II Simposio Multidisciplinar

Enfermedades Autoinmunes Sistémicas

#multiEAS

Madrid

20-21 enero 2023

NH COLLECTION EUROBUILDING

AEDV Academia Española de Dermatología y Venereología

SEMI Sociedad Española de Medicina Interna

SEI Sociedad Española de Inmunología

Sociedad Española de Nefrología

Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica SEPAR

Sociedad Española de Reumatología

SEPD Sociedad Española de Patología Digestiva

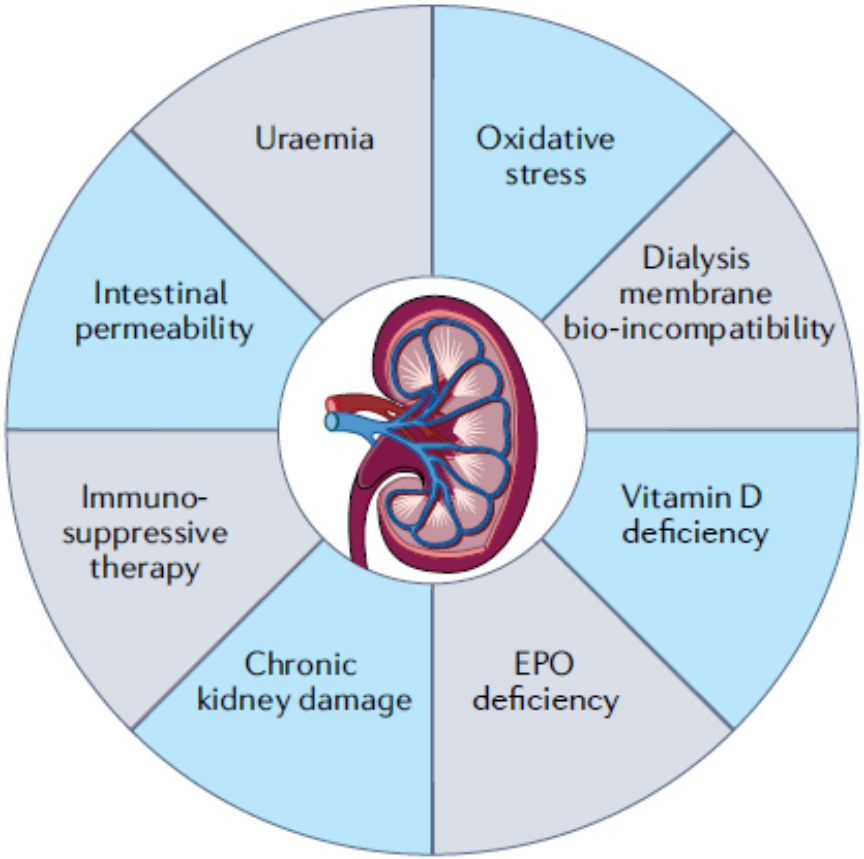
Respuesta a la vacunación en el paciente con enfermedad renal crónica

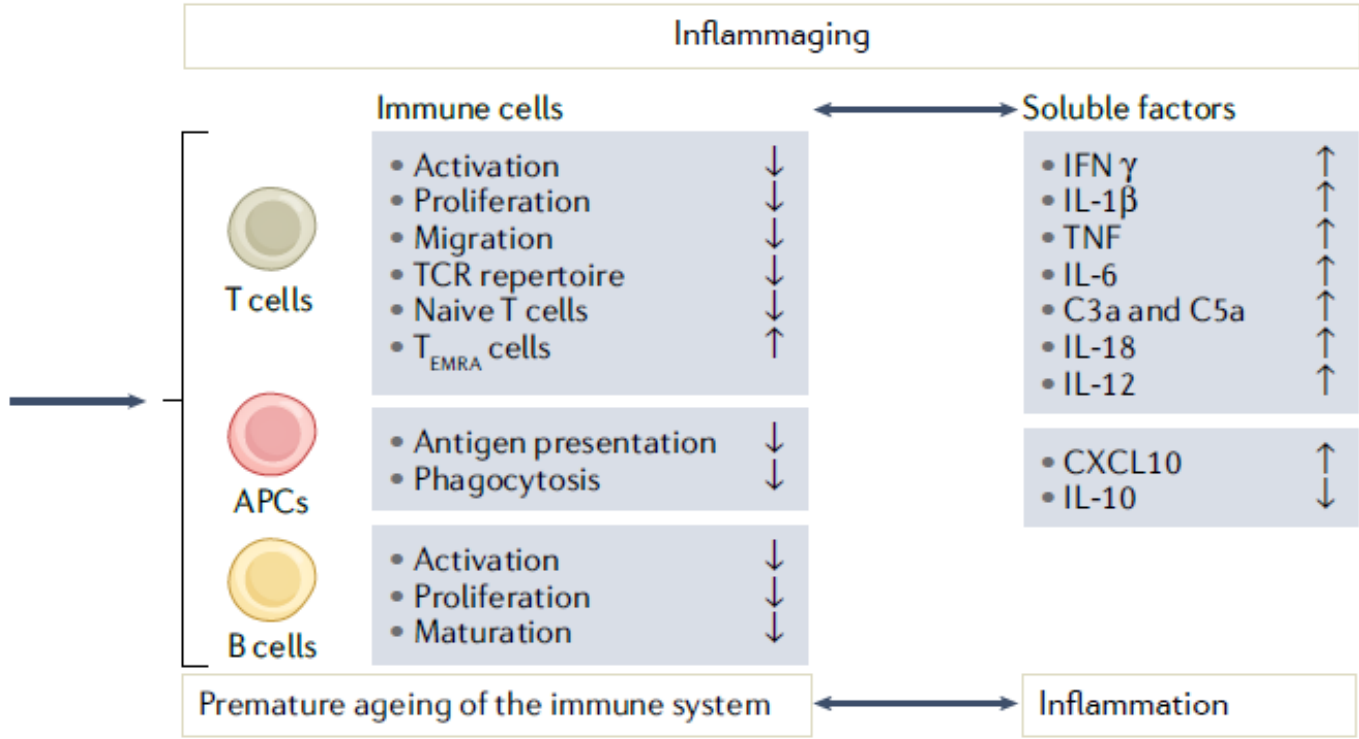
Marian Goicoechea
Servicio de nefrología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
Madrid

Conflicto de Intereses

Honorary for conferences, consulting fees and advisory boards from Vifor-Pharma, Astellas, Amgen, Bial, AstraZeneca, Sanofi-Genzyme, Otsuka, GSK and Medtronic.

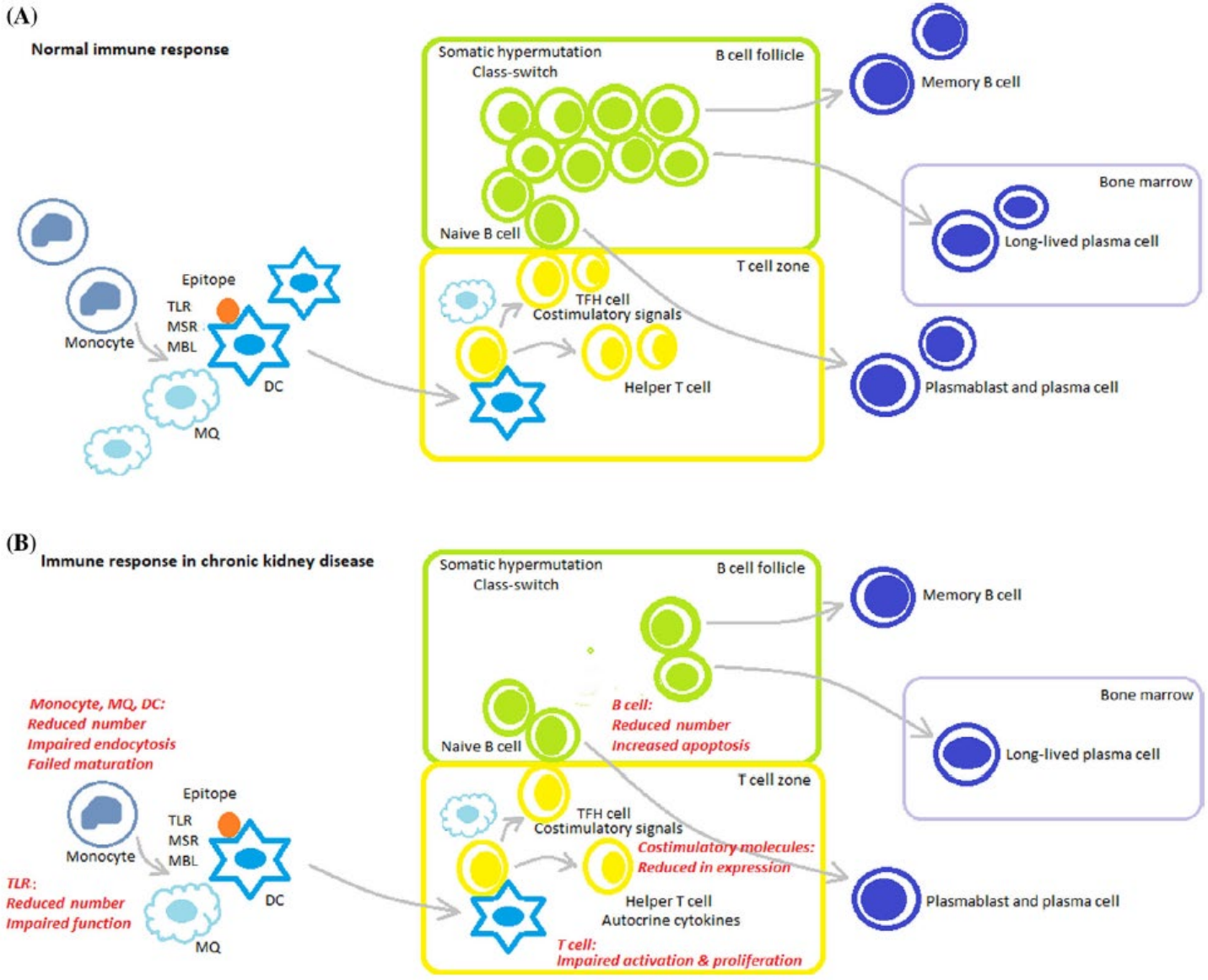
Envejecimiento del sistema inmunológico en pacientes con ERC





