

Inmunizaciones COVID-19 en paciente recibiendo medicamentos inmunosupresores.

Luis Arturo Gutierrez-Gonzalez, **MD**, MS, GRAPPA Delegate

Email: umircaracas@yahoo.es

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID - 19) es causada por la rápida propagación de diferentes cepas del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS - CoV - 2). La gravedad de la infección varía de leve, grave a severa, incluso asintomática. Los signos y síntomas incluyen fatiga, fiebre, exantemas, enfermedad de las vías respiratorias superiores, pérdida del olfato y el gusto, neumonía, síndrome respiratorio agudo severo e insuficiencia multiorgánica. Los factores de riesgo de un curso severo o letal incluyen la edad, el sexo masculino, la obesidad, la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y la inmunosupresión. Desde comienzos de la pandemia, investigadores y médicos clínicos han sugerido que la tormenta de citoquinas son las causantes del daño severo en los pacientes cursando con un estado protrombótico. Este escenario es muy conocido tanto por dermatólogos como por reumatólogos ya que la mayoría de nuestros pacientes cursan con un estado procoagulantes secundario a su enfermedad autoinmune, por tal motivo los científicos no dudaron en iniciar tratamientos inmunosupresores tales como inhibidores de interleucinas, anti-TNF, hidroxicloroquina, anti-JAK, esteroides, en fin muchos de los medicamentos que utilizamos comúnmente en nuestros pacientes.

¿Porque usar inmunosupresores en pacientes gravemente enfermos con un virus mortal?

La respuesta es muy simple, nosotros los especialistas desde hace muchos años describimos a estas drogas como inmunomoduladores y no como inmunosupresores. La diferencia se basa en que los pacientes con enfermedad autoinmune presentan Auto Anticuerpos (en otras palabras sus propias defensas no reconocen y atacan a sus propios órganos), en tal orden de ideas las dosis y el tipo de medicamento que prescribimos no inmunosuprimen al paciente, a pesar de que gran cantidad de ellos son de uso oncológico, su efecto es controlar los autoanticuerpos hasta tal punto que evite causar daño al individuo y al mismo tiempo mantener el sistema de defensas contra noxas externas (figura 1).

