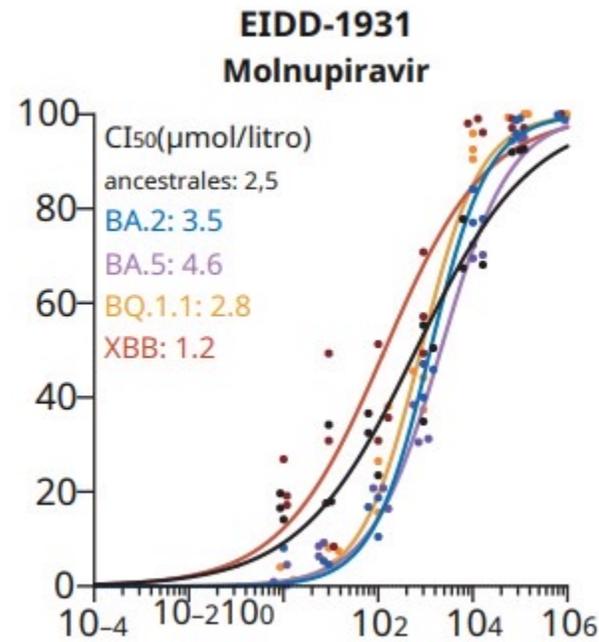
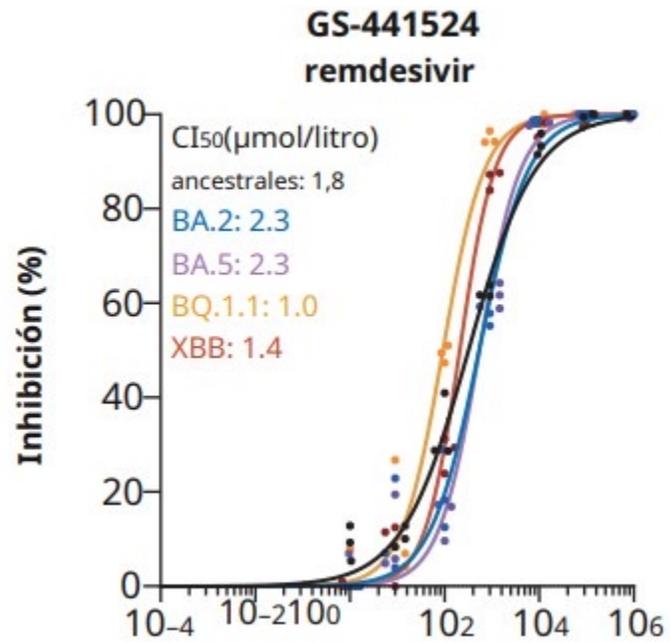
A Actividad neutralizante de anticuerpos monoclonales



Resultados



B Actividad inhibidora de los medicamentos antivirales



Conclusiones

- Los Ac monoclonales terapéuticos no son activos in vitro frente a las subvariantes de ómicron BQ.1.1 y XBB.
- Los antivirales remdesivir, molnupiravir y nirmatrelvir son eficaces contra BQ.1.1 y XBB in vitro.



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Infecciones después de la vacunación contra la viruela Mpox.

Sylvie Lariven, M.D. Christophe Rioux, M.D.

Bichat–Claude Bernard Hospital Paris, France

Cécile Somarriba, M.D.

Agence Régionale de Santé Ile-de-France Paris, France

Francois-Xavier Lescure, M.D., Ph.D. Charlotte Charpentier, M.D., Ph.D. Yazdan Yazdanpanah, M.D., Ph.D.
Jade Ghosn, M.D., Ph.D.

