

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vacunas COVID en pacientes reumáticos

Paul Martínez Torres, Gabriela Garcia Guevara

Hospital José Carrasco Arteaga
Cuenca – Ecuador

COVID vaccines in rheumatic patients

PALABRAS CLAVE

COVID 19, vacunas, FARMES, biológicos, rituximab, Metotrexate

KEYWORDS

COVID 19, vaccines, DMARDs, biologicals, rituximab, methotrexate

CORRESPONDENCIA

Paul Martínez Torres
drpaulmartinez@hotmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

La vacunación contra COVID 19 es uno de los programas de vacunación que más rápidamente se han extendido y aplicado a nivel mundial, eso ha hecho que la literatura y evidencia haya sido rápidamente actualizada y modificada de manera continua. En los programas de vacunación, los pacientes en terapia inmunosupresora han sido de los primeros en ser vacunados, con recomendación de recibir las vacunas sobre los demás pacientes del mismo grupo de edad. En la evidencia se observa que la terapia inmunosupresora puede provocar inhibición de la respuesta humoral a las vacunas de influenza neumococo y hepatitis, y algunos de esos datos se extrapolan a vacunas contra COVID. Existe evidencia que sugiere que suspender MTX durante 2 semanas podría mejorar las respuestas de las vacunas. Se ha observado sobre todo que el rituximab podría alterar las respuestas humorales durante los 6 meses después de su aplicación, por lo que la decisión de continuar o suspender temporalmente la terapia inmunosupresora en relación a la vacunación COVID deberá ser analizada individualmente teniendo en cuenta los riesgos y beneficios. En esta revisión el objetivo es realizar una revisión sistemática de la literatura publicada hasta la actualidad.

ABSTRACT

Vaccination against COVID 19 is one of the vaccination programs that have spread and applied the fastest worldwide, which has meant that the literature and evidence have been rapidly updated and continuously modified. In vaccination programs, patients on immunosuppressive therapy have been among the first to be vaccinated, with the recommendation to receive the vaccines prior to people of the same age group. The evidence shows that immunosuppressive therapy can cause inhibition of humoral response to pneumococcal influenza and hepatitis vaccines, and some of these data are extrapolated to vaccines against COVID. There is evidence to suggest that stopping MTX for

two weeks could improve responses to vaccines. Above all, it has been observed that rituximab could alter humoral responses during the six months after its application, so the decision to continue or temporarily suspend immunosuppressive therapy concerning COVID vaccination should be analyzed individually having into account risks and benefits.

INTRODUCCIÓN

La pandemia de COVID 19, que en su afección grave provoca un cuadro respiratorio agudo, es particularmente preocupante en las personas con enfermedades crónicas o aquellos que se encuentren recibiendo algún tipo de inmunosupresor, en los cuales se ha observado infección grave y peores desenlaces comparados con la población en general.¹

Una de las estrategias más poderosas y efectivas que se han utilizado ha sido la vacunación masiva. Las vacunas ejercen efecto protector con la estimulación tanto de la respuesta humoral como celular. La eficacia de la protección varía para cada agente infeccioso. Esta respuesta que se provoca con las vacunas se ha visto modificada también por los fármacos inmunosupresores que usan estos pacientes, así como se ha demostrado en múltiples estudios en reacción a las vacunas contra influenza y neumococo tétanos y en menor cantidad herpes zoster, información que se ha intentado extrapolar a la vacunación contra COVID 19.²

Durante todos los estudios de esta población en particular y todas las guías de práctica clínica en este sentido priorizan la vacunación en estos pacientes, sin contraindicación para su administración y sin evidencia de activación de la enfermedad reumática o mayores efectos secundarios en relación a la vacunación.³

En esta revisión el objetivo es realizar una revisión sistemática de la literatura publicada hasta la actualidad.

METODOLOGÍA

Se realizó búsqueda utilizando PubMed y Google Scholar, utilizando términos de búsqueda “SARS cov2, COVID 19, eficacia, efectividad, inmunosupresores y vacunas.” Se realizó una búsqueda adicional para la inmunización en pacientes con uso de FARME bioló-

gicos y no biológicos. En la revisión se incluyeron datos originales de los estudios publicados en inglés en revistas revisadas por pares publicados entre los años 2019 -2022.

