

Vol. 16 No. 1 2022

Editorial

10. Inhibidores de Janus quinasas, consideraciones actuales
Sara Vargas

Artículos Originales

14. Micofenolato de Mofetilo en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica: Estudio de la vida real
Mario Moreno A., Rafael López M., José M. Martínez Pérez

Artículos de Revisión

21. Vacunas COVID en pacientes reumáticos
Paul Martínez Torresa, Gabriela García Guevara

Reporte de Casos Clínicos

32. Manifestaciones óticas y oculares como forma de presentación en Vasculitis ANCA: Descripción de un caso clínico
Ruth Almeida Guillén, José Triana Santillán, Mayra Castillo Jurado
39. Poliangeitis microscópica con debut de polineuropatía periférica
Elena Sanmartín, Margarita Molina

Imágenes en Reumatología

43. Encefalopatía Posterior Reversible y LES
Allison Vallejo, Franco Maldonado Heydy Sailé, Martínez Pérez José M., Moreno A. Mario



REVISTA
**REUMATOLOGÍA
AL DÍA**



SOCIEDAD
ECUATORIANA DE
REUMATOLOGÍA

Órgano de difusión oficial de la
Sociedad Ecuatoriana de Reumatología.





REVISTA
**REUMATOLOGÍA
AL DÍA**

Publicación Oficial de la Sociedad
Ecuatoriana de Reumatología (SER)

ISSN 2953-6332

**Volumen 16
Número 1
Mayo 2022**

www.reumatologiaaldia.com

La Revista Reumatología al Día es el órgano oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología (SER) para la difusión de artículos de la especialidad o relacionados con enfermedades reumáticas. Se publica cada cuatro meses (marzo, julio, noviembre) y está dirigida al cuerpo médico: Reumatólogos, subespecialistas en otras áreas y médicos generales.

Los trabajos aceptados lo serán bajo el entendimiento de que no han sido publicados previamente, ni lo serán, en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de la Revista Reumatología al Día.

Si un autor viola este requisito, el Editor puede, además de rechazar el manuscrito, imponer una restricción en la aceptación de nuevos manuscritos del autor.

Se invita a autores enviar trabajos científicos para que sean considerados para publicación previa revisión y clasificación del comité editorial. Todos los artículos deben cumplir las siguientes normas de publicación según el tipo de manuscrito.

EDITORIA

—

Dra. Sara Vargas López

EDITORAS ASOCIADAS

—

Dra. Mayra Castillo
Dra. Gabriela García

COMITÉ EDITORIAL

—

Dra. Amada Barcia
Portoviejo - Ecuador

Dra. Wendy Calapaqui Aguirre
Quito - Ecuador

Dr. Ingacio Gandino
Buenos Aires - Argentina

Dr. José González Paredes
Guayaquil - Ecuador

Dr. Sergio Guevara
Cuenca - Ecuador

Dra. Cristina Herrera
Guayaquil - Ecuador

Dra. Beatriz León
Quito - Ecuador

Dr. Rafael López Martínez
Guayaquil - Ecuador

Dra. Liudmila Maldonado
Guayaquil - Ecuador

Dr. Mario Moreno
Guayaquil - Ecuador

Dr. Carlos Ríos Acosta
Guayaquil - Ecuador

Dra. Marina Scolnik
Buenos Aires - Argentina

Dr. Enrique Soriano
Buenos Aires - Argentina

Dr. Carlos Vallejo
Quito - Ecuador

Dra. Claudia Vera
Guayaquil - Ecuador

Dr. Antonio Wong
Babahoyo - Ecuador

Dr. Andrés Zúñiga
Guayaquil - Ecuador

Tabla de contenido

Editorial

10 Inhibidores de Janus quinasas, consideraciones actuales

Sara Vargas

Artículos Originales

14 Micofenolato de Mofetilo en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica: Estudio de la vida real

Mario Moreno A., Rafael López M., José M. Martínez Pérez

Artículos de Revisión

21 Vacunas COVID en pacientes reumáticos

Paul Martínez Torresa, Gabriela García Guevara

Reporte de Casos Clínicos

32 Manifestaciones óticas y oculares como forma de presentación en Vasculitis ANCA: Descripción de un caso clínico

Ruth Almeida Guillén, José Triana Santillán, Mayra Castillo Jurado

39 Poliangeitis microscópica con debut de polineuropatía periférica

Elena Sanmartín, Margarita Molina

Imágenes en Reumatología

43 Encefalopatía Posterior Reversible y LES

Allison Vallejo, Heydy Sailéi Franco Maldonado, José M. Martínez Pérez, Mario Moreno A.

Table of content

Editorial

10 Janus Kinase Inhibitors, current considerations

Sara Vargas

Original Articles

14 Mycophenolate mofetil in the induction treatment of lupus nephritis. Real life study

Mario Moreno A., Rafael López M., José M. Martínez Pérez

Review Articles

21 COVID vaccines in rheumatic patients

Paul Martínez Torres, Gabriela García Guevara

Case Reports

32 Otic and ocular manifestations as a form of presentation in ANCA vasculitis: Description of a clinical case

Ruth Almeida Guillén, José Triana Santillán, Mayra Castillo Jurado

39 Microscopic polyangiitis with debut of peripheral polyneuropathy

Elena Sanmartín, Margarita Molina

Images in Rheumatology

43 Posterior reversible encephalopathy and SLE

*Allison Vallejo, Heydy Sailél Franco Maldonado, José M. Martínez Pérez,
Mario Moreno A.*

Normas de publicación

La Revista Reumatología al Día es el órgano oficial de la Sociedad Ecuatoriana de Reumatología para la difusión de artículos de la especialidad o relacionados con reumatología. Su publicación se da cada cuatro meses (marzo, julio, noviembre) y está dirigida al cuerpo médico: reumatólogos, subespecialistas en otras áreas y médicos generales.

Los trabajos aceptados lo serán bajo el entendimiento de que no han sido publicados previamente, ni lo serán, en otra revista sin el consentimiento escrito del Editor, y pasan a ser propiedad de la Revista Reumatología al Día.

Si un autor viola este requisito, el Editor puede, además de rechazar el manuscrito, imponer una restricción en la aceptación de nuevos manuscritos del autor.

Se invita a autores enviar trabajos científicos para que sean considerados para publicación previa revisión y clasificación del comité editorial. Todos los artículos deben cumplir las siguientes normas de publicación según el tipo de manuscrito.

Nomenclatura de la revista: RevReumDia

NORMAS GENERALES

Los manuscritos dirigidos a la editora de la Revista Reumatología al Día deben enviarse a través de nuestro sistema de envío en línea, disponible en el sitio web:

www.reumatologiaaldia.com

PASOS PARA ENVIAR UN NUEVO MANUSCRITO

1. Inicie sesión en **www.reumatologiaaldia.com** con una cuenta existente. Si está enviando por primera vez, cree una nueva cuenta.
2. Siga todas las instrucciones en línea.
3. Al finalizar las instrucciones, recibirá un correo electrónico confirmando el envío del manuscrito. En caso de no recibir el correo, comuníquese con: **reumatologiaaldia@gmail.com**

Los manuscritos que incumplan con los requisitos descritos en esta guía para autores serán devueltos a los autores para su revisión antes de que el editor los revise.

ÉTICA

Los autores deben incluir una declaración de que el estudio se realizó con plena aprobación de la junta de ética de su institución. Los manuscritos que involucren personas y/o animales deben cumplir con los estándares de ética de las juntas u organismos de ética locales, nacionales o institucionales.

En el caso de utilizar datos del paciente, los autores deben incluir una declaración que indique que han obtenido el consentimiento informado por escrito del paciente para publicar el material, y los autores deben enviar dicha declaración al momento de enviar un manuscrito.

Todo material fotográfico deberá anular la identificación de los pacientes para su revisión por pares y publicación, salvo que su identidad se considere necesaria para la interpretación de la investigación.

En el caso en el que se requiera material visual que no pueda ocultar la identificación por completo del paciente, se debe incluir su consentimiento.

La Revista se reserva el derecho de rechazar trabajos si los aspectos éticos están en duda según la opinión del Comité Editorial.

PROCESO DE REVISIÓN POR PARES

Los manuscritos que cumplan con los requisitos iniciales, serán enviados a revisores académicos científicos especialistas en el tema, nacionales e internacionales que evaluarán exhaustivamente los artículos.

El proceso de selección de revisores se realizará de manera arbitraria y doble ciego para mantener la identidad de los autores en anonimato. La lista de revisores se encuentra en todos los números de la revista Reumatología al Día.

POLÍTICA DE RETIRO

Los artículos pueden ser retirados por los autores mediante una solicitud de retiro indicando una razón convincente. La carta debe estar firmada por todos los autores y enviada a detallar correo de revista.

La revista tiene derecho a retirar el artículo si se determina que el artículo viola la ética de publicación, como publicación duplicada, envíos múltiples, plagio, uso fraudulento de datos o afirmaciones falsas de autoría.

El proceso de retiro se considera completo solo con la confirmación del editor.

GUÍAS PARA MANUSCRITOS

Se aceptarán para su publicación editoriales, artículos originales, inéditos, cartas al editor, artículos de revisión, reportes de casos, imágenes en reumatología después de una revisión exitosa y con la condición de que se envíen únicamente a esta revista.

El tema puede estar relacionado con el amplio campo de la reumatología, la inmunología, las enfermedades infecciosas, los temas ortopédicos o la educación médica relacionada con las enfermedades reumáticas.

TIPOS DE MANUSCRITOS

Editoriales

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 1500
- *Tablas y figuras*: máximo de 3, combinadas
- *Referencias*: máximo de 20

Artículos Originales

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Estructura*: Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones
- *Recuento de palabras*: máximo de 3500
- *Tablas y figuras*: máximo de 6, combinadas
- *Referencias*: mínimo de 30, máximo de 100

Cartas al Editor

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 800
- *Autores*: máximo de 2
- *Tablas y figuras*: máximo de 2, combinadas
- *Referencias*: máximo de 10

Artículos de Revisión

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Estructura*: Introducción, Metodología, Resultados y Conclusiones
- *Autores*: máximo de 4
- *Recuento de palabras*: máximo de 4000
- *Tablas y figuras*: máximo de 6, combinadas
- *Referencias*: mínimo 50, máximo de 125

Imágenes en Reumatología

- *Resumen*: no requerido
- *Recuento de palabras*: máximo de 250
- *Autores*: máximo de 4
- *Figuras*: máximo 2
- *Referencias*: máximo de 5

Reportes de casos

- *Resumen*: máximo de 250 palabras
- *Recuento de palabras*: máximo de 1500
- *Autores*: máximo de 4
- *Tablas y figuras*: máximo de 3, combinadas
- *Referencias*: mínimo de 10, máximo de 30

PREPARACIÓN DE MANUSCRITOS

Los manuscritos deben enviarse en archivo editable y deben seguir las siguientes pautas de preparación:

Carta de presentación

Los manuscritos deben ir acompañados de una carta de presentación que indique que el manuscrito final ha sido visto y aprobado por todos los autores, que incluya la declaración de la originalidad del manuscrito y que no ha sido remitido simultáneamente para evaluación a ninguna otra revista. La carta de presentación debe indicar el tipo de manuscrito enviado. Por ejemplo, artículo original, artículo de revisión, etc.

Formato y Estructura

Los manuscritos deben ser redactados con letra Arial, espaciado simple y puntaje de 11, indicando en el texto la ubicación de las tablas, gráficos y fotografías.

Los manuscritos deben incluir las siguientes secciones*:

- Título
- Autor(es)
- Resumen
- Introducción
- Materiales y Métodos
- Resultados
- Conclusión
- Conflictos de Intereses
- Reconocimiento / Fuentes de financiamiento
- Bibliografía
- Tablas, gráficos y fotografías
- Anexos

**No se requieren resúmenes para editoriales, cartas al editor o imágenes en reumatología.*

Título

- Los títulos están limitados a 20 palabras.

