




Eficacia y seguridad de vacunas contra SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes


Efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccines in patients with autoimmune rheumatologic diseases


Eficácia e segurança das vacinas SARS-CoV-2 em pacientes com doenças reumatológicas autoimunes

ARTÍCULO DE REVISIÓN



Paola Alexandra Cárdenas Maldonado 
paola.23.cardenasmaldonado@gmail.com

Karina Fernanda Pucha Aguiñaca 
karyp86@hotmail.com

Mariela de los Ángeles Cárdenas Coello 
marielacardenas160@gmail.com

Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador

Escanea en tu dispositivo móvil
o revisa este artículo en:

<https://doi.org/10.33996/revistavive.v6i17.245>

Artículo recibido el 22 de noviembre 2022 / Aceptado el 18 de enero 2023 / Publicado el 8 de mayo 2023

RESUMEN

Los pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes tienen mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 por factores propios de la enfermedad, así como los derivados por el tratamiento, con el desarrollo de vacunas se ha priorizado la inmunización en este grupo de pacientes, no obstante, la eficacia y seguridad de vacunas contra SARS-CoV-2 no se ha estudiado en esta población por su exclusión en los ensayos clínicos de fase II-III. **Objetivo.** analizar la eficacia y seguridad de vacunas contra SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes. **Metodología.** Se realizó una revisión sistemática, usando la declaración PRISMA, como criterios de búsqueda fueron considerados publicaciones portugués, inglés y español, relacionada con la eficacia y seguridad de vacunas contra SARS-CoV-2 durante los últimos 6 años. La búsqueda de artículos se desarrolló en las bases de datos como PubMed, Scopus y ScienceDirect publicados en idiomas inglés, portugués y español publicados durante los últimos 6 años hasta la actualidad. **Resultados.** Se encontraron 79 artículos, 27 en PubMed, en Google Scholar 52; la cantidad se redujo a 60, eliminando 19 por duplicidad, 27 por resumen de artículo, luego de un análisis exhaustivo del contenido de la información para así obtener un total de 8 artículos para el análisis del estudio. **Conclusión.** La eficacia de vacunas contra SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumatológicas se encuentra reducida, atribuida al uso de glucocorticoides y de terapias inmunosupresoras en las que se destaca rituximab, micofenolato de mofetil y metotrexato, mientras que la seguridad basada en los efectos adversos es similar a los encontrados en la población general.

Palabras clave: Enfermedades reumáticas; Infecciones por Coronavirus; Inmunogenicidad vacunal; Vacunas

ABSTRACT

Patients with autoimmune rheumatologic diseases have a higher risk of infection by SARS-CoV-2 due to factors inherent to the disease, as well as those derived from treatment. With the development of vaccines, immunization has been prioritized in this group of patients; however, the efficacy and safety of vaccines against SARS-CoV-2 has not been studied in this population due to their exclusion in phase II-III clinical trials. **Objective.** to analyze the efficacy and safety of vaccines against SARS-CoV-2 in patients with autoimmune rheumatologic diseases. **Methodology.** A systematic review was performed, using the PRISMA statement, as search criteria were considered Portuguese, English and Spanish publications, related to the efficacy and safety of vaccines against SARS-CoV-2 during the last 6 years. The search for articles was developed in databases such as PubMed, Scopus and ScienceDirect published in English, Portuguese and Spanish published during the last 6 years to date. **Results.** A total of 79 articles were found, 27 in PubMed, 52 in Google Scholar; the number was reduced to 60, eliminating 19 for duplicity, 27 for article ABSTRACT, after an exhaustive analysis of the content of the information to obtain a total of 8 articles for the analysis of the study. **Conclusion.** The efficacy of vaccines against SARS-CoV-2 in patients with rheumatologic diseases is reduced, attributed to the use of glucocorticoids and immunosuppressive therapies in which rituximab, mycophenolate mofetil and methotrexate stand out, while safety based on adverse effects is similar to those found in the general population.

Key words: Rheumatic diseases; Coronavirus infections; Immunogenicity, Vaccine; Vaccines

RESUMO

Pacientes com doenças reumatológicas autoimunes têm maior risco de infecção pelo SARS-CoV-2 devido a fatores inerentes à doença, bem como àqueles derivados do tratamento. Com o desenvolvimento de vacinas, a imunização tem sido priorizada nesse grupo de pacientes; no entanto, a eficácia e a segurança das vacinas contra o SARS-CoV-2 não foram estudadas nessa população devido à sua exclusão dos ensaios clínicos de fase II-III. **Objetivo.** Analisar a eficácia e a segurança das vacinas contra o SARS-CoV-2 em pacientes com doenças reumatológicas autoimunes. **Metodologia.** Foi realizada uma revisão sistemática utilizando a declaração PRISMA, tendo como critério de busca publicações em português, inglês e espanhol relacionadas à eficácia e à segurança de vacinas contra o SARS-CoV-2 nos últimos 6 anos. A busca de artigos foi desenvolvida em bancos de dados como PubMed, Scopus e ScienceDirect, publicados em inglês, português e espanhol, publicados nos últimos 6 anos até o presente. **Resultados.** Foram encontrados 79 artigos, 27 no PubMed, 52 no Google Scholar; o número foi reduzido para 60, eliminando 19 por duplicidade, 27 por resumo do artigo, após uma análise exaustiva do conteúdo das informações para obter um total de 8 artigos para a análise do estudo. **Conclusões.** A eficácia das vacinas SARS-CoV-2 em pacientes com doenças reumatológicas é reduzida, atribuída ao uso de glicocorticóides e terapias imunossupressoras, incluindo rituximabe, micofenolato mofetil e metotrexato, enquanto a segurança baseada em efeitos adversos é semelhante à encontrada na população em geral.