COVID-19 Y VACUNAS Y PACIENTES REUMÁTICOS

En diciembre del 2019, en Wuhan, China, se describió un brote de casos de neumonía de causa desconocida asociado a un mercado de animales marinos. Un ARN virus fue descubierto, un beta coronavirus, nombrado como coronavirus del síndrome de distrés respiratorio agudo severo SARS-COV-2 por sus siglas en inglés, que produce la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID-19). Cursa con manifestaciones clínicas variadas, desde leves a severas y fatales, siendo el sistema respiratorio el más afectado.^{4,5} La Organización mundial de la Salud (OMS), la declaró como pandemia para el 19 febrero marzo de 2020, ha tenido un efecto devastador en el mundo, siendo así que hasta febrero de 2022, se han reportado 421,717,950 casos confirmados de COVID-19, con 5,874,046 muertes.⁶ El SARS-COV-2, al igual que otros ARN virus, tiende a adaptarse al hospedero humano, generando mutaciones en el tiempo y resultando en el desarrollo de múltiples variantes, que puede darle características diferentes que la cepa original.⁷ El potencial patogénico del virus puede verse alterado por mutaciones adaptativas en el genoma viral; incluso la modificación de un solo aminoácido podría llevar a que el virus sea capaz de evadir la respuesta inmunitaria y afectar la efectividad de fármacos y vacunas en desarrollo.⁸ Desde el inicio de la pandemia múltiples variantes han sido descritas, de las que pocas han sido consideradas variantes de consideración (VOCs) debido a su impacto en la salud pública; hasta el inicio del 2022, 5 SARS-COV-2 VOCs se han identificado: Alpha (B.1.1.7) en Reino Unido,⁹ Beta (B.1.351) en Sudáfrica,¹⁰ Gamma(P.1) en Brasil,¹¹ Delta (B.1.617.2) en India¹² y Omicron (B.1.1.529) reportada también en Sudáfrica.¹³

Las enfermedades inmunomediadas (EI) son un grupo de afecciones que resultan en la actividad anormal del sistema inmune innato o adaptativo. El sistema inmune podría presentar una hiperactividad (como una enfermedad inflamatoria) o fallar en reconocer las células del organismo como “propias” (como una enfermedad autoinmune).¹⁴ Respuestas inflamatorias no controladas podría llevar a desordenes sistémicos y crónicos, con manifestaciones neurológicas, cardiovasculares, renales, cutáneas, etc.¹⁵

Desde el inicio de la pandemia varias enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión y obesidad se han considerado como factores de riesgo para COVID-19 severa,¹⁶ sin embargo la susceptibilidad de pacientes con enfermedades reumáticas es incierta. En un estudio multicéntrico realizado en China determinó que los pacientes con enfermedades reumáticas tiene mayor susceptibilidad de sufrir COVID-19 que la población general con un OR 2,68 (IC 95% 1,14 – 6,27).¹⁷ Además en Corea identificaron que los pacientes con enfermedades inmunomediadas tienen mayor probabilidad de presentar COVID-19 severa y de muerte.¹⁸ Antagónicamente, en el estudio realizado de la cohorte de la agencia de salud de Milán, se encontró que una enfermedad autoinmune no se considera un factor de riesgo para infección por SARS-COV2 o un peor pronóstico.¹⁹

La mayoría de pacientes con EI han recibido o están recibiendo terapia inmunomoduladora (TI) o agentes biológicos; durante la pandemia de la COVID-19 una proporción de pacientes han suspendido su medicación debido al miedo de la inmunosupresión o falta de disponibilidad de la misma.^{20,21} En un estudio realizado en México, se determinó que los cambios en los esquemas de TI fueron del 48% por falta de disponibilidad del medicamento, seguido por el miedo de contraer COVID-19 en un 25%, un 20% de los pacientes desconocían el riesgo que supone suspender su TI en relación a contagio de COVID 19.²² La falta de seguimiento de los pacientes por el sistema de salud se ve asociado con exacerbaciones y aumento de la actividad de la enfermedad.²³ En el registro ReumaCoV de Brasil, la edad mayor de 50 años, la terapia inmunosupresiva con corticoides o ciclofosfamida estaban asociados con resultados desfavorables por COVID-19.²⁴ Datos actuales sugieren que los pacientes con EI en tratamiento con TI sistémica no biológica, en especial, corticosteroides tienen un riesgo incrementado de COVID-19 severa.^{25,26}

Una de las medidas preventivas que están mostrando reducir la COVID-19 ha sido la implementación de vacunas. De acuerdo a las estadísticas globales, se han desarrollado más de 300 vacunas, y 32 vacunas están siendo evaluadas en ensayos clínicos en fase III, según la OMS. La inmunización se ha convertido en una prioridad para muchos países del mundo. Hasta la fecha de la realización de presente artículo, se encuentran 27 vacunas en uso rutinario, incluyendo 11 vacunas de

subunidades, 9 de virus inactivado, 4 de vector viral y 2 ARN virus.²⁷ Para febrero del 2022, la Our World in Data, reportó que el 63,1% de la población mundial ha recibido por lo menos una dosis de vacuna, que el 57,73% esta con esquema completo de vacunación, y solamente el 17,9% de la población ha recibido un dosis de refuerzo de la vacuna del COVID - 19.²⁸

La COVID-19 ha puesto a prueba a muchos sistemas de salud, debido a la aparición de VOCs; la necesidad de lograr una inmunidad de rebaño para de esta manera evitar el desarrollo de nuevas mutaciones que podrían escapar la inmunidad adquirida, ha llevado a la generación de diferentes tipos de vacunas.^{29,30} La VOCs han llevado a la realización de estudios con el objetivo de determinar si los anticuerpos neutralizantes de la cepa original pueden generar una adecuada respuesta inmune, o si estos cambios en los epítopes del virus permiten la evasión inmune.³¹⁻³⁴

Las plataformas tecnológicas para el desarrollo de vacunas, han puesto su mirada hacia el desarrollo de las principales vacunas contra el COVID-19. Estas tecnologías son:³⁵