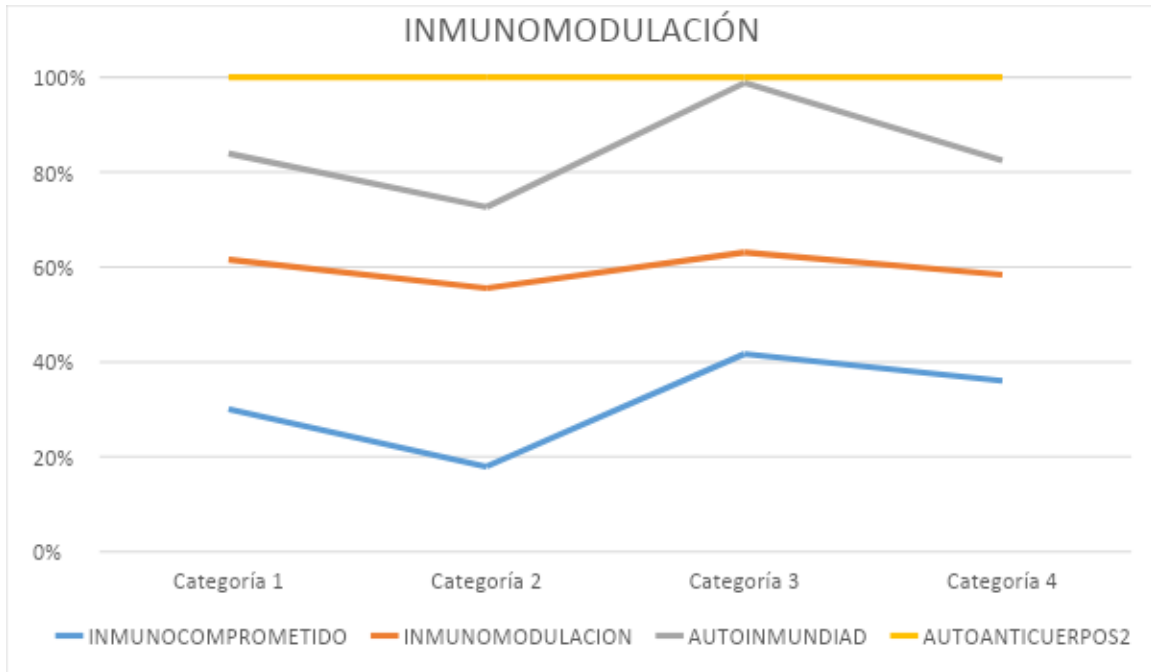


Figura 1. Se observa que los autoanticuerpos están por encima de nuestro sistema de defensas, con el tratamiento inmunomodulador, lo que se trata es de restablecer la normalidad de nuestro sistema de defensas.

Un ejemplo práctico (escenario real) de lo anteriormente expuesto, es que ya tenemos más de 1 año que comenzó la pandemia y todas las asociaciones científicas recomiendan el “NO” suspender medicación inmunomoduladora, debido a que los estudios clínicos no se observó un aumento de la severidad, ni mortalidad en aquellos pacientes recibiendo dichas drogas. Todos los expertos concluyen que debemos vacunarnos para evitar la propagación del virus, lograr la inmunidad de rebaño y poner fin a la pandemia, pero antes debemos tener ciertos recaudos en pacientes quienes reciben drogas inmunomoduladoras.

Recientemente el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra las Enfermedades Reumáticas (EULAR), publicaron unas guías para su uso en pacientes recibiendo drogas inmunomoduladoras, dichos manifiestos nos dan un margen de seguridad, para que nuestros pacientes no solo alcancen la inmunidad, sino que también eviten que se active la enfermedad de base (flare).

Recomendaciones generales

- Actualmente no hay evidencia que sugiera que las enfermedades autoinmunes sea un factor de riesgo independiente para adquirir el SARS - CoV - 2, o para tener un curso más severo de COVID - 19, más allá de otras afecciones comórbidas importantes, como la obesidad, la enfermedad cardiovascular y diabetes.

- Las Drogas inmunomoduladoras: Hidroxicloroquina, Apremilast, Inmunoglobulinas y glucocorticoides (dosis equivalente a <20mg de prednisona) se aconseja mantener medicación en caso de vacunación contra Covid-19.
- Las Drogas Sulfasalazina, Leflunomide, Micofenolato, Ciclosporina, Azatioprina, Ciclofosfamida (CYC) oral tampoco se debe modificar dosis ni mucho menos suspensión del medicamento.
- En el caso de los biológicos: Inhibidores del TNF (etanercept, Adalimumab, infliximab, Certolizumab, Golimumab) mantener esquema de dosificación.
- Inhibidores de IL-6R, IL-1, IL-17, IL-12/II-23 mantener dosificación.
- Belimumab, Inhibidores de la calcineurina y terapia con glucocorticoides (a dosis equivalente > 20mg de prednisona) no modificar dosificación.
- En el caso de Metotrexato (MTX) se debe suspender medicación una (1) semana después de cada dosis de vacuna.
- Para las pequeñas moléculas (Inhibidores JAK) suspender medicación durante la semana post-vacuna
- Para el caso de Abatacept Subcutáneo (SQ), se recomienda suspender una semana antes y hasta una semana después de la primera dosis de la vacuna COVID-19 (solamente), sin interrupción alrededor de la segunda dosis de la vacuna.
- Abatacept Intravenoso (IV) se recomienda aplicar la 1era dosis de la vacuna después de la cuarta (4) semana del esquema (intervalo) y posponer la siguiente infusión de Abatacept en una semana (es decir, una brecha de 5 semanas en total), sin ajuste de medicación para la segunda vacuna.
- En el caso de CYC Intravenoso: reprogramar la administración para que ocurra aproximadamente 1 semana después de cada dosis de vacuna.
- Para paciente recibiendo Rituximab (RTX), se debe ajustar horario de aplicación para que la serie de vacunas se inicie aproximadamente 4 semanas antes del próximo ciclo programado de RTX. Para la segunda vacunación se debe retrasar RTX 2-4, si la actividad de la enfermedad lo permite

Es importante recalcar que tanto ACR como EULAR hacen una diferenciación entre pacientes con enfermedades musculo-esqueléticas y pacientes con enfermedades auto inflamatorias, advierten que estos últimos pueden cursar con activación de la enfermedad (flare) al ser inoculados con las nuevas vacunas mRNA, sin embargo manifiestan que la relación riesgo-beneficio se inclina hacia la vacunación.