Palavras-chave: Doenças reumáticas; Infecções por coronavírus; Imunogenicidade da Vacina; Vacinas

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró a la infección provocada por el nuevo virus SARS-CoV-2 como pandemia mundial en el año 2020, lo que provocó un colapso del sistema de salud global, ocasionando cuantiosas pérdidas humanas y económicas (1), esta patología genera un especial interés en la población con las enfermedades reumatológicas autoinmunes o por sus siglas conocida como ERA, este estado de inmunosupresión predispone a una mayor susceptibilidad de infecciones, por lo que, la infección ocasionada por SARS-CoV-2 no es la excepción, puede producir enfermedad sintomática COVID-19 de forma grave, aumento del número de hospitalizaciones, así también, mayor número de complicaciones y muerte (2).

Las enfermedades reumatológicas autoinmunes (ERA) son un amplio grupo de patologías mediadas por el sistema inmunitario, el mismo que realiza funciones de manera anómala, generando, respuestas inmunitarias contra el propio tejido sano que provoca daño en los órganos afectados por la activación de vías inflamatorias (3), afectan en su gran mayoría al sistemas musculoesquelético que abarca huesos, articulaciones, músculos y tejido conectivo, cuentan con una incidencia anual a nivel mundial de 990 por cada 100000 habitantes y una prevalencia en relación con la población general que oscila entre el 3 al 5%, aunque la incidencia de la infección por SARS-CoV-2 en esta población

no se encuentra definida, se estima que es superior en comparación a la población general tal como se evidencia en estudios realizados en población irlandesa, 0,46% en pacientes con ERA mientras que de la población general constituye el 0,44% (4-6).

El Colegio Americano de Reumatología (CAR), consciente sobre la problemática de la vacunación en esta población por su exclusión durante los ensayos clínicos siendo conscientes de que no se ha dilucidado con claridad el papel de la infección por SARS-CoV-2 y ERA promueve la vacunación por su papel clave en la prevención de la enfermedad sintomática por COVID-19, disminución del riesgo de hospitalización y mortalidad, además recalca que la eficacia y seguridad de las vacunas contra SARS-CoV-2 puede estar disminuida debido a la terapia inmunosupresora, así como el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) y otros factores relacionados como edad, sexo femenino, tipo de enfermedad y comorbilidades, pueden provocar una reducción de la formación de anticuerpos por disminución de la respuesta inmunitaria (7).

La identificación molecular de la estructura vírica permitió el diseño de vacunas que actualmente se administran como parte de un programa de vacunación mundial para prevenir la enfermedad sintomática COVID-19 (8), los distintos componentes estructurales de SARS-CoV-2 funcionan como dianas virales, sin embargo, la proteína S es el sitio de elección en

el diseño de vacunas contra SARS-CoV-2 que se clasifican en diversas categorías que comprenden vacunas de virus inactivados, vacunas vivas atenuadas, vacunas desarrolladas a partir de vectores virales, vacunas de ARN mensajero, vacunas de ADN y subunidades proteicas que han sido aplicadas en ensayos clínicos mediante modelos experimentales en los que se evaluó la inmunogenicidad y seguridad de las mismas (9-11).

El presente estudio tiene como finalidad analizar la eficacia y seguridad que presentan las vacunas en pacientes con ERA mediante las tasas de seropositividad y sus principales factores relacionados con la disminución de dichas tasas, además de establecer los principales eventos adversos, con la finalidad, de identificar la importancia de la vacunación contra SARS-CoV-2 en esta población.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática usando la declaración PRISMA que por sus siglas del inglés se refiere a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses. En los estudios considerados para analizar pudo identificar que en los mismo participaron aproximadamente una tasa de 3002 pacientes clínicos reportados con enfermedades reumatológicas autoinmunes. Los artículos considerados para el análisis se tomaron de los motores de búsqueda, bases de datos electrónicas y plataformas como PubMed, Scopus y ScienceDirect y Google Scholar, publicados en

idioma inglés y español, relacionada con la eficacia y seguridad de vacunas contra SARS-CoV-2 durante los últimos 6 años.

Dentro de los criterios de inclusión fueron considerados artículos originales, tales como la autonomía y propiedad de estos, además de ser relacionados directamente con el tópico de estudio, el rango establecido para la adquisición de información (6 últimos años), información en idioma inglés, portugués y español y además de ser de libre acceso para el investigador. Dentro de los criterios de exclusión se dejaron de lado aquellos artículos con limitaciones de acceso de lectura, artículos incompletos, artículos originales relacionados con eficacia y seguridad de vacunas contra SARS-CoV-2 en pacientes con otras patologías no reumatológicas autoinmunes y metodología cualitativa.