1. Basada en el virus completo
 - a. **Vacuna de virus inactivo:** contiene un virus completo que fue inactivado por mecanismos químicos, radiación o calor. Entre las que destacan Sinopharm BBIBP-CorV,³⁶ Sinovac CoronaVac,³⁷
 - b. **Vacuna de vector viral:** una vacuna de vector viral usa un virus seguro, sea este replicante o no replicante, que lleva el componente de un virus causante de una enfermedad y que lo expone al sistema, sin causar daño. Ejemplos de estas vacunas son Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19),²⁵ Janssen AD26,³⁸ Cansino AD5³⁹ y Gamaleya Sputnik V.⁴⁰
2. Basada en la subunidad: usan uno o más antígenos purificados para estimular el sistema inmune, como la Novavax NVX-CoV2373.⁴¹
3. Basada en los ácidos nucleicos: estas plataformas usan el material genético, ADN o ARN, dando instrucciones a las células para producir proteínas específicas, no el virus completo. Entre ellas Moderna mRNA-1273⁴² y BioNTech – Pfizer BNT162b2.⁴³

Los pacientes con EI tienen un riesgo de infecciones debido a su autoinmunidad asociada, comorbilidades y la TI, así una de las estrategias prioritarias en el manejo de estos pacientes es la prevención de dichas infecciones prevenibles.⁴⁴⁻⁴⁷ Una revisión sistemática concluyó que infecciones producidas por gérmenes como Influenza, Neumococo, Herpes Zoster y el Virus del Papiloma Humano son más prevalentes en pacientes con EI que la población general.⁴⁸

Varias guías internacionales para el manejo de las EI recomiendan la vacunación de acuerdo a los esquemas de vacunación locales, valorando riesgos específicos de cada paciente, a menos que estén contraindicadas. La Vacunación contra el influenza y neumococo son regularmente recomendadas, los médicos que atienden a pacientes con EI, deben considerar vacunación contra Haemophilus Influenzae tipo B, Neisseria meningitidis, Hepatitis B, Difteria y Tétanos.⁴⁹⁻⁵²

Antes de iniciar terapia inmunosupresora el historial de infecciones y esquema de vacunación del paciente debe ser valorado, para completar el esquema de inmunización; idealmente la vacunación debe completarse antes de iniciar la TI; las vacunas de virus vivo atenuado podrían causar enfermedad en pacientes inmunocomprometidos y están contraindicadas una vez que al TI se ha iniciado. Las vacunas inactivadas generalmente son seguras y no incrementan el riesgo de exacerbaciones de la EI, aunque algunos estudios indican el incremento de dolor articular.⁵³⁻⁵⁵

La terapia biológica tiene especial atención en los últimos años por el riesgo de infecciones, sin embargo el riesgo no es uniforme para todos los medicamentos biológicos. La Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas concluye que los inhibidores de Factor de Necrosis Tumoral (iTNF) incrementan el riesgo de tuberculosis y que podrían incrementar el riesgo de infecciones bacterianas, oportunistas, micóticas y ciertas infecciones virales.⁵⁶ Datos actuales sugieren además que asociado al uso de corticoides, la vacunación en pacientes con EI tienen el potencial de reducir los índices de admisión hospitalaria, visita a la sala de emergencias y el índice de enfermedades infecciosas invasivas.⁵⁷

Al igual que con otras infecciones prevenibles, la COVID-19 ha llevado a que se generen múltiples recomendaciones sobre la vacunación en EI. El centro

de control de enfermedades de Estados Unidos (CDC), considera que en pacientes con EI no existen contraindicaciones diferentes que para la población general en el uso de las vacunas contra el SARS-COV-2. Sin embargo, existe cierta preocupación en relación con la respuesta de la vacunación en pacientes con uso de TI y la magnitud y la duración de la inmunidad. Basado en el consenso del comité de expertos del Colegio Americano de Reumatología, la mayoría de pacientes con EI, han recibido cualquiera de las vacunas ARN disponibles.⁵¹ Los porcentajes de eficacia con la detección de anticuerpos en el grupo de pacientes con EI luego de la segunda dosis es del 88% vs 100% en el grupo control, con menores títulos de anticuerpos IgG o anticuerpos neutralizantes.⁵⁸

Un creciente número de revisiones sistemáticas han evaluado la efectividad y la seguridad de las vacunas. En general las vacunas de ARN son más efectivas, seguidas por vacunas de vector viral y vacunas de virus inactivado. En un metanálisis realizado en Peking, que incluyó 58 ensayos clínicos de los diferentes tipos de vacunas disponibles, la efectividad de la prevención de infección por SARS-COV2 luego de 21 días de la segunda dosis fue de 99%, la prevención de admisión hospitalaria por COVID-19 fue del 93%, la prevención de admisión a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI) del 96% y prevención de muerte relacionada con COVID-19 del 95%. Se ha descrito una respuesta inmune diferente para las distintas VOCs en relación con la cepa original; la efectividad de las vacunas fue de 54% para la variante Gamma, 74% para la Delta.⁵⁹ Un estudio basado en el Sistema Nacional de Inmunización Inglés mostró que las vacunas ChAdOx1 nCoV-19 y BNT162b2, tenían una protección contra la variante delta del 67% y del 88% respectivamente.⁶⁰ Debido al alto número de mutaciones en la proteína S reportada en la nueva variante Omicron, existe la preocupación de la capacidad de evadir la actividad de los anticuerpos neutralizantes inducidos por la vacunación o por la infección, por lo que se requieren de más ensayos clínicos para determinar la respuesta de la variante omicron a la inmunidad inducida por vacunas.⁶¹

