

REVISIÓN DE REVISTAS

24 de Febrero de 2023

Clara Egea Hita R5 Medicina Interna

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 19, 2023

VOL. 388 NO. 3

ORIGINAL ARTICLE

Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin for Thromboprophylaxis after a Fracture

Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC)*

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF–RSV preF Protein Vaccine in Older Adults

Ann R. Falsey, M.D., Kristi Williams, Ph.D., Efi Gymnopoulos, Ph.D.,
Stephan Bart, M.D., John Ervin, M.D., Arangassery R. Bastian, Ph.D.,
Joris Menten, Ph.D., Els De Paepe, M.Sc., Sjouke Vandenberghe, Ph.D.,
Eric K.H. Chan, Ph.D., Jerald Sadoff, M.D., Macaya Douoguih, M.D.,
Benoit Callendret, Ph.D., Christy A. Comeaux, M.D., Ph.D., and
Esther Heijnen, M.D., Ph.D., for the CYPRESS Investigators*



ELSEVIER

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc

Original breve

Aplicación de la telemedicina en enfermedades infecciosas

Carlos Monfort-Vinuesa^{a,*}, Pedro Gil-López^b, Germán Ramírez-Olivencia^c,
Tomás Chivato-Pérez^d, David Coca-Benito^e y Tatiana Mata-Forte^f

^a FEA Medicina Interna, Unidad de Tuberculosis, Hospital La Fuenfría, SERMAS, Cercedilla, Madrid, España

^b Teniente coronel médico, Servicio de Telemedicina, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

^c FEA Medicina Interna, UAAAN, Sección de Infecciosas, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

^d Facultad de Medicina, Universidad San Pablo CEU, Madrid, España

^e Comandante médico, Servicio de Urgencias, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

^f Capitán médico, Servicio de Medicina Interna, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 19, 2023

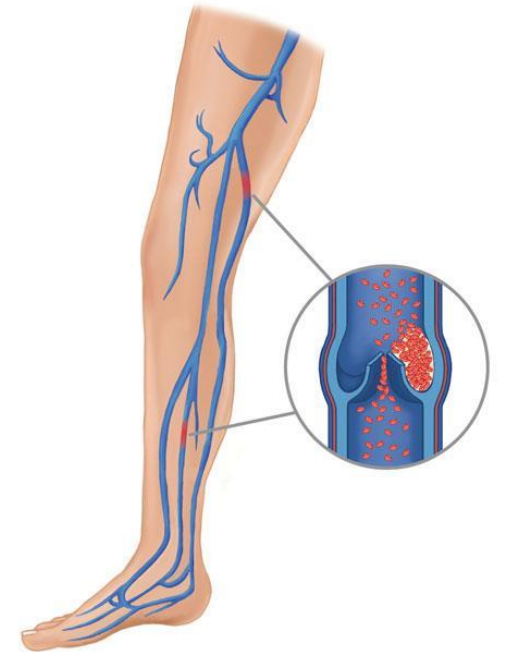
VOL. 388 NO. 3

Aspirin or Low-Molecular-Weight Heparin
for Thromboprophylaxis after a Fracture

Major Extremity Trauma Research Consortium (METRC)*

Introducción

- La **trombosis venosa profunda** es una complicación potencialmente grave tras un traumatismo.
- Numerosas guías recomiendan la **terapia tromboproláctica**.
- La **aspirina** puede ser una **alternativa antitrombótica eficaz** a la heparina de bajo peso molecular en pacientes sometidos a artroplastia articular total, con un perfil de seguridad favorable.
- **Evidencia limitada.**
- Preferencia de los pacientes por aspirina (menor coste, vía oral).



PREVENT CLOT: Prevention of Clot in Orthopaedic Trauma → evaluar eficacia y seguridad de la terapia antitrombótica con aspirina en comparación con HBPM en pacientes con fracturas.

Métodos

Diseño del estudio

- 21 centros (traumatología) en Estados Unidos y Canadá.
- El patrocinador no influyó en el diseño, desarrollo, recolección y análisis de los datos ni redacción de resultados.
- Departamento de Ortopedia de la Universidad de Medicina de Maryland y el Principal Centro Coordinador de Traumatología de las extremidades de la Escuela de Salud Pública J. Hopkins Bloomerang.



Métodos

Pacientes

- > de 18 años
- Fractura de **huesos de extremidades** intervenidas quirúrgicamente o fracturas de **pelvis** o **acetábulo** que fueron intervenidas o no.

- Exclusión

>48 horas tras traumatismo

Haber recibido 3 o más dosis de tromboprofilaxis antes de firmar CI.

TVP en los 6 meses previos

Estar en tratamiento anticoagulante

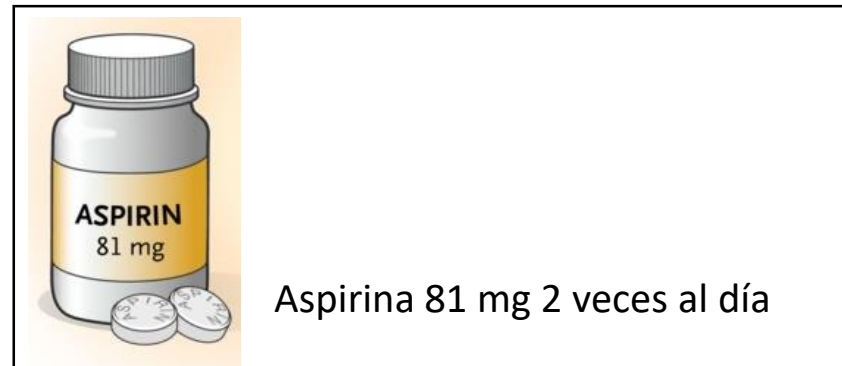
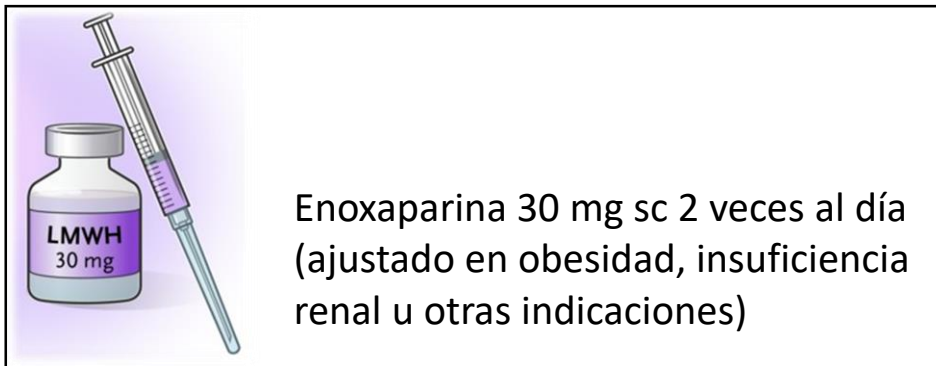
Trastorno de la coagulación



Métodos

Aleatorización e intervenciones

- Asignados aleatoriamente **1:1** para recibir **aspirina** o **HBPM**.
- Aleatorización y estratificación en grupos en función del centro.
- Pacientes y facultativos conocían el grupo asignado. Se ocultó para la monitorización y el análisis de datos.
- **Duración:** podía finalizar al alta o continuar según el protocolo de cada hospital.
- **Adherencia** al tratamiento monitorizada diariamente:
 - Al menos el 80% de las dosis asignadas.
 - Si el tratamiento fue prescrito en el momento del alta, debía ser el que había sido asignado aleatoriamente.



Métodos

ANÁLISIS PRIMARIO → Muerte por cualquier causa en 90 días.

ANÁLISIS SECUNDARIOS

EFICACIA

Mortalidad por causa específica

Tromboembolismo pulmonar no fatal

Trombosis venosa profunda (distal o proximal).

- Comité de adjudicación muerte por causa específica, asociada a TEP.
Asociada, posiblemente asociada, poco relacionada.
- TEP no fatal: no, masivo, submasivo, clínicamente significativo, asintomático.
Segmentario o subsegmentario.

SEGURIDAD

Sangrados

Complicaciones de heridas

Infección del sitio quirúrgico

- Sangrados: sintomáticos en órgano o localización crítica, caída de más de 2 g/dl en 24 h o necesidad de transfusión de 2 o más concentrados de hematíes, o necesidad de reintervención.
- Complicaciones de heridas: drenaje de heridas, hematomas o seromas que requieran intervención quirúrgica.

Todos los objetivos fueron evaluados a los **90 días** tras la aleatorización.