Université de Paris Cité Paris, France

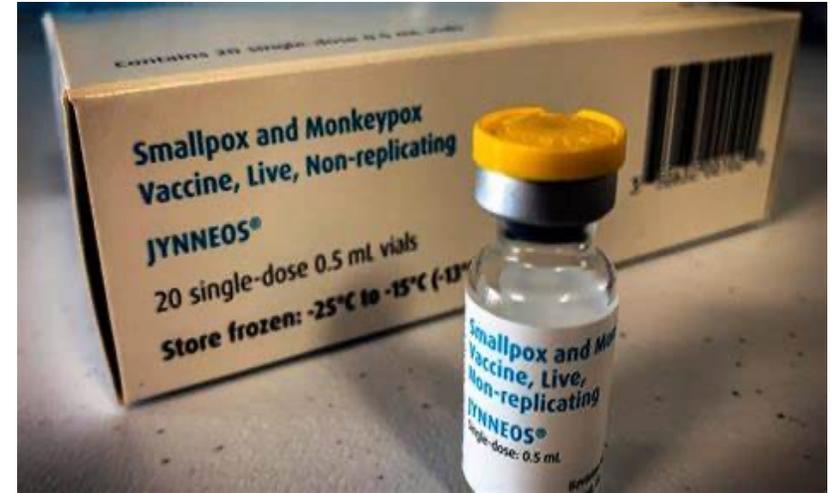
December 1, 2022. vol 387 nº 23

Introducción



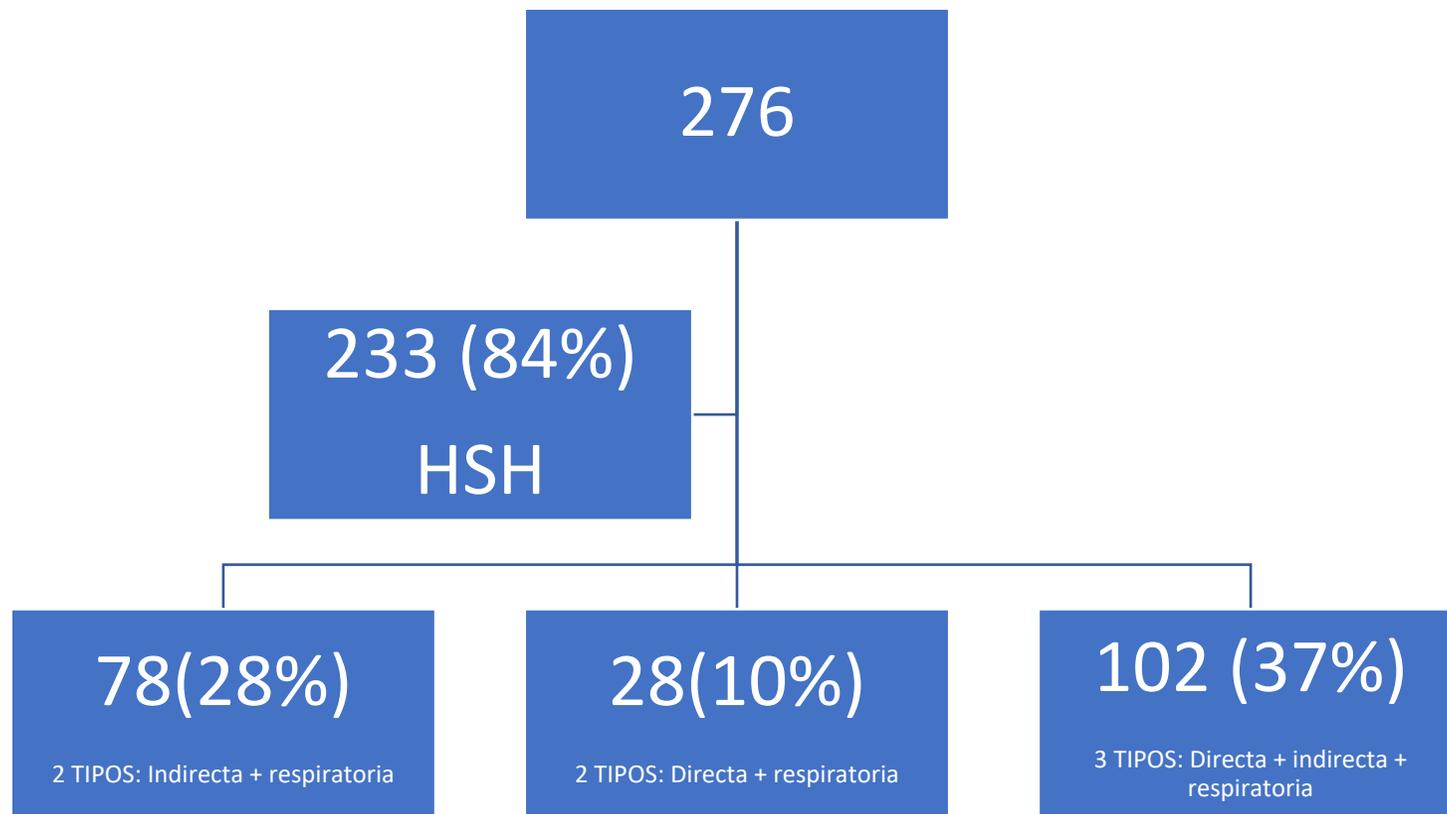
- Recomendada tras exposición a Mpox.
- Evidencia limitada.
- Se evalúan posibles infecciones intercurrentes entre los participantes tras exposición de alto riesgo.

