



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



HOSPITAL DE CLÍNICAS
Dr. Manuel Quintela

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

HOSPITAL DE CLÍNICAS DR. MANUEL QUINTELA

“Valoración de la respuesta humoral a la vacunación contra SARS-Cov-2 en una muestra de pacientes con Nefropatía Lúpica”

Realizado en Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. 2021.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Ciclo de Metodología Científica II-2021. Grupo 6.

Br. Castillo Maximiliano¹

Br. Cattivelli Andrea¹

Br. García Julieta¹

Br. Paladino Ignacio¹

Br. Piriz Eugenia¹

Br. Saavedra Carolina¹

Dr. Boggia José²

Dra. Fernández Sofía²

Dra. Ottati Gabriela²

MONTEVIDEO, URUGUAY. 2021

¹ Ciclo de Metodología Científica II 2021 – Facultad de Medicina – Universidad de la República, Uruguay

² Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay.

ÍNDICE

RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN	6
La pandemia SARS-CoV-2.....	6
Situación sanitaria en Uruguay	6
Lupus eritematoso sistémico (LES)	8
Manifestaciones clínicas del LES.	9
Nefropatía Lúpica.....	9
Índices de actividad clínica-paraclínica utilizados en el LES	10
Tratamiento inmunosupresor en la NL.....	11
Vacunación en pacientes con LES	11
HIPÓTESIS.....	14
OBJETIVOS	14
METODOLOGÍA	15
Pacientes y recolección de datos	15
Detección de la respuesta inmune: pruebas serológicas.....	16
Intervención propuesta	16
Análisis estadístico.....	16
Consideraciones éticas	17
RESULTADOS.....	18
Características demográficas.....	18
Características de enfermedad de base.....	18
Fármacos inmunosupresores	18
Anticuerpos desarrollados según vacuna recibida y comparación entre vacunas según seroconversión.....	19
Efectos adversos a la vacuna y cambios en la actividad de la enfermedad.....	19
DISCUSIÓN	20
LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	22
FORTALEZAS	23
CONCLUSIONES	24
AGRADECIMIENTOS	24
ROLES	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25
TABLAS Y FIGURAS	29

Tabla 1.....	29
Tabla 2.....	29
Gráfica 1.....	30
Tabla 3.....	30
Gráfica 2.....	31
Tabla 4.....	31
Tabla 5.....	31
Gráfica 3.....	32
Tabla 6.....	32
ANEXOS.....	33

RESUMEN

Introducción: La mejor medida de control lograda para la pandemia por SARS-CoV-2 ha sido el desarrollo de vacunas. Los pacientes con Nefropatía Lúpica (NL) no han sido incluidos en estudios que comprueben la eficacia de las mismas en dicha población. **Objetivo:** Analizar la capacidad de generar respuesta inmunológica humoral frente a la vacunación contra SARS-CoV-2, en pacientes con NL bajo tratamiento inmunosupresor, seguidos en Policlínica de Nefrología en el Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **Métodos:** Se realizó un estudio transversal, en pacientes con NL a quienes se extrajo sangre periférica al mes de la segunda vacuna para SARS-CoV-2. Se buscó la presencia de anticuerpos (AC) por test de ELISA, sensibilizado con el fragmento Receptor Binding Domain (RBD) de la proteína Spike del SARS-CoV-2. También se registraron efectos adversos y variaciones en el score SLEDAI luego de administrada la vacuna. **Resultados:** Del total de pacientes incluidos (19), la mediana de edad fue de 35,5 años, siendo un 89% correspondiente al sexo femenino. La tasa global de seroconversión fue de 63% ($p=0,11$). Los que estaban en remisión completa (RC) generaron una respuesta de Ac significativamente mayor. Los vacunados con Pfizer generaron anticuerpos en un 83% ($p=0.03$), mientras que los vacunados con Sinovac, lo hicieron en un 54% ($p=0.69$). Aquellos tratados inicialmente con Ciclofosfamida, presentaron una diferencia significativa a favor de la generación de anticuerpos ($p=0.009$). Los pacientes en tratamiento actual con Micofenolato presentaron resultados positivos en un 58% de los casos ($p=0.33$); con Prednisona el 55% ($p=0.65$); y con Hidroxicloroquina el 61% ($p=0.19$). No se modificó la actividad de la enfermedad de base. El efecto adverso más prevalente fue dolor (52%). **Conclusiones:** Se logra mayor seroconversión anti-SARS-CoV-2 en pacientes en remisión completa o vacunados con Pfizer. No existieron efectos adversos graves ni variaciones en el score SLEDAI luego de la vacunación.

Palabras claves: Nefropatía Lúpica; vacunación; SARS-CoV-2; anticuerpos; inmunosupresores; seroconversión

Introduction: The most effective strategy to control SARS-CoV-2 pandemic has been vaccination. Patients with Lupus Nephritis (NL) have not been included in any research that studies vaccine efficacy in this population. **Objective:** Analyse the ability to generate a humoral immune response to vaccination against SARS-CoV-2 in patients with Lupus Nephritis under immunosuppressive treatment, followed by the Nephrology Polyclinic at Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. **Methods:** A cross-sectional study was carried out in patients with NL from whom peripheral blood was drawn one month after the second SARS-CoV-2 vaccine. The presence of antibodies was quantified by ELISA test, sensitized by the Receptor Binding Domain (RBD) fragment of the Spike protein of SARS-CoV-2. Adverse effects and variations

in the SLEDAI score were also documented after the vaccine was administered. **Results:** From the total number of patients included (19), the median age was 35.5 years, with 89% corresponding to the female sex. The overall seroconversion rate was 63% ($p = 0.11$). Those in complete remission (CR) generated a significantly higher antibody response. 83% of patients vaccinated with Pfizer generated antibodies ($p = 0.03$), while those vaccinated with Sinovac, only 54% did so ($p = 0.69$). Those initially treated with Cyclophosphamide showed a significant difference in favor of the generation of antibodies ($p = 0.009$). The patients in current treatment with Mycophenolate presented positive results in 58% of the cases ($p = 0.33$); with Prednisone 55% ($p = 0.65$); and with Hydroxychloroquine 61% ($p = 0.19$). The activity of the underlying disease was not modified. The most prevalent adverse effect was pain (52%). **Conclusions:** Greater anti-SARS-CoV-2 seroconversion is achieved in patients vaccinated with Pfizer or in complete remission. There were no serious adverse effects or variations in the SLEDAI score after vaccination.

Keywords: Lupus Nephritis; Vaccination; SARS-CoV-2; Antibodies; Immunosuppressants; Seroconversion

INTRODUCCIÓN

La pandemia SARS-CoV-2

La enfermedad COVID-19 es una patología multisistémica generada por el virus SARS-CoV-2, cuyo genoma está formado por ARN monocatenario positivo. La proteína “Spike” (S) es la responsable de la entrada del virus a las células del organismo, al permitir la unión con los receptores del hospedador que actúan como mediadores de la endocitosis. El SARS-CoV-2 se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) para su posterior unión al receptor de angiotensina 2 (AT2) de la superficie celular, presente en varias localizaciones como el riñón, vasos sanguíneos, corazón y células epiteliales del tracto respiratorio alveolar del pulmón, generando la infección viral.(1) Como consecuencia, puede dar manifestaciones infecciosas en cualquiera de dichos órganos, con un fuerte predominio por el sistema respiratorio, siendo las infecciones respiratorias su principal manifestación.

Desde su aparición en Wuhan, China, a fines del año 2019, la enfermedad COVID-19 se ha propagado de manera exponencial con aumentos masivos de casos y generando miles de muertes a lo largo de todo el mundo. El 11 de Marzo de 2020 fue catalogada por la OMS como una pandemia (2), desde entonces, su propagación ha tenido devastadoras implicancias en el bienestar biopsicosocial de la población, convirtiéndose en la actualidad en una de las causas de muerte más prevalentes del mundo. A más de un año de declarada la pandemia, se han informado alrededor de 255 millones de casos de la enfermedad, con un conteo de fallecidos que asciende a más de 5 millones, distribuidos en 255 países y territorios del mundo. (3)

Desde su comienzo, diversas investigaciones han intentado encontrar tratamientos específicos capaces de controlar y eliminar la infección del virus, fracasando en el intento. A raíz de esto, su control se ha basado únicamente en la toma de medidas preventivas que eviten su propagación exponencial, con el fin de evitar saturaciones en los sistemas de salud. Las medidas que sí han demostrado disminuir la circulación del virus incluyen el lavado de manos, distanciamiento físico sostenido entre las personas, uso de tapaboca y aislamiento de las personas infectadas, así como de sus contactos. (4)