Como se detallan anteriormente, tanto los criterios de inclusión y exclusión, se aplicaron basándose en descriptores en ciencias de la salud (DeCS), operadores booleanos en conjunto de Medical Subject Headings (MeSH), en los tres idiomas delimitados en los criterios de inclusión. Se planteó como ecuación de búsqueda basándose en los descriptores en español: (enfermedades reumáticas) AND (infecciones) AND (Coronavirus) OR (inmunogenicidad) AND (vacunas).

Los resultados de búsquedas arrojaron que se encontraron 79 artículos, de los cuales 27 fueron de la base de datos PubMed, en Google Scholar 52. Con términos Decs y operadores

booleanos, la cantidad se redujo a 60, eliminando 19 por duplicidad; se eliminaron 27 por resumen de artículo, de los 33 artículos restantes se eliminaron 25 luego de un análisis exhaustivo

del contenido de la información para así solo considera 8 artículos para el análisis del estudio. (Figura 1).

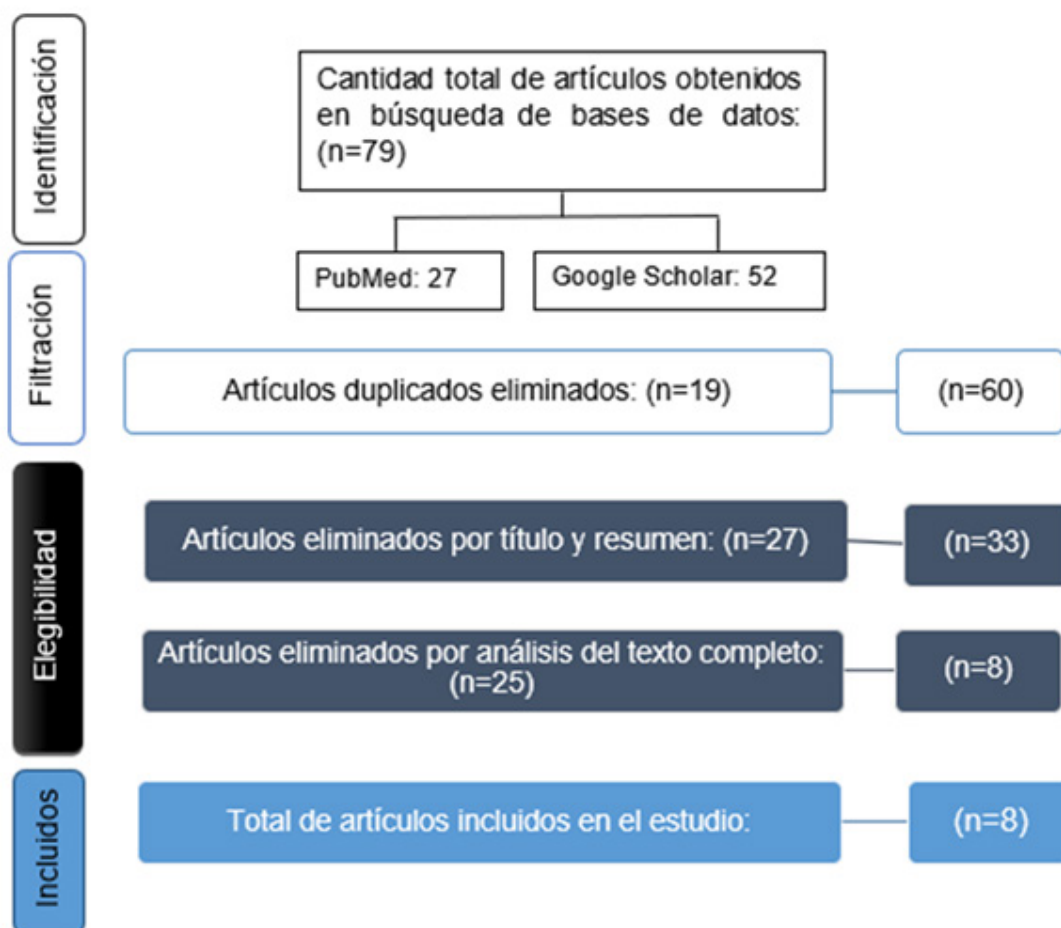


Figura 1. Diagrama de flujo con artículos obtenidos bajo la metodología PRISMA durante la búsqueda de información para la presente revisión documental.

Una vez aplicados los estándares de control de calidad y los criterios de inclusión y exclusión planteados en la metodología del presente estudio de revisión documental, se consideraron los estudios con mayor interés. Estos estudios fueron registrados en una tabla (Tabla 1) que plasma la información a detalle.

DESARROLLO Y DISCUSIÓN

Para el proceso de sistematización del presente estudio se representa en una matriz (Tabla 1), la cual muestra a detalle y de forma estructurada toda la información recopilada en el levantamiento de información. Se consideraron

múltiples variables para la estructuración de sustentación, entre ellos se encuentran: nombre del autor, año de publicación del estudio identificado, tema del artículo o estudio, número de pacientes que fueron reportados en cada uno de los estudios, nombre de la vacuna empleada en el tratamiento, los resultados obtenidos y los eventos adversos encontrados durante su investigación.