Nat Rev Nephrol 2022 Nov;18(11):708-723.

Respuesta a la vacunación en pacientes con ERC



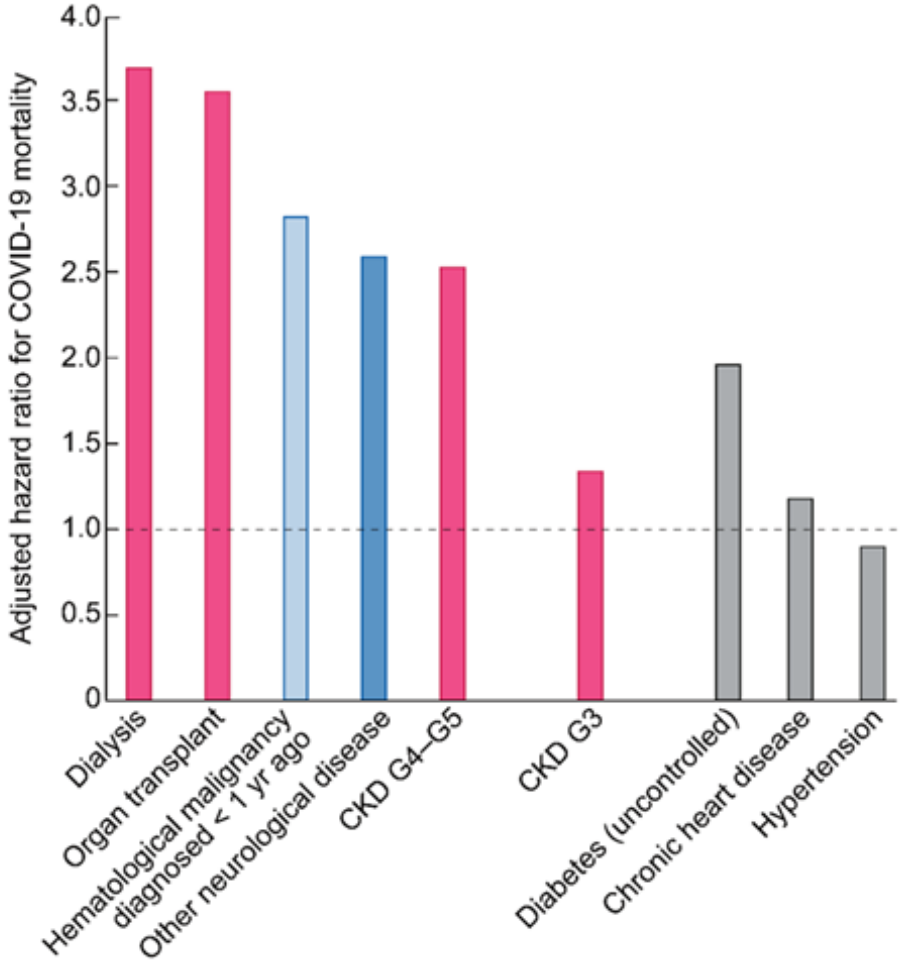
Nephrology. 2021;26:5–11.

	Chronic kidney disease (pre-dialysis)	Maintenance dialysis	Kidney transplant recipient
Hepatitis B	• Engerix-B: High dose (40 μg) at 0, 1, 2 and 6 month, ±booster[a] OR • Recombivax-HB: High dose (40 μg) at 0, 1 and 6 month, ±booster[a]	• Same[b] • Same	• Usual[c]
Influenza	• IIV/RIV: Single standard dose[d], annual administration OR • LAIV: Use with precaution	• Same • Same	• Same[e] • Contraindicated
Pneumococcal	• PCV13 followed by PPSV23 8+ week later, 2nd dose 5 years later[f] OR • PPSV23 followed by PCV13 1 year later, second dose PPSV23 4 years later[f]	• Same • Same	• Same • Same
Herpes zoster	• Zostarax: Single dose OR • Shingrix: 2 doses given at least 2 months apart	• Same • Same	• Contraindicated • Same

Hepatitis B vaccination	Influenza vaccination
• Intra-dermal administration • Novel vaccine epitopes/toll-like receptor agonist eg, recombinant Pre-S1/Pre-S2/S hepatitis B vaccine, engineered vaccines containing Toll-like receptor agonist • Adjunct eg, levamisole, selenium and topical imiquimod	• Intra-dermal administration • High-dose vaccine • Adjunct eg, topical imiquimod

Nephrology. 2021;26:5–11.

ERC principal factor asociado con la mortalidad por COVID-19



Producer	Type of vaccine	Population		Countries	Study completion	CKD 4/5	Dialysis	KTX
Oxford AZ	Non-replicating viral vector	6,000 GP	18-60 yr	Peru	Dec 20	No	No	No
Oxford AZ	Non-replicating viral vector	40,051 GP	>18 yr	US + Peru/Chile	Dec 20	No	No	No
Pfizer	RNA vaccine	43,998 GP	>12 yr	Worldwide	Dec 20	YES	YES	No
Novavax	Protein subunit	9,000 GP	>18 yr	UK	Jan 21	No	No	No
Beijing Institute	Inactivated SARS-CoV-2	13,000 GP	18-59 yr	Turkey	Feb 21	No	No	No
China Biotec	Inactivated SARS-CoV-2	45,000 GP	>18 yr	Middle-East	March 21	No	No	No
Gamaleya	Non-replicating viral vector	40,000 GP	>18 yr	Russia	May 21	?	?	No
Oxford AZ	Non-replicating viral vector	12,390 GP	> 5 yr	UK	Aug 21	No	No	No
Oxford AZ	Non-replicating viral vector	5,000 HCW	>18 yr	Brazil	Sept 21	No	No	No
CanSino	Non-replicating viral vector	40,000 GP	>18 yr	Pakistan	Dec 21	No	No	No
China Biotec	Inactivated SARS-CoV2	3,000 GP	18-85 yr	Argentina	Dec 21	No	No	No

Exclusión sistemática de los ensayos clínicos con las diferentes vacunas

ERA-EDTA Council and the ERACODA Working Group, Nephrol Dial Transplant. 2021 Jan 1;36(1):87-94. Kidney Int Rep. 2021 May;6(5):1407-1410.

COVID-19 vaccine response in advanced chronic kidney disease patients.