Método

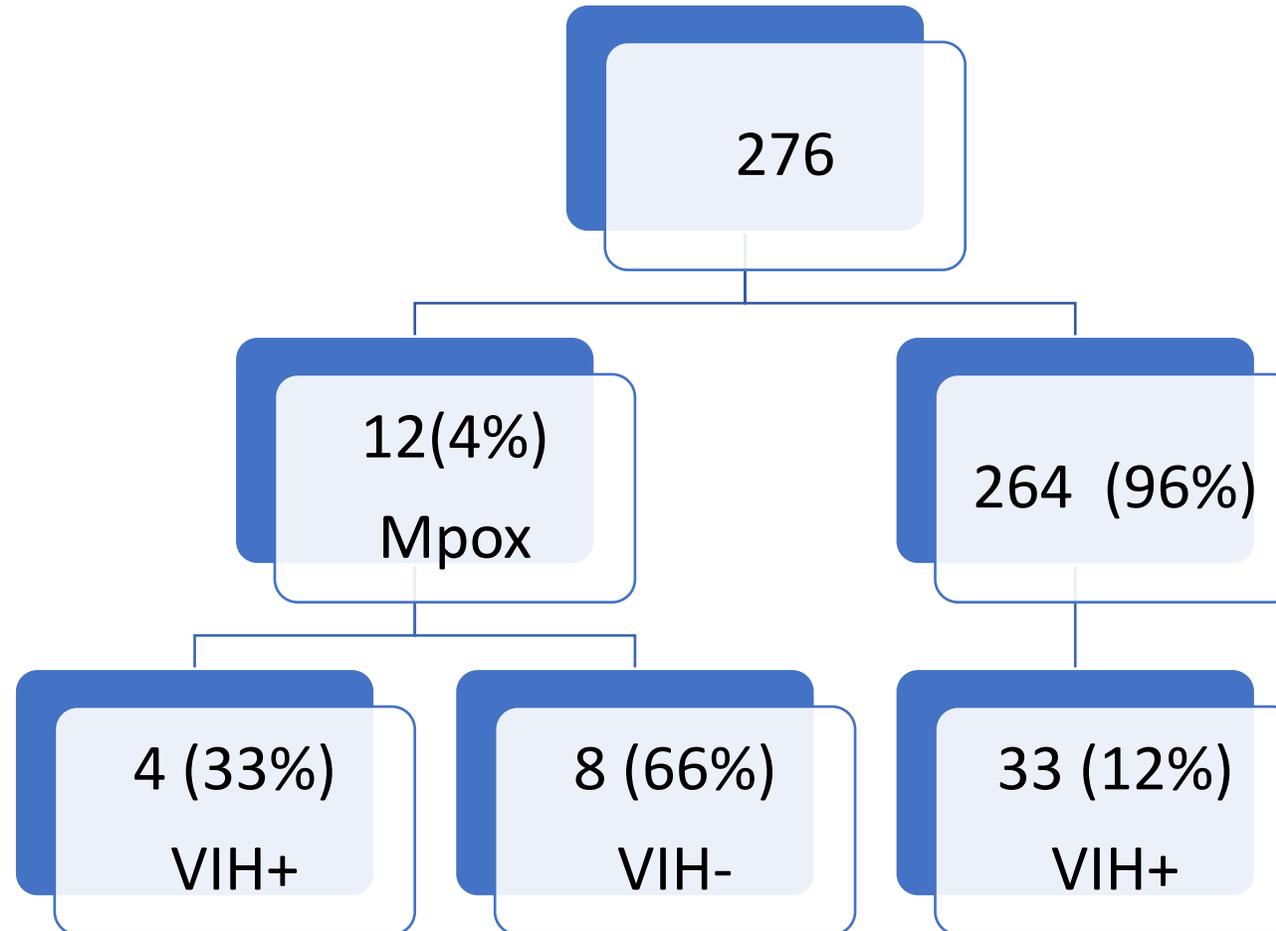


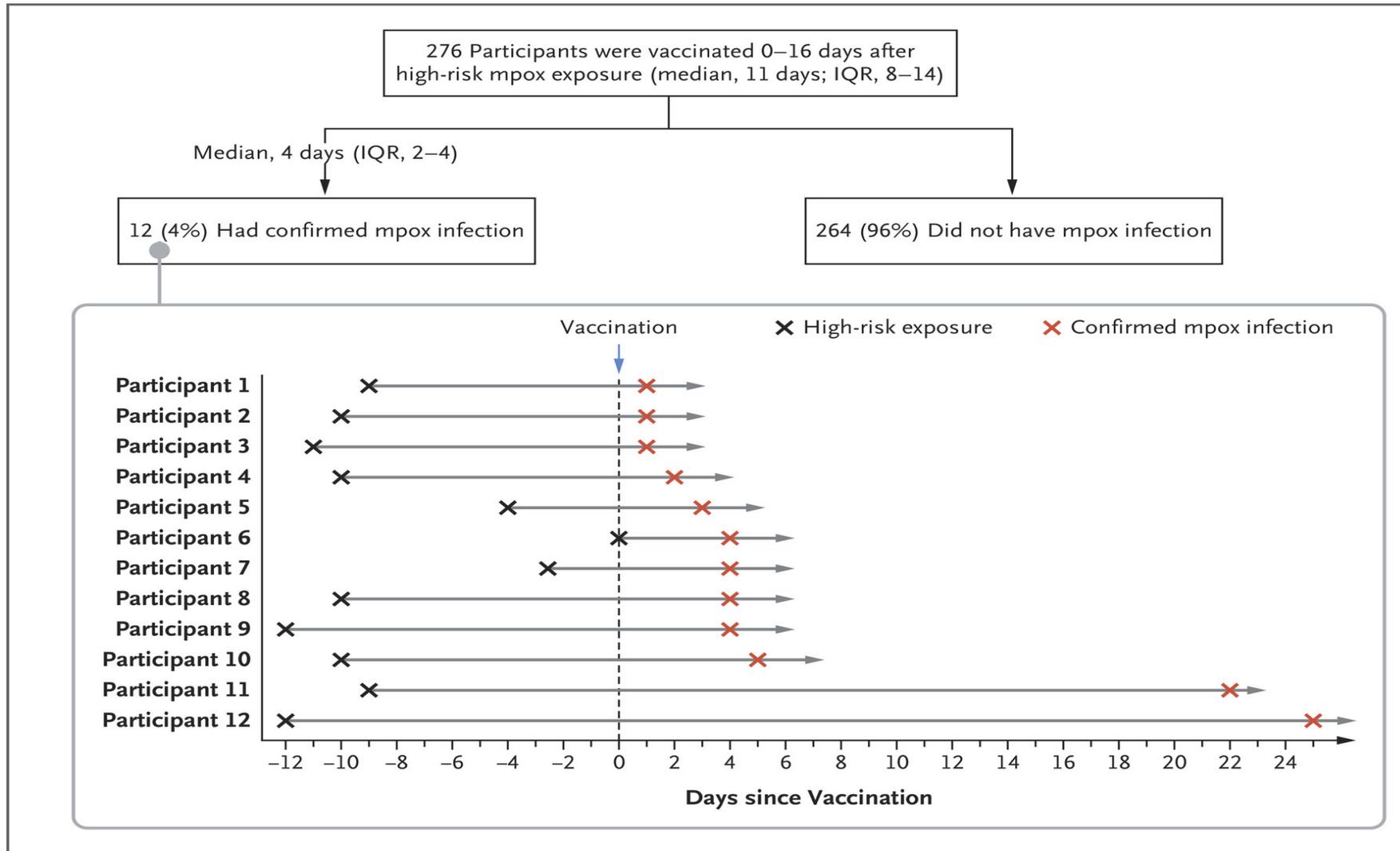
- Desde 27 de Mayo hasta el 13 de Julio de 2022.
- Análisis observacional.
- Vacunación con una dosis sc 0,5 ml.
- 276 participantes recibieron la vacuna 11 días (8 a14) después de la exposición.
- Exposición definida como confirmación por PCR.
- Exposición de alto riesgo: directo piel con piel o con mucosas, o indirecto con textiles contaminados u otras superficies ,con gotitas respiratorias.