Autor(es)

- Lista de autores (Apellidos, Nombres) con información de correspondencia de cada autor y ORCID.
- Debe incluirse una sola afiliación del autor con nombre y dirección de la institución, servicio o facultad, departamento, ciudad y país.
- Se debe determinar el autor de contacto principal para correspondencia.

Resumen

- Resumen en español e inglés.
- Palabras clave en español e inglés, con un mínimo de 3 y un máximo de 6.
- Los artículos originales (250 palabras) y los artículos de revisión (250 palabras) deben incluir un resumen estructurado que describa brevemente el objetivo, los materiales y métodos, los resultados y la conclusión.
- Los resúmenes de artículos de revisión no estructurados (250 palabras) deben proporcionarse en formato de párrafo no estructurado.

Bibliografía

- El formato ha incorporar para la bibliografía debe ser Vancouver.
- Numere las referencias consecutivamente en el orden en que se mencionan en el texto, identificando las referencias en texto, tablas y leyendas mediante números arábigos (entre paréntesis).
- Cada referencia debe incluir el hipervínculo correspondiente al DOI.
- Los autores son responsables de la exactitud de las referencias, que deben verificarse con las fuentes originales en el manuscrito y en la prueba de página.
- Cuando haya 7 o más autores, se deben enlistar solo 3 y agregar "et al". De lo contrario, liste todos los autores.

Tablas, gráficos, fotografías y anexos

- Igual que los manuscritos, las tablas, gráficos, fotografías, suplementos de datos y los anexos deben enviarse en archivos separados, editables.
- Deben incluirse las leyendas de tablas, gráficos y fotografías al final del manuscrito, posterior a la bibliografía.
- Únicamente para la revisión de pares, dichos documentos deben ser enviados en baja resolución, en formato .jpg.
- Las tablas y gráficos deben enviarse en blanco y negro, a menos que el color sea necesario para una interpretación adecuada—a discreción del Editor.
- Todos los datos de la tabla deben estar basados en celdas y ser totalmente editables. Evite el uso de formato especial dentro de las tablas, como tabulaciones, celdas fusionadas, etc.
- Para la publicación final, las tablas, gráficos y fotografías en color deben guardarse como CMYK (no RGB), en formato .jpg, con resolución de 300 ppp.

POST ACEPTACIÓN DE MANUSCRITOS

Cesión de derechos de autor

El autor de contacto de cada manuscrito recibirá un formulario de Cesión de Derechos de Autor en el momento de la aceptación.

El formulario debe ser firmado por cada autor del manuscrito y devuelto en un período máximo de 72 horas.

Artículos aceptados

Los artículos aceptados son documentos que han sido aceptados para su publicación luego de una revisión completa por pares, pero antes de la edición, revisión y producción.

Corrección de artículos

El revisor de cada manuscrito tendrá un plazo máximo de 15 días para su primera ronda de revisión.

Posteriormente, el autor principal será notificado para que realice las correcciones necesarias, en un plazo no mayor a 3 días.

Los artículos aceptados se publican en línea entre 2-4 semanas después de que la Revista Reumatología al Día haya iniciado la fase de producción (corrección final de la prueba), y todas las tablas, gráficos, fotografías, y formulario de cesión de derechos de autor hayan sido entregados.

EDITORIAL

Inhibidores de Janus Quinasas, consideraciones actuales

Sara Viviana Vargas LópezHospital de Especialidades OmniHospital
Guayaquil-Ecuador<https://orcid.org/0000-0002-0001-1282>

Los resultados del estudio clínico de seguridad *Oral Surveillance* publicados en 2022, realizado a petición de la administración de drogas y alimentos (FDA: *Food and Drugs Administration U.S* por sus siglas en inglés), debido al riesgo observado de elevación de lípidos, de eventos mayores cardiovasculares (MACE: *Major Adverse Cardiovascular Events* por sus siglas en inglés) y de cáncer en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibieron tofacitinib en comparación con aquellos que recibieron terapia inhibitoria del factor de necrosis tumoral (*Tumor Necrosis Factor: TNF* por sus siglas en inglés), han traído repercusión sobre el posicionamiento de los *jakinibs* (inhibidores de la janus quinasas) en la estrategia actual del tratamiento de la artritis reumatoide.

Oral Rheumatoid Arthritis Trial (ORAL) Surveillance fue un ensayo aleatorizado, abierto, de no inferioridad, posautorización, el punto final del estudio fue de seguridad, durante 4 años, en pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con metotrexato, de 50 años de edad o más y con al menos un factor de riesgo cardiovascular que fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1: 1 para recibir tofacitinib oral en una dosis de 5 o 10 mg dos veces al día o un anti TNF subcutáneo (etanercept o adalimumab). La no inferioridad de tofacitinib se demostraría si el límite superior del intervalo de confianza del 95% bilateral para la razón de riesgo fuera menos de 1,8 para las dosis combinadas de tofacitinib en comparación con un anti TNF.

Un total de 1455 pacientes recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, 1456 tofacitinib 10 mg dos veces al día y 1451 un anti TNF. Durante el seguimiento de 4 años, la incidencia de MACE y cáncer fue mayor con las dosis combinadas de tofacitinib (3.4% [98 pacientes] y 4.2% [122 pacientes], respectivamente) que con un anti TNF (2.5% [37 pacientes] y 2.9% [42 pacientes]).

El cociente de riesgo (Hazard ratio) fue de 1.33 (95% intervalo de confianza 0.91 a 1.94) para MACE y 1.48 (95% intervalo de confianza: 1.04 a 2.09) para cáncer. Con estos resultados vemos que la no inferioridad de tofacitinib en cuanto a seguridad no fue demostrada.

Janus Kinase Inhibitors, current considerations**CORRESPONDENCIA**
drasvargas@hotmail.com

La incidencia de infecciones oportunistas (herpes zoster y tuberculosis), todos los casos de herpes zoster (serios y no serios) y cáncer de piel no melanoma, fueron mayor con tofacitinib que con un anti TNF. Pero la eficacia fue similar en los tres grupos con respecto a múltiples resultados y centrados en el paciente, con mejoría a los 2 meses que se mantuvo durante todo el estudio.

Los investigadores estimaron que se necesitaría tratar 113 y 55 pacientes con tofacitinib con dosis de 5 mg dos veces al día durante 5 años para provocar un caso adicional de MACE y cáncer, respectivamente.¹

Los pacientes con artritis Reumatoide tienen mayor mortalidad cardiovascular que la población de igual edad y sexo por el desarrollo de una aterogénesis acelerada² y el doble de riesgo relativo de desarrollar un evento cardiovascular que aquellas personas que no la sufren³ y este incremento es independiente de la presencia de factores tradicionales de riesgo cardiovascular.⁴

Estudios han demostrado que el tratamiento activo de la enfermedad disminuye el riesgo de mortalidad cardiovascular⁵ y en el caso de tratamientos con biológicos anti TNF mejoran la función endotelial en sujetos con AR refractarios a metotrexato.⁶⁻⁷

En el caso de cáncer los pacientes con AR tienen mayor incidencia debido al estado pro inflamatorio que puede predisponer al individuo a padecer un cáncer porque conduce a la proliferación celular, mutagénesis, activación de oncogenes y angiogénesis. Cuanto más se prolongue el tiempo de la inflamación, mayor será el riesgo de carcinogénesis.⁸

La seguridad de los anti-TNF siempre ha sido de preocupación, porque la inhibición del TNF, teóricamente, aumenta el riesgo de desarrollar un tumor o incrementar su tasa de crecimiento o malignidad de un tumor ya presente. Recordemos que los anti TNF tienen una advertencia por parte de la FDA sobre el riesgo de cáncer.

Sin embargo, publicaciones de artículos que investigan esta asociación no han identificado un mayor riesgo de cáncer en general con anti TNF,⁹ salvo algunos informes sobre el incremento de ciertos tumores de piel como el melanoma.¹⁰

¿QUÉ CONSECUENCIAS TIENEN LOS HALLAZGOS DE ORAL SURVILLANCE?

Por un lado, la FDA en un comunicado ha extendido las mismas advertencias de seguridad de MACE, malignidad, trombosis y muerte a otros jakinibs aprobados para el tratamiento de AR como baricitinib y upadacitinib por compartir mecanismo de acción. Solicitando a los profesionales de la salud considerar los beneficios y riesgos para cada paciente antes de iniciar o continuar la terapia. Evaluando aquellos pacientes que son fumadores actuales o pasados, que presenten otros factores de riesgo cardiovascular, aquellos que desarrollan una neoplasia maligna o con una malignidad conocida que no sea un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito. Prescribir estos medicamentos para pacientes que hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF. Y aconsejar a los pacientes a buscar atención médica de emergencia si experimentan signos y síntomas de un ataque al corazón, un derrame cerebral o un coágulo de sangre.¹¹

Por otro lado, el colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) en la guía de tratamiento de AR del 2021 recomienda la adición de un fármaco modificador de la enfermedad biológico o sintético dirigido, como un inhibidor de JAK, a los no respondedores al metotrexato,¹² en base a las advertencias de la FDA, emite un comunicado el 28 de Enero del 2022, señalando que los pacientes de mayor riesgo fueron identificados como fumadores, hombres, mayores de 65 años o aquellos con eventos cardíacos previos, accidente cerebrovascular o malignidad anterior que no sea un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito, esta es la población a tener en cuenta y recomienda la toma de decisiones compartidas entre el paciente y el médico, informando sobre el riesgo/beneficio de los inhibidores de JAK como una opción de tratamiento para pacientes en los que el uso continuado de anti TNF no es posible.¹³

Con estas advertencias que incluye a todos los jakinibs utilizados en el tratamiento de AR, resulta imperativo la realización de estudios de seguridad rigurosos con cada uno de los fármacos modificadores de la enfermedad en AR, con diferentes comparadores incluido placebo y cabeza a cabeza, para establecer el verdadero riesgo de MACE y malignidad de cada uno de ellos, y descartar o confirmar si estamos realmente ante un efecto de clase.¹⁴ Baricitinib por su parte ya inició un estudio de seguridad y los resultados los tendremos en el 2024.

Dada la naturaleza de la AR el tener varias alternativas para aliviar la inflamación, mejorar la calidad de vida y la productividad de nuestros pacientes, es imperante, por lo tanto, el balance riesgo/beneficio que debe ser revisado minuciosamente con los pacientes sobre todos aquellos mencionados en las declaraciones de la ACR que tienen preferencia por la vía oral y que no pueden continuar con un anti TNF, siempre que los beneficios superen los riesgos.

REFERENCIAS

1. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022; 386: 316-26.
2. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107(9):1303-7.
3. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):8-17.
4. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737-45.
5. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):14-21.
6. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor- α treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106(17):2184-7.
7. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor α antibody. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):447-50.
8. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2002;16(2):217-26, 229.

9. Bongartz T, Warren FC, Mines D, Ma-esson EL, Abrams KR, Su-on AJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(7):1177-83.
10. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *Bmj*. 2013;346:1939.
11. FDA requires warnings about increased risk of serious heart-related events, cancer, blood clots, and death for JAK inhibitors that treat certain chronic inflammatory conditions | FDA 12/2021 Update
12. Fraenkel, Bathon, England et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis *Arthritis Care & Research* Vol. 73, No. 7, July 2021, pp 924-939.
13. American College of Rheumatology Statement from the Janus Kinase Inhibitor Boxed Warning Updated: January 28, 2022
14. Jasvinder A. Singh, M.B., B.S., M.P.H. *N Engl J Med* 2022; 386:4

ARTÍCULO ORIGINAL

Micofenolato de Mofetilo en el tratamiento de inducción de la nefritis lúpica: Estudio de la vida real

Mario Moreno A., Rafael López M., José M. Martínez Pérez

Servicio de Reumatología Hospital Luis Vernaza.
Guayaquil-Ecuador

Mycophenolate mofetil in the induction treatment of lupus nephritis. Real life study

PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, micofenolato de mofetilo, tratamiento

KEYWORDS

Systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, mycophenolate mofetil, treatment

CORRESPONDENCIA

Martínez Pérez José M.
Servicio de Reumatología Hospital Luis Vernaza. Guayaquil-Ecuador
mjmadactor@hotmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

Objetivos: El objetivo principal fue evaluar la respuesta a 6 meses en el tratamiento de inducción con MMF en NL moderada a severa.