SENCOVAC study

OBJETIVO PRINCIPAL

Estudiar la respuesta inmune mediante la generación de anticuerpos tras la vacunación con SARS-CoV2 en pacientes con ERC estadio 4 y 5, pacientes en programa de diálisis y pacientes trasplantados renales.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Adultos candidatos a la vacunación según los fabricantes.
- Pacientes capaces de entender el riesgo del estudio, y de firmar el consentimiento informado.
- Cohortes

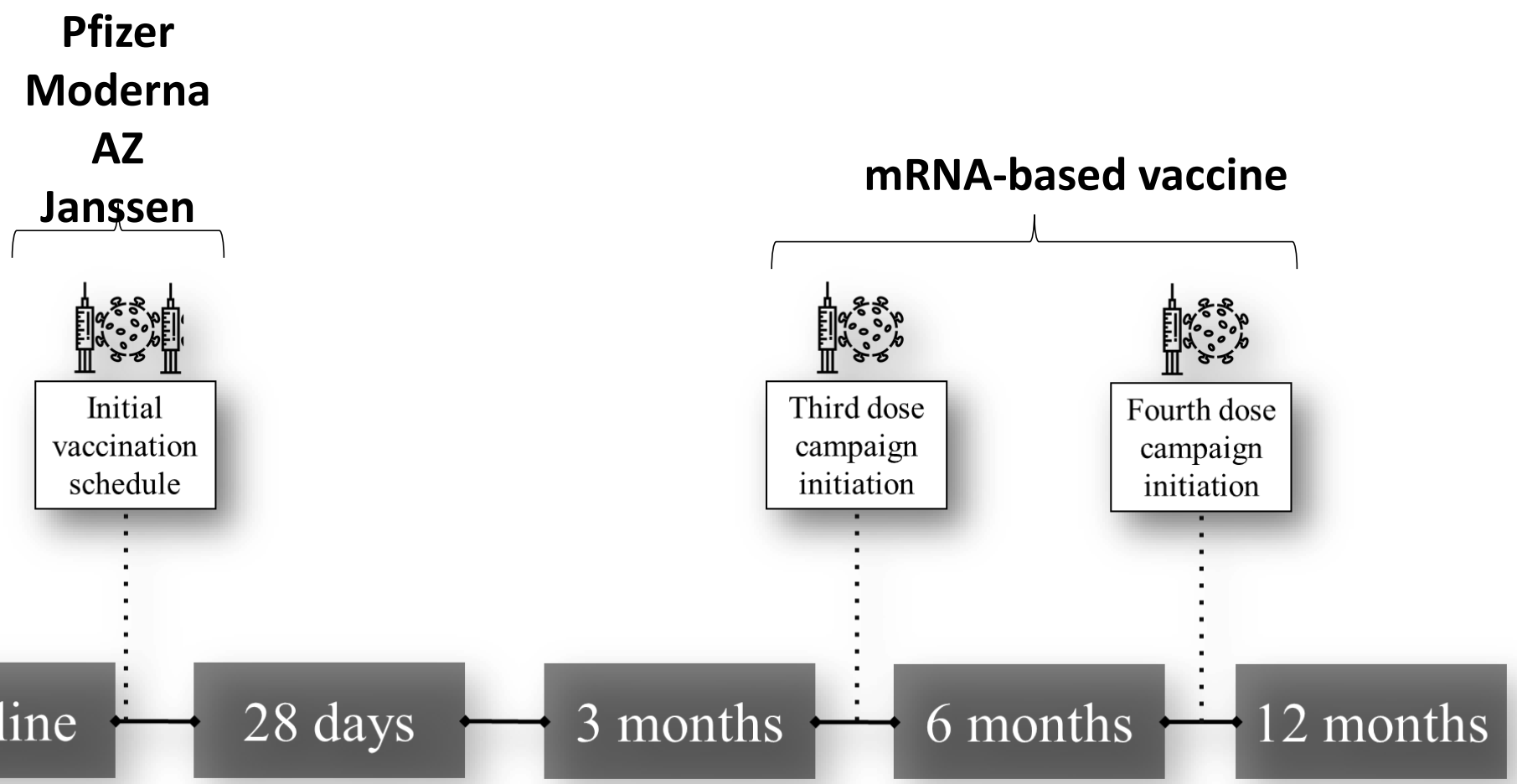
❑ ERC G4-5, FGe <30 ml/min/1.73m2 mediante CKD-EPI

❑ Hemodiálisis o diálisis peritoneal

❑ Trasplantado renal, mínimo 6 meses postrasplante renal.

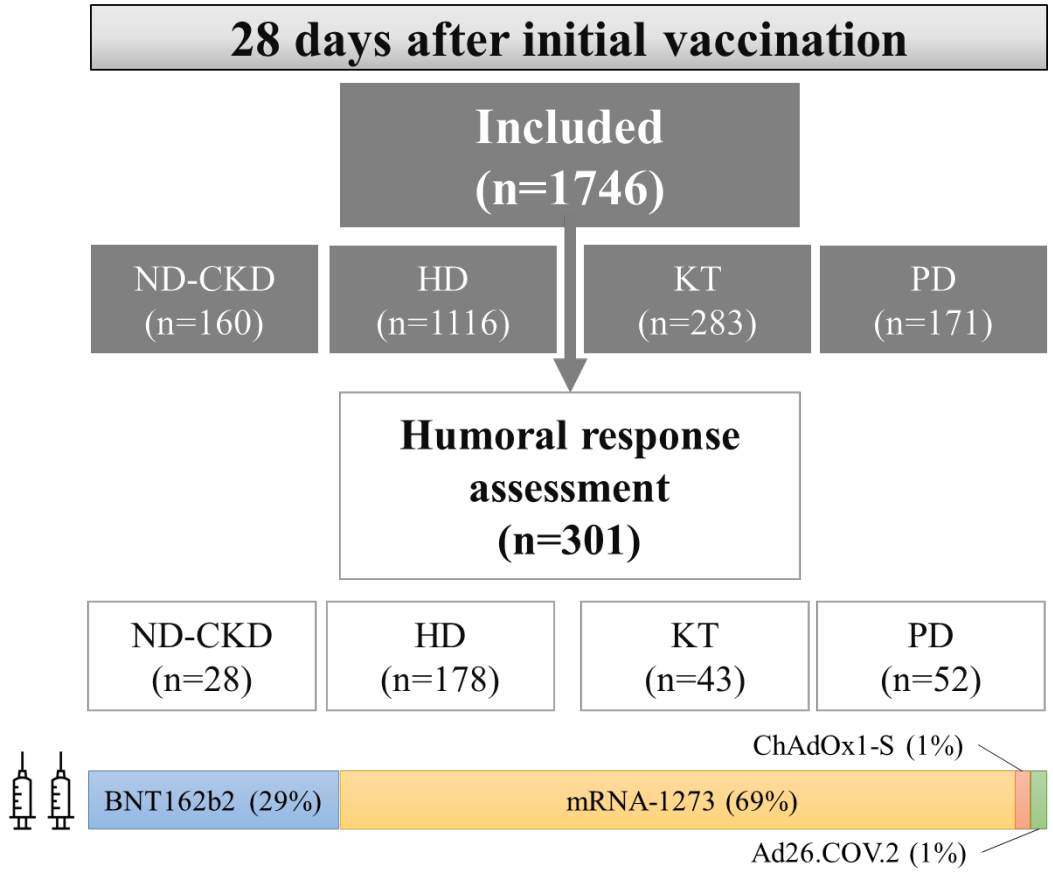
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

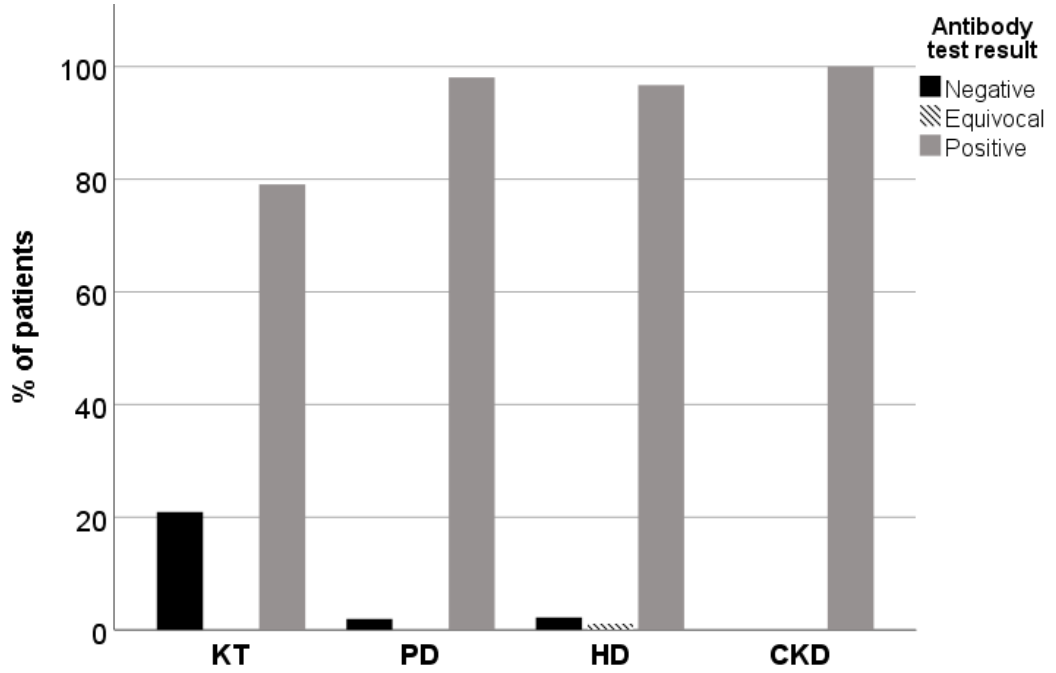
- **Contraindicación** a la vacunación/inyecciones i.m.
- **Trasplantado** de otro órgano no renal.
- Enfermedad **hematológica u oncológica** activa.
- **Inmunodeficiencia** adquirida hereditaria, VIH
- Grupo ERC estadio 4/5: **tratamiento inmunosupresor** 6 meses antes de la inclusión, incluyendo esteroides.