Situación sanitaria en Uruguay

En el correr del año 2020, las medidas preventivas ejercidas por la población de Uruguay, permitieron mantener un buen control de la pandemia reflejado en bajos índices de contagio. Desde el 11 de marzo de 2020 hasta diciembre del mismo año, el índice de mortalidad calculado a base de muerte por cada millón de habitantes, fue variando entre 0.0 y 1.0. Sin embargo, a

partir de diciembre, la pandemia en nuestro país comenzó a cambiar de comportamiento y rápidamente la situación sanitaria se hizo más delicada. Este cambio se hizo mucho más evidente en marzo de 2021, donde el índice de muerte por millón de habitantes, ascendió hasta picos de 18.5. Los números crudos son igual de impactantes, siendo que en los primeros 10 meses de pandemia se registraron 174 muertes, y desde entonces, en tan solo 5 meses la cifra ascendió rápidamente a 5036; con un total de más de 395 mil casos confirmados hasta el momento. (5)(6)

Si bien no se sabe con exactitud a qué se puede responsabilizar dicho cambio de la pandemia en Uruguay, científicos uruguayos afirman que se dio por una mezcla entre políticas complacientes dadas por el buen manejo inicial de la pandemia, y por la aparición de la variante P1, la cual tiene un comportamiento más agresivo con mayores tasas de transmisibilidad. La situación geográfica del país fue el principal factor favorecedor para la llegada de esta variante, al encontrarse entre Brasil y Argentina: dos países con bajo índice de vacunación y alta circulación de la variante P1. (7)

Debido a esto, surgió la necesidad de tomar nuevas medidas de control, por ejemplo la vacunación contra el virus. Actualmente, en Uruguay, ha sido aprobado el uso de tres vacunas: Pfizer (BioNTech), Sinovac (Coronovac) y AstraZeneca (Oxford).

La vacuna del laboratorio BioNTech, denominada Pfizer, es de tipo ARNm. Todos sus componentes son de síntesis química, es decir que en su elaboración no se incluye el virus SARS-CoV-2 ni partes del mismo. Además, la expresión del ARNm en el citoplasma es temporal, por lo que no hay riesgo de integración del virus al núcleo de la célula.(8) En nuestro país se priorizó su uso para el personal de salud y personas mayores de 70 años, debido a su alta tasa de eficacia reportada en 95% para prevención de casos de COVID-19.(9) Posteriormente, el 9 de Junio se agregó al plan de vacunación con la vacuna Pfizer a la población comprendida entre 12 y 17 años. Por otra parte, la vacuna correspondiente al laboratorio Coronovac, llamada Sinovac, se desarrolló a base del virus inactivado. Son más seguras que las vacunas a virus vivo, pero pueden ser menos inmunogénicas y necesitar múltiples dosis para desarrollar respuesta inmune. (8) Su uso fue dirigido a la población general comprendida entre 18 y 69 años, con una eficacia del 50%. (10) Por último, AstraZeneca, de Oxford, es de tipo vector viral no replicante, lo cual consiste en clonar al antígeno en un vector viral que no posee la habilidad de reproducirse. (8) Su uso se reservó para la población mayor a 60 años, con una eficacia de 70%. (11)

La administración de dichas vacunas fue organizada en etapas, priorizando sectores más vulnerables y expuestos al virus, como lo son el personal de salud, pacientes con enfermedad

renal crónica en hemodiálisis, pacientes institucionalizados en residenciales, personas privadas de libertad, y trabajadores esenciales. Posteriormente, se continuó la vacunación por franjas etarias. (12) Este esquema de vacunación fue desarrollado con el conocimiento de que tanto la edad como ciertas comorbilidades contribuyen a una peor evolución de la enfermedad. (13)

Desde los inicios del plan de vacunación en marzo de 2021 hasta la actualidad, el 78% de la población Uruguaya ha sido vacunada con la primera dosis, y el 74% presenta además el esquema completo, siendo el país sudamericano con mayor población vacunada.(14) Este plan de acción sanitario marcó un punto de inflexión en la evolución de la pandemia en el país: se observó que luego de 95 días del comienzo de la campaña de vacunación, los casos activos de COVID-19 disminuyeron más de un tercio. Estudios realizados en la población uruguaya a fines de junio reportaron que la efectividad de la vacuna Pfizer para prevenir el COVID-19 es de 78,06% en población general y 75,90% para el personal de salud. Sin embargo, para la vacuna Sinovac es de 59,93% en población general. En cuanto a la reducción de internación en CTI, la vacuna Pfizer alcanza porcentajes mayores al 95% tanto en la población general como en el personal de salud, mientras que para la vacuna Sinovac este número desciende levemente a 90,87%. Finalmente, la reducción de mortalidad para Pfizer es igual para el personal de salud como para la población general, siendo un 96%. La vacuna de Sinovac dio números similares para mortalidad con una reducción del 95%. Cabe destacar que estos números fueron elaborados habiendo transcurrido más de 14 días desde la última dosis de ambas vacunas. (15)

Lupus eritematoso sistémico (LES)

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune sistémica crónica, de origen desconocido, que cursa en empujes y remisiones. En ella se reconocen alteraciones tanto de la inmunidad humoral como celular. Su patogenia se caracteriza por un gran número de autoanticuerpos: antinucleares (ANA), anti-Smith y anti ADN de doble cadena, que se unen a células y tejidos, así como por el depósito de inmunocomplejos. En otras palabras, esta enfermedad es consecuencia de una respuesta de hipersensibilidad tipo II o mediada por anticuerpos; y tipo III o mediada por inmunocomplejos. Los factores etiológicos involucrados son de índole infecciosa, hormonal, genética, ambiental y química.

Su prevalencia oscila entre 4 a 250 casos por cada 100 000 habitantes/año, y es más frecuente en la raza negra e hispánica . La proporción entre sexos en la edad adulta es de 9:1 a favor del femenino, pero en la infancia la relación puede ser de 5:1 y en pacientes mayores de 65 años, de 2:1. Clínicamente se caracteriza por alteraciones en todos los sistemas, pero se observa una predilección por lo cutáneo, osteoarticular, hematológico, renal y del sistema nervioso central (SNC). (16)

Manifestaciones clínicas del LES.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad son diversas, varían desde síntomas constitucionales como fiebre, astenia, adinamia, lesiones cutáneas y artritis, hasta manifestaciones de severidad como la Nefropatía Lúpica (NL), afectación del SNC o compromiso hematológico. Se han definido criterios clínicos, inmunológicos e histológicos de clasificación de LES descritos por primera vez en 1997 por la *American College of Rheumatology (ACR)* revisados y modificados en el año 2012 por el grupo de *Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC)*. Estos criterios son clasificatorios, no son diagnósticos, y determinan un umbral a partir del cual los profesionales pueden clasificar a los pacientes como portadores de LES en vistas a incluirlos en ensayos clínicos. En el año 2019 EULAR y ACR han actualizado estos criterios clasificatorios. Comprenden 22 criterios con distinta puntuación, de los cuales 10 criterios son mayores (7 clínicos y 3 inmunológicos). Un score mayor de 10 clasifica al paciente como portador de LES. Este sistema tiene una sensibilidad de 96.1% comparable a los criterios 2012 SLICC, pero con una mayor especificidad de 93.4% vs 83.7% de la previa clasificación. Tiene como punto de interés, que el hallazgo de NL Tipo III o IV por sí sola, es suficiente para la clasificación como LES. (17)

Nefropatía Lúpica

Según datos del Registro Uruguayo de diálisis, las glomerulopatías constituyen la tercera causa de ingreso a terapia de reemplazo renal. (18) A su vez, el último informe del Registro Uruguayo de Glomerulopatías establece que la NL es la primera causa de Glomerulopatía sistémica biopsiada. (19)

La NL se puede manifestar como cualquier síndrome nefrológico, desde alteraciones urinarias asintomáticas hasta síndrome nefrótico o insuficiencia renal rápidamente progresiva. Es frecuente que exista disociación entre las manifestaciones clínicas y la histología renal, una alteración del sedimento mínima puede presentar a nivel histológico lesiones de gravedad. Por este motivo se indica la biopsia renal en todos los casos que se sospeche afectación renal: es decir la presencia de proteinuria mayor a 0.5 g/día o índice proteinuria/creatininuria (Pru/Cru) mayor a 0.5 g/g, sedimento activo o deterioro inexplicado de la función renal. Así como también frente a cambios clínicos en la evolución de pacientes con NL ya conocida. (20)

La afectación en la NL puede comprometer al glomérulo, el tubulointersticio y los vasos. La mayoría de los pacientes con NL presenta una enfermedad glomerular mediada por inmunocomplejos, a menudo asociada a cambios tubulointersticiales con o sin depósitos inmunes. La afectación vascular también es frecuente, variando desde depósitos inmunes vasculares aparentemente indolentes a necrosis fibrinoide y microangiopatía trombótica. La clasificación anatómo-patológica más aceptada es la clasificación conjunta de la Sociedad

Internacional de Nefrología y Sociedad de Patología Renal (ISN/RPS, 2003). (*Anexo 1*). Una muestra válida para esta clasificación debe contener un mínimo de 10 glomérulos en la muestra de microscopía óptica. Pondera los hallazgos histopatológicos de la biopsia renal en 6 clases, con implicancias pronósticas y terapéuticas. (21) Destacamos que las formas proliferativas de la NL (tipos III y IV y la asociación de la tipo III y IV más V) son las formas más agresivas de presentación, asociando mayor progresión a ERC. (22)

A nivel del estudio histológico renal se describen lesiones de actividad y elementos de cronicidad característicos de la NL, con los cuales se conforman índices o scores. Los índices histológicos de actividad incluyen hallazgos como hiper celularidad intracapilar, cariorrexis o necrosis fibrinoide, semilunas celulares, trombos hialinos, asas de alambre, infiltración leucocitaria e inflamación tubulointerstitial. El índice de cronicidad incluye fibrosis intersticial y obsolescencia glomerular. Se establece así, un score de actividad y cronicidad que son de utilidad como elementos de pronóstico funcional y de respuesta al tratamiento.