Métodos: Nosotros analizamos pacientes tratados con micofenolato de mofetilo (MMF) como tratamiento de inducción para nefritis lúpica (NL) activa, el objetivo primario fue evaluar a los 6 meses la reducción $\geq 50\%$ de la proteinuria en 24 hrs y la estabilización de la creatinina, utilizamos estadística descriptiva, los pacientes fueron incluidos entre enero de 2009 y marzo de 2018 en el servicio de reumatología de un hospital escuela en Guayaquil, Ecuador.

Resultados: Veintiún pacientes fueron incluidos en el estudio, el 95.2% (20/21) fueron mujeres; la edad media al diagnóstico fue de 31.2 (+12.2) años. El objetivo primario fue logrado en el 95.2% (20/21) ($p < 0.001$) de los pacientes. Hubo una disminución en SLE-DAI_r ($10,47 \pm 2,97$ vs $3,61 \pm 3,07$; $p < 0,0001$). La proteinuria disminuyó ($2,22$ g/24h RIC $1,46 - 3,61$ vs $0,48$ g/24h RIC $0,28 - 1,14$, $p < 0.0001$). La dosis de prednisona se redujo significativamente (29.97 mg/d vs. 12.85 mg/d $p < 0.0001$).

Ocho de los pacientes (38.1%) presentaron eventos adversos no graves; la infección del tracto urinario fue la más común (75%). Ninguno tuvo eventos adversos severos.

Conclusiones: En nuestro estudio demostramos una muy buena respuesta en pacientes tratados con MMF para la terapia de inducción de NL en pacientes ecuatorianos de la vida real.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the response to 6-months induction treatment with mycophenolate mofetil (MMF) in mild to severe lupus nephritis (NL) disease.

Methods: Patients seen at a University hospital between 2009 and 2018 from Guayaquil, Ecuador with LN were analyzed. We analyzed patients treated MMF as induction treatment for active LN, the primary objective was to evaluate at 6 months the $\geq 50\%$ reduction in proteinuria in 24 hours and the period of creatinine, we use descriptive statistics.

Results: Twenty-one patients included in the analysis, 95.2% (20/21) were women; mean age of 31.18y (SD ± 10.3). Ninety-five percent achieved the objective. There were a decrease in rSLEDAI (10.47 ± 2.97 vs 3.61 ± 3.07 ; $p < 0.0001$), proteinuria g/24h (2.22 vs 0.48 , $p < 0.0001$) and dose of prednisone (29.97 vs. 12.85 $p < 0.0001$) mg/d. Non severe adverse events occurred in 8 patients (38,1%); the urinary tract infection was the most common (75%).

Conclusions: In our study, MMF induction for 6-month in patients with mild to severe NL demonstrated a high clinical outcome.

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con impacto en diversos órganos, afecta sobre todo a mujeres en edad fértil.^{1,2} El compromiso renal puede estar presente en el 40% al 60% de los pacientes.³ En América latina el promedio de edad al diagnóstico es de 28 años en las mujeres con LES y estas presentan mayor compromiso renal que otras razas.^{4,5} La tasa de mortalidad estándar pacientes con LES mayor de 18 años de edad por cualquier causa es de hasta 2,6 fallecidos/100.000 habitantes, mayor que la población sana; y es mayor cuando tienen afectación renal presentándose hasta 4,7 fallecidos/100.000 habitantes.^{6,7}

Micofenolato de mofetil (MMF) es una alternativa en el tratamiento de inducción y mantenimiento de la nefritis lúpica (NL);^{8,9} aunque la evidencia es variable;^{10,11} inclusive controversial;¹² los efectos adversos son menores frente a dosis alta de ciclofosfamida (cic).¹³ El grupo GLADEL recomienda su uso para la inducción en la primeras guías latinoamericanas de PANLAR para el

tratamiento y manejo de pacientes con LES¹⁴ y en los últimos años ha habido una mayor tendencia al uso de MMF en pacientes latinoamericanos con NL.^{15,16}

Nosotros evaluamos la respuesta del MMF en el tratamiento de inducción de paciente con NL de leve a severa de la vida real.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohorte; evaluamos la respuesta MMF como tratamiento de inducción en pacientes con diagnóstico de nefritis lúpica activa atendidos en un hospital docente de Guayaquil – Ecuador desde enero del 2009 hasta marzo del 2018.

Población

Se incluyó pacientes ≥ 18 años con diagnóstico de LES según los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1982¹⁷ o criterios SLICC 2012;¹⁸ con compromiso renal evidenciado por anatomía patológica o por laboratorio caracterizado por la presencia de proteinuria ≥ 300 mg/24 h; y que hayan recibido MMF como tratamiento de inducción.

El Hospital Luis Vernaza (HLV), pertenece al grupo de Hospitales de la Junta de Beneficencia de Guayaquil (JBG); es un hospital general multidisciplinario de adultos con atención a patologías agudas y crónicas, cuenta con 400 camas aproximadamente y presta atención a gran parte de la población local.¹⁹

Variables demográficas

Edad del paciente, sexo, grupo étnico, historia de tabaquismo.

Variables clínicas

Fecha de diagnóstico de la enfermedad, tiempo de evolución (desde la fecha de diagnóstico hasta la última consulta, muerte o finalización del estudio), manifestaciones clínicas, antecedentes patológicos personales, historia familiar de enfermedades autoinmunes, índices de actividad medida por SLEDAI,²⁰ se tomaron las variables del compromiso renal del SLEDAI y se evaluó el SLEDAI renal (SLEDAI_r) y de daño orgánico medido por SLICC/ACR (SDI)²¹ al inicio del tratamiento de inducción con MMF. Medicamentos y dosis utilizados (inmunosupresores, corticoides, antipalúdicos, antiproteínúricos, estatinas).

Se definió NL activa a los pacientes con proteinuria ≥ 300 mg/24h, sedimento activo (glóbulos rojos dismórficos $\geq 80\%$ o acantocitos $\geq 5\%$ o cilindros hemáticos)

Variable anatomopatológica

Clase de NL determinada por biopsia renal al inicio del tratamiento de inducción con MMF.

Variable de laboratorio

Al inicio a los 6 meses del tratamiento de inducción se midió creatinina sérica, albúmina sérica, proteinuria en orina de 24 horas; C3, C4 y anti DNA doble cadena. De laboratorio inmunológico se incluyó al inicio del estudio los anticuerpos antinucleares; anticuerpos anti-DNA de doble cadena, anti-RNP, anti-Sm, anti-Ro, anti-La; y fracciones del complemento (C3 y C4).

Tratamiento

MMF oral en dosis de 1.5 gramos/día hasta 3 gramos/día en MMF.

Para el objetivo primario la definición de respuesta en el tratamiento de inducción fue:

Al menos a los 6 meses:

Disminución $\geq$ al 50% de la proteinuria en 24 hrs desde la toma basal y estabilización o disminuye al menos el 25% de la creatinina sérica desde la toma basal

Se tomó como falla durante el tratamiento de inducción al primer evento de:

Muerte por causa de NL; enfermedad renal crónica Terminal definida como estimación del filtrado glomerular (eFG) < 30 ml/min por MDRD (Modificación of Diet in Renal Disease); duplicación de la creatinina sérica, flare renal: Proteinuria ≥ 1 g en orina de 24 hrs en pacientes que tenían proteinuria < 0.5 g durante el tratamiento de inducción; o proteinuria ≥ 2 g en orina de 24 hrs en pacientes que tenían proteinuria entre ≥ 0.5 g hasta ≤ 1 g durante del tratamiento de inducción; o aumento $\geq 25\%$ de creatinina sérica con respecto a la creatinina durante la terapia de inducción, acompañado de proteinuria ≥ 2 g en orina de 24 hrs; necesidad de terapia de rescate (pulsos de corticoides, plasmáferesis, inmunoglobulinas intravenosas, ciclofosfamida o rituximab) por causa de la NL.

Pacientes que no completaron alguno de los criterios de respuesta fueron tomados como no respondedores.

Para los objetivos secundarios la definición de remisión completa en tratamiento de inducción fue:

Al menos a los 6 meses: Proteinuria ≤ 0.5 gr en orina de 24 hrs y ausencia de sedimento activo (< 5 glóbulos blancos y < 5 glóbulos rojos en un examen de orina).

Además se comparó la eFG definido por MDRD, basal, y a los 6 meses.

La dosis acumulada de corticoides fue incluida como prednisona o sus equivalentes en pulsos o comprimidos por vía oral, durante el seguimiento de los pacientes.

Los efectos adversos no serios fueron definidos como eventos infecciosos que no requirieron hospitalización, ni comprometieron la vida durante el tratamiento de inducción y de mantenimiento.

Los efectos adversos serios fueron definidos como eventos infecciosos que requerían hospitalización y/o muerte.

También se incluirán aparición de neoplasias, muerte y leucopenia no relacionado al LES.

Para el análisis se usó estadística descriptiva e inferencial. Las variables continuas fueron expresadas como medias $\pm$ desviación estándar (DS) para distribuciones normales y como mediana (Me) y rango intercuartil (RI) para distribuciones no normales; las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

Se emplearon los Test de Wilcoxon y T de Student según correspondía para analizar las variables cuantitativas. Asimismo, Cochran Q test para evaluar las diferencias entre la proporción de pacientes respondedores en el transcurso de la terapia de inducción.

Se tomó como significativa una $p < 0,05$. El análisis estadístico fue hecho bajo entorno MedCalc Statistical Software versión 18.2.1.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 21 pacientes con NL que recibieron tratamiento con MMF como tratamiento de inducción que cumplieron con los criterios de inclusión. El 95.2% (20/21) fueron mujeres; la edad media al diagnóstico de la NL fue de $31.2 \text{ DS} \pm 10.3$ años.

Las lesiones cutáneas fueron la manifestación más común de los pacientes asociada con NL (57.14%), seguido del

compromiso articular (57.14%) y serositis (42.85%). En cuanto a la proteinuria inicial fue de 2.37 g/24h, DS ± 1.43 g/24h. (Tabla 1) Ocho pacientes (38%) tuvieron biopsia renal; tres presentaron clase III, tres clase IV y dos clase V. Otras características clínicas y de laboratorio se presentan en la tabla 1.

Tabla 1. Características iniciales de los pacientes con NL.

Pacientes	n= 21
Edad años, Me, (DS)	31.18 (± 12.23)
Sexo femenino, n, (%)	20 (95.2)
Raza mestiza, n, (%)	21 (100)
Clínica concomitante de la NL	
- Artritis o artralgias, n, (%)	12 (57.14)
- Serositis, n, (%)	9 (42.85)
- Lesiones cutaneas, n, (%)	15 (71.42)
- Sistema nervioso, n, (%)	4 (19.04)
Biopsia Renal, n, (%)	
- Clase III, n, (%)	3 (37.5)
- Clase IV, n, (%)	3 (37.5)
- Clase V, n, (%)	2 (25)
Proteinuria, g/24h, Me (DS)	2.37 (± 1.43)
Creatinina mg/dl, Me (DS)	0.71 (± 0.18)
Dosis Prednisona mg/día, Me (DS)	29.97 (16.76)
Dosis MMF g/día, Me (DS)	1.5 (± 0.40)

Me: Media, DS: Desviación Standard, ME: Mediana, NL: Nefritis Lúpica, MMF: Micofenolato de Mofetilo

La dosis media por día de MMF utilizada fue de $1,5 \pm 0,40$ g, con una Me de tiempo de toma de 6.10 meses (RI 6.04 -6.13).