Submitted 2022

Resultados: el camino hasta hoy

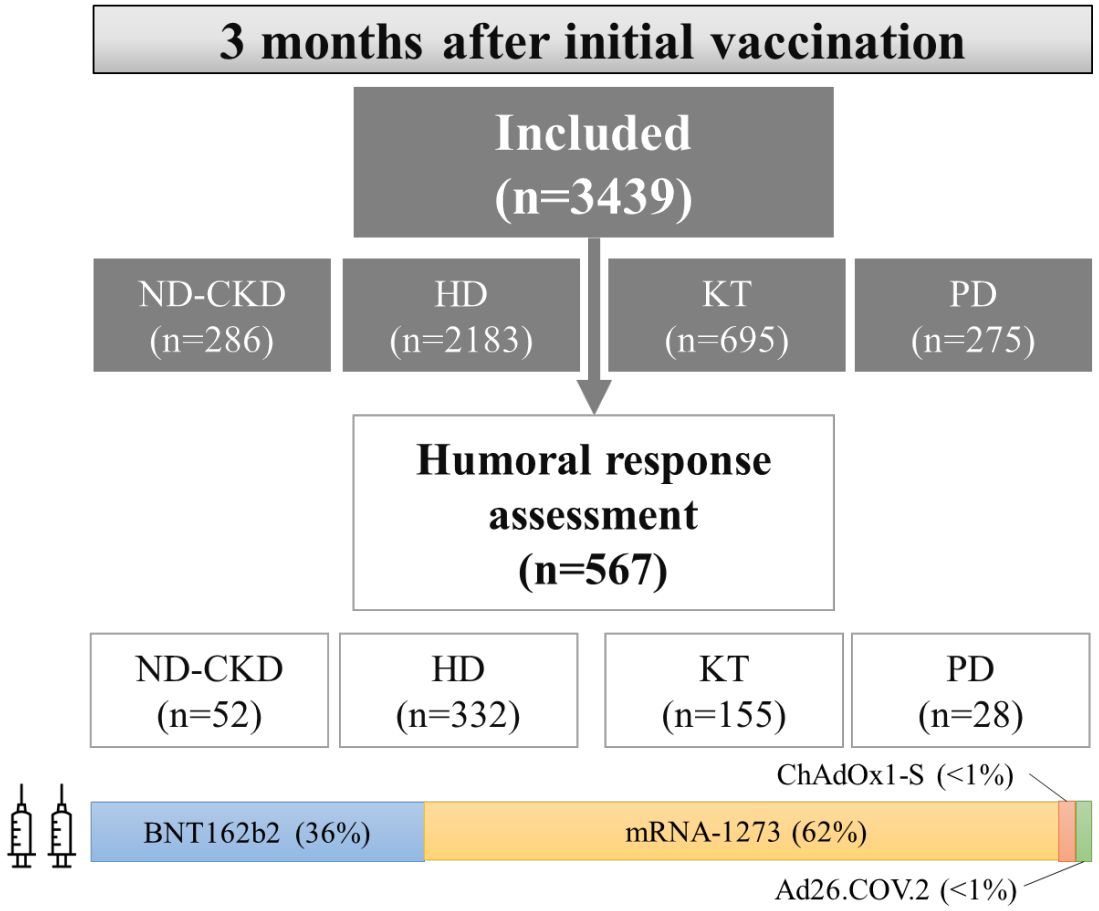


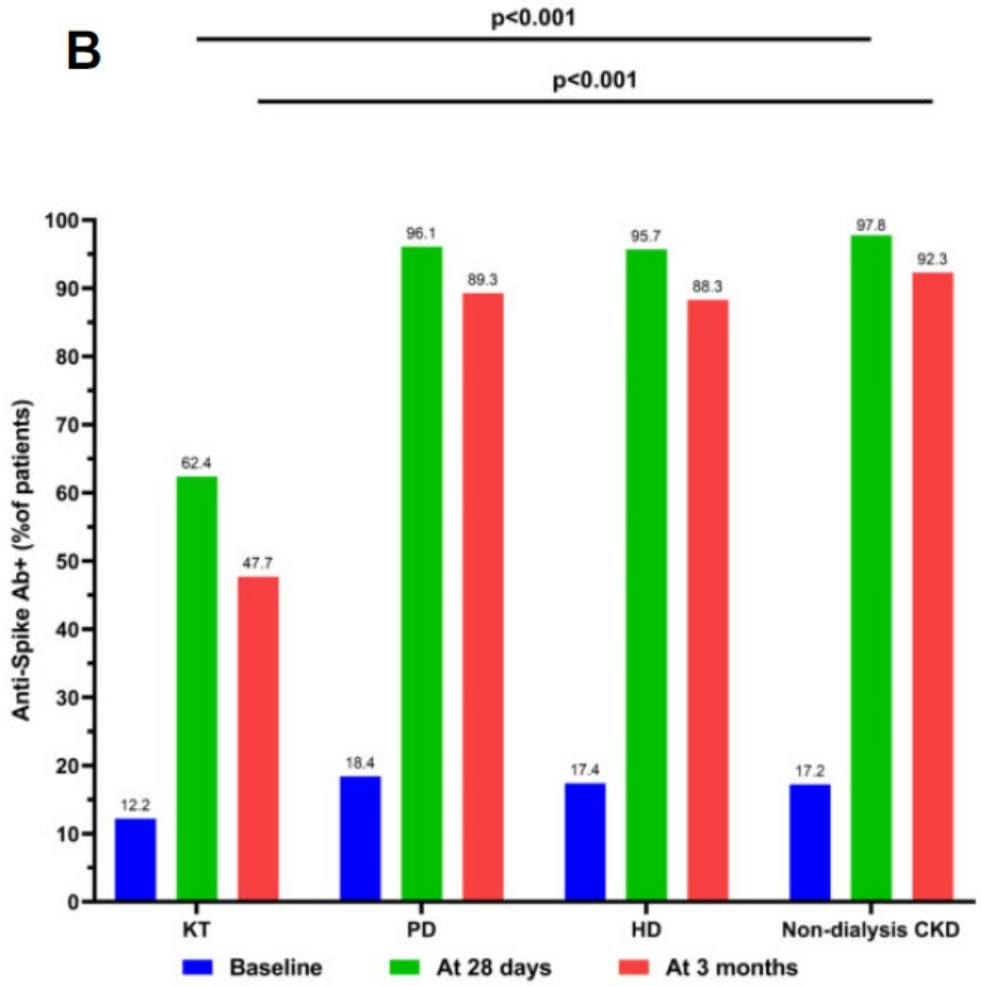


	OR (IC95%)	P
Tipo de paciente (TR vs otros)	20.56 (3.24-130.45)	0.001
Vacuna BNT162b2	6.03 (1.28-28.23)	0.023

Nephrol Dial Transplant. 2022 Sep 22;37(10):1868-1878.

Resultados: pérdida de inmunidad





Nephrol Dial Transplant. 2022;37(5):994-999.

3 months after initial vaccination

	Univariable regression		Multivariable regression	
	p-value	OR (95%CI)	p-value	OR (95%CI)
Age (years)	0.473	1.01 (0.99-1.02)	0.003	1.03 (1.01-1.06)
Gender (Female)	0.885	1.03 (0.68-1.57)	--	--
Baseline negative Anti-Spike antibodies	<0.001	7.19 (2.58-20.00)	<0.001	13.6 (4.43-41.79)
CKD cohort (transplant)	<0.001	8.69 (5.56-13.58)	<0.001	23.14 (12.12-44.18)
mRNA vaccine (BNT162b2)	0.498	1.15 (0.76-1.76)	<0.001	3.09 (1.71-5.61)
Seasonal influenza vaccine	0.005	0.52 (0.33-0.82)	--	--

Abbreviations: CKD: chronic kidney disease, OR: odds ratio. 95%CI: 95% confidence interval. Multivariable logistic regression with negative anti-Spike antibodies at 3 months as the binary dependent variable and the significant factors in the univariable regression as the dependent variables.

Nephrol Dial Transplant. 2022;37(5):994-999.