Métodos

Análisis estadístico

- Análisis 1º → estimación de **Kaplan-Meier**.
- Análisis 2ºs → funciones de **incidencia acumulada**.
- Intervalos de confianza 95%.
 - No se ajustó para múltiples comparaciones, por lo que no deberían emplearse para inferir efectos de los tratamientos.
- Se incluyó un análisis de subgrupos preespecificado para muerte por cualquier causa que analizó la **variación** del efecto en función de la **edad (mayor o menor de 60 años)**.
- R software, versión 4,0,2. (R Project for Statistical Computing).

Resultados

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Aspirin (N=6101)	Low-Molecular- Weight Heparin (N=6110)	Total (N=12,211)
Age — yr†	44.5±18.0	44.7±17.6	44.6±17.8
Male sex — no. (%)†	3832 (62.8)	3769 (61.7)	7601 (62.2)
Race or ethnic group — no. (%)‡			
Non-Hispanic White	3821 (62.6)	3897 (63.8)	7718 (63.2)
Non-Hispanic Black	1236 (20.3)	1216 (19.9)	2452 (20.1)
Hispanic	774 (12.7)	736 (12.0)	1510 (12.4)
Other	212 (3.5)	200 (3.3)	412 (3.4)
Median body-mass index (IQR)§	27.1 (23.6–31.8)	27.5 (23.8–32.8)	27.4 (23.7–32.3)
Risk factor — no. (%)			
Previous VTE	43 (0.7)	46 (0.8)	89 (0.7)
Cancer	140 (2.3)	166 (2.7)	306 (2.5)
Diabetes	500 (8.2)	508 (8.3)	1008 (8.3)
Smoking status¶			
Never smoked	3012 (49.4)	2935 (48.0)	5947 (48.7)
Former smoker	986 (16.2)	1031 (16.9)	2017 (16.5)
Current smoker	2099 (34.4)	2139 (35.0)	4238 (34.7)
Receipt of medication before injury — no. (%)			
Aspirin¶	496 (8.1)	476 (7.8)	972 (8.0)
OCP or estrogen¶	112 (1.8)	107 (1.8)	219 (1.8)
Plavix or other antiplatelet¶	55 (0.9)	52 (0.9)	107 (0.9)

Injury Severity Score††			
Median (IQR)	9 (4–10)	9 (4–10)	9 (4–10)
Distribution — no. (%)			
<9	2522 (41.3)	2606 (42.7)	5128 (42.0)
9 to 15	2715 (44.5)	2607 (42.7)	5322 (43.6)
>15	833 (13.7)	864 (14.1)	1697 (13.9)
Injury region — no. (%)††			
Lower extremity	5346 (87.6)	5336 (87.3)	10,682 (87.5)
Upper extremity	1655 (27.1)	1688 (27.6)	3343 (27.4)
Abdomen	758 (12.4)	808 (13.2)	1566 (12.8)
Spine	608 (10.0)	655 (10.7)	1263 (10.3)
Thorax	1083 (17.8)	1163 (19.0)	2246 (18.4)
Neck	59 (1.0)	74 (1.2)	133 (1.1)
Face	816 (13.4)	875 (14.3)	1691 (13.8)
Head	778 (12.8)	783 (12.8)	1561 (12.8)
Fracture — no. (%)			
Lower extremity only	4093 (67.1)	4046 (66.2)	8139 (66.7)
Upper extremity only	724 (11.9)	741 (12.1)	1465 (12.0)
Lower and upper extremities	1253 (20.5)	1290 (21.1)	2543 (20.8)

Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Intention-to-Treat Population		
	Aspirin (N = 6101)	Low-Molecular- Weight Heparin (N = 6110)	Difference (CI) [†]
	<i>no. (% 90-day probability)</i>		<i>percentage points</i>
Primary outcome: death from any cause	47 (0.78)	45 (0.73)	0.05 (−0.27 to 0.38) [‡]
Secondary efficacy outcome§			
Cause-specific death			
Death related to PE	4 (0.07)	5 (0.08)	−0.02 (−0.12 to 0.08)
Death possibly related to PE	18 (0.30)	14 (0.22)	0.08 (−0.10 to 0.27)
Death unlikely to be related to PE	29 (0.49)	31 (0.52)	−0.03 (−0.28 to 0.22)

Death from Any Cause at 90 Days



0.78%

0.73%

Difference, 0.05 percentage points
(96.2% CI, -0.27 to 0.38;
 $P < 0.001$ for noninferiority)

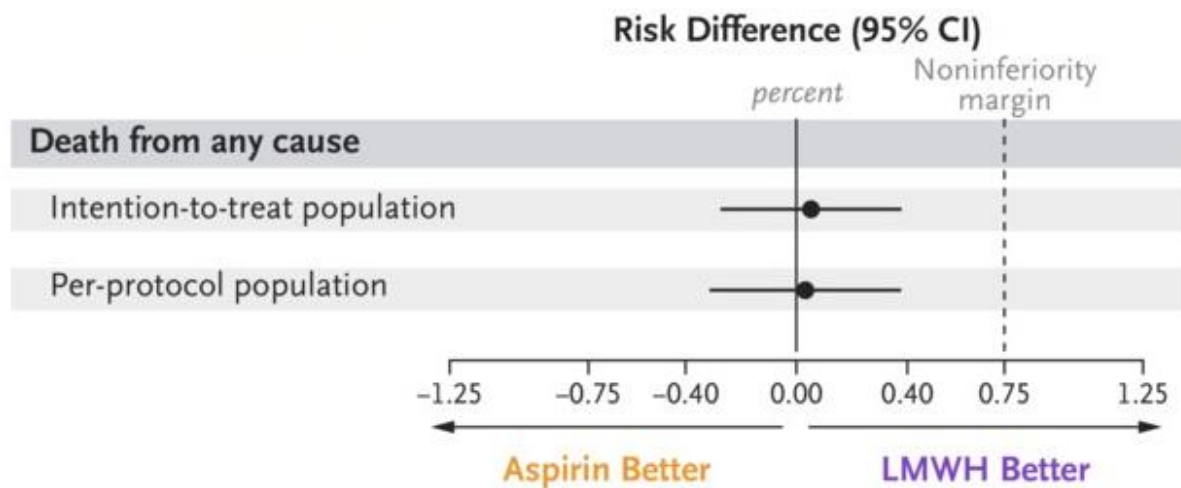


Table 2. Primary and Secondary Outcomes.*

Outcome	Intention-to-Treat Population		
	Aspirin (N = 6101)	Low-Molecular- Weight Heparin (N = 6110)	Difference (CI) [†]
	<i>no. (% 90-day probability)</i>		<i>percentage points</i>
Primary outcome: death from any cause	47 (0.78)	45 (0.73)	0.05 (−0.27 to 0.38) [‡]
Secondary efficacy outcome§			
Cause-specific death			
Death related to PE	4 (0.07)	5 (0.08)	−0.02 (−0.12 to 0.08)
Death possibly related to PE	18 (0.30)	14 (0.22)	0.08 (−0.10 to 0.27)
Death unlikely to be related to PE	29 (0.49)	31 (0.52)	−0.03 (−0.28 to 0.22)

	Aspirin (N=6101)	Low-Molecular- Weight Heparin (N=6110)	Difference (CI) [†]
PE type			
Any	90 (1.49)	90 (1.49)	0 (−0.43 to 0.43)
Massive	1 (0.02)	3 (0.05)	−0.03 (−0.10 to 0.03)
Submassive	22 (0.36)	15 (0.25)	0.12 (−0.08 to 0.31)
Clinically significant	61 (1.01)	64 (1.06)	−0.05 (−0.41 to 0.31)
Asymptomatic	3 (0.05)	5 (0.08)	−0.03 (−0.12 to 0.06)
Segmental	61 (1.01)	59 (0.98)	0.03 (−0.32 to 0.39)
Subsegmental	38 (0.63)	40 (0.66)	−0.03 (−0.32 to 0.25)
DVT type			
Any	151 (2.51)	103 (1.71)	0.80 (0.28 to 1.31)
Proximal	74 (1.23)	59 (0.98)	0.25 (−0.12 to 0.62)
Distal	87 (1.45)	52 (0.86)	0.58 (0.20 to 0.96)
Secondary safety outcome			
Bleeding complication	834 (13.72)	869 (14.27)	−0.54 (−1.78 to 0.69)
Wound complication	8 (0.13)	14 (0.23)	−0.10 (−0.25 to 0.05)
Infection	103 (1.73)	93 (1.55)	0.18 (−0.28 to 0.64)

Resultados

- Adherencia en 5778 pacientes (94,7%) del grupo de aspirina y 5291 pacientes (96,9%) del grupo de heparina.
- Al alta el 91% de pacientes recibían trombopprofilaxis: 93,6% aspirina y 88,8% HBPM. La media de la duración fue 21 días.
- Adherencia al tratamiento al alta fue cumplida por 5760 pacientes (94,4%) en el grupo de aspirina y 5305 pacientes (86,6%) en el grupo de heparina.