La infección provocada por SARS-CoV-2 desencadena citoquinas, debido a respuestas inmunitarias descontroladas lo que conlleva al síndrome de dificultad e insuficiencia respiratoria, que se considera como la principal causa de muerte, además, la producción de citocinas pro inflamatorias como TNF-a, IL-2, IL-6, IL-8 e IL-10

involucradas en la patogenia de diferentes ERA, conjuntamente con alteraciones cuantitativas y funcionales de los linfocitos B dan lugar a una importante desregulación del sistema inmunológico, es por esto, que existe mayor riesgo de presentar la enfermedad COVID-19, la cual es atenuada mediante la administración de las recientes vacunas diseñadas contra SARS-CoV-2 (12). El uso de vacunas en pacientes con ERA, no es un hallazgo reciente, no obstante, los fármacos empleados en el tratamiento de estas enfermedades se asocian con afectación de la respuesta de la vacuna (13). En la tabla 1, se describen las principales características de los estudios incluidos en esta revisión.

Tabla 1. Resumen de la eficacia y seguridad de las vacunas contra SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes.

Autor	Año	Título	Pacientes	Vacunas	Resultados	Eventos adversos
Tani et al., (14)	2021	Eficacia de la vacuna anti-SARS-CoV-2 mRNA en trastornos autoinmunes sistémicos: inducción de alta avidéz y neutralización de anticuerpos anti-RBD	101	Pfizer/BioNtech Moderna	Los anticuerpos anti-RBD de tipo IgG e IgA en el 69% y 64%, respectivamente, posterior a la administración de la segunda dosis logró 93% y 83%.	No se mencionaron efectos adversos.
Medeiros et al., (15)	2021	Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna inactivada CoronaVac en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes	910	CoronaVac	Las tasas de seropositividad después de la primera dosis fueron de 18,7%, mientras que en la segunda dosis la formación de anticuerpos se duplicó, alcanzando a 70,4%.	Efectos adversos locales en un 23,4% y 17,2%, mientras que los efectos adversos sistémicos constituyen 43,3% y 33,4%, después de la primera y segunda dosis.
Pri-Paz Basson et al.,(16)	2022	Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna BNT162b2 basada en ARNm en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas.	142	Pfizer/BioNtech	Las tasas de seropositividad se hallaron en un 81,7%.	Los efectos adversos locales fueron de 36,2% y 31% tras la primera y segunda dosis, respectivamente, mientras que los sistémicos 13,8% y 31,9%.
Chen et al., (8)	2022	Secuenciación de ARN unicelular para descifrar la inmunogenicidad de las vacunas ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 y mRNA-1273 en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes.	389	AstraZeneca Moderna	La tasa de seropositividad de IgG anti-SARS-CoV-2 fue del 85,34 %.	No se identificaron efectos adversos graves en ningún grupo de vacunas, un aspecto destacable es mayor presencia de fiebre, escalofríos y fatiga en vacuna AstraZeneca.
Tzioufas et al.,(17)	2021	Un estudio multicéntrico prospectivo que evalúa la inmunogenicidad humoral y la seguridad de las vacunas de ARNm SARS-CoV-2 en pacientes griegos con enfermedades reumáticas autoinmunes y autoinflamatorias sistémicas	605	Pfizer/BioNtech Moderna	Los pacientes con ERA sin tratamiento inmunosupresor desarrollan tasas de anticuerpos contra SARS-CoV-2 en un-97,56% en comparación con el grupo control (100%), no obstante, pacientes a los que se les ha realizado modificaciones parciales o ninguna; respondieron con un 87,50 y 84,50%, respectivamente.	El mayor efecto adverso local que se observó fue dolor local en el lugar de la inyección 54,31%, en tanto que, los efectos sistémicos como fiebre baja o alta en un-23,27%, dolor generalizado 11,20%, debilidad muscular 8,62%, fatiga 16,37%, y cefalea 12,06%.

Autor	Año	Título	Pacientes	Vacunas	Resultados	Eventos adversos
Szebeni et al.,(18)	2022	Inmunogenicidad humoral y celular y seguridad de cinco vacunas diferentes contra el SARS-CoV-2 en pacientes con (ERA) y musculoesqueléticas en remisión o con baja actividad de la enfermedad y en controles sanos.	89	Pfizer/BioNtech Moderna Sinopharm	Los pacientes con ERA tienen una inmunogenicidad disminuida, vacunas de ARNm (81%), vectores virales (53%) y vacunas inactivadas (55%).	Las vacunas tienen un buen perfil de seguridad en pacientes con ERA, se reportan efectos adversos sistémicos y locales similares a los observados en la población general.
Furer et al.,(19)	2021	Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna BNT162b2 mRNA COVID-19 en pacientes adultos con enfermedades reumáticas inflamatorias autoinmunes y en la población general.	686	Pfizer/BioNtech	La tasa de seroconversión en pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes () es del 86%, en comparación con el grupo control de 100%.	Dolor en el sitio de inyección en un-57,02% y 42,5% en la primera y segunda dosis.
Zeng H et al., (20)	2022	Seguridad e inmunogenicidad de la vacuna COVID-19 inactivada en pacientes reumáticos adultos en el sur de China	80	CoronaVac BBIBP-CorV	Los pacientes con ERA presentaban anti-SARS-CoV-2 IgG y Nab en un 60% y 71,25%, respectivamente.	Los EA incluían dolor leve en el sitio de la inyección, fiebre y síntomas gripales, sin embargo, son autolimitados, además se reportaron un 3% de efectos adversos graves.