Un 95.2% de los pacientes (20/21) logró el objetivo primario al cabo de 6 meses de inducción, mientras que el 81% (17/21) logró el objetivo secundario. Se pudo evidenciar diferencia estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo primario a través del tiempo que duró la terapia de inducción (Cochran's Q 40,00; $p < 0,001$).

Se evidenció un descenso de los valores de SLEDAI renal a los 6 meses respecto al basal ($10,47 \pm 2,97$ vs $3,61 \pm 3,07$; $p < 0,0001$), esto de forma significativa. (Figura 1)

Al finalizar la inducción con MMF se encontraron diferencias significativas en proteinuria 24h g (Me 2,22 RI 1,46 - 3,61 vs Me 0,48 RI 0,28 - 1,14 $p < 0,0001$), albú-

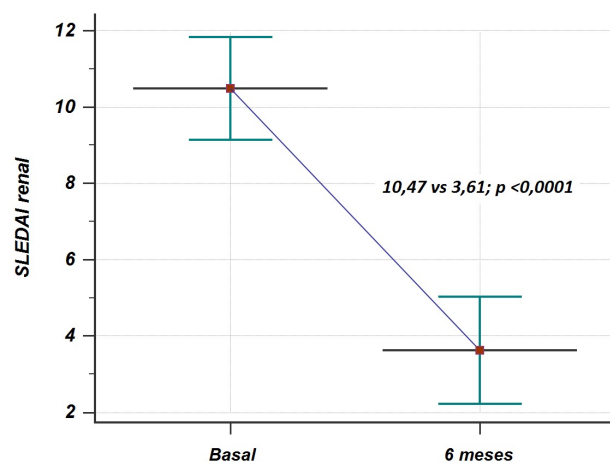


Figura 1. SLEDAI renal basal y a los 6 meses.

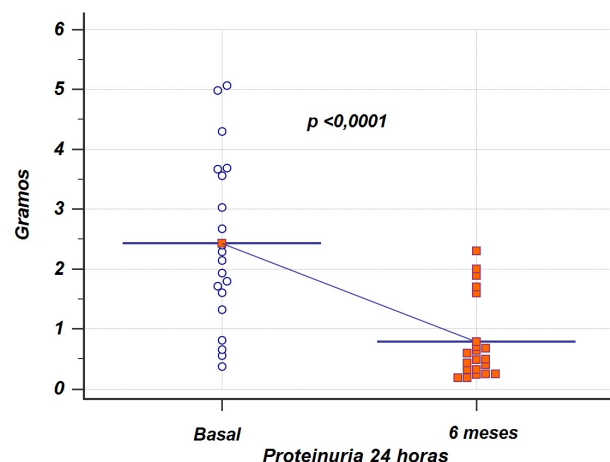


Figura 2. Proteinuria de 24 horas basal y a los 6 meses.

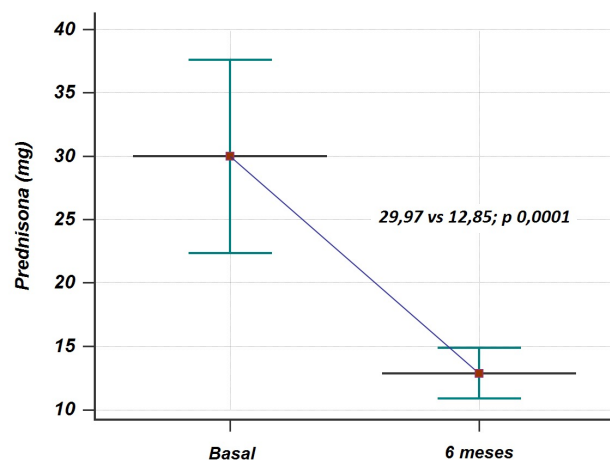


Figura 3. Dosis de prednisona basal y a los 6 meses.

mina g/dL ($3,44 \pm 0,53$ vs $3,96 \pm 0,30$; $p < 0,0001$) y C3 mg/dL (Me 59 IR 52 – 80,5 vs Me 91 IR 80,5 – 98; $p < 0,0046$). (Figura 2)

Asimismo se vio estabilización de los niveles de creatinina mg/dL (Me 0.71 vs 0.73; $p < 0.4140$) y aumento discreto de los niveles de C4 mg/dL (Me 8.50 vs 10.00; $p < 0.14$) y los valores de eGFR (83.36 vs 90.12; $p < 0.14$). La dosis de prednisona se redujo significativamente para el final de la inducción con MMF (29.97 ± 16.76 vs 12.85 ± 4.35 ; $p < 0.0001$). (Figura 3)

Eventos adversos no graves se encontró en el 38,1% de los pacientes (8/21), el 75% (6/8) de estos fue la infección del tracto urinario (ITU), hubo un caso de neumonía que requirió hospitalización, 2 casos de herpes zoster y un caso de tuberculosis pulmonar.

DISCUSIÓN

Los pacientes latinoamericanos presentan mayor afectación renal por causa del LES que otras razas;²¹ tener NL confiere mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con LES.⁶ En los últimos años se han buscado nuevas alternativas terapéuticas para la NL.²² En el tratamiento de inducción de la NL se han utilizado dosis altas de corticoide, aunque han sido efectivos la toxicidad ha sido una limitante.²³ Mientras otros tratamientos no han tenido buenos resultados como la terapia con anti-CD20.^{24,25} En la fase de inducción para el tratamiento de la NL se puede utilizar MMF o (ciclofosfamida) CIC;²⁶ dada la preocupación de los efectos adversos de la CIC, el MMF se ha convertido en una opción terapéutica para el tratamiento de inducción de la NL.^{27,28,15}

El 95.22% (20/21) de los pacientes con NL que recibieron MMF en fase de inducción cumplieron el objetivo primario; la dosis promedio de MMF fue de $1.5 \text{ g} \pm 0.40 \text{ g}$ con una mediana de duración de tratamiento de 6.10 meses; logrando reducir la proteinuria de 2.22 g/24h a 0.48 g/24h. En cuanto a la dosis de prednisona se redujo de 29.97 mg/d a 12.85 mg/d ($p < 0.0001$).

Uno de los primeros estudios de MMF en NL fue publicado por Chan y col en el año 2000, donde estudiaron 42 pacientes chinos con NL proliferativa confirmada por Bx renal.²⁹ 21 pacientes recibieron prednisona más MMF por 12 meses y el otro grupo recibió Prednisona (Pred) más CIC por 6 meses y luego Pred + azatioprina

(AZA) por 6 meses. Las tasas de respuesta fueron altas, como las nuestras, 95% grupo MMF (respuesta completa 81% y respuesta parcial 14%) vs 90% grupo CIC-AZA (respuesta completa 76% y respuesta parcial 14%), sin diferencia significativa entre ambos grupos.

El estudio ALMS,³⁰ multicéntrico, aleatorizado y controlado y uno de los más grandes en comparar tratamiento de inducción en NL, incluyó 370 pacientes con NL grado III, IV y/o V y comparó MMF hasta 3g/día vs CIC EV esquema Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (INS) por 24 semanas. La tasa de respuesta combinada, completa y parcial fue de 56% para MMF y 53% para CIC EV, lo que confirmó que MMF no fue inferior a CIC EV. El mismo estudio ALMS, para mantenimiento de remisión de NL a 36 meses, encontró que MMF fue superior a AZA.³¹

Interesante, en el mismo estudio ALMS, comparando el grupo de pacientes hispanos, la respuesta a MMF fue superior a CIC EV (60,9% vs 38,8%), dato a tener muy en cuenta en población latina. Esta superioridad del MMF sobre CIC EV en población hispana también fue confirmada por Mejía-Vilet y col estudiando NL en 165 pacientes mexicanos.³¹ En nuestro estudio tuvimos una mayor tasa de respuesta, tal vez el hecho de haber tenido pocas biopsias renales nos podría haber sesgado a tener pacientes con NL con formas más leves (III o V) que lo habitual y no saberlo.

Dentro de los casos de efectos adversos ninguno requirió hospitalización; hubo 1 paciente con tuberculosis pulmonar (Tb); la ITU fue la infección más común y solo 2 pacientes (9.52%) presentaron intolerancia gastrointestinal como vómito o diarrea, demostrando la seguridad que se ha publicado en otros estudios.³²

Nuestro estudio presentó algunas limitaciones como el poco número de biopsias renales; aunque el 23.8% de los pacientes presentó proteinuria entre 0.5 y 1 g/24h; el 23.8% entre $\geq 1 \text{ g/24h}$ y $\geq 2 \text{ g/24h}$; y el 52.4% $\geq 2 \text{ g/24h}$, lo que puede predecir que la gran mayoría de los pacientes tenían NL entre clase III, IV o V.³³

Otro dato a resaltar es nuestra muy buena tasa de respuesta a pesar de la dosis de MMF ($1,5 \pm 0,4 \text{ g/día}$), considerada baja en comparación con los estudios previamente mencionados, ya que la mayoría de nuestros pacientes no contaban con cobertura médica. A este respecto, Dall-Era y col,³⁴ analizando por “Puntaje de

Propensión” un subgrupo de pacientes de los estudios ALMS y AURA concluyó que en algunos pacientes con NL dosis menores de MMF (1,9 g/día o menos) podrían ser efectivas en tratamiento de inducción de NL.

En conclusión, en nuestro estudio de pacientes ecuatorianos con NL de la vida real, hemos encontrado una muy buena tasa de respuesta con MMF en tratamiento de inducción de NL.

REFERENCIAS

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Mar 9];365(22):2110–21.
2. Zucchi D, Elefante E, Calabresi E, Signorini V, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2019: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2022 Mar 13];37(5):715–22.
3. Gasparotto M, Gatto M, Binda V, Doria A, Moroni G. Lupus nephritis: clinical presentations and outcomes in the 21st century. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Mar 13];59(Suppl5):V39–51.
4. Pons-Estel GJ, Catoggio LJ, Cardiel MH, Bonfa E, Caeiro F, Sato E, et al. Lupus in Latin-American patients: lessons from the GLADEL cohort. *Lupus* [Internet]. 2015 May 21 [cited 2022 Mar 9];24(6):536–45.
5. Gergianaki I, Bortoluzzi A, Bertias G. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Mar 9];32(2):188–205.
6. Ocampo-Piraquive V, Nieto-Aristizábal I, Cañas CA, Tobón GJ. Mortality in systemic lupus erythematosus: causes, predictors and interventions. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2018 Dec 2 [cited 2022 Mar 9];14(12):1043–53.
7. Costi LR, Iwamoto HM, Neves DC de O, Caldas CAM. Mortality from systemic erythematosus lupus in Brazil: evaluation of causes according to the government health database. *Rev Bras Reumatol* [Internet]. 2017 Nov [cited 2022 Mar 9];57(6):574–82.
8. Alamilla Sanchez ME, Alcala-Salgado MA, Alonso-Bello CD, Fonseca Gonzalez GT. Mechanism of Action and Efficacy of Immunosuppressors in Lupus Nephritis. *Int J Nephrol Renovasc Dis* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 13];14:441–58.
9. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Nov 24 [cited 2022 Mar 13];353(21):2219–28.
10. Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS. Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2022 Mar 13];38(1):69–78.
11. Jiang YP, Zhao XX, Chen RR, Xu ZH, Wen CP, Yu J. Comparative efficacy and safety of mycophenolate mofetil and cyclophosphamide in the induction treatment of lupus nephritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2022 Mar 13];99(38):e22328.
12. Rovin BH, Parikh S v., Hebert LA, Chan TM, Mok CC, Ginzler EM, et al. Lupus nephritis: induction therapy in severe lupus nephritis—should MMF be considered the drug of choice? *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Mar 13];8(1):147–53.
13. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Nov 24 [cited 2022 Mar 9];353(21):2219–28.
14. Pons-Estel BA, Bonfa E, Soriano ER, Cardiel MH, Izcovich A, Popoff F, et al. First Latin American clinical practice guidelines for the treatment of systemic lupus erythematosus: Latin American Group for the Study of Lupus (GLADEL, Grupo Latino Americano de Estudio del Lupus)–Pan-American League of Associations of Rheumatology (PANLAR). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2022 Mar 9];77(11):1549–57.
15. Treatment Patterns in Latin American Patients with Lupus Nephritis over a 20-year Period – ACR Meeting Abstracts [Internet]. [cited 2022 Mar 13].
16. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, Mcshane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1982 [cited 2022 Mar 9];25(11):1271–7.
17. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and vali-