Discusión

- **Trombopprofilaxis con aspirina no fue inferior** a HBPM en la prevención de **mortalidad por cualquier causa** en pacientes con **fracturas de pelvis o acetábulo** sometidos o no a intervención quirúrgica o con **fracturas de huesos de extremidades** intervenidas quirúrgicamente.
- Respaldados por los **resultados de los objetivos secundarios** (muerte relacionada con TEP y TEP no fatal).
 - Resultados consistentes con estudios previos.
- **Menor TVP** en el **grupo de HBPM** frente al grupo de aspirina, así como **menos TVP distal**.
 - Consistente también con estudios previos (artroplastia de rodilla y cadera, en 2 de 3 estudios las diferencias no fueron estadísticamente significativas).
- El **amplio tamaño muestral** permite la evaluación de cada uno de los resultados de muerte, embolismo pulmonar y TVP.

Discusión



Limitaciones

- **Anticipación de ciertas complicaciones desde el inicio**, debido a la gravedad de los pacientes.
- Se incluyeron pacientes que habían recibido **hasta 2 dosis de heparina**, (corta vida media, apenas afectarían a los resultados).
- La **larga vida media** de la **aspirina** hubiera podido inferir cierta protección en los pacientes dados de alta sin tratamiento trombotoproláctico.
- **No se estableció una duración concreta** de trombotoprolaxis (diferencias entre los protocolos de cada centro), aunque sí se monitorizó la duración.

Discusión

- Resultados **clínicamente significativos**.
- **Los pacientes prefieren aspirina** frente a heparina por su menor coste y administración más fácil.
- 21 centros con elevado seguimiento (96,8%) y adherencia (87,4%).

Trombopprofilaxis con aspirina no fue inferior a HBPM en la prevención de eventos graves en pacientes con trauma ortopédico y se asoció con baja frecuencia de TVP, TEP y mortalidad por cualquier causa a los 90 días.

Hallazgo consistente para los resultados de **muerte relacionada con embolia pulmonar y embolia pulmonar no fatal**.

Sin evidencia de **otros riesgos de seguridad** adicionales.

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF–RSV preF Protein Vaccine in Older Adults

Ann R. Falsey, M.D., Kristi Williams, Ph.D., Efi Gymnopoulos, Ph.D.,
Stephan Bart, M.D., John Ervin, M.D., Arangassery R. Bastian, Ph.D.,
Joris Menten, Ph.D., Els De Paepe, M.Sc., Sjouke Vandenberghe, Ph.D.,
Eric K.H. Chan, Ph.D., Jerald Sadoff, M.D., Macaya Douoguih, M.D.,
Benoit Callendret, Ph.D., Christy A. Comeaux, M.D., Ph.D., and
Esther Heijnen, M.D., Ph.D., for the CYPRESS Investigators*

Introducción

- El **virus respiratorio sincitial (VRS)** causa **64 millones de infecciones respiratorias agudas** anualmente en todo el mundo.
- **Adultos mayores** y con **patología cardíaca o pulmonar crónica** → ↑hospitalización, ingreso en UCI y mortalidad.
- Necesaria la **prevención** de la infección; actualmente no hay vacunas autorizadas.
- La respuesta de **anticuerpos neutralizantes** y **células T** tiene un importante papel en la **inmunidad duradera**.



Introducción

- La **proteína de prefusión F** (VRS preF) es la proteína del VRS **más inmunogénica**.
- Vacuna evaluada → compuesta por un **vector de adenovirus (s. 26) recombinante** que codifica una **proteína de prefusión** del VRS, estable (Ad26.RSV.preF) y una **proteína preF del VRS** recombinante.
- En estudios preclínicos, la adición de la **proteína VRS preF** a Ad26.RSV.preF **mejoró las respuestas humorales y mantuvo las respuestas celulares** y proporcionó una **protección frente VRS superior** a la proporcionada por cualquiera de los componentes solos.

Evalúa la **eficacia, inmunogenicidad y seguridad** de una vacuna proteica Ad26.RSV.preF-RSV preF en la **prevención de la infección respiratoria por VRS** en adultos de edad igual o superior a 65 años.

Métodos

Diseño del estudio



- **Ensayo CYPRESS**, fase 2b, doble ciego, controlado con placebo, en 40 centros en los Estados Unidos.
- Comité de ética de cada centro, Declaración de Helsinki y directrices de Buenas Prácticas Clínicas. Consentimiento informado por escrito.
- El ensayo fue diseñado y realizado y los datos analizados e interpretados por **Janssen**.
- Los investigadores de los diferentes centros recogieron datos y contribuyeron a su interpretación.
- Escritores médicos, financiados por el patrocinador, elaboraron la redacción.

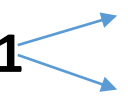
Métodos

Participantes

- Adultos de **65 años** de edad o **más**.
- **Buen estado de salud**.
- **Subgrupo** de participantes con **mayor riesgo** de enfermedad respiratoria grave
 - Patología cardíaca o pulmonar crónica
 - Enfermedad renal crónica
 - Diabetes mellitus



Métodos

- Asignados al azar **1:1** 
 - Vacuna
 - Placebo (solución salina)
- Estratificación según el **nivel de riesgo y grupo de edad** (65-74, 75-84 o ≥ 85 años).
- 5 de agosto - 13 de noviembre de 2019.
- Investigadores, participantes, personal de los centros y patrocinador desconocían las asignaciones.
- Evaluación **dos veces por semana** de **síntomas nuevos** o **empeoramiento de síntomas respiratorios**.
 - Cuestionarios (diario electrónico) sobre **el impacto de la infección y retorno a la situación basal**.
- **Día 1 ó 2** de síntomas → **propias muestras nasales** con hisopos.
- **Día 3, 4 ó 5** → muestras **nasales** y **esputo** durante la evaluación médica.
- Confirmación de infección: **RT-PCR** (FDA).



Métodos

Análisis de eficacia

Diferentes definiciones de caso según síntomas

Objetivo 1º → 1ª PCR positiva →

- **Caso 1:** 3 ó + síntomas (más grave).
- **Caso 2:** 2 ó + síntomas.
- **Caso 3:** lo previo + al menos 1 síntoma sistémico.

Subgrupos para el
análisis del objetivo 1º
de eficacia

- Mayor riesgo de enfermedad respiratoria grave
- Basados en la edad

Excluyó

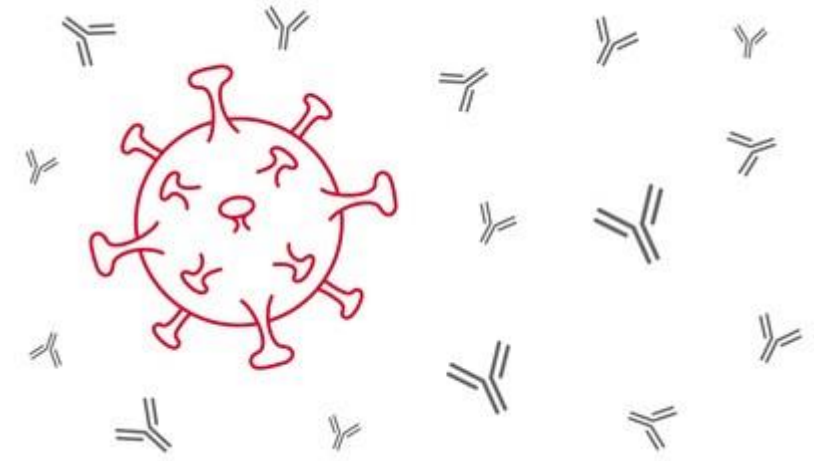
Inicio de infección respiratoria dentro de los 14 días tras la inyección
Interrumpieron la participación dentro de los 14 días posteriores a la inyección

Objetivo 2º → aparición de 1ª PCR confirmatoria de infección respiratoria por VRS.