*AR: Artritis reumatoide, AxSpA: Espondiloartritis axial, AS: Espondilitis anquilosante, ETC: Enfermedad de tejido conectivo, MII: Miopatías idiopáticas inflamatorias, LES: Lupus eritematoso sistémico, LVV: Vasculitis de grandes vasos, PsA: Artritis psoriásica, Ssj: Síndrome de Sjogren, SpA: Espondiloartropatías, SAF: Síndrome antifosfolípido, Ssc: Esclerosis sistémica, VSS: Vasculitis sistémica, VAA: Vasculitis asociada a ANCA.

Eficacia de las vacunas contra SARS-CoV-2 en pacientes con ERA

Las vacunas disponibles inicialmente para este grupo de pacientes se centró en ARNm como, Pfizer/BioNTech con una eficacia en la prevención de la infección por SARS-CoV-2 del 95% en grupos controles y Moderna con el 94,1%, posterior a la administración de la segunda dosis, otro grupo de vacuna con dosis única como Janssen/Johnson & Johnson posee un 66,9%, la vacuna AstraZeneca un 70,4% y la vacuna CoronaVac un 58,4% hasta 86% de eficacia posterior a la administración de la segunda dosis (17-21).

Las tasas de seropositividad para las vacunas de ARNm (Pfizer/BioNtech y Moderna) comprenden 69% a 94% (22), vacunas de vectores virales (AstraZeneca y Sputnik V) un 53% a 97% (23), y vacunas inactivadas (Sinopharm y CoronaVac) demuestran tasas de seropositividad determinadas mediante anticuerpos neutralizantes que son los que otorgan la función protectora contra SARS-CoV-2, comprendidas en 41,1% a 58,6% (24,25), mientras que las tasas de seropositividad determinadas mediante anti-SARS-CoV-IgG se estiman en un 64,9% a 70,4% tras la administración de dos dosis de la vacuna (26).

El tratamiento farmacológico está asociado con disminución de las tasas de seropositividad en pacientes con ERA, siendo de particular interés fármacos como rituximab (1,3% a 41,8%) (27), micofenolato de mofetilo (4,1%-75%) (15), abatacept [3,3-62,5%] (17) metrotexato

[21,7%-84,09%] (19), glucocorticoides como prednisona [20,3%-82%]. En cuanto a terapia biológica fármacos como inhibidores del factor de necrosis tumoral, dos artículos reportan tasas de seropositividad de 14,2%, mientras que tres artículos refieren excelentes tasas de seropositividad de un 84,3% a 100% (20), las tasas de seropositividad para inhibidores JAK en esta revisión bibliográfica no son significativos, inhibidores de IL-6 y IL-17 generan tasas de seropositividad cercanas al 100% (27), es por ello, Arumahandi et al. (28) mencionan que los fármacos inmunosupresores son responsables de la reducción de formación de anticuerpos después de la vacunación contra SARS-CoV-2, y aporta que la suspensión de metotrexato y micofenolato de mofetilo mejoran las tasas de seropositividad.

Otros factores distintos del tratamiento farmacológico son edad avanzada, sexo femenino, presencia de comorbilidades como hipertensión arterial, dislipidemias, enfermedad pulmonar, cardiovascular y renal crónica, tipo y nivel de actividad de la ERA (29).

Según Batibay et al. (29) en su artículo incluyen 81 pacientes con ERA, siendo frecuente patologías como AR (43,2%), enfermedades del tejido conectivo (24,6%), SpA (17,2%), y vasculitis (3,7%), inoculados con dos dosis de CoronaVac (75,3%) y Pfizer/BioNtech (24,7%), las tasas de seropositividad obtenidas mediante la determinación del IgG anticuerpos de neutralización fueron del 84% y 100%, respectivamente, para CoronaVac las tasas de seropositividad por medio

los anticuerpos neutralizantes disminuyeron en un 78,7% en comparación con el grupo control que alcanzó un 95,7%. Si bien es cierto, un 56,8% de los pacientes incluidos en este estudio, presentaban una o más comorbilidades subyacentes, no se asociaron con disminución de las tasas de seropositividad, el uso de tratamientos inmunosupresores se asoció con tasas de seropositividad de 41,7% en pacientes en tratamiento con rituximab, mientras que, el uso de inhibidores de interleucinas logró tasas de seropositividad del 100% (30).