Un punto importante de los diferentes Task Force es el de priorizar en el programa de vacunación a los pacientes con enfermedad autoinmunes indistinto de la edad o comorbilidad, recomiendan que sus familiares, miembros del hogar y otros contactos frecuentes o cercanos al paciente también deberían ser vacunados para lograr el efecto “capullo” y así ayudar a proteger al paciente con autoinmunidad.

Una de las debilidades que tienen las Guidelines de los diferentes grupos de expertos es que las recomendaciones se basan en inmunizaciones con las vacunas mRNA, no para vacunas de vectores virales y mucho menos para vacunas de subunidades proteicas (Novavax®), tampoco hacen referencia a los

pacientes con enfermedades raras como Síndrome ASIA (antigua Alogenosis latrogénica), enfermedades por inoculación de material de relleno entre otras. Cabe destacar que las mayorías de las recomendaciones se basan en estudios de extrapolación de grupos inmunizados contra la influenza o virus estacional recibiendo inmunomoduladores. Tanto la Liga Panamericana de Asociaciones de Reumatología (PANLAR) como la Sociedad Venezolana de Reumatología (SVR) están constantemente monitoreando a los pacientes en el curso de esta nueva pandemia.

REFERENCIAS

1. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2451– 2460.
2. European League Against Rheumatism (EULAR) (2020) EULAR—COVID-19 Database. Available from https://www.eular.org/eular_covid19_database.cfm. Accessed 19 Dec 2020.
3. SC2 / SARS-2 / SARS-Cov-2 (SC2) vaccination of patients on systemic therapies. Canadian Dermatology Association. Position Statement Released: 20 January 2021
https://dermatology.ca/wp-content/uploads/2021/01/CDA-Position-Statement_-_Vaccination-of-patients-on-systemic-therapies_20-Jan-2021.pdf.
4. COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Developed by the ACR COVID-19 Vaccine Clinical Guidance Task Force This draft summary was approved by the ACR Board of Directors on February 8, 2021 (updated on March 4, 2021).
<https://www.rheumatology.org/Portals/0/Files/COVID-19-Vaccine-Clinical-Guidance-Rheumatic-Diseases-Summary.pdf>.
5. Wollenberg A, Flohr C, Simon D et al. European Task Force on Atopic Dermatitis statement on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) infection and atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34: e241– e242.
6. 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: 898– 904.
7. Velikova, T., Georgiev, T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int* 41, 509–518 (2021).
<https://doi.org/10.1007/s00296-021-04792-9>
8. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky I et al (2008) Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis: the effect of rituximab on the humoral response. *Ann Rheum Dis* 67(7):937–941
9. Mahil SK, Yiu ZZN, Mason KJ et al. Global reporting of cases of COVID-19 in psoriasis and atopic dermatitis: an opportunity to inform care during a pandemic. *Br J Dermatol* 2020; 183: 404– 406.
10. Gutierrez-Gonzalez LA, Párraga de Zoghbi B, Perez-Alfonzo R. Psoriatic Arthritis post biopolymer injection. *Lat Am Journal of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* 2012, 6: 41-48.

11. Gutierrez-Gonzalez LA, Párraga de Zoghbi B, Perez-Alfonzo R, Párraga de Zoghbi B. Iatrogenic allogenic. Research 2014;1:753. <http://dx.doi.org/10.13070/rs.en.1.753>.
12. Fuentes-Silva Y, Fernandez-Avila D, Barahona-Correa J, et al. How Did SARS-CoV2/COVID-19 Pandemic Affected Rheumatology Practice in Latin America? A Regional Survey from PANLAR [abstract]. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72 (suppl 10). <https://acrabstracts.org/abstract/how-did-sars-cov2-covid-19-pandemic-affected-rheumatology-practice-in-latin-america-a-regional-survey-from-panlar/>. Accessed April 1, 2021.