Métodos

Análisis de inmunogenicidad

- Muestras de sangre en los días 1, 15, 85 y 169.
- Las muestras obtenidas después de una infección por VRS se excluyeron.
- Se midieron títulos de **anticuerpos neutralizantes A2 y B, IgG sérica frente a preF**, así como la respuestas de **células T específicas**.
- También se incluyeron subgrupos de participantes con **mayor riesgo de enfermedad respiratoria grave** y basados en la edad.



Métodos

Análisis de seguridad

- Se recogieron datos sobre **eventos adversos graves** y eventos adversos que llevaron a **la interrupción de la participación** en el ensayo durante **6 meses** tras la inyección o hasta el **final de la temporada VRS**.
- Los eventos adversos **solicitados** y **no solicitados** se registraron durante **7 y 28 días después** de la inyección, respectivamente, en un subconjunto de la población de análisis en la que aproximadamente el 50 % de los participantes tenían un mayor riesgo de enfermedad grave.

Métodos

Análisis estadístico

- **Análisis principal de eficacia:** evaluó el **número de participantes con al menos un episodio de infección respiratoria por VRS** en el grupo de **vacunados** en comparación con el grupo de **placebo**.
- Nivel de significación 5 % (unilateral).
- **Modelo de regresión de Poisson:** la tasa de incidencia como variable dependiente, y grupo de vacuna, edad, factores de riesgo de enfermedad grave, como variables independientes.
- Los **objetivos 2ºs** de eficacia se analizaron de manera similar.
- **Infección respiratoria+**
 - **Área bajo la curva (AUC)** de las puntuaciones totales de síntomas sistémicos y respiratorios.
 - Para evaluar el tiempo hasta la recuperación del estado de salud basal se empleó **Kaplan-Meier**.
- Programa estadístico SAS, versión 9.4.

Resultados



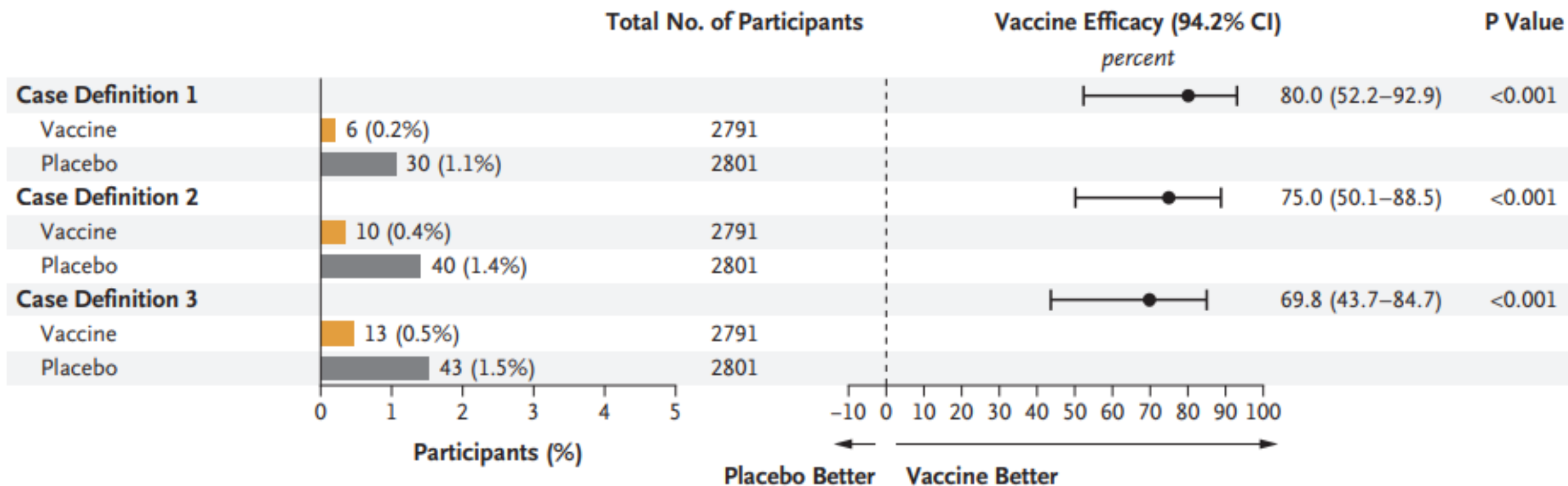
- **5782 participantes:** vacuna o placebo (**2891** en cada grupo).
- 207 participantes abandonaron el estudio antes de tiempo (107 en el grupo de vacuna y 100 en el grupo de placebo).
- **Características demográficas similares** en ambos grupos.
- Mediana de edad 71 años.
 - **73,6% entre 65 y 74 años**
 - 23,7% entre 75 y 84 años
 - 2,6% 85 años o más
- Riesgo de **enfermedad respiratoria severa:**
 - 25,4 % (definición más restringida: enfermedad cardíaca o pulmonar crónica).
 - 40,1 % (definición más amplia: enfermedad cardíaca o pulmonar crónica, enfermedad renal crónica o diabetes).

Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline (Full Analysis Population).*

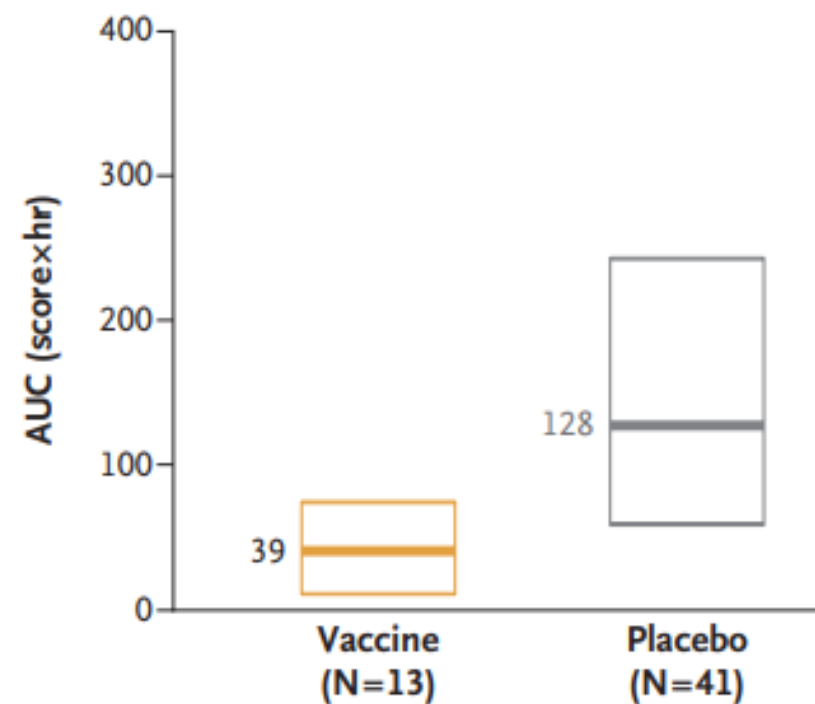
Characteristic	Vaccine (N = 2891)	Placebo (N = 2891)	Total (N = 5782)
Median age (range) — yr	71 (65–94)	71 (65–98)	71 (65–98)
Age distribution — no. (%)			
65–74 yr	2126 (73.5)	2132 (73.7)	4258 (73.6)
75–84 yr	688 (23.8)	685 (23.7)	1373 (23.7)
≥85 yr	77 (2.7)	74 (2.6)	151 (2.6)
Sex — no. (%)			
Female	1640 (56.7)	1694 (58.6)	3334 (57.7)
Male	1251 (43.3)	1197 (41.4)	2448 (42.3)
Race or ethnic group — no. (%) [†]			
White	2658 (91.9)	2690 (93.0)	5348 (92.5)
Black	169 (5.8)	148 (5.1)	317 (5.5)
Asian	15 (0.5)	17 (0.6)	32 (0.6)
American Indian or Alaska Native	8 (0.3)	9 (0.3)	17 (0.3)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	16 (0.6)	5 (0.2)	21 (0.4)
Multiple	9 (0.3)	14 (0.5)	23 (0.4)
Not reported, unknown, or missing data	16 (0.6)	8 (0.3)	24 (0.4)
Hispanic or Latino ethnic group			
Hispanic or Latino	84 (2.9)	97 (3.4)	181 (3.1)
Not Hispanic or Latino	2779 (96.1)	2773 (95.9)	5552 (96.0)
Not reported, unknown, or missing data	28 (1.0)	21 (0.7)	49 (0.8)