Efectos adversos de las vacunas en pacientes con ERA

Los estudios empleados en esta revisión determinan que las vacunas en pacientes con ERA poseen un buen perfil de seguridad lo que contrasta con Pinte et al. (31) las vacunas contra SARS-CoV-2 no se asocian con mayor riesgo de desarrollar un brote de la enfermedad, debido a que esto se relaciona con el número de brotes observados en el transcurso del último año de la enfermedad, en su estudio se incluyen pacientes con diagnóstico de ERA como AR, LES, Ssj, SpA, PsA, esclerosis sistémica y limitada, SAF, vasculitis sistémicas, entre otras enfermedades, que recibieron un plan de vacunación con BioNTech/Pfizer, (86%), Oxford/AstraZeneca (9%), Moderna (3%) y vacuna Janssen (2%), 416 pacientes fueron vacunados, se determinó que los principales eventos adversos tras la administración de la primera y segunda dosis es de 41,4% y 34,3%,

respectivamente, entre los que se incluyen dolor en el lugar de la inyección, cefalea, artralgias, mialgias y escalofríos, sin determinarse eventos adversos mortales, a pesar de, un paciente en la administración de la segunda dosis shock anafiláctico (32).

Sin embargo, Li et al. (5) en su estudio incluye un total de 1307 pacientes con ERA siendo las enfermedades más frecuentes AR (28,6%) y LES (28,1%), sólo 413 pacientes recibieron vacunación contra SARS-CoV-2 correspondiente a un 30,2%, inoculados con Pfizer-BioNTech (64,0%) y CoronaVac (36,0%), siendo los eventos adversos observados con mayor frecuencia el dolor e hinchazón en el lugar de inyección (66,3%), acompañados de fatiga (57,1%), fiebre (19,9%) y cefalea (19,6%), no existieron reportes de eventos adversos graves o potencialmente mortales, a su vez, los pacientes vacunados con Pfizer-BioNTech y edad más joven tienen mayor incidencia de presentar eventos adversos posteriores a la vacunación [OR:4,79, $p = <0,001$; OR: 0,96, $p = <0,003$] (30).

Por otra parte, el artículo publicado por Rider et al. (32) que constó con una muestra de 5619 participantes con ERA siendo las más frecuentes AR (30,3%), MII (14,7%), LES (14,1%) Ssj (9,6%), SpA (5,2%) y esclerosis sistémica (2,5%), a quienes se administró BioNTech/Pfizer (53,9%), Oxford/AstraZeneca (21,4%) y Moderna (18,4%), se informó la presencia de brotes en un 4,9% de los pacientes, con mayor frecuencia en aquellos pacientes con una edad media comprendida en

52,4 años y sexo femenino (5,4%), a diferencia de Betty et al. (11) indica que la prevalencia de brote de la enfermedad es más frecuente en un 6,3% vs 4,5%-5,1%, con la administración de la vacuna Oxford/AstraZeneca en comparación con las vacunas de ARNm (BioNTech/Pfizer y Moderna), respectivamente, incluso en este estudio se analiza los posibles factores de riesgo para brotes de la enfermedad como el tipo de enfermedad, LES [OR 1,95, IC 95%], PsA [OR: 1,95, IC 95%] y con menor frecuencia en MII [OR 1,94, IC: 95%], reacciones adversas graves con vacunas distintas a la de SARS-CoV-2 frente a aquellos pacientes que nunca han tenido una reacción adversa grave con otro tipo de vacuna [OR 2,50, IC 95%].

En el estudio realizado por Watad et al. (33) reportan 20 casos de brotes de enfermedad e incluso 7 casos de enfermedades autoinmunes de reciente aparición en pacientes sin antecedentes de ERA subyacente, posterior a la administración de vacunas de ARNm, como Pfizer/BioNtech (85,18%) y Moderna (7,40%), además de vacunas desarrolladas a partir de vectores virales en la que se incluye AstraZeneca en menor proporción (7,40%), las ERA de gran relevancia en este estudio consisten en su mayoría LES, AR, psoriasis y DM, la reactivación de la enfermedad se dio en 11 pacientes con AR, dentro de los cuales 9 presentaron reactivación de la enfermedad y 2 casos de reciente aparición, 3 con LES y en un paciente con DM caracterizada por la presencia de erupciones cutáneas, 3 casos de vasculitis de

nueva aparición tras la vacunación contra SARS-CoV-2, manifestada como lesiones en sabañones en dedos de manos y un caso de particular interés manifestado como púrpura de Henoch-Schönlein, además, 1 caso nuevo de polimialgia reumática y en un paciente con diagnóstico inicial de polimialgia reumática, se reportó 1 caso de sinovitis simétrica seronegativa, se mencionan otros casos de reactivación de enfermedad en la enfermedad de Behcet y gota que son motivo de investigación en esta revisión bibliográfica. Asimismo, Pasoto et al. (25) evidenció la aparición de otras patologías autoinmunes en grupo control asociadas a la administración de la vacuna BTN162b2, con predominio de afectación neurológica tales como esclerosis múltiple y miastenia gravis.

Las manifestaciones clínicas observadas como consecuencia de la reactivación de la enfermedad comprenden: monoartritis, poliartritis de articulaciones pequeñas, fiebre, erupciones eritematosas, ulceración oral y nasal, sinovitis en articulaciones pequeñas, artralgiás, hemólisis severa, en una paciente con LES nunca antes tratado se presentó derrame pleural y pericárdico, lo que sugiere la presencia de pericarditis (33).