Resultados



Resultados





Resultados

- En la población de estudio, el 4 % de los participantes que habían recibido vacunación postexposición con una vacuna contra la viruela de tercera generación presentaron una infección posterior durante el primer mes después de recibir la primera dosis de vacuna.
- Limitaciones: Un solo centro , sin un grupo control y sin determinar la inmunidad provocada por la vacuna.

Beneficio clínico y económico de 32 años de tratamiento antirretroviral de personas que viven con VIH en España: ¿ha sido una intervención eficiente?

Maria Jesús Pérez-Elías , Daniel Podzamczer Palter , Pere Ventayol Bosch , Inmaculada Jarrín , Antonio Castro , Darío Rubio-Rodríguez, y Carlos Rubio-Terrés

Unidad VIH, Hospital Universitario Ramón y Cajal, IRYCIS, Madrid, España

Unidad VIH, Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona, España

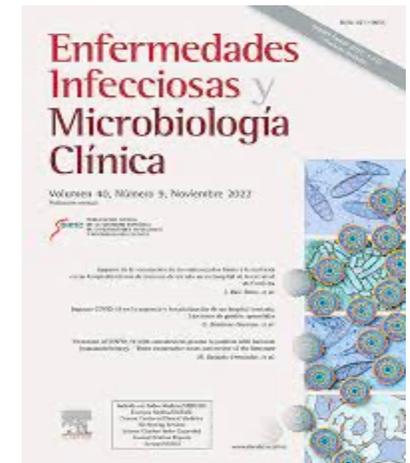
Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, España

Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Gilead Sciences, Madrid, España

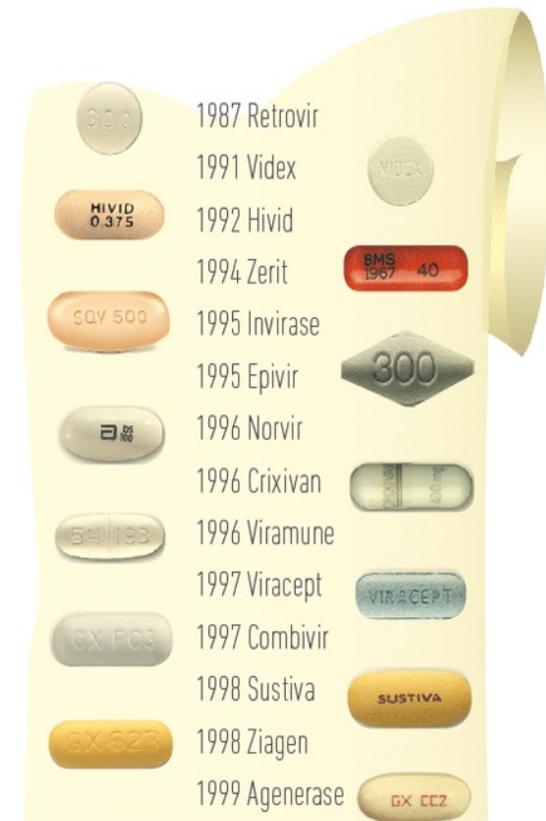
Health Value, Madrid, España

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 40 (2022) 550–556



Introducción

- 151.000 personas viven en España con VIH.
- 87% conocen su infección.
- 97.3% están en tto.
- 90,4% de éstos tienen supresión viral.