La inmunofluorescencia tiene un rol fundamental en el diagnóstico de Nefropatía Lúpica. En ella debe documentarse la presencia de depósitos de IgG policlonal y C3; además es característico el hallazgo de depósitos de IgM, IgA y C1q, conformando el patrón denominado “Full House”.

Índices de actividad clínica-paraclínica utilizados en el LES

Se desarrollaron índices de actividad clínica, como herramientas objetivas para estudios de cohortes de pacientes con LES, los que han demostrado ser capaces de predecir daño y mortalidad. Además, permiten estandarizar el seguimiento del paciente con LES, valorar de forma más precisa la enfermedad y facilitan la toma de decisiones terapéuticas. El más utilizado es Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) *Anexo 2*, el cual incluye la revisión de diversos sistemas y valoración paraclínica como elementos de actividad a los cuales se les otorga un puntaje determinado.

Según la valoración de estos puntos clínicos y paraclínicos se puede definir actividad de la enfermedad como un cambio de más de 3 puntos, así como determinar la severidad del empuje. El mismo se cataloga de leve-moderado cuando tiene un score de SLEDAI < 3 puntos con manifestaciones cutáneo-mucosas, serosas o constitucionales; o severo cuando el score de SLEDAI > 12 puntos con manifestaciones a nivel renal, vasculítica y hematológico.

En la NL no existen biomarcadores inmunológicos eficaces que permita definir a partir de parámetros en plasma y/u orina, si esta se encuentra en remisión o en actividad sin necesidad de recurrir a un nuevo estudio histopatológico.

Para definir si la NL de un paciente esta activa o en remisión se tienen en cuenta distintos criterios tanto clínicos como paraclínicos:

- *Respuesta parcial*: estabilización ($\pm 25\%$) o mejoría de filtrado glomerular respecto a valores iniciales asociado a descenso en valores de proteinuria (en pacientes con proteinuria basal $> 3,5\text{g}/24\text{ h}$, descenso de proteinuria a $< 3,5\text{ g}/24\text{ h}$ o Pru/Cru $< 3,3\text{ g/g}$. En pacientes con proteinuria basal $< 3,5\text{ g}/24\text{h}$ o Pru/Cru $< 3,3\text{ g/g}$, reducción de la proteinuria en $> 50\%$ en comparación con la inicial.
- *Respuesta completa*: filtrado glomerular $> 60\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ (o descenso a valores basales de creatinina), asociado a proteinuria $< 0,5\text{ g}/24\text{ h}$. La presencia de sedimento inactivo (< 5 hematíes, < 5 leucocitos, 0 cilindros hemáticos) y albúmina sérica $> 3\text{ g/día}$ son datos adicionales que orientan a remisión. (22)

Tratamiento inmunosupresor en la NL

Una vez que se realiza diagnóstico de NL y su tipo, se planifica el tratamiento en función no solamente de la lesión histológica (proliferativa / no proliferativa) sino también del compromiso extra renal, edad y comorbilidades del paciente. También se tiene en cuenta la adherencia y preservación de la fertilidad en población joven.

El tratamiento del paciente con NL proliferativa (Tipo III/IV) y membranosa (Tipo V) se divide en una fase inicial, cuyo objetivo es inducir la remisión precoz de actividad renal; y una fase de mantenimiento, para consolidar la remisión y evitar nuevos empujes. La fase inicial se basa en realización de terapia inmunosupresora potente con tres fármacos principalmente: Glucocorticoides (GC), Ciclofosfamida (CYC) y/o Micofenolato Mofetilo (MMF). Actualmente se proponen distintos protocolos de tratamiento, incluyendo los propuestos por EuroLupus, el NIH (basados en CYC más GC), y el propuesto por el grupo ALMS (basado en MMF más GC). La terapia de mantenimiento se realiza en base a fármacos inmunosupresores a menores dosis (GC, MMF y Azatioprina). Está en discusión aún, la duración de la etapa de mantenimiento. Se plantea que en remisión completa sin manifestaciones extra renales, su duración debe ser mínimo 36 meses (tiempo total de tratamiento) según las últimas guías KDIGO. (23)

Vacunación en pacientes con LES

La vacunación de pacientes con LES resulta controversial debido a la posibilidad teórica de reactivación o empeoramiento de su enfermedad de base, especialmente en aquellos bajo tratamiento con Rituximab, altas dosis de corticoides o que presentan un LES altamente agresivo. (24) Actualmente, las recomendaciones y pautas nacionales e internacionales para la inmunización activa de SARS-CoV-2 se basan en la experiencia de la administración de otras

vacunas, tales como la antigripal y antineumocócica, ya que no se han incluido a pacientes con patología autoinmune en la mayoría de los ensayos clínicos de las vacunas para el COVID-19. Por eso la aplicabilidad de sus respectivas eficacias es limitada en esta población, y sobre todo, en aquellos que reciben tratamiento inmunosupresor. (25, 26, 27)

A pesar de la falta de información sobre los efectos adversos y eficacia de la vacuna en estos pacientes, la evidencia acumulada hasta el momento sugiere que las consecuencias de no recibirla son más graves, ya que se ha demostrado un riesgo mayor de hospitalización y actividad autoinmune durante el curso de esta infección. El estrecho seguimiento de los síntomas y la dosificación de anticuerpos son acciones prudentes de realizar en estos pacientes, conjunto a los cuidados como el distanciamiento social, uso de máscara y lavado de manos para la prevención del contagio. (25, 28) En Uruguay los pacientes con enfermedades autoinmunes no forman parte de un grupo prioritario en el plan de vacunación. De todas formas, existe un conjunto de recomendaciones dadas por el Sindicato Médico del Uruguay (SMU) apoyadas en la American College of Rheumatology (29), donde se destaca la vacunación en poblaciones con enfermedades autoinmunes con o sin tratamiento inmunosupresor y pacientes con enfermedad renal crónica avanzada con o sin terapia de sustitución renal.

El momento oportuno de vacunación para pacientes con tratamiento inmunosupresor debe ser planificado tomando en cuenta el riesgo del subtratamiento lúpico y el riesgo individual de contraer COVID-19. Las vacunas deben ser administradas preferiblemente durante la enfermedad inactiva, pero si existe un riesgo elevado de adquirir la infección por el SARS-CoV-2 se debe considerar la vacunación aún en el paciente en actividad. (24) La vacuna está indicada independientemente de los antecedentes de infección previa por SARS-CoV-2 sintomática o asintomática, ya que se desconoce la duración de la protección que se genera tras la infección. (30)

En Uruguay, el plan aceptado para los pacientes con enfermedades autoinmunes considera que si el paciente recibió un esquema primario con la vacuna Sinovac, debe recibir dos dosis adicionales de Pfizer con un intervalo de 28 días entre ambas. Si el esquema primario fue con Pfizer o AstraZeneca, debe recibir una dosis de Pfizer al menos 1 mes luego de la última dosis administrada del esquema primario. (31)

Ninguna de las vacunas utilizadas en Uruguay es tipo virus vivo atenuado, las cuales tienen el potencial de infectar a personas con el sistema inmune comprometido, ya sea por enfermedades sistémicas o por consumo de fármacos inmunosupresores. (32) Múltiples

estudios respaldan que la utilización de este tipo de vacunas en pacientes con el sistema inmune deprimido, conllevan una baja probabilidad de un brote de la enfermedad a causa de la vacunación. (24)

HIPÓTESIS

En los pacientes con Lupus y Nefropatía Lúpica la respuesta inmunológica a la vacunación anti SARS-CoV-2 está disminuida.

OBJETIVOS

General: Analizar la capacidad de generar respuesta inmunológica humoral frente a la vacunación contra SARS-CoV-2 en pacientes con Nefropatía Lúpica.

Específicos:

1. Analizar las características demográficas de nuestra población.
2. Valorar el tratamiento inmunosupresor de cada paciente.
3. Distinguir qué tipo de vacuna recibió cada paciente.
4. Describir los efectos secundarios locales y sistémicos de la vacunación.
5. Describir la actividad de la enfermedad de base pre y post vacunación.
6. Establecer si se generó respuesta inmunológica humoral.
7. Estudiar aquellos factores de riesgo que pueden modificar la generación de respuesta humoral.