Resultados: la tercera dosis

Administración de dosis adicionales de vacuna frente a COVID-19
7 septiembre 2021

Tras haber consultado con la Federación de Asociaciones Científico Médicas (FACME), desde la Ponencia y el GTT se proponen las siguientes recomendaciones:

- Administrar una dosis adicional para completar la pauta de vacunación en las **personas** que se encuentren recibiendo o hayan recibido terapia inmunosupresora con motivo de un **trasplante de órgano sólido**, independientemente del tiempo transcurrido. Se administrará vacuna de ARNm, al menos 28 días tras haber recibido la segunda dosis. Se estima que alrededor de 60.000 personas tienen un trasplante de órganos sólido en España.

Sociedad Española de Nefrología

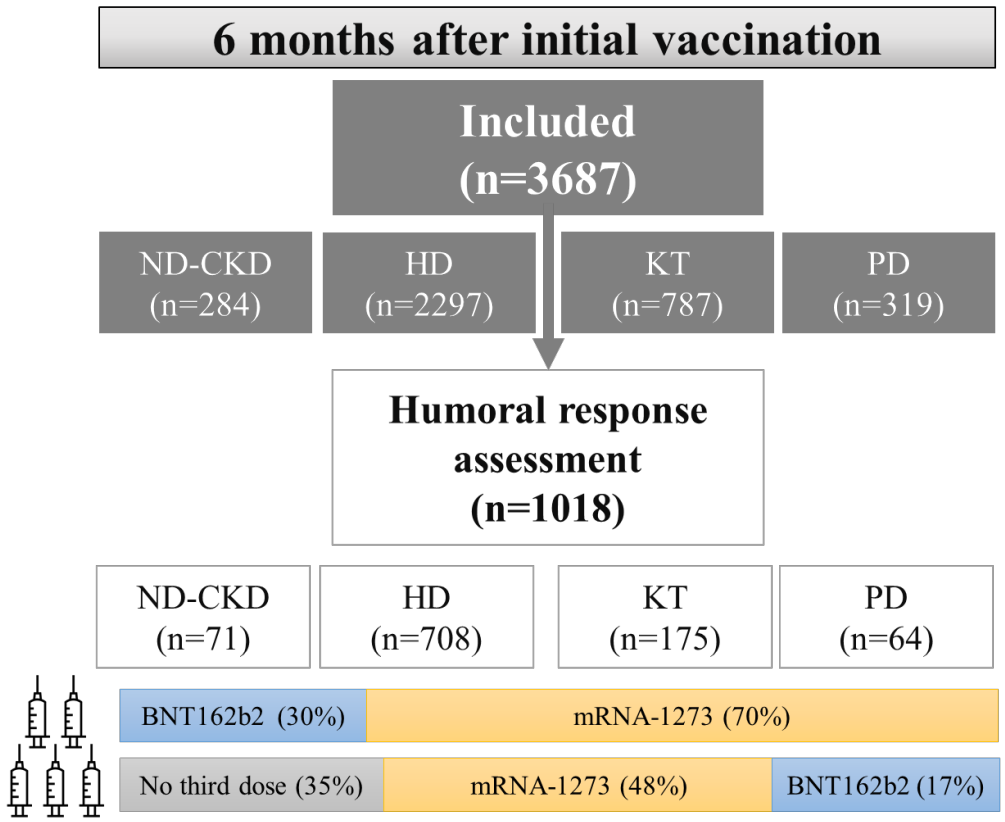
GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD

CORONAVIRUS VACUNAS

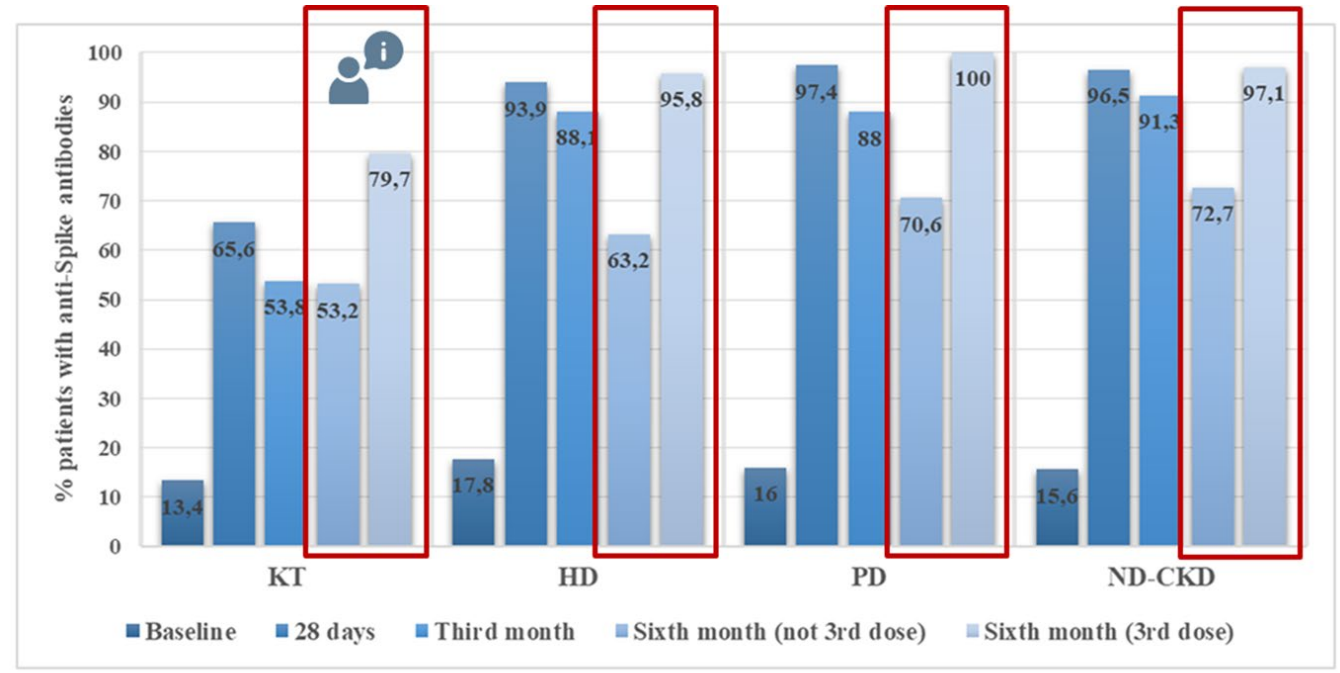
Nefrólogos y pacientes en diálisis aplauden la tercera dosis contra la covid

La Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Federación Nacional de Asociaciones para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER) han expresado este jueves su satisfacción por la aprobación de una tercera dosis contra la covid a los pacientes en diálisis, dada su menor respuesta inmunológica.

Resultados: la tercera dosis



Implicaciones del booster



Abbreviations: CKD: chronic kidney disease, KT: kidney transplant, HD: hemodialysis, PD: peritoneal dialysis.

Clin J Am Soc Nephrol. 2022;17(6):872-876.

Cuarta dosis

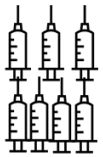
12 months after initial vaccination

Included (n=4079)

ND-CKD (n=293)	HD (n=2610)	KT (n=831)	PD (n=345)