Smoking status — no. (%)			
Smoker	1297 (44.9)	1255 (43.4)	2552 (44.1)
Nonsmoker	1594 (55.1)	1635 (56.6)	3229 (55.8)
Not reported	0	1 (<0.1)	1 (<0.1)
Increased risk of severe RSV disease, narrower definition — no. (%)‡			
Congestive heart failure	58 (7.8)	54 (7.4)	112 (7.6)
Other chronic cardiac disease	330 (44.6)	330 (45.4)	660 (45.0)
Chronic obstructive pulmonary disease	219 (29.6)	208 (28.6)	427 (29.1)
Asthma	266 (35.9)	250 (34.4)	516 (35.2)
Other chronic pulmonary disease	30 (4.1)	37 (5.1)	67 (4.6)
Increased risk of severe RSV disease, broader definition — no. (%)§			
	1184 (41.0)	1136 (39.3)	2320 (40.1)

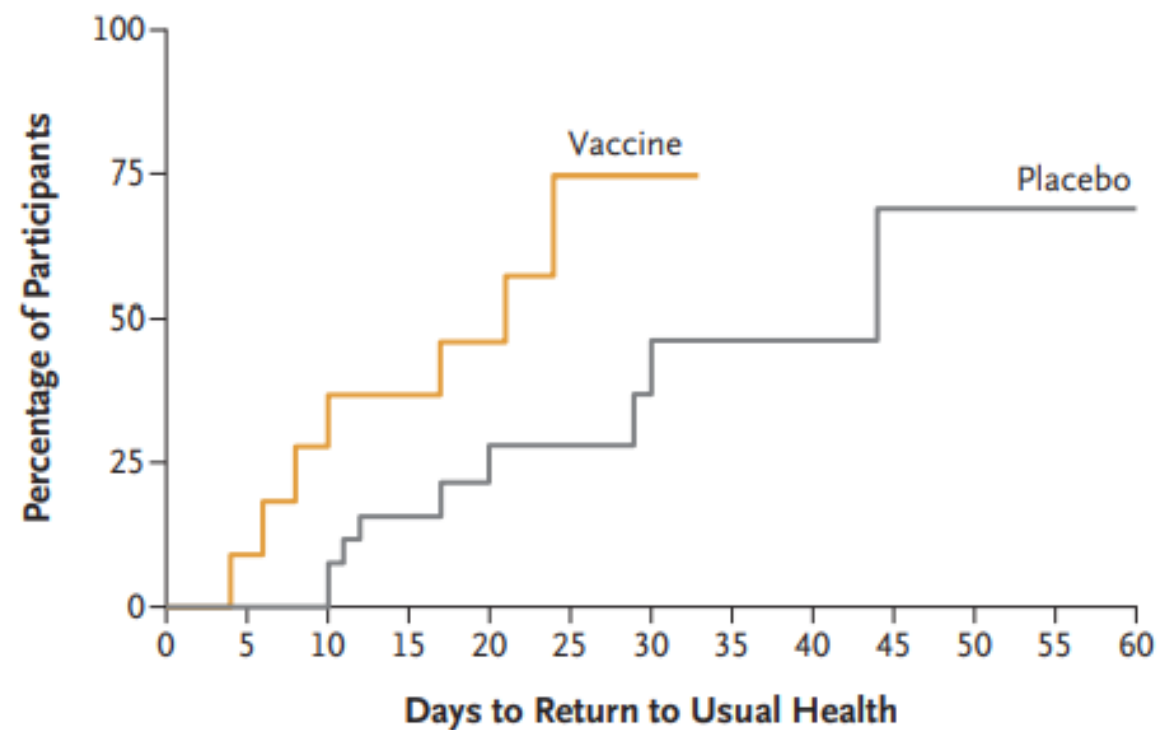
A Primary Efficacy End Points



B Total RiiQ Respiratory and Systemic Symptom Scores

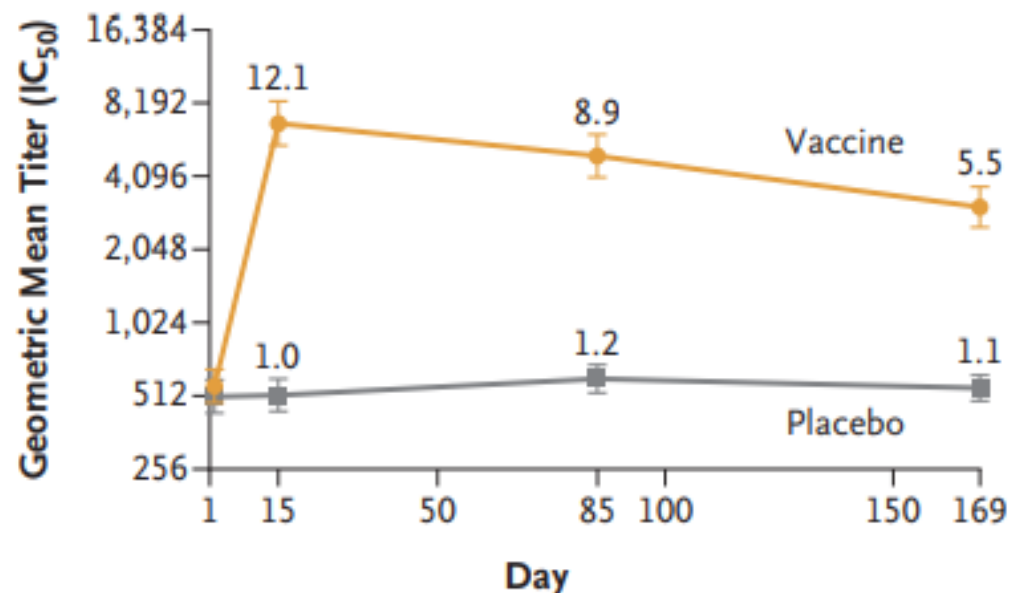


C Time to Return to Usual Health among Participants with RSV-Mediated ARI

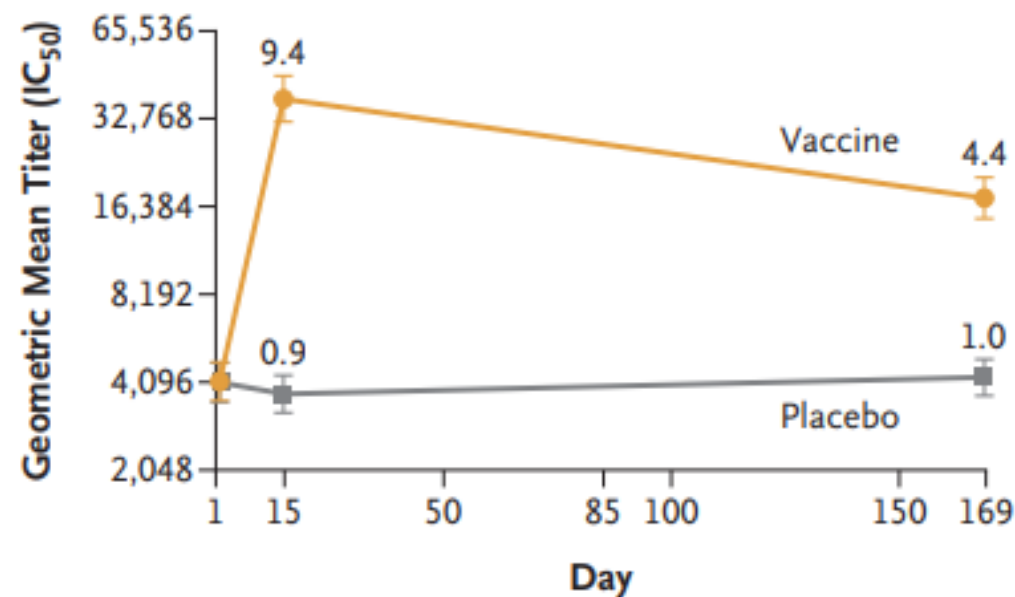


No. at Risk

Vaccine	11	9	7	6	4	1	1	0	0	0	0	0
Placebo	27	26	24	15	11	8	6	3	2	1	1	1

A RSV A2 Neutralizing Antibody Titers**No. of Participants**

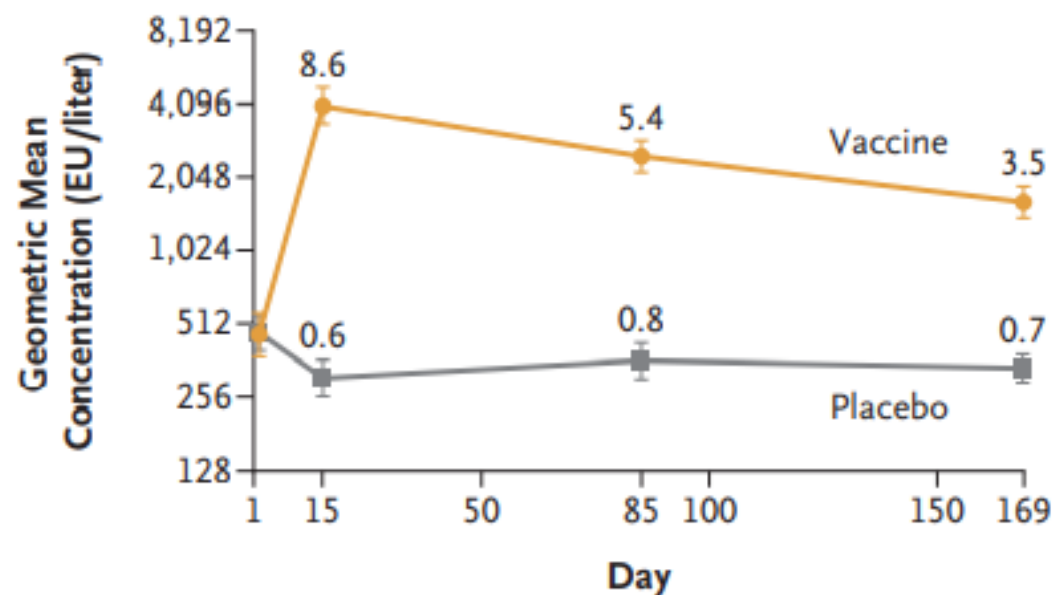
Vaccine	97	95	94	94
Placebo	97	91	96	93

B RSV B Neutralizing Antibody Titers**No. of Participants**

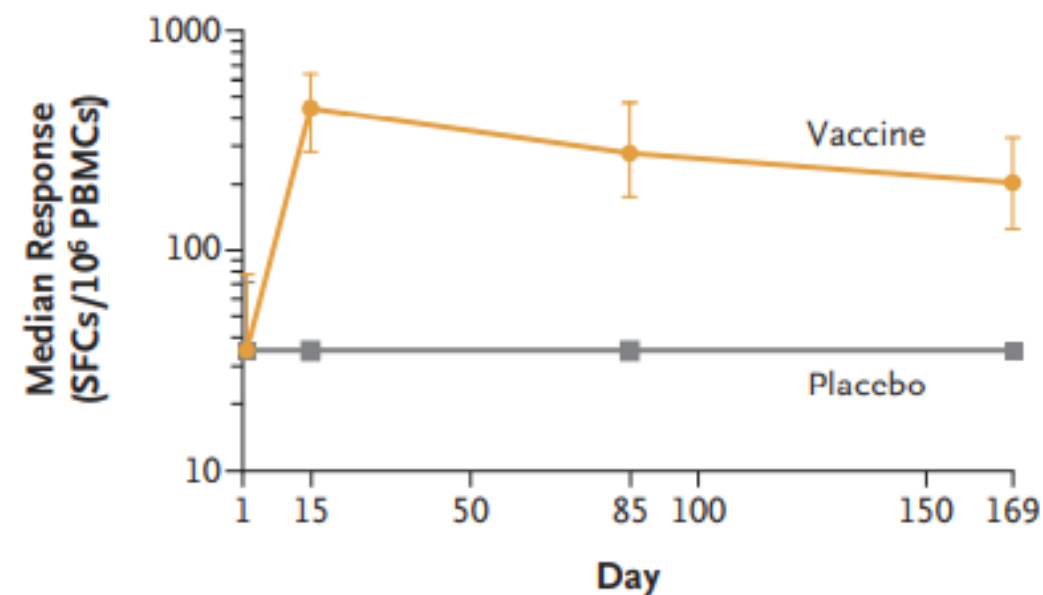
Vaccine	97	95	94
Placebo	97	91	93

Figure 3. Immunogenicity of the Ad26.RSV.preF–RSV preF Protein Vaccine.

Panel A shows RSV A2 neutralizing antibodies, Panel B RSV B neutralizing antibodies, Panel C the RSV preF IgG serum antibody response (measured by enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA]), and Panel D the RSV F protein-specific T-cell response (measured by interferon- γ enzyme-linked immunospot assay) at days 1, 15, and 169 in the immunogenicity population. The data points in Panels A, B, and C are geometric means; I bars indicate the 95% confidence interval. The data points in Panel D are medians; I bars indicate the interquartile range. Numbers associated with data points in Panels A, B, and C are the geometric mean factor increases at the indicated time points. EU denotes ELISA units, IC_{50} 50% inhibitory concentration, PBMC peripheral blood mononuclear cell, and SFC spot-forming cell.

C RSV PreF IgG Serum Antibody Response**No. of Participants**

Vaccine	97	95	94	94
Placebo	97	91	96	93

D RSV F Protein-Specific T-Cell Response**No. of Participants**

Vaccine	85	76	90	91
Placebo	80	76	87	87

Figure 3. Immunogenicity of the Ad26.RSV.preF–RSV preF Protein Vaccine.