METODOLOGÍA

En esta investigación se realizó un estudio transversal en una muestra de 19 pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico y Nefropatía Lúpica, seguidos en Policlínica de Nefrología del Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. El protocolo se registró en el Registro/Autorización de Proyectos de Investigación en Seres Humanos del Ministerio de Salud Pública (MSP).

Pacientes y recolección de datos

Inicialmente se realizó la solicitud del consentimiento informado verbal por vía telefónica a la población objetivo. En aquellos pacientes que aceptaron formar parte de la intervención, se realizó un cuestionario pre codificado (*anexo 3*) que incluyó criterios de inclusión y exclusión así como diferentes variables de estudio. Al momento de realizar la extracción del material biológico, se le solicitó a cada individuo el consentimiento informado de forma escrita (*anexo 6*).

Fueron incluidos aquellos pacientes que: (I) presentan Lupus Eritematoso Sistémico, (II) hayan recibido o se encuentran en tratamiento con fármacos inmunosupresores, (III) están bajo seguimiento en Policlínica de Nefrología del Hospital de Clínicas, (IV) se han administrado la segunda dosis de la vacuna contra SARS-CoV-2 hace más de 30 días. Los siguientes pacientes han sido excluidos de la investigación: (I) pacientes con antecedentes de infección respiratoria por SARS-CoV-2, (II) menores de 18 años, (III) pacientes que no acepten el consentimiento informado, (IV) pacientes con VIH, (V) embarazadas.

Las variables a estudiar (*anexo 3*) incluyen : (I) edad, (II) sexo, (III) ocupación, (IV) procedencia, (V) fecha de diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, (VI) forma clínica del diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, (VII) tratamiento inmunosupresor actual, (VIII) estatus de la enfermedad –mediante score SLEDAI- (*anexo 2*), (IX) presencia de comorbilidades, (X) antecedentes de SARS-CoV-2, (XI) vacuna administrada, (XII) fecha de vacunación, (XIII) efectos adversos, (XIV) repercusión de la vacuna en la enfermedad de base - mediante score SLEDAI- (*anexo 2*), (XV) presencia de anticuerpos luego de 30 días de administrada la segunda dosis de la vacuna.

Con previa autorización, se recolectaron datos clínicos y paraclínicos de la historia clínica de cada paciente en el caso que estos no hayan podido ser suministrados por vía telefónica. Las variables clínicas incluidas en el score SLEDAI se interrogaron por vía telefónica, y aquellos

parámetros paraclínicos se obtuvieron posteriormente mediante el procedimiento correspondiente.

Detección de la respuesta inmune: pruebas serológicas.

Las pruebas serológicas que identifican IgA, IgM, IgG o anticuerpos totales contra SARS-CoV-2 se realizan en muestras de sangre, suero o plasma. Dada la latencia que presenta el sistema inmune, su detección puede ser negativa en pacientes que recientemente cursaron la infección.

Hasta el momento, existen estudios publicados que utilizaron sustratos antigénicos variados y elaborados en cada laboratorio. Estos incluyen: proteína de nucleocápside (N), combinación de proteína N más proteínas de espícula y otros utilizaron solo proteínas de espícula (proteína Spike). Los métodos de cuantificación proteica utilizados son: ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA), inmunocromatografía y ensayos automatizados por quimioluminiscencia. (33)

Intervención propuesta

Luego de haber seleccionado la población objetivo para este estudio, se le solicitó a cada individuo su traslado al centro asistencial Hospital de Clínicas para la correspondiente extracción de 8 ml de sangre venosa periférica luego de pasado un mes de la segunda dosis de la vacuna contra SARS-CoV-2. Esta se centrifugó para el posterior análisis serológico de la presencia de anticuerpos contra SARS-CoV-2 mediante test de ELISA desarrollado por la Universidad de la República y el Institut Pasteur de Montevideo. Las placas de estos kits están sensibilizadas con el fragmento Receptor Binding Domain (RBD) de la proteína Spike del SARS-CoV-2, permitiendo evidenciar anticuerpos de tipo IgG específicos contra RBD presentes en las muestras séricas. Mediante controles de la técnica incluidos en el kit, se calculó un valor umbral de 10 BAU/ml el cual fue utilizado para interpretar los resultados. De esta manera, los resultados posibles son positivo (cuando es mayor a 10 BAU/ml), negativo (cuando es menor a 10 BAU/ml) o indeterminado, en cuyo caso es necesario repetir el procedimiento.

Análisis estadístico

Se registraron los parámetros a estudiar en una base de datos, evitando incluir datos filiatorios identificatorios. Los análisis fueron realizados con el programa de estadística Statistical Package for the Social Sciences (SPSS). Aquellas variables continuas se expresan como media o mediana e intercuantiles según tuvieran distribución normal o no. Las características de los

pacientes son evaluadas mediante proporciones debido al tamaño muestral. Las variables son comparadas con contraste de proporciones, utilizándose un intervalo de confianza (IC) de 95%, y considerándose como significativo un valor $p < 0.05$. Para demostrar la independencia de variables independientes fue utilizado el test de Chi Cuadrado con un alfa de 5%.

Consideraciones éticas

El estudio se aprobó por el comité de ética del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” (*anexo 4*) y fue registrado en el MSP (*anexo 5*)

Para formar parte del proyecto, todos los pacientes debieron firmar un consentimiento informado (*anexo 6*). Se mantuvo la confidencialidad de los participantes durante todo el estudio, siendo solo conocida por los investigadores. La participación en este estudio fue totalmente voluntaria, pudiendo los participantes retirarse del mismo sin la necesidad de ningún tipo de justificación.

El riesgo para los participantes es mínimo y está relacionado a la extracción de una muestra de sangre venosa periférica. El beneficio para los participantes será el conocer la presencia de anticuerpos específicos anti-SARS-CoV-2.

RESULTADOS

Características demográficas

Esta investigación se desarrolló entre mayo y noviembre de 2021, en el Hospital de Clínicas, Montevideo, Uruguay. Inicialmente se incluyó un total de 26 pacientes, de los cuales 2 fueron excluidos por presentar la enfermedad COVID-19, y otros 5 no fueron tomados en cuenta al momento del análisis por tener pendiente el resultado de la titulación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Finalmente la muestra contó con un total de 19 pacientes portadores de Nefropatía Lúpica (NL). La mediana (RIC) de edad fue de 35,5 (34 - 36) años, y un 89% de ellos correspondían al sexo femenino. En cuanto a la procedencia, el 63% residían en Montevideo, y el 42% se encontraban en actividad laboral. Con respecto a las comorbilidades incluidas en el cuestionario inicial, 8 pacientes padecían de hipertensión arterial, correspondiendo al 42% del total de la muestra. A su vez, 1 paciente contaba con diagnóstico de diabetes mellitus y 2 de ellos eran portadores de obesidad. Dichos datos se resumen en la *tabla 1* (“Características demográficas”).

Características de enfermedad de base

El porcentaje global de seroconversión en nuestra muestra de pacientes fue de 63% ($p=0.11$). La edad al diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico fue de 25 (20.0-31.0) años. Dentro de la misma se incluyeron pacientes con distintos tipos de NL, diferenciándose en proliferativas y no proliferativas. Al respecto, se destaca que un 79% de los pacientes incluidos presentaron NL proliferativa, y de ellos solo un 60% ($p=0.28$) desarrolló anticuerpos anti-SARS-CoV-2. De los pacientes que presentaron NL no proliferativa, el 75% ($p=0.18$) desarrolló anticuerpos, teniendo estos un mayor porcentaje de seroconversión pero sin significación estadística.

Al analizar la actividad del LES y la NL los pacientes con remisión completa, presentaron una diferencia significativa ($p=0.01$) en el porcentaje de seroconversión de anti-SARS-CoV-2. Ver *tabla 2* (“Características de enfermedad de base”) y *gráfica 1* (“Anticuerpos contra SARS-CoV-2 según remisión completa o remisión parcial/actividad de Lupus Eritematoso Sistémico”).

Fármacos inmunosupresores

En cuanto al tratamiento inicial de los pacientes, el 11% fueron tratados con Metilprednisolona, el 37% con Ciclofosfamida (CF), el 74% con Prednisona (PDN), el 37% con Hidroxicloroquina (HCQ), el 37% con Micofenolato (MMF) y el 19% con Azatioprina (AZ). En relación al tratamiento inmunosupresor actual, el 84% de los pacientes estaba siendo tratado con MMF, el 58% con PDN y el 95% con HCQ.

Se observó que el 63% de los pacientes en tratamiento actual con MMF presentaron anticuerpos positivos ($p=0.11$), mientras que en aquellos en tratamiento con PDN esto ocurrió en el 55% de los pacientes ($p=0.65$) y en los tratados con HCQ en el 61% de los mismos ($p=0.19$).