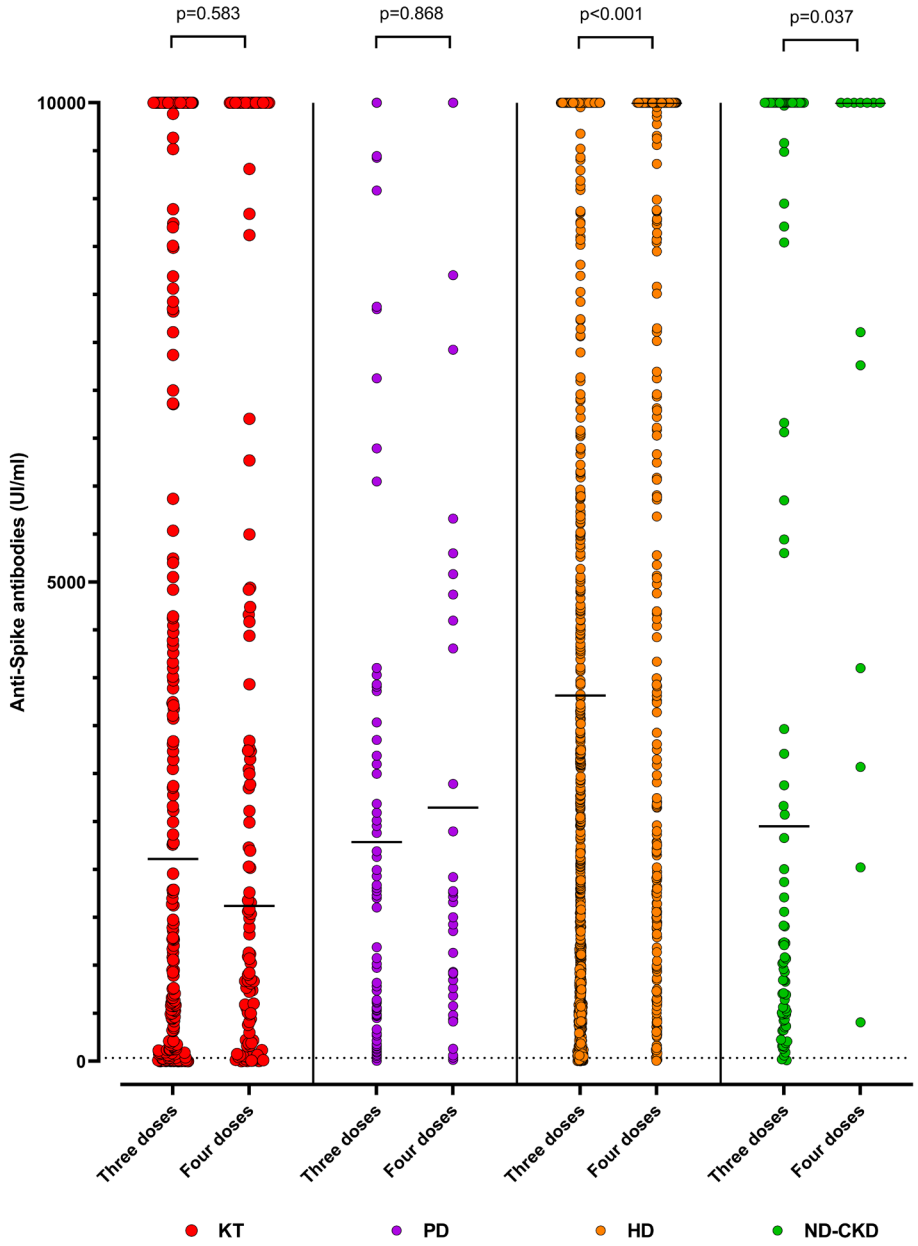
Humoral response assessment (n=2186)

ND-CKD (n=109)	HD (n=1517)	KT (n=396)	PD (n=164)



BNT162b2 (40%)	mRNA-1273 (60%)		
No fourth dose (70%)		mRNA-1273 (16%)	BNT162b 2 (14%)

Respuesta humoral

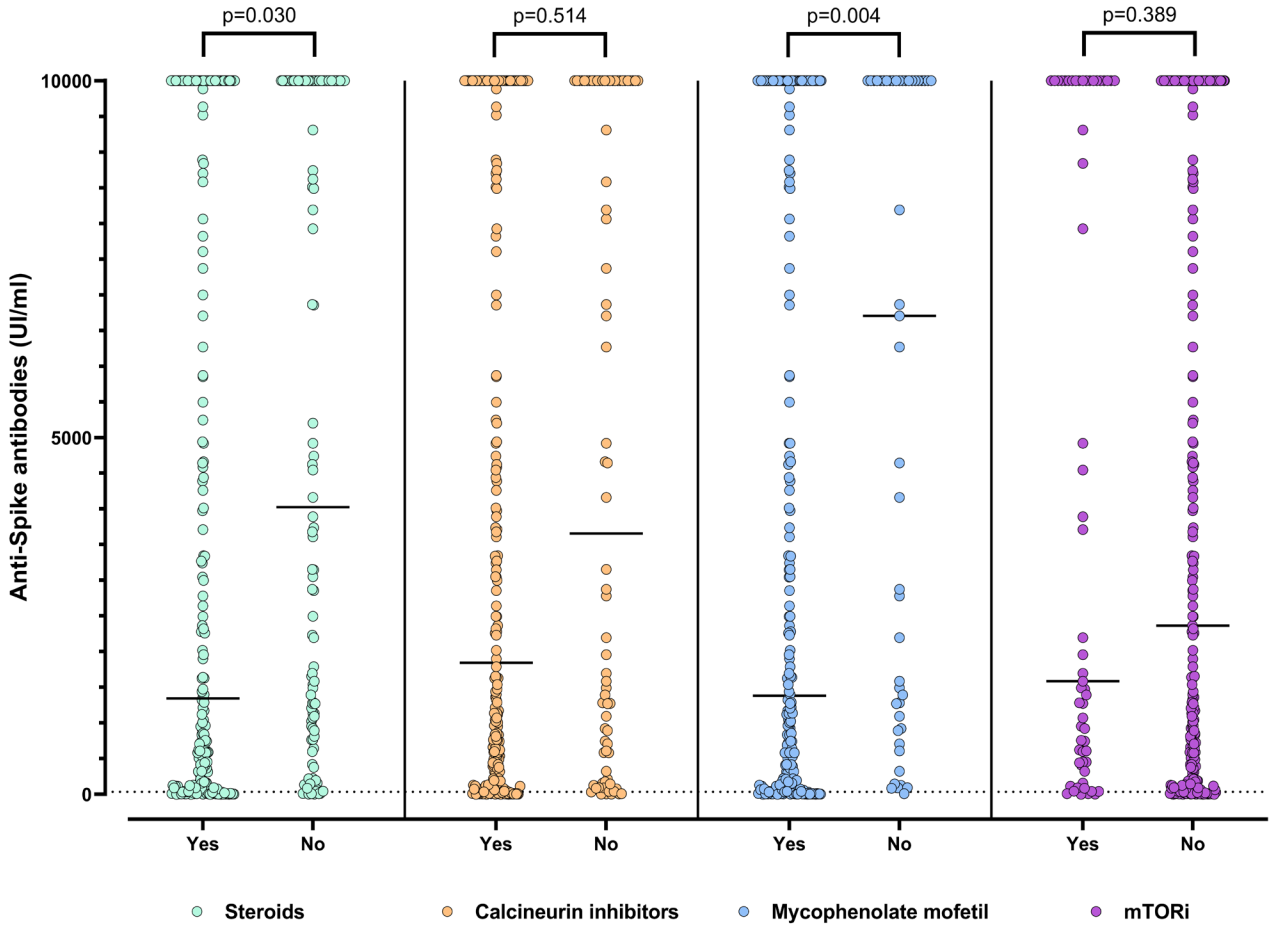


Quiroga B. Nephrol Dial Transplant Nov 2022

Trasplante renal ¡warning!

Generan menos anticuerpos y seroconvierten menos [25%]

Están muy inmunosuprimidos (MMF y Esteroides)