CONCLUSIÓN

Los pacientes con ERA poseen una disminución de la eficacia de las vacunas contra SARS-CoV-2, debido al uso glucocorticoides y de terapias inmunosupresoras en las que se

destaca rituximab, micofenolato de mofetilo y metotrexato, la mayor parte de pacientes presentan una o más comorbilidades aunque no se ha establecido una relación directa con la disminución de las respuestas inmunitarias en las vacunas contra SARS-CoV-2, los pacientes con diagnósticos de AR, vasculitis y MII se asocian con disminución de la tasa de seropositividad, finalmente, las vacunas contra SARS-CoV-2 tienen un buen perfil de seguridad similar al observado en la población general, no obstante, existe el riesgo de brote o reactivación de la enfermedad por la administración de vacunas de ARNm, inactivadas y vectores virales, que debe ser tomado en cuenta, aunque el beneficio de la vacuna contra SARS-CoV-2 en pacientes con ERA supera el riesgo.

CONFLICTO DE INTERESES. Los autores declaran que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente artículo científico.

FINANCIAMIENTO. Los autores declaran que no se recibió financiamiento.

AGRADECIMIENTOS. Ninguno manifestado por los autores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meo SA, Bukhari IA, Akram J, Meo AS, Klonoff DC. COVID-19 vaccines: comparison of biological, pharmacological characteristics and adverse effects of Pfizer/BioNTech and Moderna Vaccines. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(3):1663-1669. doi:10.26355/eurrev_202102_24877
2. Publicaciones de The COVID-19 Global Rheumatology Alliance: | La Alianza Global de Reumatología COVID-19 [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://rheum-covid.org/publications/>
3. Whittle SL, Hazlewood GS, Robinson P, et al. COVID-19 vaccination for people with autoimmune inflammatory rheumatic diseases on immunomodulatory therapies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;2021(6):CD014991. doi:10.1002/14651858.CD014991
4. Rivera Truyt R, Rivera Castillo T, Tirado Saura S. Covid-19, su relación con enfermedades autoinmunes. *Medicentro Electrónica [Internet].* 2022 Sep [citado 2023 Ago 22];26(3): 673-690. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432022000300673&lng=es. Epub 01-Sep-2022.
5. Li YK, Lui MPK, Yam LL, et al. COVID-19 vaccination in patients with rheumatic diseases: Vaccination rates, patient perspectives, and side effects. *Immun Inflamm Dis.* 2022;10(3):e589. doi:10.1002/iid3.589.
6. Favalli EG, Monti S, Ingegnoli F, Balduzzi S, Caporali R, Montecucco C. Incidence of COVID-19 in Patients With Rheumatic Diseases Treated With Targeted Immunosuppressive Drugs: What Can We Learn From Observational Data? *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(10):1600-1606. doi:10.1002/art.41388
7. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, 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
8. Chen YJ, Cheng PL, Huang WN, et al. Single-cell RNA sequencing to decipher the immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 and mRNA-1273 vaccines in patients with autoimmune rheumatic diseases. *Front Immunol.* 2022; 13:920865. Published 2022 Aug 1. doi:10.3389/fimmu.2022.920865
9. Zhou Z, Zhu Y, Chu M. Role of COVID-19 Vaccines in SARS-CoV-2 Variants. *Front Immunol.* 2022; 13:898192. Published 2022 May 20. doi:10.3389/fimmu.2022.898192