Al comparar los títulos de anticuerpos según el tipo de fármaco recibido, se encontró que en aquellos tratados inicialmente con CF, hubo una diferencia significativa ($p=0.009$) con mayor seroconversión. Dichos resultados se resumen en la *tabla 3* (“Fármacos inmunosupresores”) y *gráfica 2* (“Anticuerpos contra SARS-CoV-2 según fármaco actual”). No encontramos relación significativa entre el haber recibido CF como terapia inicial y el estado actual de la actividad del LES y la NL como remisión completa.

Anticuerpos desarrollados según vacuna recibida y comparación entre vacunas según seroconversión

De la totalidad de los pacientes del estudio, el 68% fueron vacunados con Sinovac mientras que un 32% con Pfizer. En aquellos pacientes vacunados con Sinovac, el 54% ($p=0.69$) generó anticuerpos contra la vacuna. Por otro lado, en los pacientes vacunados con Pfizer, el 83% presentó serología positiva, presentando una diferencia significativa ($p=0.03$) con aquellos que no desarrollaron anticuerpos luego de administrada la misma. Ver *tabla 4* (“Anticuerpos desarrollados según vacuna recibida”) y *gráfica 3* (“Anticuerpos contra SARS-CoV-2 según tipo de vacuna”).

Asimismo, si se toma en consideración únicamente el grupo que no logró generar anticuerpos, se destaca que en un 85% pertenecen a los vacunados con Sinovac ($p=0.011$). Ver *tabla 5* (“Comparación entre vacunas según seroconversión”).

Efectos adversos a la vacuna y cambios en la actividad de la enfermedad

Se documentó que 12 pacientes desarrollaron efectos adversos a la vacunación. Estos incluyeron dolor, eritema, edema, fiebre, cansancio, cefalea, diarrea, prurito y mialgias. El más prevalente, fue “dolor”, encontrado en un total de 10 pacientes, 6 de ellos vacunados con Sinovac y 4 con Pfizer. El eritema, el edema, el prurito y las mialgias, solo se manifestaron en aquellos vacunados con Pfizer, siendo estadísticamente significativo el prurito ($p=0.02$). Por otro lado, la fiebre ($p=0.31$) y la diarrea ($p=0.08$) fueron síntomas que se evidenciaron sólo en pacientes con Sinovac. Ver *Tabla 6* (“Efectos adversos a la vacuna recibida”). El rash cutáneo, no se evidenció en ningún paciente. En cuanto a las alteraciones del score SLEDAI, no se evidenciaron cambios en el mismo con respecto a antes y después de la administración de las dos dosis de la vacuna correspondiente.

DISCUSIÓN

Como se ha mencionado anteriormente, a más de un año de la pandemia por COVID-19, se sigue investigando sobre la enfermedad, su mecanismo de acción y cómo combatirla. Las vacunas desarrolladas en el correr del 2020 han sido clave para la prevención de la enfermedad y disminución de las tasas de morbimortalidad. Sin embargo, la información acerca de la seguridad y eficacia de las mismas en pacientes con enfermedades autoinmunes, es escasa. Esta limitación se debe a la exclusión de dicha población en la fase 3 de los ensayos clínicos por el potencial riesgo de efectos adversos y alteración de la enfermedad de base. En este contexto, este estudio pretende ser innovador en cuanto al enfoque de la calidad de la respuesta a la vacunación, en pacientes con Nefropatía Lúpica (NL) a nivel nacional.

La tasa global de seroconversión posterior a la administración de dos dosis de vacuna anti-SARS-CoV-2 fue del 63% en los pacientes con NL. En la revisión sistemática Anuraag J et al (34), se incluyeron pacientes con diferentes enfermedades autoinmunes que fueron vacunados con vacunas de ARNm. Se alcanzaron tasas de seroconversión que llegaron al 83,1% ($p=0.01$), aumentando a 90.7% ($p=0.01$) cuando se consideró solo a la población con Lupus Eritematoso Sistémico (LES). Estos resultados muestran una tasa de seroconversión mayor que en la de nuestra muestra. Dicho margen de diferencia, podría ser explicado por dos motivos. En primer lugar, la revisión sistemática no contempla si presentan compromiso de severidad del LES (como el renal, sistema nervioso central o hematológico) ya que esto guía el tratamiento inmunosupresor requerido. En segundo lugar, dentro de las vacunas recibidas por nuestros pacientes, el 68% corresponde a Sinovac, que tiene menor tasa de seroconversión global que aquellas logradas con vacunas de ARNm.

Por otro lado, Izmirly PM et al (35) evaluó la respuesta inmune y los cambios en el score SLEDAI en 90 pacientes con LES posterior a la inmunización anti-SARS-CoV-2 con vacunas ARNm, y se comparó con una población control de 20 pacientes sanos. La tasa de seroconversión posterior a una o dos dosis de vacuna ARNm, fue menor en pacientes lúpicos comparado con los controles sanos: el 28,8% de los pacientes generaron una respuesta inmune de tipo IgG inferior a la más baja encontrada en los controles ($p=0,01$). La tasa de seroconversión de los pacientes con NL de nuestra muestra fue más baja que la hallada en la población general.(15)

En el estudio Ammitzbøll C et al (36) realizado en Dinamarca, se investigó una muestra de pacientes con LES y Artritis Reumatoide en tratamiento con inmunosupresores similares a los que reciben nuestros pacientes. Se vio que de 134 pacientes, 103 (77%), presentaron

seroconversión, medida a los 8 días después de la segunda dosis de la vacuna Pfizer. Si se toma en cuenta sólo los pacientes que tienen LES, el porcentaje de seroconversión asciende a 89%. Estos datos comparten la tendencia de nuestra investigación, donde la tasa de seroconversión para los pacientes vacunados con la vacuna de Pfizer fue del 83% ($p=0.03$).

Las guías internacionales recomiendan la vacunación anti-SARS-CoV-2 independientemente de la actividad y tratamiento inmunosupresor que reciban los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas. No siempre se cuenta con estudios actuales y en este caso en particular, se basa en un estudio realizado en 1998 vinculado a la inmunización contra el virus de Influenza que también fue de utilidad en la pandemia N1 H1 de 2009-2010 (29,37). Este estudio demostró que pacientes con LES en actividad (evaluado con el score SLEDAI), presentaban menor respuesta inmunogénica comparado con pacientes sin actividad y controles sanos. Es fundamental aclarar que las definiciones utilizadas en nuestro estudio sobre remisión completa o parcial, se basan en parámetros exclusivamente nefrológicos al tratarse particularmente de la remisión de la NL. De todas formas el score SLEDAI también toma en cuenta parte de los mismos, por lo cual consideramos a este como representativo.

La revisión sistemática Anuraag J et al (34) ya mencionada, también evalúa la tasa de seroconversión según los diferentes planes de tratamiento recibido. Dentro de las terapias farmacológicas, la seroconversión para los pacientes en tratamiento con Corticoides fue de 78.2%; para los que recibían Micofenolato (MMF) de 70.4%; de 80.3% en los tratados con Metotrexato; y de 89.5% en aquellos que recibían Hidroxicloroquina (HCQ). La tasa de seroconversión fue de 63% para pacientes que reciben MMF; y 61% para los que reciben HCQ. Vale destacar que para el análisis de nuestra investigación no se tomó en cuenta la asociación farmacológica o politerapia, sino que cada fármaco de forma individual.

En la investigación de Izmirly PM et al (35) se encontró que la tasa de seroconversión en pacientes bajo tratamiento con MMF, Metotrexate, Prednisona (PDN) o en politerapia fue menor a la de la población control y a la de pacientes lúpicos tratados únicamente con HCQ. Discriminando únicamente los resultados de la población lúpica, el 46% de los pacientes bajo tratamiento con PDN obtuvieron una baja tasa de seroconversión, similar a lo hallado en nuestra investigación, donde la misma fue de 45% .

Asimismo, se observó una asociación positiva entre la administración inicial de Ciclofosfamida (CF) y el desarrollo de anticuerpos ($p=0.009$). A pesar de ser estadísticamente significativo, este resultado no puede ser comparado con estudios previos, ya que estos toman en cuenta el

tratamiento actual con CF, y no así el inicial. No encontramos asociación significativa entre la actividad de la enfermedad actual (RC) y haber recibido CF.