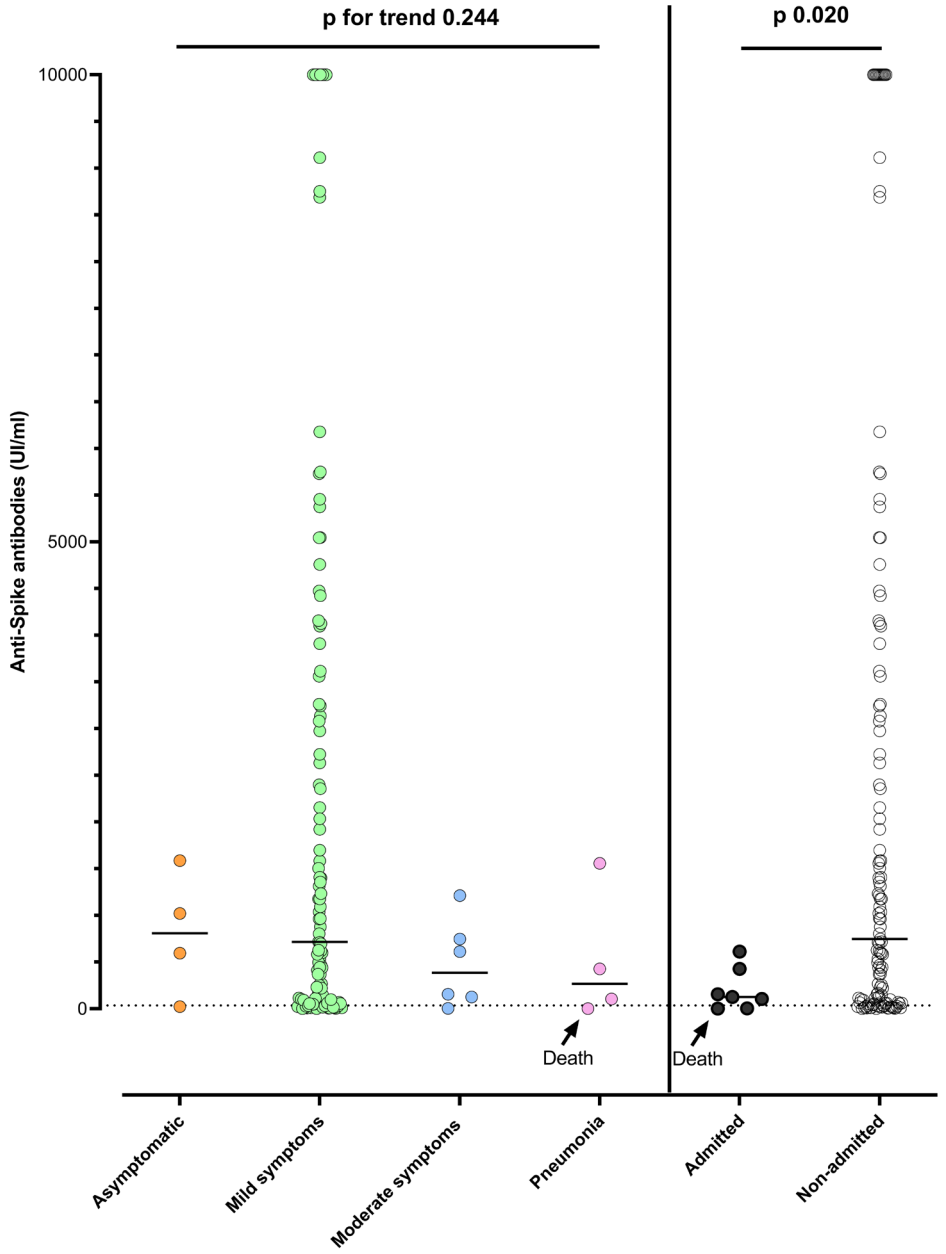


Quiroga B. NDT 2022 (in press)

Hospitalización y mortalidad: titulo de anticuerpos

N = 137 (6%) infecciones durante el estudio

- Anticuerpos anti-Spike **< 613 UI/mL** en los hospitalizados
- Anticuerpos anti-Spike **3 UI/mL** en el fallecido



Quiroga B. Nephrol Dial Transplant 2022 (in press)

Clinical Kidney Journal

Evolving spectrum but persistent high mortality of COVID-19 among patients on kidney replacement therapy in the vaccine era: the Spanish COVID-19 KRT Registry

Kidney replacement therapy (KRT) conferred a high risk for COVID-19-related mortality early in the pandemic. We evaluated the presentation, treatment, and outcomes of COVID-19 in patients on KRT over time during the pandemic.

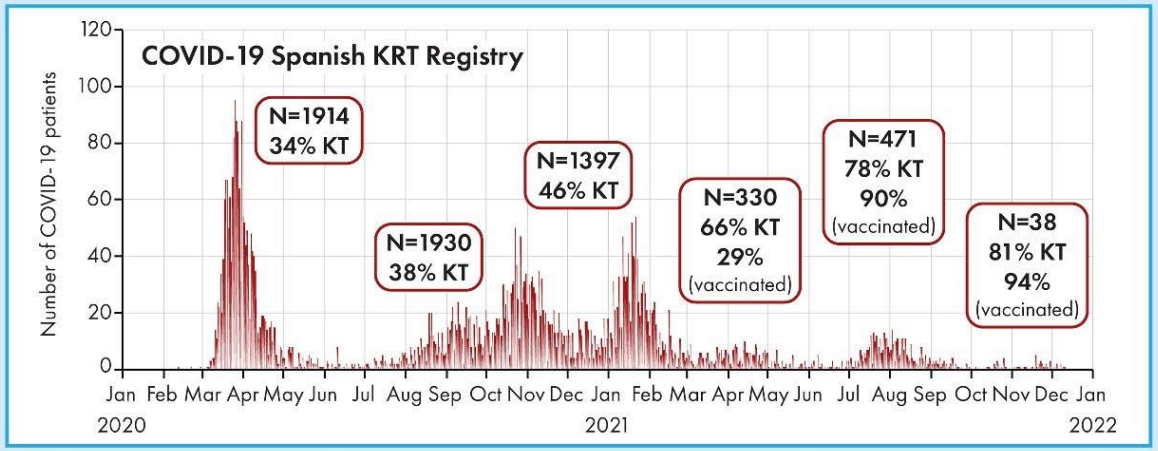
Methods

6080 KRT patients:

- 3054 HD
- 22 Home-HD
- 2831 KT
- 173 PD

SARS-CoV-2 infection
2020–2021

Results



Death predictors:

Age
(HR 1.05, p < 0.001)

Lymphopenia
(HR 1.98, p < 0.001)

Pneumonia
(HR 2.87, p < 0.001)

ICU rejection
(HR 13.1, p < 0.001)

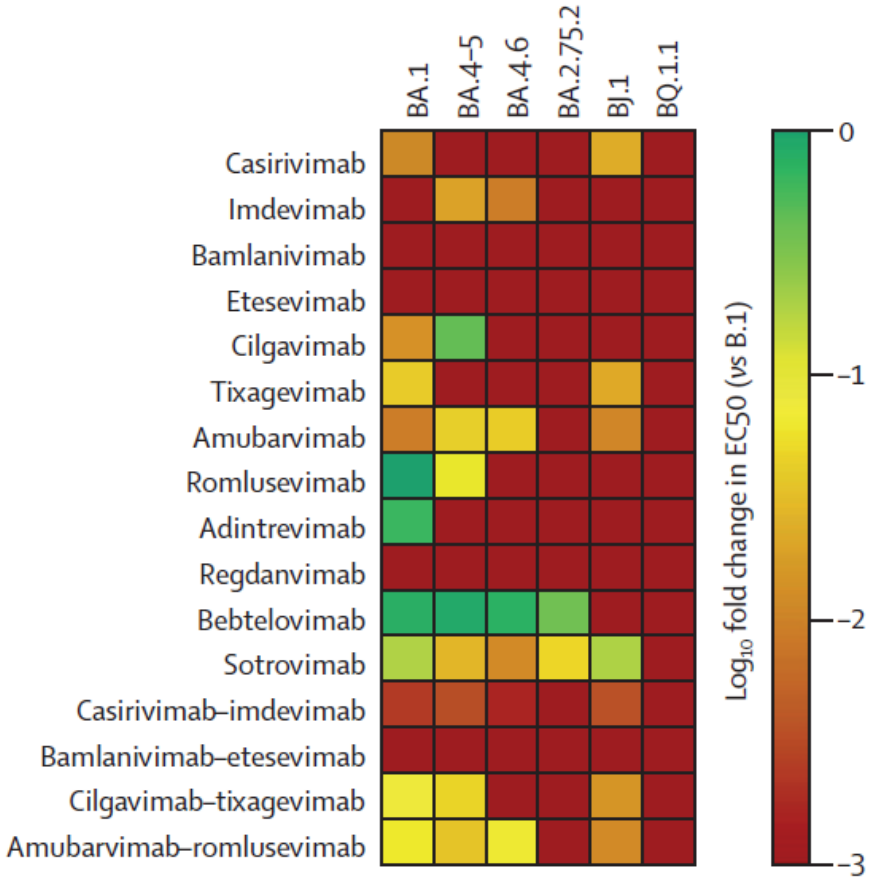
Conclusion: First wave patient characteristics and outcomes no longer represent COVID-19 in KRT, as the pandemic becomes centred around vaccinated KT recipients. Vaccines lowered the incidence of diagnosed COVID-19 and mortality.

Quiroga, B.
Clinical Kidney Journal (2022)
borjaqg@gmail.com
@CKJsocial

Nuevas variantes OMICRON: resistencia a anticuerpos monoclonales

		B.1	BA.1	BA.4–5	BA.4.6	BA.2.75.2	BJ.1	BQ.1.1
Single mAbs	Casirivimab	21	1890	>50000	>50000	>50000	880	>50000
	Imdevimab	19	>50000	994	2109	>50000	>50000	>50000
	Bamlanivimab	16	>50000	>50000	>50000	>50000	>50000	>50000
	Etesevimab	53	>50000	>50000	>50000	>50000	>50000	>50000
	Cilgavimab	37	2658	88	24200	>50000	>50000	>50000
	Tixagevimab	7	173	10090	27740	>50000	304	>50000
	Amubarvimab	53	5641	1234	1290	>50000	4762	>50000
	Romlusevimab	852	866	8279	>50000	>50000	>50000	>50000
	Adintrevimab	14	23	>50000	>50000	>50000	>50000	>50000
	Regdanvimab	7	>50000	>50000	>50000	6336	>50000	>50000
	Bebtelovimab	5	7	6	7	14	>50000	>50000
	Sotrovimab	157	833	5554	13000	3239	825	>50000
Cocktails of mAbs	Casirivimab–imdevimab	9	3642	2611	5395	>50000	2456	>50000
	Bamlanivimab–etesevimab	18	>50000	>50000	>50000	>50000	>50000	>50000
	Cilgavimab–tixagevimab	7	97	155	7131	>50000	482	>50000
	Amubarvimab–romlusevimab	64	657	1819	1015	>50000	5359	>50000

EC50 (ng/ml)



Arora P et al, Lancet Infect Dis 2023; 23: 22-23

Conclusiones

- Los pacientes con ERC presentan un envejecimiento del sistema inmunológico que junto a la inflamación crónica asociada deterioran la respuesta inmunológica celular y humoral.
- El estudio SENCOVAC ha demostrado una respuesta subóptima de los pacientes con ERC a la vacunación COVID-19, especialmente en los trasplantados renales.
- No hay duda de que una cuarta dosis mejora la respuesta serológica de los pacientes con ERC, aunque un porcentaje de los pacientes trasplantados siguen sin responder debido a su tratamiento inmunosupresor.
- Las mutaciones y evolución del covid-19 implica una resistencia a los anticuerpos neutralizantes naturales y administrados
- Debemos implementar nuevas medidas para mejorar la respuesta inmunológica de los pacientes portadores de trasplante renal, necesitamos mejores vacunas para cubrir las variantes actuales y futuras del SARS-COV2.