10. Li M, Wang H, Tian L, et al. COVID-19 vaccine development: milestones, lessons and prospects. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):146. Published 2022 May 3. doi:10.1038/s41392-022-00996-y
11. Beatty AL, Peyser ND, Butcher XE, et al. Analysis of COVID-19 Vaccine Type and Adverse Effects Following Vaccination. *JAMA Netw Open.* 2021;4(12): e2140364. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.40364
12. Deodhar A, Bhana S, Winthrop K, Gensler LS. COVID-19 Outcomes and Vaccination in Patients with Spondyloarthritis. *Rheumatol Ther.* 2022;9(4):993-1016. doi:10.1007/s40744-022-00462-9
13. Friedman MA, Curtis JR, Winthrop KL. Impact of disease-modifying antirheumatic drugs on vaccine immunogenicity in patients with inflammatory rheumatic and musculoskeletal diseases. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1255-1265. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221244
14. Tani C, Pratesi F, Talarico R, et al. Efficacy of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccine in systemic autoimmune disorders: induction of high avidity and neutralising anti-RBD antibodies. *RMD Open.* 2021;7(3):e001914. doi:10.1136/rmdopen-2021-001914
15. Medeiros-Ribeiro AC, Aikawa NE, Saad CGS, et al. Immunogenicity and safety of the CoronaVac inactivated vaccine in patients with autoimmune rheumatic diseases: a phase 4 trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1744-1751. doi:10.1038/s41591-021-01469-5
16. Pri-Paz Basson Y, Tayer-Shifman OE, Naser R, et al. Immunogenicity and safety of the mRNA-based BNT162b2 vaccine in systemic autoimmune rheumatic diseases patients. *Clin Rheumatol.* 2022;41(12):3879-3885. doi:10.1007/s10067-022-06348-z
17. Tzioufas AG, Bakasis AD, Goules AV, et al. A prospective multicenter study assessing humoral immunogenicity and safety of the mRNA SARS-CoV-2 vaccines in Greek patients with systemic autoimmune and autoinflammatory rheumatic diseases. *J Autoimmun.* 2021; 125:102743. doi:10.1016/j.jaut.2021.102743
18. Szebeni GJ, Gémes N, Honfi D, et al. Humoral and Cellular Immunogenicity and Safety of Five Different SARS-CoV-2 Vaccines in Patients with Autoimmune Rheumatic and Musculoskeletal Diseases in Remission or With Low Disease Activity and in Healthy Controls: A Single Center Study. *Front Immunol.* 2022; 13:846248. doi:10.3389/fimmu.2022.846248
19. Furer V, Eviatar T, Zisman D, et al. Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study [published correction appears in *Ann Rheum Dis.* 2022 Jul;81(7): e133]. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(10):1330-1338. doi:10.1136/annrheumdis-2021-220647
20. Zeng H, Liu H, Liu Z, et al. Safety and immunogenicity of inactivated COVID-19 vaccination in adult rheumatic patients in South China: a prospective study. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(5):2090176. doi:10.1080/21645515.2022.2090176
21. Creech CB, Walker SC, Samuels RJ. SARS-CoV-2 Vaccines. *JAMA.* 2021;325(13):1318-1320. doi:10.1001/jama.2021.3199
22. Auroux M, Laurent B, Coste B, et al. Serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with inflammatory rheumatic disease treated with disease modifying anti-rheumatic drugs: A cohort study and a meta-analysis. *Joint Bone Spine.* 2022;89(5):105380. doi: 10.1016/j.jbspin.2022.105380
23. 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.
24. Krasselt M, Wagner U, Nguyen P, et al. Humoral and cellular response to COVID-19 vaccination in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases under real-life conditions. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(SI2):SI180-SI188. doi:10.1093/rheumatology/keac089

- 25.** Pasoto SG, Halpern ASR, Guedes LKN, et al. Inactivated SARS-CoV-2 vaccine in primary Sjögren's syndrome: humoral response, safety, and effects on disease activity. *Clin Rheumatol.* 2022;41(7):2079-2089. doi:10.1007/s10067-022-06134-x
- 26.** Shinjo SK, de Souza FHC, Borges IBP, et al. Systemic autoimmune myopathies: a prospective phase 4 controlled trial of an inactivated virus vaccine against SARS-CoV-2. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(8):3351-3361. doi:10.1093/rheumatology/keab773
- 27.** 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
- 28.** Arumahandi de Silva AN, Frommert LM, Albach FN, et al. Pausing methotrexate improves immunogenicity of COVID-19 vaccination in elderly patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(6):881-888. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221876
- 29.** Batıbay S, Ulucaköy RK, Günendi Z, Fidan I, Bozdayı G, Göğüş FN. Immunogenicity and safety of the CoronaVac and BNT162b2 Covid-19 vaccine in patients with inflammatory rheumatic diseases and healthy adults: comparison of different vaccines. *Inflammopharmacology.* 2022;30(6):2089-2096. doi:10.1007/s10787-022-01089-6.
- 30.** Tang K-T, Hsu B-C, Chen D-Y. Immunogenicity, Effectiveness, and Safety of COVID-19 Vaccines in Rheumatic Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines.* 2022; 10(4):834. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10040834>
- 31.** Pinte L, Negoï F, Ionescu GD, et al. COVID-19 Vaccine Does Not Increase the Risk of Disease Flare-Ups among Patients with Autoimmune and Immune-Mediated Diseases. *J Pers Med.* 2021;11(12):1283. doi:10.3390/jpm11121283.
- 32.** Rider LG, Parks CG, Wilkerson J, et al. Baseline factors associated with self-reported disease flares following COVID-19 vaccination among adults with systemic rheumatic disease: results from the COVID-19 global rheumatology alliance vaccine survey. *Rheumatology(Oxford).* 2022;61(SI2):SI143-SI150. doi:10.1093/rheumatology/keac249.
- 33.** Watad A, De Marco G, Mahajna H, et al. Immune-Mediated Disease Flares or New-Onset Disease in 27 Subjects Following mRNA/DNA SARS-CoV-2 Vaccination. *Vaccines (Basel).* 2021;9(5):435. doi:10.3390/vaccines9050435.

ACERCA DE LOS AUTORES

Paola Alexandra Cárdenas Maldonado. Médico Interno, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.

Karina Fernanda Pucha Aguinsaca. Magister en Gerencia en Salud para el Desarrollo Local, Universidad Técnica Particular de Loja, Ecuador. Especialista en Medicina Interna, Universidad Central del Ecuador. Especialista en Reumatología, Universidad de São Paulo, Brasil. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Católica de Cuenca. Miembro de la Sociedad Brasileira de Reumatología, Ecuador.

Mariela de los Ángeles Cárdenas Coello. Médico Interno, Universidad Católica de Cuenca, Ecuador.