En Geisen UM et al., un estudio donde vacunaron con vacunas ARNm a 26 pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas, encontraron que los efectos secundarios a la vacunación anti-SARS-CoV-2 fueron síntomas leves. No se observó fiebre ni efectos adversos graves, y ningún paciente experimentó reactivación de la enfermedad. Si bien nuestra muestra incluye sólo personas con NL y de éstas únicamente 6 recibieron una vacuna ARNm, los resultados mantuvieron la misma tendencia. Entre los síntomas más prevalentes en dicho estudio y el nuestro están: dolor local (65.4% vs 67%), edema (15% vs 33%), cansancio (53.8% vs 33%), mialgias (42,3% vs 33%), y cefalea (38.5% vs 17%). No se identificaron manifestaciones renales ni extra renales de severidad ni variaciones en el score SLEDAI luego de la segunda dosis de la vacuna en ninguno de los pacientes estudiados. (38)

Estos datos son consistentes con la evidencia acumulada hasta el momento de que los pacientes con enfermedades autoinmunes bajo terapia inmunosupresora, son capaces de montar una respuesta inmunológica satisfactoria después de recibir vacunación anti SARS-CoV-2, sin efectos secundarios significativos o brotes de su enfermedad de base. (25, 35) Si bien este resultado era esperado, apoya las recomendaciones establecidas por las autoridades sanitarias a la hora de vacunar a estos pacientes, aun siendo estos desplazados de los ensayos clínicos de las mismas. (39)

LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

Dentro de nuestra investigación hemos encontrado una serie de limitaciones. Primero, es importante considerar la limitación económica que nos llevó a contar con un pequeño tamaño muestral, por más de que es una enfermedad de baja prevalencia en nuestro medio. Por otro lado, en esta investigación no fueron tomadas en consideración las distintas dosis de fármacos inmunosupresores bajo las que se encontraban en tratamiento los pacientes, y entendemos que dicha información es de importancia, debido a que teóricamente influiría en la generación de la respuesta inmunológica. Se destaca también que dentro de las características del estudio, la medición de la respuesta a las vacunas fue únicamente humoral, desconociendo el componente celular de la misma. A su vez, este estudio es de tipo transversal, imposibilitando la valoración de la duración de esta respuesta humoral. Por último, hubiese sido enriquecedor el contraste con una población sana en donde la tasa de seroconversión no se encuentre influenciada por un tratamiento inmunosupresor, así como comparar cuáles fueron sus efectos adversos.

FORTALEZAS

Entendemos como fortaleza de esta investigación, el hecho de habernos enfocado únicamente en pacientes con Nefropatía Lúpica. Esto permitió recabar información exclusivamente de un tipo de presentación del Lupus Eritematoso Sistémico, a diferencia del resto de la bibliografía encontrada. Asimismo, destacamos el seguimiento constante que realizamos a nuestros pacientes durante los 6 meses en los que se llevó a cabo la investigación.

Este estudio no ha sido financiado por ninguna Institución con fines de lucro y los recursos humanos empleados no recibieron contribución económica.

CONCLUSIONES

En conclusión, el presente estudio demostró que en pacientes con Nefropatía Lúpica se logra una tasa de seroconversión global del 63%, una mayor seroconversión anti-SARS-CoV-2 cuando están en remisión completa de su enfermedad y en los vacunados con Pfizer. A su vez, no existieron efectos adversos graves ni variaciones en la actividad de la enfermedad valoradas con el score SLEDAI. La Ciclofosfamida como tratamiento inicial, se asoció a una mayor respuesta inmunológica. Con respecto a este punto, recomendamos seguir profundizando.

Como reflexión, debe promoverse el adecuado control de la Nefropatía Lúpica logrando la remisión completa de la enfermedad, y parecería recomendable la administración de vacuna Pfizer frente a la Sinovac.

AGRADECIMIENTOS

Al Departamento de Inmunobiología de la Facultad de Medicina y Laboratorio de Inmunovirología del Institut Pasteur de Montevideo: Florencia Rammauro y Otto Pritsch. Al Departamento de Fisiopatología del Hospital de Clínicas y Laboratorio de Genómica Funcional del Institut Pasteur de Montevideo: Sergio Bianchi. Al equipo de enfermería de la Policlínica de Nefrología del Hospital de Clínicas: Estela Monforte.

ROLES

Estudiantes de Facultad de Medicina: Maximiliano Castillo, Andrea Cattivelli, Julieta García, Ignacio Paladino, Eugenia Piriz, Carolina Saavedra han sido encargados de la recolección de datos, análisis de resultados y redacción del trabajo de investigación. Dra. Gabriela Ottati y Dra. Sofía Fernández han propuesto el tema de investigación, realizado correcciones y guiado a los estudiantes en el proceso de elaboración de la investigación. José Boggia, colaborador en el análisis estadístico de resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yesudhas D, Srivastava A, Gromiha MM. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*. 2021 Abril. 4;49(2):199–213. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s15010-020-01516-2>
2. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard | WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard With Vaccination Data. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
4. Recomendaciones de la OMS para protegerse frente al coronavirus. Disponible en: <https://www.geriaticarea.com/2020/03/03/recomendaciones-de-la-oms-para-protegerse-frente-al-coronavirus/>
5. Coronavirus (COVID-19) Deaths - Statistics and Research - Our World in Data. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-deaths>
6. Comunicados | Sistema Nacional de Emergencias. Disponible en: https://www.gub.uy/sistema-nacional-emergencias/comunicacion/comunicados?field_tematica_target_id=204
7. Taylor L. Why Uruguay lost control of COVID. *Nature*. Julio, 2021 595(7865):21–21. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/d41586-021-01714-4>
8. Wang J, Peng Y, Xu H, Cui Z, Williams RO. The COVID-19 Vaccine Race: Challenges and Opportunities in Vaccine Formulation. *AAPS PharmSciTech*. Agosto, 2020. 5;21(6):225. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1208/s12249-020-01744-7>
9. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577> Diciembre, 2020 383(27):2603–15. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2034577>
10. Palacios R, Patiño EG, de Oliveira Piorelli R, Conde MTRP, Batista AP, Zeng G, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of treating Healthcare Professionals with the Adsorbed COVID-19 (Inactivated) Vaccine Manufactured by Sinovac – PROFISCOV: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. Diciembre, 2020. 21(1):853. Disponible en: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-020-04775-4>
11. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *The Lancet*. Enero, 2021 397(10269):99–111. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620326611>

12. Priorización y Escalonamiento de la Vacunación Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/-1612033397.pdf>
13. Las personas con ciertas afecciones | CDC. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-with-medical-conditions.html>
14. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Roser M, Hasell J, Appel C, et al. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nature Human Behaviour*. Julio, 2021. 5(7):947–53. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41562-021-01122-8>
15. Tercer estudio de efectividad de vacunación anti SARS-CoV-2 en Uruguay al 30 de junio de 2021 | Ministerio de Salud Pública. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/tercer-estudio-efectividad-vacunacion-anti-sars-cov-2-uruguay-30-junio-2021>
16. Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna*. XVIII. Rozman C, Cardellach F, editors.
17. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatology* (Hoboken, NJ). Setiembre, 2019. 1;71(9):1400–12. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31385462>
18. Carlota González-Bedat M, Ferreiro A, María F, Ceretta L, Silvariño R. Informe Anual 2018. 2018 Disponible en: <http://nefrouuguay.org.uy/wp-content/uploads/2021/02/informeRUD2018.pdf>
19. Cabrera J, Garau M. Informe anual 2018. Registro Uruguayo de Glomerulopatías. Datos de los años 2018-2019. Disponible en: https://www.nefrologia.hc.edu.uy/images/RUG_Informe2018_1.pdf
20. Parikh S v., Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*. Agosto, 2020 76(2):265–81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0272638619311709>
21. Weening J, D’agati VD, Schwartz MM, Seshan S v, Alpers CE, Appel GB, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney International*. 65:521–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14747370/>
22. Silvariño R, Ottati G, Noboa Ó. Nefropatía lúpica. Vol. 31 Núm. 1: *Revista Médica del Uruguay*. 2015 p. 64–78. Disponible en: <http://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/227>
23. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*. 2021 Oct 1;100(4):753–79.
24. Mason A, Anver H, Lwin M, Holroyd C, Faust SN, Edwards CJ. Lupus, vaccinations and COVID-19: What we know now. *Lupus*. Setiembre, 2021. 30(10):1541–52. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/09612033211024355>