- dation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Aug [cited 2022 Mar 9];64(8):2677–86.
18. Hospital Luis Vernaza [Internet]. [cited 2022 Mar 9].
19. Gladman DD, Ibañez D, Urowltz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 9];29(2):288–91.
20. Raman L, Yahya F, Ng CM, Sockalingam S, Ramasamy K, Ratnam R, et al. Early damage as measured by SLICC/ACR damage index is a predictor of hospitalization in systemic lupus erythematosus (SLE). *Lupus* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Mar 9];29(14):1885–91.
21. Bastian HM, Roseman JM, McGwin G, Alarcón GS, Fessler BJ, Reveille JD. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* [Internet]. 2002 [cited 2022 Mar 9];11(3):152–60.
22. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2016 Jun 24 [cited 2022 Mar 9];31(6):904–13.
23. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, le Riche NGH, Steinberg AD, Plotz PH, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* [Internet]. 1986 Mar 6 [cited 2022 Mar 9];314(10):614–9.
24. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Ferrienza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 [cited 2022 Mar 13];64(4):1215–26.
25. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, Bijl M, Jayne D, Furie RA, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2022 Mar 13];65(9):2368–79.
26. Tunncliffe DJ, Palmer SC, Henderson L, Masson P, Craig JC, Tong A, et al. Immunosuppressive treatment for proliferative lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 Jun 29 [cited 2022 Mar 9];6(6).
27. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 13];20(5):1103–12.
28. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Jayne D, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010 [cited 2022 Mar 9];49(1):128–40.
29. Chan TM, Li FK, Tang CSO, Wong RWS, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. Hong Kong–Guangzhou Nephrology Study Group. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Oct 19 [cited 2022 Apr 10];343(16):1156–62.
30. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Mar 9];20(5):1103–12.
31. Mejía-Vilet JM, Arreola-Guerra JM, Córdova-Sánchez BM, Morales-Buenrostro LE, Uribe-Uribe NO, Correa-Rotter R. Comparison of Lupus Nephritis Induction Treatments in a Hispanic Population: A Single-center Cohort Analysis. *J Rheumatol* [Internet]. 2015 Nov 1 [cited 2022 Apr 11];42(11):2082–91.
32. Gadakchi L, Hajjalilo M, Nakhjavani MR, Azar SA, Kolahi S, Gojzadeh M, et al. Efficacy and Safety of Mycophenolate Mofetil Versus Intravenous Pulse Cyclophosphamide as Induction Therapy in Proliferative Lupus Nephritis. *Iran J Kidney Dis* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Mar 13];12(5):288–92.
33. Brevis L, Vargas S, Oddó D, Méndez GP. [Clinicopathological correlation among proliferative classes and subclasses of lupus nephritis in renal biopsies]. *Revista medica de Chile* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 11];147(12):1510–7.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Vacunas COVID en pacientes reumáticos

Paul Martínez Torresa, Gabriela García 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 Torresa
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 preocupación (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 podrían llevar a trastornos 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 tienen 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/NEJMOA2001017
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-

- pment. *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-Martínez 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/NEJMOA2108891
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

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Manifestaciones óticas y oculares como forma de presentación en vasculitis ANCA: Descripción de un caso clínico

Ruth Almeida Guillén, José Triana Santillán, Mayra Castillo Jurado

Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.
Guayaquil-Ecuador

Otic and ocular manifestations as a form of presentation in ANCA vasculitis: Description of a clinical case

PALABRAS CLAVE

Vasculitis asociada a ANCA, otitis media, conjuntivitis, vasculopatía oclusiva retiniana

KEYWORDS

ANCA-associated vasculitis, otitis media, conjunctivitis, retinal occlusive vasculopathy

CORRESPONDENCIA

Almeida Guillén Ruth
Servicio de Reumatología. Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo.
Guayaquil-Ecuador
ruthalmeida@yahoo.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés en esta publicación.

RESUMEN

Las vasculitis sistémicas pertenecen a un grupo muy heterogéneo de enfermedades con diversas manifestaciones y etiología. Su mayor afectación y clínica se deriva como consecuencia de la isquemia producida por la inflamación vascular de uno o varios órganos afectados. Se presentan con relativa frecuencia con manifestaciones oculares y otorrinolaringológicas. La prevalencia de manifestaciones óticas en la Granulomatosis con Poliangeitis (GPA) ha sido reportada del 19% al 61%,¹ siendo la otitis media, mastoiditis, y la pérdida auditiva conductiva/sensorial las manifestaciones más comunes. El diagnóstico de una vasculitis asociada a ANCA (VAA) que se presenta con manifestaciones otológicas puede ser desafiante cuando dichas manifestaciones son el síntoma inicial o constituyen el único síntoma o cuando las pruebas de ANCA en suero son negativas.

Relatamos el caso de un paciente masculino de 43 años de edad, que en agosto del 2021 presentó otitis media izquierda, sin respuesta a tratamiento convencional, que evolucionó con hipoacusia profunda y posteriormente amaurosis en ojo izquierdo. A pesar de que fue valorado por varios especialistas en consulta externa y hospitalización, el diagnóstico de vasculitis asociada a ANCA se estableció tres meses después de su primera consulta médica, presentando en la actualidad secuelas irreversibles.

Es imperativo la sospecha clínica de una vasculitis en pacientes con síntomas oculares y óticos asociados a manifestaciones atípicas y/o sistémicas y en los que evolucionan refractarios a tratamientos de primera línea. El tratamiento inicial incluye corticoesteroides sistémicos, por lo general combinados con inmunomoduladores. Existen nuevos tratamientos, como los agentes biológicos para el control de estas patologías.

ABSTRACT

Systemic vasculitides belong to a very heterogeneous group of diseases with diverse manifestations and etiology. The greater affectation and its clinic are derived from the ischemia. This can be produced by vascular inflammation of one or several affected organs. They present relatively frequently with ocular and otorhinolaryngological manifestations. The prevalence of otic manifestations in Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) has been reported from 19% to 61%,¹ with otitis media, mastoiditis, and conductive/sensory hearing loss being the most common manifestations. Diagnosis of ANCA-associated vasculitis (AAV) presenting with otologic manifestations can be challenging when such manifestations are the presenting symptom or the only symptom, or when serum ANCA tests are negative.

We reported the case of a 43-year-old male patient, who in August 2021 presented left otitis media. Without a response to conventional treatment, it evolved into having profound hearing loss and later amaurosis in the left eye. Although he was evaluated by several specialists in outpatient and hospitalization, the diagnosis of ANCA-associated vasculitis was established three months after his first medical consultation. It is currently presenting irreversible sequelae.

Clinical suspicion of vasculitis is imperative in patients with ocular and ear symptoms associated with atypical and/or systemic manifestations and in those who evolve refractory to first-line treatments. Initial treatment includes systemic corticosteroids, usually in combination with immunomodulators. There are new treatments, such as biological agents for the control of these pathologies.

INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un conjunto de patologías que se caracterizan por la presencia de infiltrado inflamatorio leucocitario en las paredes de los vasos, además de daño en sus estructuras. Se han descrito numerosos mecanismos patogénicos como son la lesión vascular mediada por inmunocomplejos, la producción de anticuerpos contra el citoplasma de neutrófilo (ANCA), inmunidad celular, anticuerpos contra células endoteliales; que en muchos casos coexisten entre sí.¹

Cada entidad puede afectar a vasos de diferente tamaño, tipo y localización. La clasificación más aceptada es la revisada en la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill, en el 2012² denominándolas como vasculitis de grandes, medianos y pequeños vasos, vasculitis de vaso variable, de órgano único y asociada a enfermedad sistémica. La vasculitis asociada a ANCA es una vasculitis necrotizante, pauciinmune que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre, diferenciándose en tres grupos: Granulomatosis con Poliangeiitis (GPA), Poliangeitis Microscópica (MPA), Granulomatosis Eosinofílica con Poliangeitis (EGPA).

Las manifestaciones clínicas son variadas y atípicas, dependiendo del tamaño, número, tipo de vasos afectados y órganos comprometidos.

La otitis media se observa en un 30 a 50% de los pacientes con GPA. La presencia de parálisis facial y/o paquimeningitis hipertrófica ha sido reportada con frecuencia en asociación con otitis media causada por GPA, MPA y EGPA.³ Estas características clínicas han sido reportadas por un grupo de estudio japonés como “otitis media con vasculitis asociada a ANCA (OMAAV)”³. En un estudio retrospectivo de 36 pacientes diagnosticados con OMAAV vs 44 pacientes con VAA sin compromiso ótico, se estableció que la proporción de pacientes con compromiso concurrente ocular, parálisis facial y paquimeningitis hipertrófica fue significativamente mayor en el grupo OMAAV que en el grupo sin otitis media (p 0.005, 0.005 y 0.049 respectivamente).¹

Las manifestaciones oculares involucran lesiones en conjuntiva, córnea, esclera, úvea, retina, nervio óptico y órbita. El compromiso ocular en la GPA es común; se ha reportado una incidencia mayor de 50-60%. En otras vasculitis como el síndrome de Churg Strauss, Poliangeitis Microscópica y Púrpura de Henoch Schönlein, las manifestaciones son infrecuentes.⁴

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 43 años, agricultor, sin antecedentes patológicos personales o familiares previos. Inició dos meses antes de su ingreso con otalgia izquierda que evoluciona en 3 semanas con otorrea fétida, asociada a astenia marcada y registros febriles. Una otoscopia, realizada por un otorrinolaringólogo

logo previo a su ingreso, reportó la presencia en oído izquierdo de otorrea abundante y granuloma que obstruyó todo el conducto auditivo externo. Recibió tratamiento con levofloxacin 500 mg por día y aciclovir 800 mg cada 4 horas durante 7 días.

Evolucionó con parálisis facial izquierda súbita y durante las 4 semanas siguientes presentó hipoacusia bilateral progresiva, vértigo e inestabilidad en la marcha, por lo que consulta al servicio de emergencias. El examen de laboratorio muestra leucocitosis con neutrofilia, anemia, trombocitosis, función renal alterada y sedimento de orina con hematuria, proteinuria y leucocituria. Se decidió ingreso hospitalario.

El examen físico, durante su ingreso, mostró temperatura de 38.2 grados centígrados, eritema conjuntival en ojo izquierdo con ptosis palpebral izquierda leve y edema infrapatelar bilateral. La valoración respiratoria,

digestiva y el resto de la valoración neurológica fue normal, no presentó lesiones en piel.

