

Respuesta humoral de pacientes con enfermedades reumáticas a la vacuna contra SARS-CoV-2 en la región de Atacama, Chile.

Introducción: La pandemia mundial causada por el SARS-CoV-2 ha cobrado más de 6 millones de vidas. En Chile, hasta el 25 de diciembre de 2022, hubo 5.366.630 casos de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y más de 50.000 muertes. La prevención de SARS-CoV-2 fue de suma importancia. En todo el mundo se utilizan diferentes vacunas contra el SARS-CoV-2, incluidas vacunas de ARNm, de vectores adenovirales, de subunidades proteicas y de virus inactivados. La inmunogenicidad de la vacuna contra el SARS-CoV-2 se puede medir mediante la IgG humoral contra la proteína Spike del coronavirus o mediante la reactividad de las células T vía respuesta del interferón (IFN)- γ al péptido del SARS-CoV-2. Las respuestas de los anticuerpos se informan como “seroconversión” (proteína IgG antiSpike positiva) o mediante títulos de anticuerpos posteriores a la vacunación. Se considera que los pacientes con enfermedades reumáticas inmunomediadas (IMRD) corren riesgo de sufrir infecciones graves como resultado de la desregulación subyacente de su sistema inmunológico y el uso común de terapias inmunomoduladoras dirigidas e inmunosupresores. En pacientes reumáticos, los datos sugieren que rituximab, glucocorticoides, metotrexato (MTX), abatacept, micofenolato mofetilo (MMF) e inhibidores de JAK perjudican las respuestas a la vacuna contra el SARS-CoV-2. En Chile, se reportó que diversas condiciones con inmunosupresión reducen significativamente la respuesta humoral a la vacuna CoronaVac.

Objetivos: Evaluar la respuesta inmune humoral inducida por la cuarta dosis de diferentes vacunas contra el SARS-CoV-2, midiendo los niveles de anticuerpos neutralizantes (NAb) en pacientes adultos con IMRD y comparándolos con controles sanos. Evaluar efecto de las enfermedades reumáticas y de los tratamientos inmunosupresores sobre la inmunogenicidad humoral de la vacuna contra SARS CoV-2

Materiales y métodos: Este estudio descriptivo se realizó en el policlínico de reumatología del Hospital Regional de Copiapó San José del Carmen (Atacama, Chile) entre marzo y julio de 2022.

Población: Realizamos un muestreo no probabilístico por conveniencia en la población con IMRD \geq 18 años. Se incluyeron pacientes con cuarta dosis de la vacuna contra SARS-CoV-2. Las enfermedades seleccionadas fueron artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica (PsA), espondilitis anquilosante (EA), lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis sistémica (VS) y esclerodermia sistémica (SS). Para el grupo de control se seleccionaron participantes sin inmunosupresión, vacunados con la cuarta dosis contra el SARS-CoV2 durante el mismo período de tiempo.

Los criterios de exclusión generales fueron COVID-19 previo confirmado serológicamente o por PCR; y en el grupo control, antecedentes de IMRD y tratamiento inmunosupresor.

Determinación de NAb frente al SARS-CoV-2: Se tomaron muestras de sangre para medir la inmunogenicidad entre 2 y 10 semanas después de la vacunación. Las respuestas de neutralización \geq 50% que fueron menores que la dilución más baja (1/10) se consideraron negativas

Análisis estadístico: Las variables categóricas se informaron como porcentajes, mientras que las variables continuas se expresaron como mediana y valores de rango intercuartílico (IQR). Se utilizó la prueba de Wilcoxon para evaluar la diferencia entre grupos. Los valores de $p \leq 0,05$ indican significación estadística. El análisis estadístico se realizó mediante el software R.

Consideraciones éticas: El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio.

Financiamiento: estudio financiado por proyecto FONIS SA21I0078 de la ANID (Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo).

Resultados: Se incluyeron un total de 341 participantes, de los cuales 218 eran pacientes con IMRD y 123 controles sanos. La edad promedio de los controles sanos es de 37 años, mientras que la de los pacientes con IMRD es de 58 años. En cuanto a la distribución por género, el 61,2% de los controles sanos son mujeres, mientras que en los pacientes con IMRD es del 85,4%. La AR fue la enfermedad más representativa con $n=171$, seguida del LES $n=25$, PsA $n=10$, EA $n=5$, VS $n=3$ y SS $n=4$. La duración promedio de la enfermedad reumática en los pacientes es de 6 años.

El 100% de los controles sanos presentaron seroconversión a la cepa Wuhan y a la variante Ómicron; el 99,5% de los pacientes presentaron seroconversión a la cepa Wuhan y 99% a la variante Ómicron. Los títulos de NAb en pacientes y en controles sanos presentaron un título mayor para la cepa de Wuhan que para la variante Ómicron (Fig. 1 A-B). La respuesta humoral de los pacientes con IMRD es significativamente menor en comparación con los controles sanos para la variante Ómicron del SARS-CoV-2 (Fig.

1D), pero no en el título de Nab para la cepa de Wuhan (Fig. 1C).

La respuesta humoral de los pacientes con AR frente a la cepa Wuhan no mostró diferencias en comparación con los controles sanos. En cambio, al analizar la respuesta de estos pacientes frente a la variante Ómicron, se observó una disminución significativa en los títulos de NAb en comparación con los controles sanos. En el resto de las enfermedades evaluadas no hubo diferencias significativas en el título de NAb frente a la cepa Wuhan o variante Ómicron respecto a controles sanos.

Los pacientes tratados con glucocorticoides (72%) presentaron una disminución significativa del título de NAb para SARS-CoV-2, tanto para la cepa Wuhan como para la variante Ómicron. Los títulos de NAb contra SARS-CoV-2 de los pacientes tratados con MTX o leflunomida en combinación con otros tratamientos disminuyeron significativamente en comparación con los controles sanos, tanto para la cepa de Wuhan como para la variante Ómicron. Tratamientos como hidroxicloroquina (en combinación principalmente con MTX), MMF, rituximab y abatacept también muestran una disminución en los títulos de NAb contra el SARS-CoV-2, pero solo en respuesta a la variante Ómicron.

Conclusiones: Nuestros datos revelan que tanto los controles sanos como los pacientes con IMRD tienen una alta seropositividad y un alto título de NAb contra la cepa original de Wuhan y para la variante Ómicron, posterior a la 4ta dosis de refuerzo de la vacuna contra SARS-CoV-2. Sin embargo, en pacientes con IMRD se observó una menor respuesta a la variante Ómicron, lo que puede deberse a los tratamientos farmacológicos utilizados para controlar la enfermedad reumática.

Es importante realizar estudios sobre la respuesta a la vacunación en poblaciones inmunodeprimidas, ya que su respuesta difiere de la población general. En pacientes con IMRD, la variación de la respuesta humoral a la vacuna contra el SARS-CoV-2 depende de las dosis y el tipo de vacuna administrada, los tiempos de respuesta humoral y el tratamiento que reciben estos pacientes.