25. Tang W, Askanase AD, Khalili L, Merrill JT. SARS-CoV-2 vaccines in patients with SLE. *Lupus Science & Medicine*. Marzo, 2021. 8(1):e000479. Disponible en: <https://lupus.bmj.com/content/8/1/e000479>
26. Kronbichler A, Anders H-J, Fernandez-Juárez GM, Floege J, Goumenos D, Segelmark M, et al. Recommendations for the use of COVID-19 vaccines in patients with immune-mediated kidney diseases. *Nephrology Dialysis Transplantation*. Junio, 2021. 36(7):1160–8. Disponible en: <https://academic.oup.com/ndt/article/36/7/1160/6163301>
27. Furer V, Rondaan C, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, Kapetanovic MC, et al. Point of view on the vaccination against COVID-19 in patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*. Febrero, 2021. 7(1):e001594. Disponible en: <https://rmdopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/rmdopen-2021-001594>
28. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clinical Rheumatology*. Julio, 2020. 39(7):2055–62. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s10067-020-05073-9>
29. Curtis JR, Johnson SR, Anthony DD, Arasaratnam RJ, Baden LR, Bass AR, et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients With Rheumatic and Musculoskeletal Diseases: Version 1. *Arthritis & Rheumatology*. Julio, 2021. (7):1093–107. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41734>
30. Sociedad Uruguaya de Reumatología. Recomendaciones de la Sociedad Uruguaya de Reumatología para médicos. Disponible en: <https://www.smu.org.uy/wpsmu/wp-content/uploads/2021/03/Sociedad-Uruguaya-de-Reumatologia-Vacunacion-COVID-19-Recomendaciones-para-medicos.pdf>
31. Tercera dosis | Ministerio de Salud Pública. Setiembre, 2021. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/preguntas-frecuentes-vacunacion-covid-19/preguntas-frecuentes-13#dropdown>
32. Ministerio de Salud Pública. Preguntas/aspectos técnicos de las vacunas contra COVID-19 para profesionales de la salud. Disponible en: https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/noticias/PREGUNTAS_TECNICAS_SOBRE_VACUNAS_COVID_19%20%281%29.pdf
33. López P, Ballesté R, Seija V, López P, Ballesté R, Seija V. Diagnóstico de laboratorio de COVID-19. *REVISTA MEDICA DEL URUGUAY*. Noviembre, 2020. 36(1):131–55. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/645/656>
34. Jena A, Mishra S, Deepak P, Kumar-M P, Sharma A, Patel YI, et al. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmunity Reviews*. Agosto, 2021. 102927. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34474172/>
35. Izmirly PM, Kim MY, Samanovic M, Fernandez-Ruiz R, Ohana S, Deonaraine KK, et al. Evaluation of Immune Response and Disease Status in SLE Patients Following

- SARS-CoV-2 Vaccination. *Arthritis & Rheumatology*. Agosto, 2021. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41937>
36. Ammitzbøll C, Bartels LE, Bøgh Andersen J, Risbøl Vils S, Elbæk Mistegård C, Dahl Johannsen A, et al. Impaired Antibody Response to the BNT162b2 Messenger RNA Coronavirus Disease 2019 Vaccine in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis. *ACR Open Rheumatology*. Setiembre, 2021. 3(9):622–8. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acr2.11299>
37. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, Dyer PD, Older SA, Muehlbauek S, et al. Antigen-specific Antibody Responses in Lupus patients following immunization. Vol. 41, *ARTHRITIS 6% RHEUMATISM*. 1998. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9778224/>
38. Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. Octubre, 2021. 80(10):1306–11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33762264/>
39. Silvariño R, Ferreiro A, Seija M, Boggia J. Recomendaciones sobre la vacunación contra SARS-CoV-2 / COVID-19 en pacientes con enfermedad renal y trasplante renal. *REVISTA MEDICA DEL URUGUAY*. Mayo, 2021. Disponible en: <https://revista.rmu.org.uy/ojsrmu311/index.php/rmu/article/view/701>
40. Guía de Práctica Clínica sobre Lupus Eritematoso Sistémico Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/287204819_Guia_de_Practica_Clinica_sobre_Lupus_Eritematoso_Sistemico
41. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. Junio, 2020. 75(6):1334–57. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
42. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. ALAD. 2019. Disponible en: https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf
43. Delbono M, Chaftare Y, Perez L, Pisabarro R, Nigro S, Irrazabal E, et al. *MANUAL PRÁCTICO DE OBESIDAD EN EL ADULTO*. Atención Primaria. 2009. https://cardiosalud.org/wp-content/uploads/2019/05/chscv_manual_de_obesidad_en_baja.pdf
44. Índice de Actividad de la Enfermedad del Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI) – MedicalCRITERIA.com Disponible en: <https://medicalcriteria.com/web/es/reusledai/>

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1

<i>Tabla 1: Características demográficas</i>				
Característica	Todos (n=19)	Títulos<10 (n=7)	Títulos>10 (n=12)	Valor P
Edad, mediana (RIC)	35.5 (31.0-52.5)	34.0 (31.0-59.0)	36 (29.5-45.3)	0.67
Mujeres, n (P)	17	7 (0.41)	10 (0.59)	0.3
Montevideo, n (P)	12	3 (0.25)	9 (0.75)	0.01
Trabaja, n (P)	8	1 (0.13)	7 (0.87)	0.004
HTA*, n (P)	8	3 (0.38)	5 (0.62)	0.35
Diabetes, n (P)	1	0	1 (1.00)	0.32
Obesidad, n (P)	2	0	2 (1.00)	0.08

* HTA: Hipertensión arterial

Tabla 2

<i>Tabla 2: Características de enfermedad de base</i>				
Característica	Todos (n=19)	Títulos<10 (n=7)	Títulos>10 (n=12)	Valor P
Edad al diagnóstico *, mediana (RIC)	25.0 (20.0-31.0)	30.0 (24.0-31.0)	23.5 (16.8-30.0)	0.13
NL-proliferativas [#] , n (P)	15	6 (0.40)	9 (0.60)	0.28
NL-no proliferativas ⁺ , n (P)	4	1 (0.25)	3 (0.75)	0.18
Remisión completa, n (P)	15	4 (0.27)	11 (0.73)	0.01
Actividad o remisión parcial, n (P)	4	3 (0.75)	1 (0.25)	0.18

* Edad al diagnóstico de Lupus Eritematoso Sistémico
[#] Nefropatías lúpicas proliferativas
⁺ Nefropatías lúpicas no proliferativas

Gráfica 1

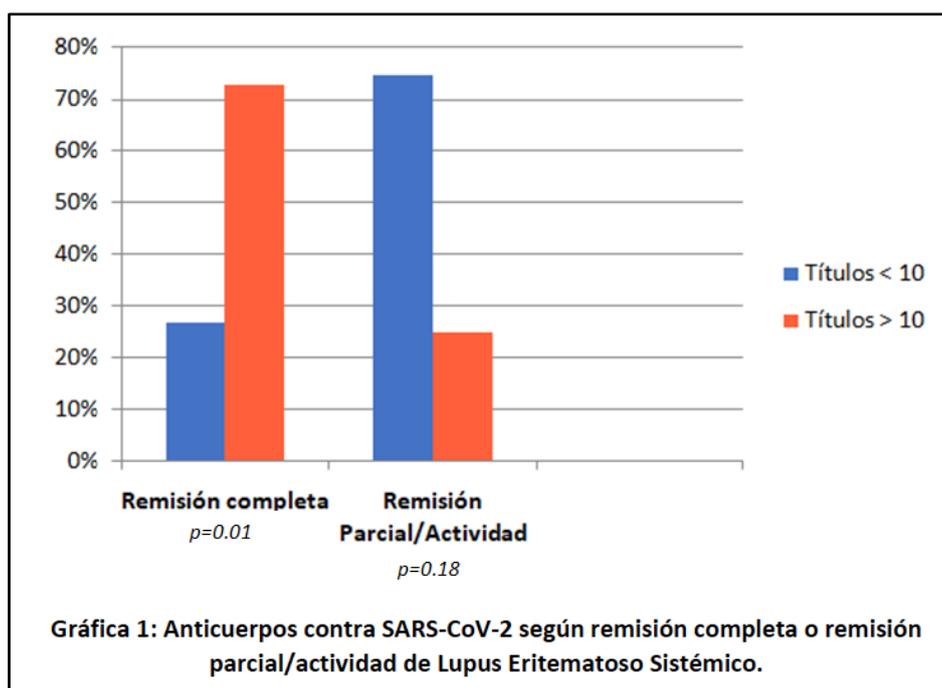


Tabla 3

<i>Tabla 3: Fármacos inmunosupresores</i>				
Característica	Todos (n=19)	Títulos<10 (n=7)	Títulos>10 (n=12)	Valor P
Fármacos iniciales				
Metilprednisolona, n (P)	2	0 (0.0)	2 (1.00)	0.08
Ciclofosfamida, n (P)	7	1 (0.14)	6 (0.86)	0.009
Prednisona, n (P)	14	5 (0.36)	9 (0.64)	0.14
Hidroxicloroquina, n (P)	7	3 (0.42)	4 (0.58)	0.56
MMF ^a , n (P)	11	4 (0.36)	7 (0.64)	0.20
Azatioprina, n (P)	4	1 (0.25)	3 (0.75)	0.19
Fármacos actuales				
MMF ^a , n (P)	19	7 (0.37)	12 (0.63)	0.11
Prednisona, n (P)	11	5 (0.45)	6 (0.55)	0.65
Hidroxicloroquina, n (P)	18	7 (0.39)	11 (0.61)	0.19