La audiometría tonal, al tercer día de ingreso, confirmó hipoacusia perceptiva moderada en oído derecho y profunda en oído izquierdo. La RM de cerebro simple y contrastada mostró refuerzo inflamatorio meníngeo y mastoiditis bilateral Ver figura 1. El panel de meningitis y cultivos en líquido cefalorraquídeo fueron negativos. Una ecografía transesofágica descartó trombos intracavitarios y vegetaciones. La ecografía abdominal informó hepato/esplenomegalia, ambos riñones hiperecogénicos con tamaño conservado. Las serologías para toxoplasmosis, citomegalovirus, hepatitis B y C, HIV, herpes I y II fueron negativas. En los hemocultivos se obtuvo crecimiento de *Staphylococcus hominis* y el urocultivo sin crecimiento bacteriano. Inició tratamiento con antibióticos endovenosos de amplio espectro y prednisona 1 mg/kg/peso corporal.

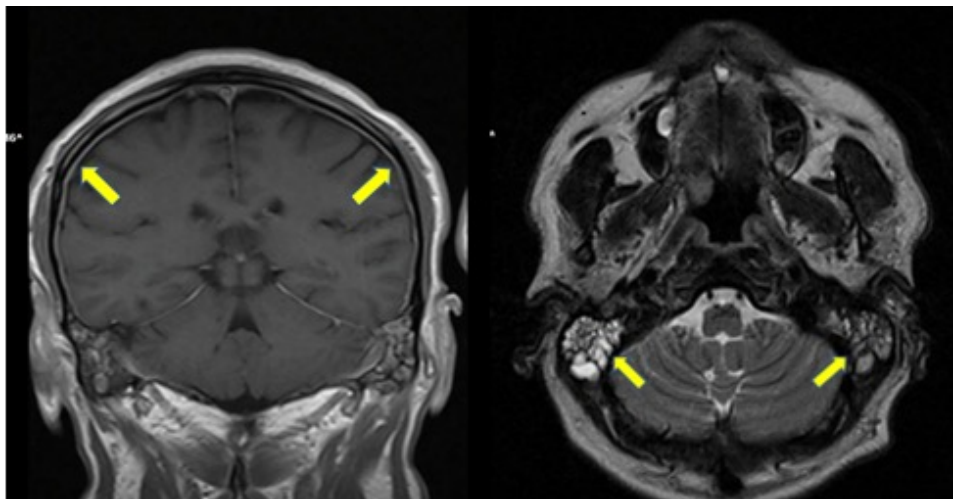


Figura 1. RMN de cerebro muestra engrosamiento meníngeo a nivel biparietal que realza luego de la administración de contraste endovenoso paramagnético (recuadro izquierdo). Velamiento hiperintenso en secuencia T2 de las celdillas mastoideas compatible con mastoiditis (recuadro derecho).



Figura 2. Fondo de ojo muestra lesiones hemorrágicas con centro blanquecino en la retina (Manchas de Roth) (recuadro izquierdo), edema de papila y exudados algodanosos (recuadro central y derecho) con sospecha de oclusión de arteria central de la retina.

Durante su quinto día de ingreso hospitalario evoluciona con amaurosis en ojo izquierdo, el estudio de fondo de ojo mostró lesiones hemorrágicas con centro blanquecino en ambas retinas (Manchas de Roth), en ojo izquierdo edema de papila y exudados algodonosos con sospecha de oclusión de arteria central de la retina. Ver figura 2.

Se sospechó por el compromiso multisistémico y los hallazgos en los estudios obtenidos de un síndrome de Cogan o una vasculitis asociada a ANCA. Recibió tratamiento con tres pulsos de 1 gramo de metilprednisolona y 750 mg de ciclofosfamida (dosis ajustada a función renal).

Se realizó una biopsia renal percutánea, cinco días posterior al pulso de ciclofosfamida, que confirma una glomerulonefritis proliferativa extracapilar pauciinmune, inmunofluorescencia directa: IGG, IGM, IGA, C3, C1 Q, KAPPA Y LAMBDA NEGATIVO. Se solicitó ANCA C y P que fueron positivos. Por leucocitosis persistente se realizó una biopsia de médula ósea sin evidencia de células con fenotipo patológico. Se estableció el diagnóstico de GPA y se decidió continuar con pulsos de ciclofosfamida mensual por dificultad en el acceso del paciente hasta el hospital.

Durante sus controles, posterior al alta hospitalaria y de haber recibido el cuarto pulso de ciclofosfamida, el paciente continúa con hipoacusia profunda izquierda, hipoacusia leve derecha, amaurosis izquierda (a pesar de evidenciarse mejoría de los exudados algodonosos en el estudio de fondo de ojo realizado 13 días posterior

al inicio del tratamiento con ciclofosfamida) ver figura 2, insuficiencia renal y proteinuria mayor a 1 gramo en el estudio de orina de 24 horas. El estudio de anti-proteinasa 3 (anti-PR3) y antimieloperoxidasa (anti-MPO) se encuentra pendiente de resultados.

DISCUSIÓN

—
Describimos las características clínicas de un varón quien inició con otitis media asociada a compromiso multisistémico (mastoiditis, parálisis facial, conjuntivitis, vasculopatía oclusiva retiniana, insuficiencia renal aguda, p ANCA y c ANCA positivo), nuestro paciente cumple con criterios de clasificación del 2022 del Colegio Americano de Reumatología/Alianza Europea de Asociaciones de Reumatología para GPA.¹²

Las VAA son vasculitis necrosante de pequeños vasos con glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria pauci-inmunes, con ANCA positivo, las manifestaciones más frecuentes incluyen, síntomas del tracto respiratorio superior, lesiones pulmonares, escleritis, insuficiencia renal de instauración lenta o rápida, alteraciones digestivas, cardíacas (pericarditis, miocarditis), lesiones cutáneas (púrpura, livedo reticulares o nódulos), articulares, neurológicas (mono neuritis múltiple, neuropatía sensorial, oftalmoplejía). Parálisis facial y paquimeningitis hipertrófica son los signos más característicos de la OMAAV, esta asociación es de mal pronóstico,³ siendo una manifestación característica de nuestro paciente.

Tabla 1. Datos de laboratorio.

	VALOR REFERENCIAL	DÍA 1 POST-INGRESO	DÍA 10 POST-INGRESO	DÍA 20 POST INGRESO DÍA 13 POST CICLOFOSFAMIDA
PCR	1 - 5 mg/L	143	252	21.4
LEUCOCITOS	4.5 - 10 K/ μ L	23.18	22.29	20.35
LINFOCITOS	1.1 - 3.2 K/ μ L	1.97	1.26	3.22
NEUTROFILOS	2.2 - 4.8 K/ μ L	18.99	19.49	15.12
HEMATOCRITO	42 - 52 %	33.8	27.7	30.5
CREATININA	0.4 - 1.2 mg/dl	2.13	2.11	1.71
UREA	12.6 - 42.6 mg/dl	65.60	58.9	56
ALT (SGPT)	10-40 U/L	226	258	39
AST (SGOT)	15 - 41 U/L	124	116	125
PROCALCITONINA	0 - 0.5 ng/mL	0.9	0.7	0.08
PROTEINURIA EN ORINA DE 24 HS	0.1 - 150 mg/24h		1987.2	

Biomarcadores, como ANCA, proteína C reactiva, glóbulos blancos, neutrófilos, y el receptor de interleucina 2 soluble, tienen relación con actividad y gravedad sistémica de la VAA. Es importante la elevación de los títulos y patrón ANCA para el diagnóstico, siendo que la sensibilidad de MPO y PR3-ANCA varía de acuerdo al tipo de vasculitis, progresión de la enfermedad y raza.

Los ANCA tienen valor predictivo; ante su positividad se debe indicar un tratamiento precoz. El 10 % aproximadamente son ANCA persistentemente negativos, debiendo tratarse igual que las formas positivas.⁵

Se ha reportado un nuevo biomarcador: El complejo MPO-ADN medido del "líquido del oído medio" que podría permitir evaluar la gravedad de la deficiencia auditiva localizada. Los niveles del complejo MPO-DNA, en el líquido del oído medio de pacientes con vasculitis sistémicas y la forma localizada de OMAAV, están elevados independientemente del estado sérico de ANCA y terapia inmunosupresora en el momento de la toma de muestras, lo que ayudaría en el diagnóstico definitivo de los pacientes, así como a predecir la actividad y gravedad de la OMAAV.⁶

En 2004, Brinkmann et al. demostró que se liberaron trampas extracelulares de neutrófilos (NET) como resultado del mecanismo de muerte celular programada de los neutrófilos llamado NETosis. La formación de NET induce inflamación de la pared del vaso y promueve ANCA patógenos, pudiendo ser marcadores predictivos de actividad y gravedad de enfermedades autoinmunes.⁶

La biopsia por timpanostomía o cirugía mastoidea experimental no se puede realizar debido a que la biopsia del oído medio no muestra evidencia histopatológica de VAA, lo que puede ocasionar un retraso en el diagnóstico y la progresión de la enfermedad con secuelas irreversibles.⁷

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de paciente con sospecha de vasculitis que inicia con compromiso ótico y oftalmológico debe incluir:

Síndrome de Cogan (SC)

Se caracteriza por la triada de afectación ocular, vestibulo-auditiva y vasculitis, generalmente de grandes vasos. Predominante en varones jóvenes caucásicos, y

niños. Existen 2 fenotipos: SC típico presenta queratitis intersticial no sifilítica, asociada o no a conjuntivitis o hemorragia subconjuntival; afectación vestibular similar al síndrome de Meniere con pérdida auditiva progresiva hasta la sordera total en meses, con un intervalo entre la afectación ocular y auditivo-vestibular menor de 2 años. El SC atípico caracterizado por afectación ocular sin queratitis intersticial o por un intervalo entre el dominio auditivo-vestibular y ocular mayor de 2 años.⁸

Poliangeitis microscópica (PAM)

Vasculitis necrotizante que afecta primariamente a capilares y vénulas. La afectación renal es muy frecuente (80 a 90 %). Los ANCA suelen ser p-ANCA (anti-MPO), encontrándose presentes en más del 90 % de los casos. El compromiso ótico se encontró en un 48% en una serie de 23 pacientes con PAM.¹³

Granulomatosis eosinofílica con Poliangeitis (EGPA)

Vasculitis necrotizante eosinofílica granulomatosa, asociada con rinitis alérgica, asma y eosinofilia en sangre periférica. La afectación más frecuente es pulmonar. Los ANCA se encuentran presentes en un 30-50 % de los casos, habitualmente son estos los pacientes con afectación glomerular y son típicamente anti-MPO. [5] El compromiso del oído medio con efusión se encontró en el 18 % de una serie de 39 pacientes con EGPA y de estos pacientes 53% presentaron grados variables de deficiencia auditiva.¹⁴

Granulomatosis con Poliangeitis (GPA)

Vasculitis que produce inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, así como una afectación glomerular necrotizante pauci-inmune. Las manifestaciones clínicas son semejantes a las de la PAM, siendo más frecuente la sintomatología de oído, nariz y garganta en los pacientes con GPA que en la PAM (90 % vs 35 %). La otitis media unilateral o bilateral es el hallazgo más común, generalmente causado por compromiso granulomatoso del protípano y/o el conducto de Eustaquio.¹⁴ Estos fueron los síntomas de presentación en nuestro paciente.