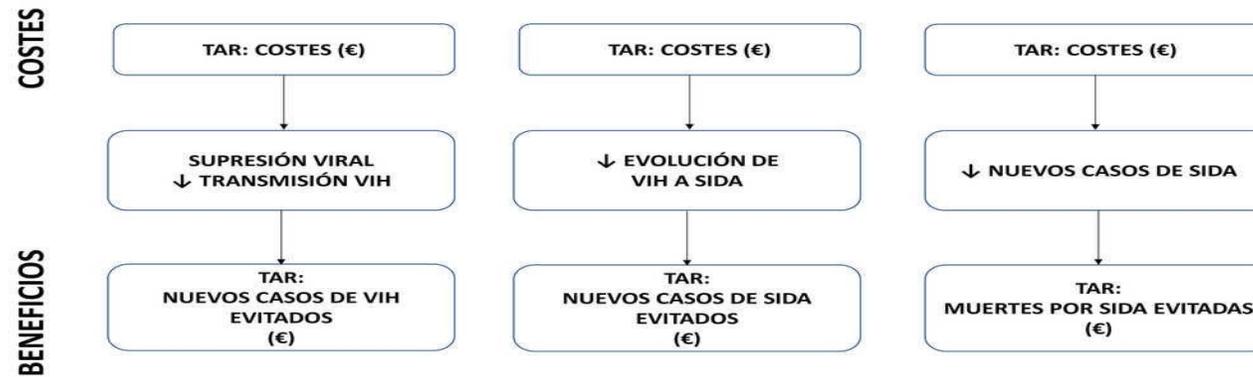
Introducción

A nivel mundial:

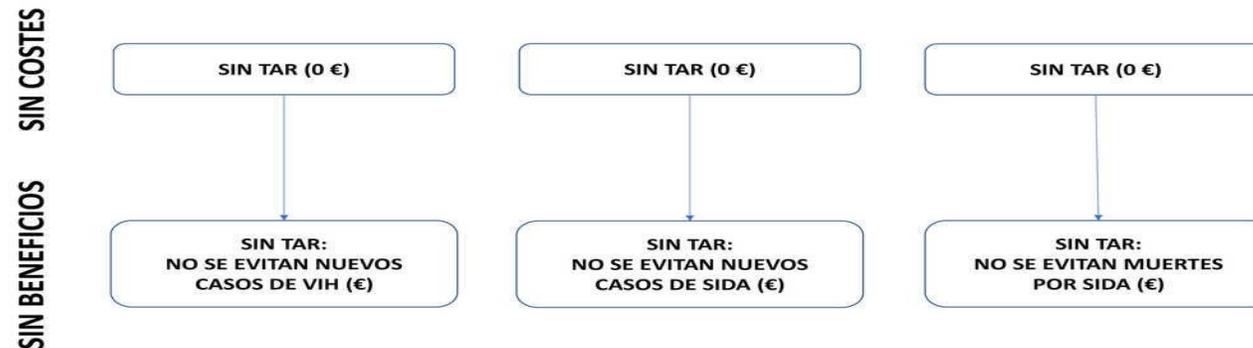
- El TAR habría evitado 9,5 millones de muertes entre 1995-2015.
- Coste neto de 301.000 millones de dólares.
- Beneficio (nuevos casos de VIH, SIDA y muertes):1.053.000 millones de dólares.
- Beneficio sanitario: 752.000 millones de dólares.

Objetivo: Estimar el impacto clínico y económico del TAR en España en 32 años (1987-2018).