Las vacunas pueden ser susceptibles de presentar efectos adversos, así la vacunas basadas en ARN tuvieron mayores efectos, como fiebre, eritema, dolor en sitio de punción, excepto diarrea o artralgias que fue más frecuente en el grupo de vacunas de vector viral; se

reportaron eventos adversos graves como choque anafiláctico siendo más frecuente en el grupo de la vacuna de virus inactivo; además eventos trombóticos incluyendo embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda, para la vacuna Oxford-AstraZeneca.⁶²

A pesar de la importancia de la vacunación y la prevención de infecciones los pacientes con EI, se mantienen niveles sub óptimos de cumplimiento de esquemas de vacunación, en parte por el bajo nivel de referencia de médicos reumatólogos⁶³ y otros médicos en atención directa de pacientes con EI,⁶⁴ así como la preocupación sobre la seguridad de las vacunas en pacientes con EI.⁶⁵

SEGURIDAD DE LA INMUNIZACIÓN COVID EN PACIENTES REUMÁTICOS

—
Cuando se habla de vacunas se conoce que además de presentar el antígeno para crear respuesta inmunitaria, las vacunas deben contener un adyuvante que provoque activación del sistema inmune innato y active una segunda señal que activa las células T y provoca una respuesta inmune. En el caso de las vacunas ARNm, COVID, el ARN modifica el antígeno y actúa como adyuvante.⁶⁶

Las vacunas de vectores por adenovirus también funcionan con adyuvante, el ADN dentro del virus codifica el antígeno e induce la producción de interferones tipo I a través de activación a través de TLR9 (Toll Like receptor).⁵

En los pacientes con enfermedades inflamatorias, se considera es riesgo teórico aumentado de activación de las enfermedades por la producción de interferones tipo I que produce la vacuna y los adyuvantes. Sin embargo, los desarrolladores de vacunas han implementado modificaciones para reducir la activación del interferón y la inclusión de adyuvantes estabilizadores. Por otro lado, algunas enfermedades inflamatorias se asocian con un mayor riesgo de trombosis. Algunas vacunas por adenovirus se han asociado a un riesgo aumentado en población general, aunque infrecuente, de trombosis, inclusive asociado a trombocitopenia, que podría estar asociado a la producción de autoanticuerpos anti factor plaquetario.⁴ En los casos observados se ve trombosis a la 1-2 semanas después de la vacunación, mayor en mujeres y más frecuente en seno venoso cerebral.⁶⁷

Aunque los estudios prospectivos aleatorizados de vacunación excluyeron a los pacientes con uso de medicamentos inmunomoduladores, varios grupos más pequeños han publicado series de casos de pacientes con enfermedades reumáticas variadas con datos que sugieren que los pacientes que reciben fármacos inmunomoduladores para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y autoinmunes pueden recibir con seguridad las vacunas.⁶⁸

FARMES Y VACUNAS

— Terapias de reducción de células B:

La reducción más importante de la respuesta de las vacunas se ha observado en pacientes que reciben fármacos biológicos que producen disminución de las células B, (rituximab, belimumab, ocrelizumab). En el estudio COVaRiPAD se observó que, en comparación con los controles sanos, los pacientes que recibían fármacos inmunomoduladores presentaron una disminución de 3 veces los títulos de anti S anti >IgG (p: 0.009) y la neutralización de SARS cov 2 (<0.001). Aquellos pacientes con fármacos que producen reducción de las células B se observó una disminución de 36 veces la respuesta humoral (p < 0.0001).⁶⁹ En relación a los datos demostrados se sugiere que se debe valorar el uso juicioso de estos fármacos, limitando su uso para casos estrictamente necesarios durante la pandemia.⁷⁰ La recomendación del Colegio Americano de Reumatología es que la vacunación se realice lo más alejadamente posible del uso de rituximab.⁵⁰

Existen datos que sugieren que los pacientes con COVID 19 en tratamiento con rituximab han presentado una infección más grave.⁷¹ Sin embargo, también se puede deber al error en sesgo de la población, porque se sabe que los pacientes que requieren rituximab probablemente tengan una presentación grave de la enfermedad autoinmune de base o afección pulmonar por la misma.

FARMES ANTI TNF

—
Como es el caso de la mayoría de los inmunomoduladores, se tienen datos del impacto del tratamiento anti TNF sobre la vacunación de neumococo e influenza, sin existir datos contundentes que vinculen estos tratamientos con una disminución significativa de la respuesta inmune.