Panel A shows RSV A2 neutralizing antibodies, Panel B RSV B neutralizing antibodies, Panel C the RSV preF IgG serum antibody response (measured by enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA]), and Panel D the RSV F protein-specific T-cell response (measured by interferon- γ enzyme-linked immunospot assay) at days 1, 15, and 169 in the immunogenicity population. The data points in Panels A, B, and C are geometric means; I bars indicate the 95% confidence interval. The data points in Panel D are medians; I bars indicate the interquartile range. Numbers associated with data points in Panels A, B, and C are the geometric mean factor increases at the indicated time points. EU denotes ELISA units, IC₅₀ 50% inhibitory concentration, PBMC peripheral blood mononuclear cell, and SFC spot-forming cell.

Resultados

Seguridad

- El porcentaje de participantes con un **evento adverso grave** fue similar en ambos grupos (vacuna: 4,6 %, placebo: 4,7 %).
- Ninguno estaba relacionado con la vacuna o el placebo.
- Subpoblación de seguridad: incluyó a 695 participantes (348 vs 347); **48,0 %** tenía un **mayor riesgo** por enfermedad cardíaca o pulmonar crónica.
- **Eventos adversos locales** solicitados: 37,9 % de los vacunados / 8,4 % de los que recibieron placebo
 - Dolor o sensibilidad en el lugar de inyección.
- **Eventos adversos sistémicos** solicitados: astenia, cefalea y mialgias.
- El 16,7 % de los vacunados y el 14,4 % de los que recibieron el placebo informaron de **eventos adversos no solicitados**.



Discusión

- Una dosis de **vacuna [Ad26.RSV.preF–RSV preF]** fue **eficaz** frente a la infección por VRS en adultos de 65 años o más.
- **Eficacia: 80,0 %** (caso 1, más grave). **69,8 %** (para cualquier infección respiratoria).
- **Grupo de vacunados:** síntomas **más leves** y **recuperación más rápida**.
- Resultados de **inmunogenicidad** consistentes con estudios previos.
- Los **títulos de anticuerpos neutralizantes, IgG** y la respuesta de **células T** específicas **aumentaron** en el grupo de **vacunados** el **día 15** y se **mantuvieron** por encima del valor inicial durante al menos 6 meses.
- La **respuesta de células T específicas** puede tener un papel importante en la inmunidad protectora.
- La respuesta en este estudio puede haber contribuido a la eficacia de la vacuna.
- También mantuvo su eficacia en el **grupo de 75 años** o más y entre los participantes con **factores de riesgo de enfermedad grave** (menos participantes, amplios intervalos de confianza), hallazgo alentador.

Discusión

- **Perfil de seguridad aceptable.** No se informaron eventos adversos graves.
- Los resultados positivos de este ensayo contrastan con los de ensayos clínicos previos de vacunas basadas en VRS posfusión F, insuficientemente inmunogénicas.
- **VRS preF** genera una respuesta inmune más fuerte en humanos, demostrado también en otros ensayos clínicos recientes (fase 1 y 2) de otras vacunas basadas en VRS preF.

Discusión



- **Gran tamaño muestral.**
- Inclusión de participantes con **mayor riesgo** de **enfermedad grave**.
- Perfil de **seguridad** y **eficacia** aceptables en este subgrupo.