SENCOVAC collaborative network:

Diaverum Andalucía: José Luis Pizarro León, Manuel Antonio Martínez García, Benaldina García Jiménez, Virginia Olinda Gómez Pérez, Juan de Dios Ramiro Moya, Diana López Espinosa, Alejandro Jiménez Herrador, Manuel Navarro Zurita, Leonardo Díaz Álvarez, Álvaro González Martínez, Sandra Báez Arroyo, Raquel Reina Fernández, Marlyn Janella Suárez Vargas, Rocío Calurano Casero.

Diaverum Valencia: Amparo Bernat García, Ana Beatriz Muñoz Díaz, Carmen Santamaría de Miguel, Ángel Palacios, Brenda Henningsmeyer, Esther Orero Calve, José Lacueva Moya, Yurika Sato, Marta Serra Marín.

Hospital Universitario Puerto Real: Carolina Lancho Novillo, Pedro Luis Quirós Ganga, Fernando Vallejo Carrión, Antonio Luis García Herrera

Diaverum Murcia-Alicante: Irene Torres, Pablo Delgado Conde, Georgina Alfaro, Olga Halauko, Fouad El Rifai, Ana Dolores Martínez.

Hospital Universitario Infanta Leonor: Rafael Lucena Valverde, Marta Puerta Carretero, Mayra Ortega Díaz, Daniel Gaitán Tocora, Esther Rodriguez Suárez, Alfredo José Sáenz Santolaya.

FMC Madrid-Dialcentro: Sandra Castellano Gash, Lara Ruiz Martínez

Hospital Universitario de la Princesa: Yohana Gil Giraldo, Martín Giorgi, Carmen Sánchez, Ana Sánchez Horrillo, Pablo Ruano Suárez, Antonio Fernández Perpén, Andrés Fernández Ramos, Laura Salanova Villanueva, Alejandra Cortiñas, Pablo A. Díez Arias, Alicia Cabrera Cárdenas, Antonio de Santos, Almudena Núñez, Guillermina Barril Cuadrado, Raquel Repollet.

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla: Juan Carlos Ruiz San Millán, Rosalía Valero San Cecilio, Celestino Piñera Haces, María Kislikova, Emilio Rodrigo.

Hospital Vall D'Hebrón: Francesc Moreso.

Hospital Fundación Jiménez Díaz: Emilio Gonzalez-Parra, Catalina Martin-Cleary, Jinny Sánchez-Rodríguez y Ana Ramos-Verde

Hospital Universitario de Donosti: María Teresa Rodrigo De Tomas, Beatriz Azcue Prieto, Carmen Toyos Y José Molina Del Rio, Adriana Restrepo Acosta Y Amagoia Celayeta Zamacona

Hospital General de Alicante: Francisco Javier Pérez Contreras, Dioné González Ferri, Eduardo Muñoz de Bustillo Llorente

Clínica Universidad de Navarra: Nuria García-Fernández, Paloma Leticia Martin Moreno, Noelia Ania González, Ana Sabalza Ortiz, María Nieves Bastida Iñarrea.

Hospital Universitario Fundación de Alcorcón: Ana M Tato Ribera, Eduardo Gallego Valcarce, Enrique Gruss Vergara.

Hospital Universitario Puerta de Hierro: María Rosario Llópez Carratalá, Leyre María Martin Rodríguez, Marisa Serrano Salazar, Begoña Bravo Prieto, José María Portolés Pérez.

Hospital de Galdakao: Mª Isabel Jimeno Martin, Saioa Bilbao Ortega, Mª Isabel Gallardo Ruiz, Ainhoa Hernando Rubio, Paula Garcia Ledesma, Alvaro Goyoaga Alvarez

Hospital QuirónSalud A Coruña: Natalia Blanco Castro

Consorci Sanitari Alt Penedès: Augusto Quiroz Morales, Ignacio Manzur Cavalotti, Itziar Navarro Zorita, Sol Otero López, Sara Outon González, Carlos Soto Montañez

Hospital Clinic de Barcelona: Esteban Poch López de Briñas, David Cucchiari, José Broseta Monzo.

Hospital Universitario Puerta del Mar: Auxiliadora Mazuecos, Juan Manuel Cazorla, Teresa García, Carlos Narváez, Cristhian Orellana

Hospital Universitario Gregorio Marañón: Nicolás Macías Carmona, David Arroyo Rueda, María Luisa Rodríguez Ferrero, Almudena Vega Martínez, Soraya Abad Estébanez

Hospital Lucus Augusti: Jesús Calviño Varela, Alba García Enríquez, Carmen Cobelo Casas, Pablo Otero Alonso, Lourdes González Tabares

Hospital Infanta Cristina: Laura Muñiz Pacios, Lina León Machado.

FMC San Rafael: Isabel Berdud Godoy, Esther Torres Aguilera, Rolando Tello Alea, Margie Soledad Del Rosario Saldaña.

Hospital Son Espases: Maria Antònia Munar Vila

Hospital Rey Juan Carlos: Soledad Pizarro Sánchez, Simona Alexandru, Laura García Puente Suarez, Saul Pampa Saico, Marisol Poma Tapia

Hospital Clínico San Carlos: Virginia Lopez De La Manzanara Perez, Marta Calvo Arevalo, Jose Antonio Herrero Calvo

Hospital Universitario de la Paz: Auxiliadora Bajo Rubio, Gloria Del Peso Gilsanz, Marta Ossorio Gonzalez, Rafael Sánchez Villanueva, Maria Ovidia Lopez Oliva

Hospital San Pedro: Antonio Gil Paraiso

Diaverum Madrid: Marta Sanz Sainz

Fundació Salut Empordà: Maria Laura Salvetti, María Cufí Valmajor, Montserrat Picazo Sánchez, Miriam Llado Barragán, Laia Reixach Aunatell

Hospital Universitario de Canarias: Beatriz Escamilla Cabrera, Aurelio Pastor Rodríguez Hernández, María Sagrario García Rebollo, Juana Margarita Rufino Hernández

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo: José María Lamas Barreiro

Hospital de Cruces: Sofía Zarraga Larrondo

Complejo Hospitalario de Navarra: Joaquín Manrique

Hospital Lluis Alcanyis: Alejandra Yugueros González

Diaverum Galicia – Castilla y León: Antonio Marín Franco

Hospital Universitario Central de Asturias: María Pérez Fernández

Hospital La Fe: Pilar Sánchez Pérez

Hospital Doctor José Molina Orosa: Adelaida Morales Umpierrez, Esther Hurtado Ruiz, Aránzazu Márquez Corbella, Katia Toledo Perdomo, Yasmina Martín Martín

Clínica Santa Isabel: Blanca Villacorta Linaza

Hospital general Universitario de Valencia: Antonio Galán Serrano, Patricia Tomás Simó, Humberto Daniel Rojas Mancilla, Marta Poves Gómez, Juan Villaro Gumpert

Hospital Da Mariña: Secundino Cigarrán Guldris

Hospital Universitario de Villalba: Rosa Sánchez Hernández

Hospital Cruz Roja de Gijón: Enriqueta González Rodríguez

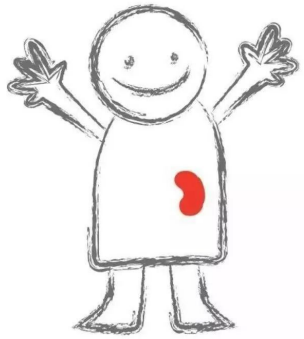
Hospital Universitario de Guadalajara: Gabriel de Arriba de la Fuente

Hospital Universitario de Badajoz: Rosa María Ruiz-Calero Cendrero

Hospital Universitario San Agustín: José María Baltar Martín

Hospital de Basurto: José Ignacio Mínguela Pesquera

Diaverum Baleares: Pablo Justo Ávila

Hospital de Vinalopó: Eva Cotilla de la Rosa

SENCOVAC collaborative network y R.T. (Ron) Gansevoort