Los resultados de las series publicadas sobre respuesta a las vacunas en pacientes bajo tratamiento anti TNF sugieren un menor impacto en la respuesta comparada con los pacientes usuarios de terapias con reducción de células B, aun así, se sugiere una menor respuesta si se comparan con controles sanos.⁷²

Por otro lado, algunos datos han mostrado que los pacientes bajo tratamiento anti TNF presentaron una disminución de las probabilidades de hospitalización debido a COVID 19, independientemente de la vacunación, mostrando quizás algún efecto protector del tratamiento anti TNF frente a la infección por COVID 19.¹

Esteroides:

Como es el caso de otros fármacos inmunomoduladores, se ha sugerido que la afección de los esteroides en la efectividad de la vacuna es dosis dependiente, como se ha demostrado en las vacunas para influenza y neumococo, en las que dosis > 20 mg día de prednisona, produce alteración en la inmunidad humoral.⁷³

En el estudio COVaRiPAD, se observó que, los pacientes con uso de corticosteroides producen una reducción de hasta 10 veces más de la respuesta humoral ($p < 0.0001$), en relación a los controles sin uso de esteroides.⁶⁹

Así también se ha observado que dosis de prednisona > 10 mg día, se asocia a peores desenlaces en los pacientes infectados con COVID 19.¹ Aunque se ha observado que el uso de esteroides sobre todo en neumonía grave por SARS COV 2 mejora el pronóstico.⁷⁴

METOTREXATO

Los datos que se han usado en gran parte son trasplados de vacunación previa en estos pacientes. En estudios anteriores se ha documentado que el MTX puede alterar la respuesta humoral de las vacunas influenza y neumococo,⁷⁵ también se sugiere que existe mejor respuesta humoral, si el metotrexato se suspende 2 semanas posterior a la vacunación.⁷⁶ En base a esta información es la recomendación de la ACR continuar el uso de metotrexato al menos una semana después de la aplicación de la vacuna, sin modificación en el calendario de vacunación de estos pacientes.³

La respuesta a la vacunación ha reportado disparidad en

los resultados, dependiendo que tipo de respuesta sea la que el estudio este valorando, ya sea humoral o celular.

En un estudio se informó que solamente un 47% (IC 21-73, 7 de 15 pacientes) presentaron seroconversión en los pacientes vacunados que se encontraban recibiendo metotrexato, además con una correlación de niveles más bajos de anticuerpos en comparación con controles sanos.⁷⁷ En otros estudios se observa una respuesta tanto humoral como celular a las dos dosis de BNT162b2, en pacientes en uso de metotrexato, ellos observaron que tanto en sujetos sanos como en usuarios de inmunomoduladores se observaban respuesta de anticuerpos más de 90%, sin embargo en los usuarios de metotrexato lograron una respuesta adecuada en un 62%.⁷⁸

Con los datos existentes es lógico pensar que se debe dar prioridad a los pacientes que reciben esta terapia para administrar vacunación, y ser consciente del potencial respuesta subóptima a la vacuna a pesar de completar el esquema autorizado.

INHIBIDORES JAK QUINASA

En el contexto de las vacunas mRNA COVID 19, que provoca una respuesta inmunológica impulsada por el Interferón tipo 1, en teoría esta respuesta se puede ver disminuida en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de Jak.⁷⁹

En los estudios se ha observado una tasa de respuesta hasta un 88%. La tasa de falta de respuesta fue mayor en los pacientes que usaban upadacitinib (26%) en relación con los usuarios de baricitinib (9%) o tofacitinib (3%).⁸⁰

ASOCIACIÓN CON BROTES DE LA ENFERMEDAD

En un estudio realizado en 325 pacientes de una cohorte observacional de pacientes con enfermedades reumáticas, se administró un cuestionario en donde se les encuestaba sobre efectos secundarios locales o sistémicos que experimentaron con la aplicación de la vacuna durante la primera semana posterior. Los efectos adversos reportados fueron similares en gravedad y frecuencia a los de los pacientes sanos, informándose en el 69% al menos 1 efecto secundario sistémico, siendo la fatiga la más frecuente.⁶⁸

Un grupo de investigadores midió la actividad de los pacientes con artritis reumatoide antes y después de la vacunación en cada dosis, y no se encontró diferencia en la actividad de la enfermedad o que aumentara en relación a la vacunación en estos pacientes.⁸¹

En otro estudio se reportó brotes de artritis en relación a la vacuna Pfizer del 10.3% y 10,9% en relación a la primera y la segunda dosis, y con la vacuna Moderna de 9% y 16% respectivamente. La actividad de la enfermedad se reportó principalmente como artalgias, artritis, mialgias y fatiga. En aproximadamente el 62% comenzó de 2 a 7 días después de la vacunación. En este estudio se concluyó que > 85% de los pacientes no informo ningún dato de cambio de actividad de la enfermedad en relación a la vacunación.

GUÍAS EN RELACIÓN A VACUNACIÓN COVID 19

Las guías para vacunas de pacientes con enfermedades reumáticas y uso de inmunosupresores han tenido varias modificaciones y versiones actualizadas cada cierto tiempo por la rapidez y los cambios en la información actualizada.