Los ANCA suelen ser c-ANCA (anti-PR3), encontrándose presentes en más del 80 % de los casos.⁵

Otitis media con vasculitis asociada a ANCA (OMAAV)

Es una vasculitis necrosante que afecta predominantemente a los vasos pequeños con o sin inflamación extravascular granulomatosa.⁷

La parálisis facial ocurre en 5 a 8% de los pacientes con GPA, se cree que es más frecuente en pacientes con OMAAV. La parálisis de los nervios craneales es secundaria a la compresión por el engrosamiento de la duramadre, la granulación se extiende provocando vasculitis de la vasa nervorum del nervio o vía intracraneal por paquimeningitis hipertrófica,¹⁶ cefalea se observa en más del 90 % de los pacientes.⁵

Los hallazgos en la membrana timpánica de pacientes con OMAAV se pueden clasificar como otitis media con efusión (OME) u otitis media con granuloma (OMG). Los casos PR3-ANCA-positivo presentaron un ligero predominio del tipo OMG, mientras que los MPO-ANCA positivos predominantemente el tipo OME.⁹

Los resultados auditivos fueron peores para los pacientes con parálisis facial y/o paquimeningitis hipertrófica, mientras que fueron mejores para los pacientes que recibieron glucocorticoides (GC) más inmunosupresores en forma temprana.¹¹

En todo paciente con otitis media refractaria a tratamiento convencionales asociado a parálisis facial recurrente y/o bilateral se debe sospecharse de OMAAV.⁷

CONCLUSIÓN

La supervivencia media de las VAA sistémicas no tratadas es de 5 meses, y más del 80% de los pacientes mueren dentro de 1 año.⁶ Las manifestaciones óticas y oculares pueden constituir un signo temprano en este tipo de vasculitis, razón por la cual el diagnóstico precoz y tratamiento oportuno en la etapa inicial es crucial para evitar secuelas.

Nuestro objetivo es demostrar la variada sintomatología que puede existir como forma de presentación de una vasculitis que no siempre incluye el compromiso riñón – pulmón. Es importante tener presente diagnósticos diferenciales y una terapéutica acertada bajos las guías convencionales, evitando así lesiones orgánicas complejas.

REFERENCIAS

1. Hosokawa Y, Okada M, Suemori K, Hamaguchi N, Miyoshi KI, Takagi T, Teraoka M, Yamada H, Ishizaki J, Matsumoto T, Hato N. The association between ear involvement and clinical fea-

- tures and prognosis in ANCA-associated vasculitis. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Oct;48(5):885–889. doi: 10.1016/j.anl.2021.01.023. Epub 2021 Feb 13.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1–11. doi: 10.1002/art.37715.
3. Yasuaki Harabuchi, et al. Clinical features and treatment outcomes of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV): A retrospective analysis of 235 patients from a nationwide survey in Japan. *Mod Rheumatol*. 2017 Jan; 27(1):87–94. doi:10.1080/14397595.2016.1177926.
4. Barbosa-Cobos R. et al. Manifestaciones oculares de las vasculitis primarias sistémicas. *Reumatol Clin*. 2011;7(S3): S12–S17. doi: 10.1016/j.reuma.2011.10.003.
5. Verde Moreno E, Torres Aguilera E, Macías Carmona N. Enfermedades Sistémicas y Riñón. Vasculitis. *Nefrología al día*. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/186>.
6. Morita S, et al. The Diagnostic and Clinical Utility of the Myeloperoxidase-DNA Complex as a Biomarker in Otitis Media With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *Otol Neurotol*. 2019 Feb;40(2):e99–e106. doi: 10.1097/MAO.0000000000002081.
7. Harabuchi Y, et al. Clinical characteristics, the diagnostic criteria and management recommendation of otitis media with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis (OMAAV) proposed by Japan Otolological Society. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Feb;48(1):2–14. doi: 10.1016/j.anl.2020.07.004.
8. Almorza T, García A, Castañeda S, Tomero E, Pablos J. Síndrome de Cogan: análisis descriptivo y experiencia clínica de 7 casos diagnosticados y tratados en 2 hospitales de tercer nivel. *Reumatología Clínica* 17 (2021) 318–321. doi: 10.1016/j.reuma.2019.11.008.
9. Fujiwara K, et al. Characteristics of and Prognosis for Facial Palsy in Patients with Otitis Media with ANCA-Associated Vasculitis (OMAAV). *Otol Neurotol*. 2021 Dec 1;42(10):e1577–e1582. doi: 10.1097/MAO.0000000000003308.
10. Brad H. Rovin et al. Manejo y tratamiento de enfermedades glomerulares (parte 2): conclusiones KDIGO. *Kidney International* (2019) 95, 281–295. Doi: 10.1016/j.kint.2018.11.008.

11. Iwata S, et al. The hearing prognosis of otitis media with ANCA-associated vasculitis. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Jun;48(3):377-382. doi: 10.1016/j.anl.2020.09.004.
12. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Watts RA, Merkel PA, Luqmani RA; DCVAS Investigators. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Ann Rheum Dis*. 2022 Mar;81(3):315-320. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221795. Epub 2022 Feb 2.
13. Wojciechowska J, Kręćicki T. Clinical characteristics of patients with granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in ENT practice: a comparative analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018 Dec;38(6):517-527. doi: 10.14639/0392-100X-1776.
14. Rahne T, Plontke S, Keyßer G. Vasculitis and the ear: a literature review. *Curr Opin Rheumatol*. 2020 Jan;32(1):47-52. doi: 10.1097/BOR.0000000000000665.
15. Wojciechowska J, Krajewski W, Krajewski P et al. Granulomatosis with polyangiitis in otolaryngologist practice: a review of current knowledge. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2016;9:8-13. doi: 10.21053/ceo.2016.9.1.8.

REPORTE DE CASO CLÍNICO

Poliangeitis microscópica con debut de polineuropatía periférica

Elena Sanmartin, Margarita Molina

Hospital José Carrasco Arteaga,
Cuenca – Ecuador

Microscopic polyangeitis with debut of
peripheral polyneuropathy

PALABRAS CLAVE

Poliangeitis, vasculitis, glomerulonephritis, biopsy

KEYWORDS

Polyangiitis, vasculitis, glomerulonephritis, biopsy

CORRESPONDENCIA

Elena Sanmartin
elena1106.es@gmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de interés
en esta publicación.

RESUMEN

La poliangeitis microscópica es una vasculitis necrotizante que compromete vasos de pequeño calibre a nivel renal, pulmonar y sistema nervioso siendo esta menos frecuente. Se presenta el caso de un paciente de 56 años con manifestaciones atípicas con alteración neurológica periférica en forma de polineuropatía de las 4 extremidades motora y posterior compromiso renal con glomerulonefritis rápidamente progresiva.

ABSTRACT

Microscopic polyangiitis is a necrotizing vasculitis that compromises small caliber vessels in the kidneys, lungs and nervous system, this being less frequent. The case of a 56-year-old patient with atypical manifestations with peripheral neurological alteration in the form of polyneuropathy of the 4 motor extremities and subsequent renal involvement with rapidly progressive glomerulonephritis is presented.

INTRODUCCIÓN

La vasculitis es un grupo de enfermedades multisistémica causadas por infiltración de los leucocitos e inflamación de la pared de los vasos sanguíneos.¹

Para facilitar el diagnóstico y diferenciarlos en distintos tipos la última clasificación considerada en el congreso de Chapel Hill 2012 continua vigente hasta la actualidad.²

Son consideradas generalmente enfermedades raras, la mayoría de investigaciones se han realizado en población europea y en

general se considera una incidencia global: 10 a 20 / millón / año, la frecuencia es similar con leve tendencia a ser mayor en los hombres con una relación 1,5:1, son enfermedades inusuales en la infancia, y su presentación aumenta con la edad (65-74 años).³

Las vasculitis c anca se clasifican por fenótipos y por positividad de anticuerpos encontrados, la vasculitis C ANCA tipo poliangeítis microscópica (PAM), es una Vasculitis necrotizante, con poco o ningún depósito inmune, afectan predominantemente vasos pequeños (capilares, vénulas o arteriolas); puede involucrar arterias pequeñas y medianas; el compromiso renal con glomerulonefritis necrosante es muy común; al comparar con otras vasculitis C ANCA, esta presenta una afección entre el 80 -100 % de los pacientes, siendo importante también en cuanto al pronóstico de la enfermedad al momento del diagnóstico, con una asociación a menor sobrevida de los pacientes MPO positivos. Afecta al pulmón como hemorragia alveolar entre el 25 al 90%, la afección pulmonar se considera en incidencia variable con múltiples formas de presentación clínica como disnea, hemorragia alveolar, fibrosis pulmonar, etc.⁴⁻⁵

También la afección del sistema nervioso alcanza un 70% de los pacientes, con manifestaciones clínicas variadas, como mononeuritis múltiple, polineuropatía, oftalmoplejía.⁶ Presentamos el caso de un paciente con debut de polineuropatía y posterior compromiso renal.

En cuanto al manejo terapéutico ha mejorado notablemente la supervivencia de los pacientes con diagnóstico y tratamiento oportuno, el tratamiento se debe iniciar en cuanto el diagnóstico de vasculitis sea probable, aún en espera de resultados confirmatorios.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 56 años sin antecedentes patológicos relevantes con cuadro clínico de 4 meses evolución caracterizado por parestias que progresaron a dolor en extremidades inferiores, se exacerba con la deambulación llegando a provocar incapacidad funcional, posteriormente presenta progresión a miembros superiores imposibilitando la movilidad de las 4 extremidades, sumado pérdida ponderal de 20 kg.

A su ingreso en la exploración se observa: los signos vitales estables, fuerza muscular 2/5 en miembros inferiores y 4/5 en miembros superiores hiporeflexia patelar de predominio izquierda, sensibilidad superficial y profunda conservada, el resto de la exploración fue normal. Los análisis de laboratorio iniciales indicaron Proteína C reactiva (PCR) cuantitativo ultrasensible: 17.60 (N: 1), leucocitos: 17.340, neutrófilos %.: 72.2; sin foco infeccioso, hemoglobina: 9.8, urea: 113, creatinina: 4.24; clearance de creatinina 14,6 mL/min/1,73 m², Proteínas en orina de 24h: 947.92mg/dl, con falla renal AKIN 3 sin embargo no requirió hemodiálisis, ferritina.: 803. En estudio de serologías incluyendo marcadores de hepatitis HIV no hubo alteraciones, resto de parámetros de laboratorio fueron normales.

Se realizó una electromiografía con reporte de polineuropatía motora y sensitiva de tipo desmielinizante secundariamente axonal con bloqueo a nivel proximal grado moderado a severo con mayor afectación en miembros pélvicos con datos de denervación activa de carácter crónico.

En el panel inmunológico presentó antinucleares (ANA): negativo, Antic. Anti-DNA nativo: negativo, ANCAS C positivo, ANCAS MPO positivo.

Resonancia magnética de columna sin alteraciones, punción lumbar sin novedades de TAC de tórax infiltrado pulmonar intersticial (Imagen 1)

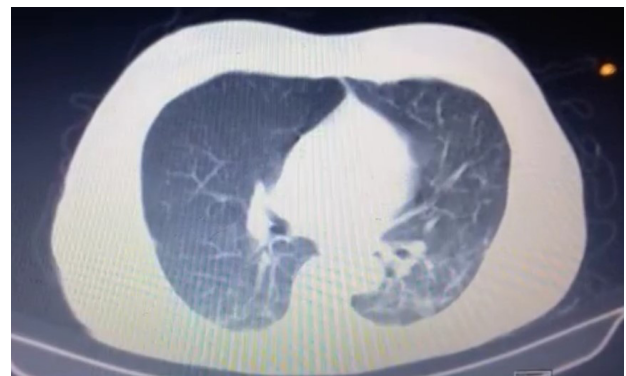


Imagen 1. tac simple de tórax, corte axial; infiltrado intersticial.