CON LA INTERVENCIÓN (TAR)



SIN LA INTERVENCIÓN (TAR)



Método

- Premisas clínicas:
 - I. La supresión viral por TAR elimina la transmisión y aparición de nuevos casos.
 - II. Evitar la progresión a SIDA.
 - III. Reducción de muertes asociadas.

Método

- Análisis coste – beneficio: Método de Monte Carlo de segundo orden.
 - La suposición de las distribuciones de probabilidad de las variables influyentes.
 - El uso de generadores de números aleatorios para muestrear de forma simulada la población de sucesos.
 - Se utilizaron 1000 simulaciones.

Método

Análisis de la incertidumbre de las variables:

- El coste anual del TAR en España.
- La esperanza de vida en el paciente VIH, según el periodo analizado.
- Las muertes evitadas por SIDA.
- Los casos evitados de SIDA.
- Los casos nuevos de VIH evitados.

Muertes por sida, casos de sida y casos de VIH proyectados (esperados) sin TAR (valores medios) y observados con TAR

Años	Muertes por sida		Casos de sida		Casos de VIH	
	Esperados*	Observados	Esperados*	Observados	Esperados*	Observados
1987	433	433	1.095	1.095	5.726	3.615
1988	800	800	2.279	2.279	6.717	4.184
1989	1.378	1.378	3.173	3.173	7.716	4.720
1990	2.033	2.033	3.937	3.937	8.560	5.149
1991	2.657	2.657	4.579	4.579	9.269	5.408
1992	3.477	3.477	5.103	5.103	9.630	5.460
1993	4.227	4.227	5.527	5.527	9.745	5.324
1994	5.058	5.058	7.511	7.511	9.642	5.056
1995	5.857	5.857	8.760	7.205	9.465	4.722
1996	6.656	5.749	10.013	6.773	9.257	4.374
1997	7.455	3.019	11.265	4.983	9.087	4.037
1998	8.254	1.878	12.517	3.758	9.007	3.714
1999	9.053	1.844	13.769	3.173	9.017	3.399
2000	9.852	1.717	15.022	2.941	7.667	2.595
2001	10.651	1.635	16.274	2.536	7.336	2.171
2002	11.450	1.614	17.526	2.387	7.569	1.925
2003	12.249	1.635	18.778	2.334	7.954	2.018
2004	13.048	1.554	20.031	2.107	8.427	2.140
2005	13.847	1.450	21.283	1.889	8.870	2.257
2006	14.646	1.315	22.535	1.771	9.283	2.363
2007	15.445	1.313	23.788	1.660	9.836	2.456
2008	16.244	1.215	25.040	1.577	10.141	2.528
2009	17.043	1.079	26.292	1.437	7.655	74
2010	17.842	1.020	27.544	1.458	6.334	539
2011	18.641	953	28.797	1.293	6.712	499
2012	19.440	880	30.049	1.175	6.375	273
2013	20.239	750	31.301	858	4.914	139
2014	21.038	700	32.553	688	4.970	81
2015	21.837	633	33.806	611	4.704	0
2016	22.636	498	35.058	549	4.702	887
2017	23.435	445	36.310	514	4.414	807
2018	24.234	397	37.562	415	4.408	780
Total	381.444	59.502	589.078	87.296	245.111	83.694

Sida: síndrome de inmunodeficiencia adquirida; TAR: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

* Fórmulas del suavizamiento exponencial triple. Ecuación general:

$$S_t = \alpha \frac{y_t}{I_{t-1}} + (1 - \alpha)(S_{t-1} + b_{t-1})$$

Suavizado de tendencias:

$$b_t = \gamma(S_t - S_{t-1}) + (1 - \gamma)b_{t-1}$$

Suavizado estacional:

$$I_t = \beta \frac{y_t}{S_t} + (1 - \beta)I_{t-1}$$

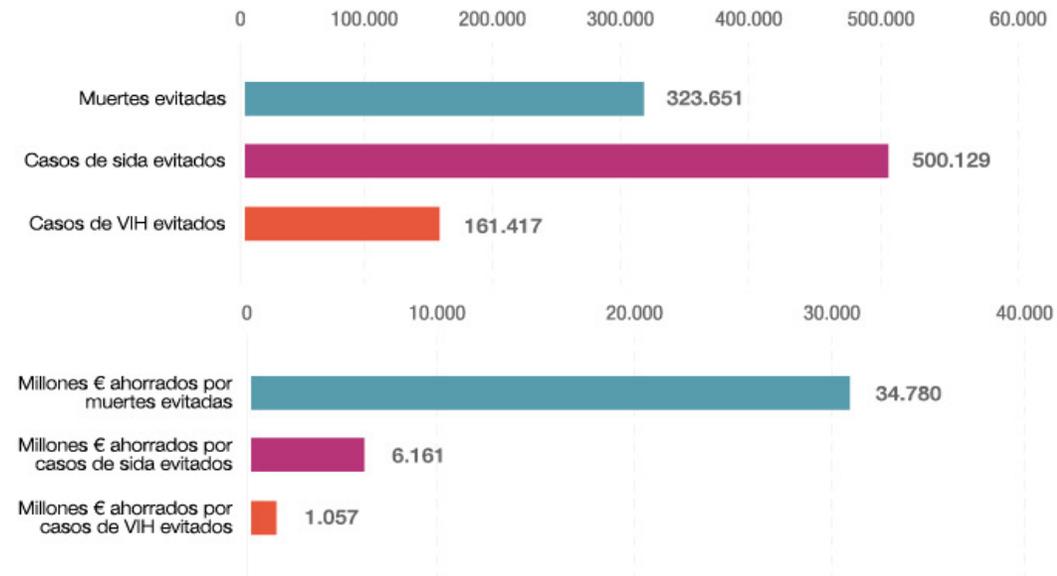
Previsión:

$$F_{t+m} = (S_t + mb_t)I_{t-L+m}$$

siendo, α , β , γ las constantes que toman un valor del intervalo [0; 1]; y es el valor de observación; S es el valor de observación suavizado; b es la tasa de tendencia; I es el índice de estacionalidad; F es el pronóstico para m períodos futuros; t es un índice que denota un período de tiempo.

Resultados

Impacto sanitario y económico del uso del tratamiento antirretroviral



Fuente: Treinta y dos años de terapia antirretroviral para personas que viven con VIH en España: ¿Ha sido una intervención eficaz?, 2020.

Resultados

	Media	IC 95%
<i>Costes de la TAR</i>	6.185	5.545; 6.821
<i>Beneficios de la TAR</i>		
Por muertes evitadas	34.780	23.346; 49.034
Por casos de sida evitados	6.161	5.511; 6.844
Por casos de VIH evitados	1.057	1.041; 1.073
Beneficios totales	41.997**	29.898; 56.952
Beneficio neto de la TAR	35.812	24.353; 50.131
		5,39; 8,35
Índice Beneficio / Coste*	6,79	Un índice beneficio/coste mayor que 1 indica que la TAR ha sido rentable en España en el periodo analizado.

Fortalezas

- Datos epidemiológicos reales obtenidos de fuentes y registros oficiales (ONUSIDA, SPECTRUM y SINIVIH).
- Todas las asunciones del modelo fueron validadas por expertos.
- Todas las variables del estudio fueron analizadas mediante un modelo con una metodología contrastada con intervalos de confianza del 95%.

LIMITACIONES

- Utiliza un modelo teórico: simulación simplificada de la realidad.
- Se realizaron asunciones por falta de datos: se calcularon a partir de la tendencia observada entre 1987 y 1995.
- Esta limitación se compensó con una aproximación conservadora del cálculo, basado en el triple suavizamiento exponencial en vez de el modelo de regresión lineal.
- Se contrastaron con el comportamiento del VIH en países con acceso limitado al TAR, y el modelo predictivo Spectrum de ONUSIDA.

ESTRATEGIA MUNDIAL DEL SIDA

LOS OBJETIVOS 95-95-95



Feliz Navidad
Y Prospero 2022