- **Período de vigilancia más corto** durante la primera temporada de VRS.
- **Pocos participantes** de 85 años o más.
- **Representación excesiva** de participantes **blancos** e **insuficiente** de otros grupos demográficos, en comparación con la población de EEUU.

En este ensayo, la **vacuna proteica Ad26.RSV.preF–RSV** preF fue **eficaz** frente a la infección del tracto respiratorio inferior por VRS y generó **respuestas inmunitarias humorales y celulares**, con un perfil de seguridad aceptable, en adultos de 65 años o más.

La eficacia, la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna se **mantuvieron** en los **subgrupos definidos según la edad** y la presencia de **factores de riesgo de enfermedad grave**.



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original breve

Aplicación de la telemedicina en enfermedades infecciosas

Carlos Monfort-Vinuesa^{a,*}, Pedro Gil-López^b, Germán Ramírez-Olivencia^c,
Tomás Chivato-Pérez^d, David Coca-Benito^e y Tatiana Mata-Forte^f

^a FEA Medicina Interna, Unidad de Tuberculosis, Hospital La Fuenfría, SERMAS, Cercedilla, Madrid, España

^b Teniente coronel medico, Servicio de Telemedicina, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

^c FEA Medicina Interna, UAAN, Sección de Infecciosas, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

^d Facultad de Medicina, Universidad San Pablo CEU, Madrid, España

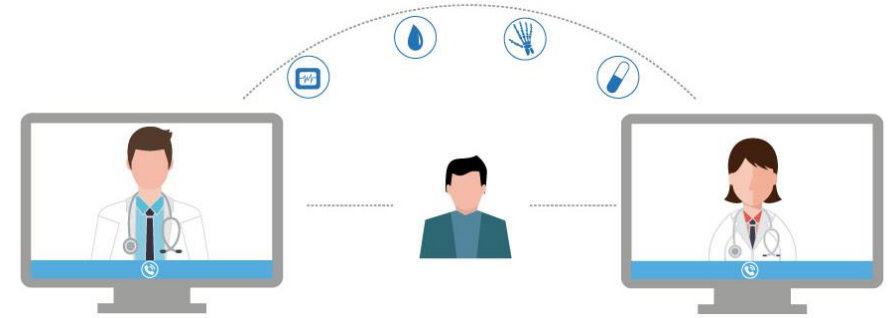
^e Comandante médico, Servicio de Urgencias, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

^f Capitán médico, Servicio de Medicina Interna, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España



Introducción

Telemedicina (TM) es un término que se acuñó en los años 70 y cuyo significado literal hace referencia a «**curar a distancia**».

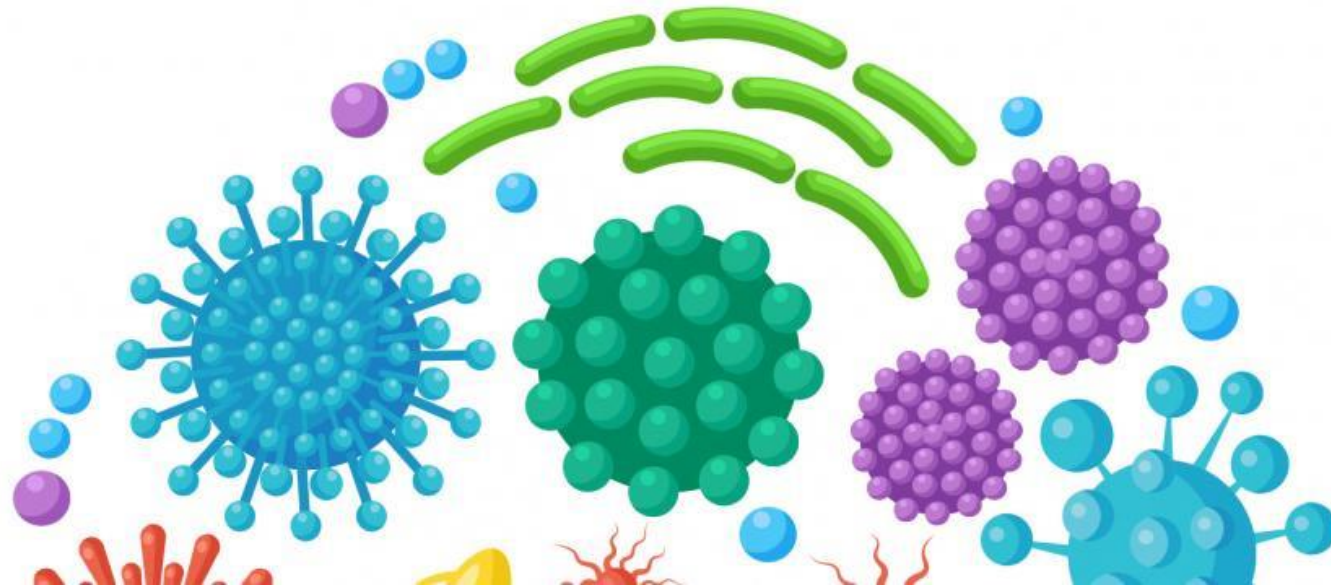


Según la OMS...

Es «el suministro de **servicios de atención sanitaria**, en los que la **distancia** constituye un factor crítico, por profesionales que apelan a las **tecnologías de la información** y de la **comunicación** con objeto de intercambiar datos para hacer **diagnósticos**, preconizar **tratamientos** y **prevenir** enfermedades y accidentes, así como para la **formación permanente** de los profesionales de atención de salud y en **actividades de investigación** y evaluación, con el fin de mejorar la salud de las personas y de las comunidades en que viven».

Las **enfermedades infecciosas** pueden beneficiarse de la aplicación de la TM

- Resultados clínicos satisfactorios
- Recuperaciones más rápidas
- Menor duración de antibioterapia y hospitalización
- Disminución del número de traslados por agravamiento que pacientes hospitalizados.



En el **ámbito militar**, supone una herramienta muy útil.



Servicio de Telemedicina del Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla (STM-HCDGU) fue el primero de España y se inauguró en 1996, con el nombre de **Unidad de Telemedicina**.

El objetivo del presente estudio es describir y detallar la etiología de enfermedades infecciosas atendidas por el STM-HCDGU.

Material y métodos



Población diana

Miembros de las Fuerzas Armadas (FA) de España:

- Mayores de 18 años
- Desplazados a ZO 1 de enero del 2015 - 31 de diciembre del 2018.

Criterios de inclusión

- Clínica infecciosa
- Solicitan e-consulta al STM-HCDGU.

Criterios de exclusión

- Motivo de consulta cuyo diagnóstico final no es de etiología infecciosa.



Logística del Servicio de Telemedicina

HCDGU → escalón superior de apoyo sanitario al personal militar; cobertura ininterrumpida todo el año.

STM → asistencia y posterior confirmación o modificación de diagnósticos y tratamientos de las enfermedades consultadas.

e-consultas → correo electrónico, videoconferencias/videollamadas vía satélite.

El **STM** deriva la consulta al facultativo cuya **especialidad** está relacionada con el diagnóstico de sospecha.

Tras evaluar la historia clínica, el especialista puede solicitar más información o emitir juicio diagnóstico, pautar tratamiento, seguir la evolución del paciente y, en los casos que sea necesario, emitir recomendación de evacuación a territorio nacional.



Material y métodos

Variables recogidas

- Datos **epidemiológicos** (edad, sexo, fecha de e-consulta).
- **Geomilitares** (tipo de base, localización terrestre/naval).
- **Médicos** (antecedentes, diagnóstico del proceso, tratamiento, evacuación).



SPSS (IBM Statistics V25.0), versión 25.0.

Autorizado por el Mando de Operaciones del Estado Mayor de la Defensa, Sistema de Información de Sanidad Ministerio de Defensa, Comisión de Docencia y el Comité de Ética e Investigación con Medicamentos del HCDGU.

Resultados

- 644 registros → 127 e-consultas de enfermedades infecciosas (19,7%).
- 120 varones / 7 mujeres. Edad media 33,31 años (31,6-35).
- Solicitud de e-consulta más frecuente → buques de la Armada y contingentes desplazados en África (85% del total).
- Especialidad destacada **Medicina Interna**: 84 casos, el 61% del total.
- La **faringoamigdalitis aguda** es la enfermedad más frecuentemente consultada, seguida por **malaria**.
- Se **evacuaron** un total de **18 casos (14,27%)** al HCDGU. El **50%** de los **casos de malaria** se evacuaron, siendo la enfermedad infecciosa más frecuente que requiere evacuación.
- Las **infecciones víricas** se **evacuaron** en una proporción de **33%** (mononucleosis y rabia por mordedura de perro). «Otros»: artritis séptica y meningitis.