Se realizó biopsia renal con reporte de glomerulonefritis proliferativa extracapilar (activa) de tipo paucimune, con lesiones esclerosantes segmentarias (cicatriciales). Nefritis

túbulo-intersticial activa con lesión tubular aguda multifocal y con cambios regenerativos moderados del epitelio. Fibrosis intersticial grado 1 (15%) y arteriopatía crónica (Imagen 2)

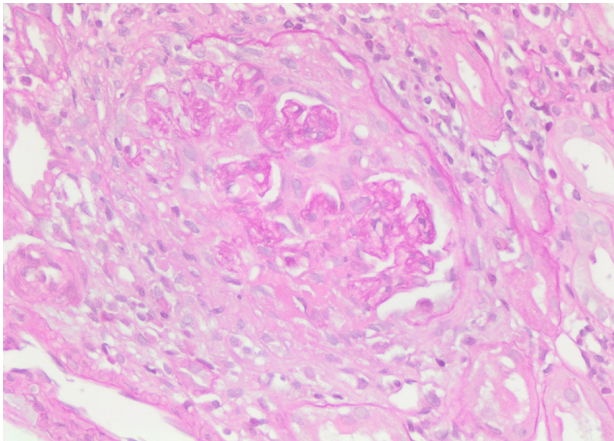


Imagen 2. Biopsia renal.

Tras la sospecha de Poliangeítis Microscópica por medio de la clínica, ANCAS MPO positivo y biopsia renal, se inició tratamiento con metilprednisolona de 1 gramo vía venosa cada día por 3 días, y luego a 1 mg/kg peso con disminución progresiva, además ciclofosfamida 500 mg vía venosa con pauta para infusión cada 15 días por 3 meses con mejoría evidente de clínica neurológica y función renal, en control posterior creatinina 2.6mg/dl con aclaramiento de creatinina en 26,4 mL/min/1,73 m², en cuanto a función neurológica paciente con mejoría de fuerza muscular que lo lleva a recuperar la deambulación.

DISCUSIÓN

La PAM para referirse a una vasculitis necrosante que afecta a vasos de pequeño calibre y presenta afectación renal y pulmonar. La enfermedad puede iniciarse de forma gradual con fiebre, pérdida ponderal y dolor musculoesquelético, aunque frecuentemente es aguda. En el 79% de los casos conlleva una glomerulonefritis de rápido avance, que produce insuficiencia renal. En ocasiones, la hemoptisis constituye el primer síntoma de una hemorragia alveolar, con una frecuencia del 12%.⁸ En este caso paciente inicia con dolor de miembros inferiores que progresivamente avanza a parestesias convirtiéndose en polineuropatía, a su vez con pérdida de peso y progresivamente avanza a nivel renal con falla renal clase funcional

4 con proteinuria activa, por lo que un rápido diagnóstico a través de la biopsia renal principalmente determinó un cuadro reversible con evolución favorable.

Según la clasificación reciente una vez establecido el diagnóstico de vasculitis de pequeño vaso ANCA, con bastante certeza la podemos clasificar como poliangeítis microscópica al reunir criterios clínicos y de laboratorio compatibles. En este caso con una puntuación de 12 puntos (enfermedad intersticial +3, GMN paucimune+3, MPO +6)⁹

Con esto queda claro el individualizar cada caso y tratar a cada paciente como un universo único puede mejorar notablemente el pronóstico.

En 2021 fue aprobado en Estados Unidos el uso de avacopan, en un ensayo pacientes fueron aleatorizados para recibir avacopan o Prednisona durante la inducción de la remisión con ciclofosfamida o rituximab; los resultados sugirieron que la eficacia de avacopan fue similar a la de Prednisona a las 26 semanas y superior a la de Prednisona remisión mantenida) a las 52 semanas además de menos efectos secundarios sin embargo en Ecuador no se cuenta con este fármaco.¹⁰⁻¹¹

CONCLUSIONES

Se concluyó con diagnóstico de Poliangeítis microscópica con debut de polineuropatía periférica, por clínica compatibles y por biopsia renal.

En el caso de nuestro paciente con afección sistémica de varios órganos incluidos polineuropatía inflamatoria, falla renal aguda progresiva con proteinuria y afectación pulmonar intersticial.

El tratamiento no debe ser retrasado hasta que se haya realizado el diagnóstico de la enfermedad, dado que el pronóstico de esta depende de la rapidez de instauración de la terapia. El paciente recibió tratamiento con metilprednisolona, y ciclofosfamida. A los 3 días paciente con mejoría clínica tanto neurológica como renal. Actualmente en tratamiento ambulatorio.

REFERENCIAS

1. A. Richard Kitching y col., ANCA- associated vasculitis, Nature review, 2021

2. Charles Jennette, MD., Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides J. Clin Exp Nephrol. 2013
3. Furuta S, Chaudhry AN, Arimura Y, Dobashi H, Fujimoto S, Homma S, et al. Comparison of the phenotype and outcome of granulomatosis with polyangiitis between UK and Japanese cohorts. J Rheumatol 2017;44:216-22
4. Yates M, Watts R. ANCA-associated vasculitis. Clin Med (Lond). 2017
5. Parra R, Echeverri J, Echeverri, Polo J, Carrillo J, editors. Presentación atípica de la poliangeitis microscópica con compromiso renal, pulmonar, dermatológico y del sistema nervioso central. Revista Repertorio de Medicina y Cirugía. 15AD Aug;
6. ANCA- associated vasculitis, A. Richard Kitching y col. Nature review, 2021
7. Flossmann, O. et al. Long- term patient survival in ANCA- associated vasculitis. Ann. Rheum. Dis. 70, 488–494 (2011).
8. Olivera-González S, Amores-Arriaga B, Matia-Sanz M, Gómez-Del Valle C, Torralba-Cabeza MÁ, Pérez-Calvo JJ, et al. Presentación atípica de poliangeitis microscópica. Reumatología Clínica (English Edition) [Internet]. 2010 Sep 1 [cited 2022 Mar 22];6(5):262–3. Available from: <https://www.reumatologiaclinica.org/en-presentacion-atipica-poliangeitis-microscopica-articulo-S1699258X10000586>
9. Luqmani R. New ACR/EULAR Criteria for ANCA associated Vasculitis. AMERICAN COLLEGE OF REUMATOLOGY. 2021;
10. Haruki K, Ryoji N, Ken O, Saori M, Yuichi K, Soma F, Naohiro M, Yuki F, Masahiro I, Gen S, Masahisa K. ANCA-Associated Vasculitic Neuropathies: A Review. Neurol Ther doi.org/10.1007/s40120-021-00315-7. 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35044596/>.
11. Gálvez Vallejo Juan Fernando, Martínez Ortega Juan Francisco, Vásquez Barzallo Sebastián Patricio, Ortega Abad María Emilia. Vasculitis asociada a anticuerpos anti citoplasma de neutrófilos: poliangeitis microscópica. Rev Cuba Reumatol [Internet]. 2020 [citado 2022 Feb 03]; 22(Supla 1): e836. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962020000400010&lng=es. E pub 01-Mar-2020.

IMÁGENES EN REUMATOLOGÍA

Encefalopatía posterior reversible y LES

Posterior reversible encephalopathy and SLE

Allison Vallejo,¹ Heydy Sailé Franco Maldonado,¹ José M. Martínez Pérez,²
Mario Moreno A.²

¹Servicio de Imágenes. Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

²Servicio de Reumatología. Hospital Luis Vernaza, Guayaquil, Ecuador

CORRESPONDENCIA

José Martínez

josemartinezp84@gmail.com

Femenina de 16 años de edad, con diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico más nefritis lúpica, presenta convulsión focal con progresión a generalizada posterior a 2 semanas de recibir pulsos de metilprednisolona 500 mg cada día por 3 días y rituximab 1 gramo por una ocasión. En imágenes de RMN de cerebro se puede observar: En giro frontal superior (figura 1a) y parietal superior (figura 1b) de manera bilateral imágenes hiperintensidades difusas cortico-subcorticales y en giro precúneo de manera bilateral imágenes hiperintensidades difusas en sustancia blanca subcortical (figuras 2a, 2b) compatibles con encefalopatía posterior reversible.^{1,2,3}

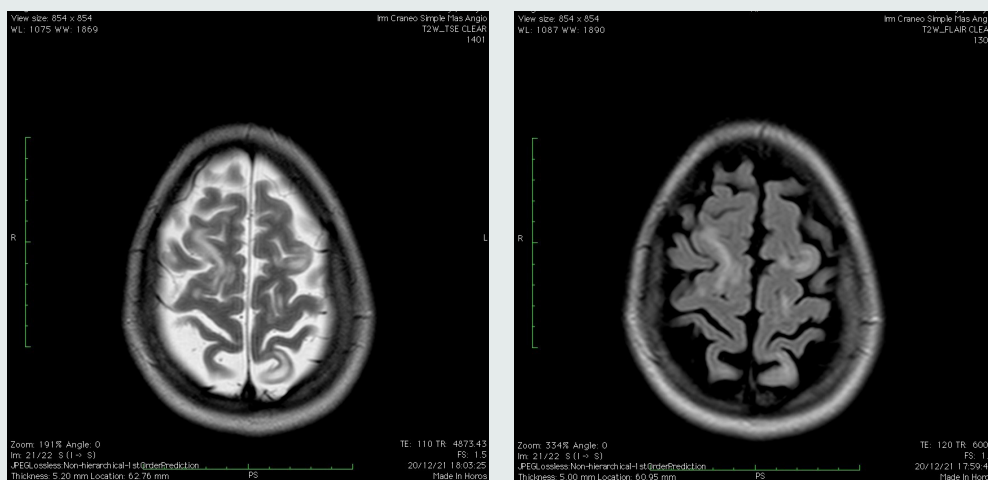


Imagen 1A T2 axial, 1B FLAIR axial. En giro frontal superior y parietal superior de manera bilateral se observa hiperintensidades difusas cortico-subcorticales.

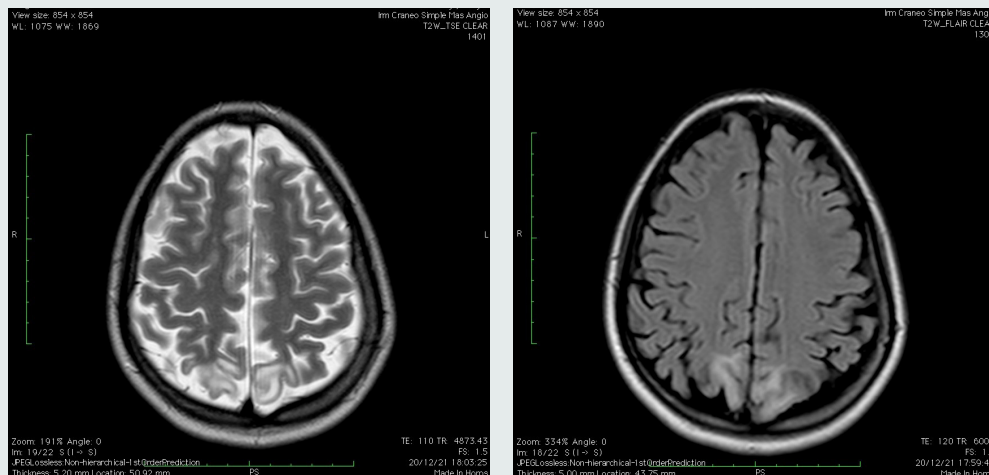


Imagen 2A T2 axial, 2B FLAIR axial. En giro precuneo de manera bilateral se observa hiperintensidades difusas en sustancia blanca subcortical.

REFERENCIAS

1. Pasquale B, Maria V, Annachiara M, Carmine I, Giuseppe S. Lupus and posterior reversible encephalopathy syndrome. *Lupus* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Mar 21];29(9):1146–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32580627/>
2. Ferreira TS, Reis F, Appenzeller S. Posterior reversible encephalopathy syndrome and association with systemic lupus erythematosus. *Lupus* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2022 Mar 21];25(12):1369–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084028/>
3. Valdez-López M, Aguirre-Aguilar E, Valdés-Ferrer SI, Martínez-Carrillo FM, Arauz A, Barrera-Vargas A, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome: A neuropsychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity reviews* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Mar 21];20(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33326853/>



REVISTA
REUMATOLOGÍA
AL DÍA