Se recomienda con base a un mayor riesgo de presentar COVID mas grave, que estos pacientes tengan prioridad en la vacunación antes que la población general de similar edad y sexo.⁵⁰ Más allá de las alergias conocidas a los componentes no se conocen contraindicaciones adicionales. Es probable que la respuesta a la vacuna sea menor en estos pacientes. Se sostiene que el beneficio de la vacunación contra COVID 19, en estos pacientes supera el riesgo potencial de la misma.³

CONCLUSIONES

La vacunación es una de las estrategias más importantes que se han usado³ para mitigar los daños de la pandemia mundial por COVID 19. Se ha documentado en algunos estudios que el uso de terapias inmunosupresoras, sobre todo relacionados a la depresión de linfocitos CD 20, podrían disminuir la tasa de respuesta de humoral y celular de las vacunas, por lo que en caso de ser posible se debería planificar el uso del inmunosupresor para conseguir el tiempo óptimo de respuesta.³ Sin embargo bajo las condiciones actuales la vacunación a estos pacientes sigue siendo prioritaria e impostergable.

REFERENCIAS

1. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Hyrich KL, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: Data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-866. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217871
2. Ruddy JA, Connolly CM, Boyarsky BJ, et al. High antibody response to two-dose SARS-CoV-2 messenger RNA vaccination in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1351-1352. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220656
3. ACR COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Task Force. COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Am Coll Rheumatol.* 2021;(Table 3):1-4. <https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/COVID-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Rheumatic-Diseases-Summary.pdf>
4. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/NEJM0A2001017
5. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(4):195-197. doi:10.1038/s41577-021-00526-x
6. Drew A. Global COVID-19 Tracker – Updated as of February 19 | KFF.; 2022. Accessed February 19, 2022. <https://www.kff.org/coronavirus-covid-19/issue-brief/global-covid-19-tracker/>
7. Korber B, Fischer WM, Gnanakaran S, et al. Tracking Changes in SARS-CoV-2 Spike: Evidence that D614G Increases Infectivity of the COVID-19 Virus. *Cell.* 2020;182(4):812-827.e19. doi:10.1016/J.CELL.2020.06.043
8. Giovanetti M, Benedetti F, Campisi G, et al. Evolution patterns of SARS-CoV-2: Snapshot on its genome variants. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;538:88-91. doi:10.1016/J.BBRC.2020.10.102
9. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR, et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage - United States, December 29, 2020-January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(3):95-99. doi:10.15585/MMWR.MM7003E2
10. Tegally H, Wilkinson E, Giovanetti M, et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern

- in South Africa. *Nature*. 2021;592(7854):438-443. doi:10.1038/S41586-021-03402-9
11. Faria NR, Mellan TA, Whittaker C, et al. Genomics and epidemiology of a novel SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. Published online March 3, 2021. doi:10.1101/2021.02.26.21252554
 12. Yadav PD, Sapkal GN, Abraham P, et al. Neutralization of Variant Under Investigation B.1.617.1 With Sera of BBV152 Vaccinees. *Clin Infect Dis*. 2022;74(2):366-368. doi:10.1093/CID/CIAB411
 13. Callaway E. Heavily mutated Omicron variant puts scientists on alert. *Nature*. 2021;600(7887):21. doi:10.1038/D41586-021-03552-W
 14. Ricaño-Ponce I, Wijmenga C. Mapping of immune-mediated disease genes. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:325-353. doi:10.1146/ANNUREV-GENOM-091212-153450
 15. Abdolmaleki F, Kovanen PT, Mardani R, Gheibihayat SM, Bo S, Sahebkar A. Resolvins: Emerging Players in Autoimmune and Inflammatory Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(1):82-91. doi:10.1007/S12016-019-08754-9
 16. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061. doi:10.1001/JAMA.2020.1585
 17. Zhong J, Shen G, Yang H, et al. COVID-19 in patients with rheumatic disease in Hubei province, China: a multicentre retrospective observational study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(9):e557-e564. doi:10.1016/S2665-9913(20)30227-7
 18. Shin YH, Shin J Il, Moon SY, et al. Autoimmune inflammatory rheumatic diseases and COVID-19 outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021;3(10):e698-e706. doi:10.1016/S2665-9913(21)00151-X
 19. Murtas R, Andreano A, Gervasi F, et al. Association between autoimmune diseases and COVID-19 as assessed in both a test-negative case-control and population case-control design. *Auto-Immun highlights*. 2020;11(1). doi:10.1186/S13317-020-00141-1
 20. Liu Y, Sawalha AH, Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):155-162. doi:10.1097/BOR.0000000000000776
 21. Khabbazi A, Kavandi H, Paribanaem R, Khabbazi R, Malek Mahdavi A. Adherence to medication in patients with rheumatic diseases during COVID-19 pandemic. *Ann Rheum Dis*. Published online 2020. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-218756
 22. Pineda-Sic RA, Galarza-Delgado DA, Serna-Peña G, et al. Treatment adherence behaviours in rheumatic diseases during COVID-19 pandemic: a Latin American experience. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(6). doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-218198
 23. Hassen LM, Almaghlouth IA, Hassen IM, et al. Impact of COVID-19 outbreak on rheumatic patients' perceptions and behaviors: A cross-sectional study. *Int J Rheum Dis*. 2020;23(11):1541-1549. doi:10.1111/1756-185X.13959
 24. Marques CDL, Kakehasi AM, Pinheiro MM, et al. High levels of immunosuppression are related to unfavourable outcomes in hospitalised patients with rheumatic diseases and COVID-19: first results of ReumaCoV Brasil registry. *RMD open*. 2021;7(1). doi:10.1136/RMDOPEN-2020-001461
 25. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10249):467-478. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4
 26. Florence A, Nassim AA, Jean-David A, et al. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. *Ann Rheum Dis*. 2020;80(4):527-538. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-218310
 27. COVID-19 vaccine tracker and landscape. Published February 18, 2022. Accessed February 19, 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
 28. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, et al. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav*. 2021;5(7):947-953. doi:10.1038/S41562-021-01122-8
 29. Callaway E. Fast-spreading COVID variant can elude immune responses. *Nature*. 2021;589(7843):500-501. doi:10.1038/D41586-021-00121-Z
 30. Li R, Liu J, Zhang H. The challenge of emerging SARS-CoV-2 mutants to vaccine develop-