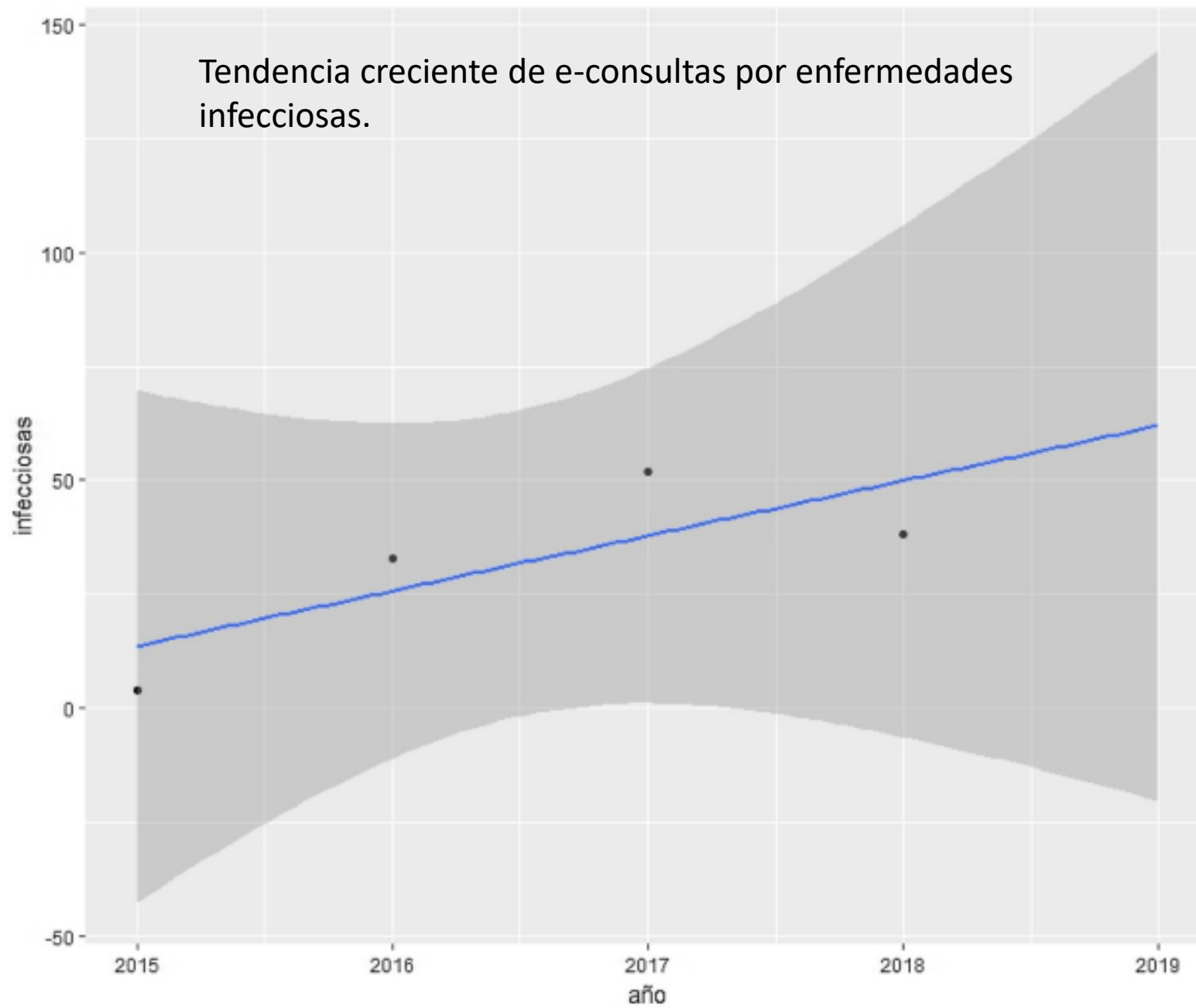


Figura 1. Tendencia e-consultas infecciosas respecto del total por año.

Tabla 1
 Descripción de las enfermedades infecciosas atendidas

Diagnóstico	N.º de casos	Evacuaciones	Mortalidad	África	Europa	Naval	Oriente Medio
<i>Faringoamigdalitis aguda</i>	26 (20,47%)	–	–	9	2	15	–
<i>Malaria</i>	14 (11,02%)	7 (50%)	1 (7,14%)	5	–	9	–
<i>Infección respiratoria</i>	13 (10,23%)	4 (30,76%)	–	8	1	4	–
<i>Otitis</i>	9 (7,08%)	1 (11,11%)	–	4	2	2	1
<i>Infección de orina</i>	9 (7,08%)	–	–	1	2	6	–
<i>Diarrea del viajero</i>	8 (6,29%)	1 (12,5%)	–	5	–	2	1
<i>Celulitis de miembro inferior</i>	8 (6,29%)	–	–	3	1	3	1
<i>Epididimitis</i>	7 (5,51%)	1 (14,28%)	–	2	–	3	2
<i>Infección vírica^a</i>	6 (4,72%)	2 (33,33%)	–	–	–	3	3
<i>Infección cavidad bucal</i>	4 (3,14%)	–	–	–	–	4	–
<i>Otros (máximo 2 casos)</i>	23 (18,11%)	2 (8,69%)	–	10	–	10	3
<i>Total</i>	127 (100%)	18 (14,17%)	1 (7,14%)	47 (37,01%)	8 (6,30%)	61 (48,03%)	11 (8,66%)

^a VVZ, mononucleosis, profilaxis rabia por mordedura de perro, encefalitis posvacunal, parotiditis, infección vírica indeterminada.

En total 39 (30,7%) e-consultas por enfermedades de vía respiratoria alta y baja.

Discusión

- El estudio confirma que las **enfermedades infecciosas** se encuentran entre las afecciones médicas **más comunes** que presentan las FA en misiones fuera de sus países de origen.
- Diagnosticar de forma efectiva permite **disminuir el número de bajas** y realizar una **política sanitaria de prevención** a los futuros contingentes.
- La **tendencia creciente** a la hora de consultar puede estar en relación con la **conciencia de la importancia de consultar** por síntomas de etiología infecciosa ya que su peso específico, en caso de desarrollar enfermedad, es importante y altera el normal funcionamiento de la misión.
- Especialistas en **Medicina Interna** fueron los más demandados (incluye a los profesionales que se dedican a enfermedad infecciosa y son frecuentemente interconsultados).
- **África y los buques** suman el **85% de las e-consultas**.
 - África: clima tropical, vectores.
 - Buques de la Armada: desplegados en regiones del trópico.
- Proporciona información de cómo la **convivencia en un espacio reducido** de un amplio número de personas puede ser **caldo de cultivo** para enfermedades infecciosas.

Discusión

La malaria fue diagnosticada en 9 de 14 casos en un buque.

- Primoinfección relacionada con el ataque.
- Síntomas que permiten el diagnóstico se producen en alta mar.

Importancia de tener acceso a especialistas de enfermedades infecciosas, para mejor tratamiento y evolución de la enfermedad, potencialmente mortal.

- Test de diagnóstico rápido en campo.
- Gota gruesa y otros estudios microbiológicos en hospitales de apoyo donde se envían las muestras.



Discusión

- El **papel de la TM** como herramienta para discernir la **necesidad o no de evacuación** se ha demostrado vital.
- Dirigir esta herramienta a colectivos más diversos, como **poblaciones que tengan difícil acceso** a un hospital terciario.
- Pandemia por SARS-CoV-2 → proporcionar a los pacientes la orientación clínica adecuada y regular los flujos de asistencia hospitalaria de forma que los sistemas de salud puedan soportar la presión asistencial.
- Este estudio (1º de población española desplazada), supone un escalón para impulsar la aplicación de la TM en el ámbito de las enfermedades infecciosas en los próximos años.

Conclusiones

- Este trabajo pone de manifiesto que las **enfermedades infecciosas** se **benefician de la aplicación de la TM**, especialmente en el ámbito militar, siendo una herramienta importante para el diagnóstico y el tratamiento de estas.
- Primer estudio de estas características en España y abre la posibilidad de **desarrollar políticas de prevención más eficaces**, siendo un modelo válido sobre el que desarrollar un programa en sanidad pública para acceso a poblaciones remotas (desplazados no militares, p. ej., voluntariado y cooperación internacional).

¡GRACIAS!