- ment. *J Genet Genomics*. 2021;48(2):102-106. doi:10.1016/J.JGG.2021.03.001
31. Thomson EC, Rosen LE, Shepherd JG, et al. Circulating SARS-CoV-2 spike N439K variants maintain fitness while evading antibody-mediated immunity. *Cell*. 2021;184(5):1171-1187. e20. doi:10.1016/J.CELL.2021.01.037
 32. Wang Z, Schmidt F, Weisblum Y, et al. mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants. *Nature*. 2021;592(7855):616-622. doi:10.1038/S41586-021-03324-6
 33. Liu Y, Liu J, Xia H, et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum. *N Engl J Med*. 2021;384(15):1466-1468. doi:10.1056/NEJMC2102017
 34. Z L, LA V, LM B, et al. Landscape analysis of escape variants identifies SARS-CoV-2 spike mutations that attenuate monoclonal and serum antibody neutralization. *bioRxiv Prepr Serv Biol*. Published online November 14, 2021. doi:10.1101/2020.11.06.372037
 35. Hadj Hassine I. Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Rev Med Virol*. Published online 2021. doi:10.1002/RMV.2313
 36. Wang H, Zhang Y, Huang B, et al. Development of an Inactivated Vaccine Candidate, BBIBP-CorV, with Potent Protection against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;182(3):713-721.e9. doi:10.1016/J.CELL.2020.06.008
 37. Gao Q, Bao L, Mao H, et al. Development of an inactivated vaccine candidate for SARS-CoV-2. *Science*. 2020;369(6499):77-81. doi:10.1126/SCIENCE.ABC1932
 38. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187-2201. doi:10.1056/NEJMOA2101544
 39. Halperin SA, Ye L, MacKinnon-Cameron D, et al. Final efficacy analysis, interim safety analysis, and immunogenicity of a single dose of recombinant novel coronavirus vaccine (adenovirus type 5 vector) in adults 18 years and older: an international, multicentre, randomised, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2022;399(10321):237-248. doi:10.1016/S0140-6736(21)02753-7
 40. Balakrishnan VS. The arrival of Sputnik V. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1128. doi:10.1016/S1473-3099(20)30709-X
 41. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1172-1183. doi:10.1056/NEJMOA2107659
 42. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. doi:10.1056/NEJMOA2035389
 43. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/NEJMOA2034577
 44. Weaver A, Troum O, Hooper M, et al. Rheumatoid arthritis disease activity and disability affect the risk of serious infection events in RADIUS 1. *J Rheumatol*. 2013;40(8):1275-1281. doi:10.3899/JRHEUM.121288
 45. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- α antagonists. *J Transl Med*. 2014;12(1). doi:10.1186/1479-5876-12-77
 46. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1093-1101. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2016-210708
 47. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus*. 2013;22(12):1286-1294. doi:10.1177/0961203313493032
 48. Furer V, Rondaan C, Heijstek M, et al. Original article: Incidence and prevalence of vaccine preventable infections in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases (AIIRD): a systemic literature review informing the 2019 update of the EULAR recommendations for vaccination in adult patients with AIIRD. *RMD Open*. 2019;5(2). doi:10.1136/RMDOPEN-2019-001041
 49. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(1):39-52. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2019-215882

50. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 2. *Arthritis Rheumatol* (Hoboken, NJ). 2021;73(8). doi:10.1002/ART.41877
51. Singh JA, Guyatt G, Ogdie A, et al. Special Article: 2018 American College of Rheumatology/National Psoriasis Foundation Guideline for the Treatment of Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res* (Hoboken). 2019;71(1):2-29. doi:10.1002/ACR.23789
52. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane S V. ACG Clinical Guideline: Preventive Care in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):241-258. doi:10.1038/AJG.2016.537
53. Garcillán B, Salavert M, Regueiro JR, Díaz-Castroverde S. Response to Vaccines in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Narrative Review. *Vaccines*. 2022;10(2). doi:10.3390/VACCINES10020297
54. Kapetanovic MC, Roseman C, Jönsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011;63(12):3723-3732. doi:10.1002/ART.30580
55. Chiricozzi A, Gisondi P, Bellinato F, Girolomoni G. Immune Response to Vaccination in Patients with Psoriasis Treated with Systemic Therapies. *Vaccines*. 2020;8(4):1-12. doi:10.3390/VACCINES8040769
56. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect*. 2018;24 Suppl 2:S10-S20. doi:10.1016/J.CMI.2017.12.025
57. Fernandez-Martinez S, Cortes X, Borrás-Blasco J, Gracia-Pérez A, Casterá EE. Effectiveness of a systematic vaccination program in patients with autoimmune inflammatory disease treated with anti-TNF alpha drugs. *Expert Opin Biol Ther*. 2016;16(11):1317-1322. doi:10.1080/14712598.2016.1218844
58. Kroon FPB, Najm A, Alunno A, et al. Risk and prognosis of SARS-CoV-2 infection and vaccination against SARS-CoV-2 in rheumatic and musculoskeletal diseases: a systematic literature review to inform EULAR recommendations. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(3):422-432. doi:10.1136/ANNRHEUMDIS-2021-221575
59. Liu Q, Qin C, Liu M, Liu J. Effectiveness and safety of SARS-CoV-2 vaccine in real-world studies: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2021;10(1). doi:10.1186/S40249-021-00915-3
60. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021;385(7):585-594. doi:10.1056/NEJM0A2108891
61. Hoffmann M, Krüger N, Schulz S, et al. The Omicron variant is highly resistant against antibody-mediated neutralization: Implications for control of the COVID-19 pandemic. *Cell*. 2022;185(3):447-456.e11. doi:10.1016/J.CELL.2021.12.032
62. Pormohammad A, Zarei M, Ghorbani S, et al. Efficacy and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Vaccines*. 2021;9(5). doi:10.3390/VACCINES9050467
63. Sowden E, Mitchell WS. An audit of influenza and pneumococcal vaccination in rheumatology outpatients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2007;8. doi:10.1186/1471-2474-8-58
64. Lawson EF, Trupin L, Yelin EH, Yazdany J. Reasons for failure to receive pneumococcal and influenza vaccinations among immunosuppressed patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(6):666-671. doi:10.1016/J.SEMARTHRT.2015.01.002
65. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Møller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax_RA). *Scand J Rheumatol*. 2017;46(6):446-453. doi:10.1080/03009742.2016.1242774
66. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology HHS Public Access. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261-279. doi:10.1038/nrd.2017.243. mRNA

67. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101. doi:10.1056/nejmoa2104840
68. Boyarsky BJ, Ou MT, Greenberg RS, et al. Safety of the First Dose of SARS-CoV-2 Vaccination in Solid Organ Transplant Recipients. *Transplantation.* Published online 2021:E56-E57. doi:10.1097/TP.0000000000003654
69. Deepak P, Kim W, Paley MA, et al. Glucocorticoids and B Cell Depleting Agents Substantially Impair Immunogenicity of mRNA Vaccines to SARS-CoV-2. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci.* Published online 2021. doi:10.1101/2021.04.05.21254656
70. Arnold J, Winthrop K, Emery P. COVID-19 vaccination and antirheumatic therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(8):3496-3502. doi:10.1093/rheumatology/keab223
71. Tepasse PR, Hafezi W, Lutz M, et al. Persisting SARS-CoV-2 viraemia after rituximab therapy: two cases with fatal outcome and a review of the literature. *Br J Haematol.* 2020;190(2):185-188. doi:10.1111/bjh.16896
72. Izzaty RE, Astuti B, Cholimah N. *Angew Chemie Int Ed* 6(11), 951-952. 1967;(January):5-24.
73. Fischer L, Gerstel PF, Poncet A, et al. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases - A longitudinal study. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):1-11. doi:10.1186/s13075-015-0663-9
74. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/nejmoa2021436
75. Park JK, Choi Y, Winthrop KL, Song YW, Lee EB. Optimal time between the last methotrexate administration and seasonal influenza vaccination in rheumatoid arthritis: Post hoc analysis of a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(9):1283-1284. doi:10.1136/annrheumdis-2019-215187
76. Park JK, Lee YJ, Shin K, et al. Impact of temporary methotrexate discontinuation for 2 weeks on immunogenicity of seasonal influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis: A randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(6):898-904. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213222
77. Mahil SK, Bechman K, Raharja A, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(9):e627-e637. doi:10.1016/S2665-9913(21)00212-5
78. Haberman RH, Herati RS, Simon D, et al. Methotrexate hampers immunogenicity to BNT162B2 mRNA covid-19 vaccine in immune-mediated inflammatory disease. *Ann Rheum Dis.* Published online 2020:1339-1344. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220597
79. Winthrop KL, Silverfield J, Racewicz A, et al. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(4):687-695. doi:10.1136/annrheumdis-2014-207191
80. Seror R, Camus M, Salmon JH, et al. Do JAK inhibitors affect immune response to COVID-19 vaccination? Data from the MAJIK-SFR Registry. *Lancet Rheumatol.* 2022;4(1):e8-e11. doi:10.1016/S2665-9913(21)00314-3
81. Geisen UM, Berner DK, Tran F, et al. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1306-1311. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220272