^a MMF: Micofenolato

Gráfica 2

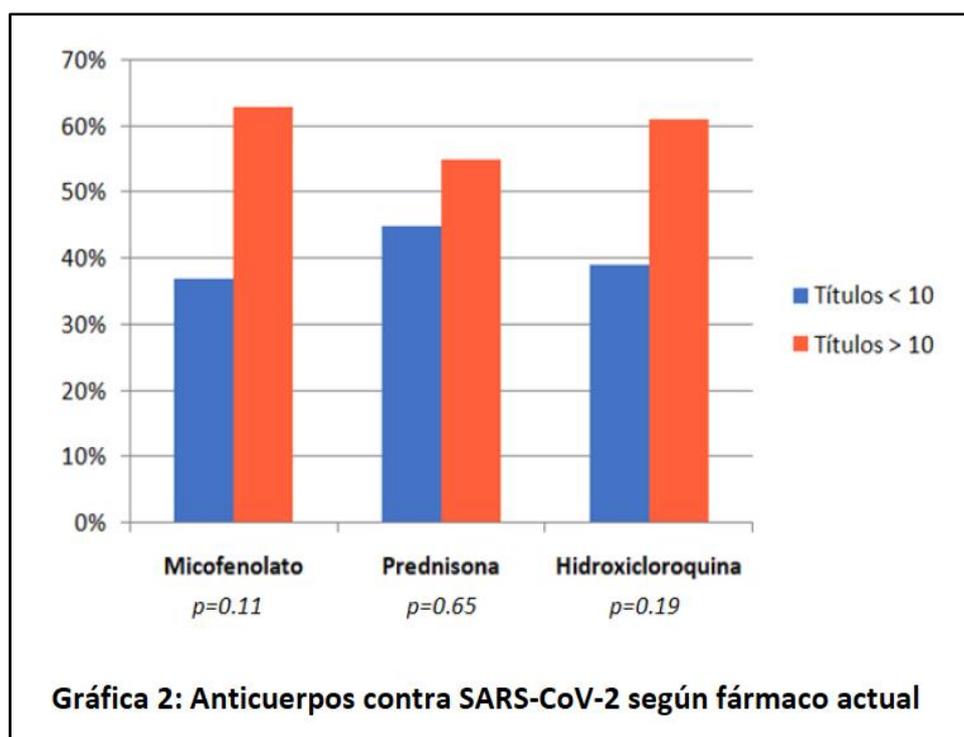


Tabla 4

<i>Tabla 4: Anticuerpos desarrollados según vacuna recibida</i>				
Vacuna	Todos	Títulos < 10 (n=7)	Títulos > 10 (n=12)	Valor P
Sinovac, n (P)	13	6 (0.46)	7 (0.54)	0.69
Pfizer, n (P)	6	1 (0.17)	5 (0.83)	0.03
Total, n (P)	19	7 (0.37)	12 (0.63)	0.11

Tabla 5

<i>Tabla 5: Comparación entre vacunas según seroconversión</i>				
Característica	Todos	Sinovac, n (P) (n=13)	Pfizer, n (P) (n=6)	P
Títulos < 10	7	6 (0.85)	1 (0.14)	0.011
Títulos > 10	12	7 (0.58)	5 (0.42)	0.44
Todos	19	13 (0.68)	6 (0.32)	0.02

Gráfica 3

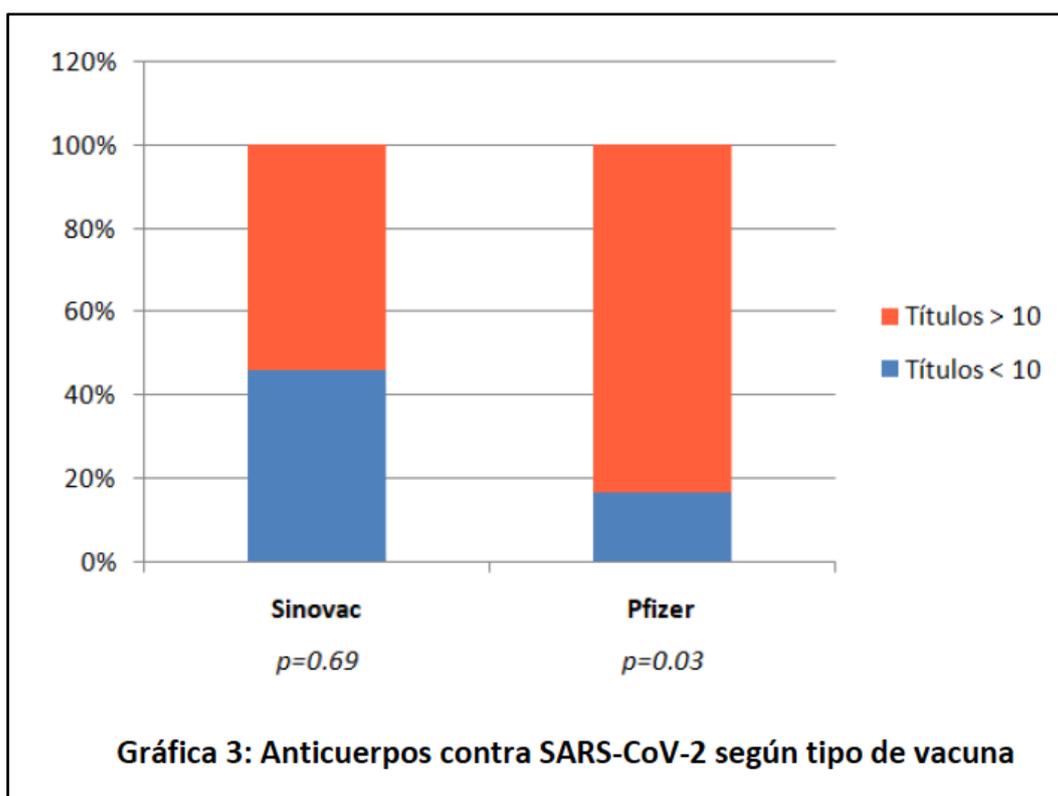


Tabla 6

Tabla 6: Efectos adversos a la vacuna recibida

Efectos adversos	Todos (x=19)	Sinovac (x=13)	Pfizer (x=6)	Valor P
Dolor, n (P)	10	6 (0.60)	4 (0.40)	0.38
Eritema, n (P)	1	0 (0.0)	1 (1.00)	0.31
Edema, n (P)	2	0 (0.0)	2 (1.00)	0.08
Fiebre, n (P)	1	1 (1.00)	0 (0.0)	0.31
Cansancio, n (P)	4	2 (0.50)	2 (0.50)	1.00
Cefaleas, n (P)	4	3 (0.75)	1 (0.25)	0.19
Diarrea, n (P)	2	2 (1.00)	0 (0.0)	0.08
Prurito, n (P)	3	0 (0.0)	3 (1.00)	0.02
Mialgias, n (P)	2	0 (0.0)	2 (1.00)	0.08

ANEXOS

Anexo 1: Clasificación de Nefritis lúpica (NL). (40)

CLASE I	NL Mínima Mesangial (Glomérulos normales en MO, pero con depósitos en IF).
CLASE II	NL Proliferativa Mesangial (Cualquier grado de hiper celularidad puramente mesangial o expansión de la matriz mesangial con MO, con depósitos inmunes positivos. Algún/os depósitos subendoteliales o subepiteliales pueden verse por IF o ME, pero no por MO).
CLASE III	NL Focal (glomerulonefritis extra o endocapilar que afecta < 50% de los glomperulos, con depósitos subendoteliales sin/con alteraciones mesangiales).
<i>CLASE III A</i>	Lesiones activas: NL proliferativa focal.
<i>CLASE III B</i>	Lesiones activas y crónicas: NL proliferativa focal y esclerosis.
<i>CLASE III C</i>	Lesiones crónicas inactivas con esclerosis glomerular: NL focal con esclerosis.
CLASE IV	NL Difusa (glomerulonefritis extra o endocapilar que engloba a \geq 50% de los gomérulos, con depósitos subendoteliales difusos con/sin alteraciones mesangiales).
<i>CLASE IV-S (A)</i>	Segmentaria (< 50% del glomérulo) y con lesiones activas: NL proliferativa difusa segmentaria.
<i>CLASE IV-G (A)</i>	Global (\geq del glomérulo) y con lesiones activas: NL proliferativa difusa global
<i>CLASE IV-S (A/C)</i>	Segmentaria y con lesiones activas y crónica/esclerosantes: NL proliferativa difusa segmentaria y esclerosis.
<i>CLASE IV-G (A/C)</i>	Global y con lesiones activas crónicas/esclerosantes: NL proliferativa difusa global y esclerosis.
<i>CLASE IV-S (C)</i>	Segmentaria y con lesiones crónicas inactivas cicatriciales esclerosantes: NL difusa con esclerosis segmentaria.
<i>CLASE IV-G (C)</i>	Global y con lesiones crónicas inactivas cicatriciales esclerosantes: NL difusa con esclerosis global.
CLASE V	NL Membranosa (depósitos inmunes subepiteliales global/segmentaria) o sus secuelas morfológicas por MO y IF/ME, con/sin alteraciones mesangiales) Puede combinarse con clase III o IV, en cuyo caso se diagnosticará de ambas (clase V y III o V y IV)
CLASE VI	NL con esclerosis avanzada (\geq 90% glomérulos con lesiones residuales inactivas esclerosantes globales)

Anexo 2: Índice de actividad del Lupus Eritematoso Sistémico (SLEDAI, Bombardier et al 1992). (44)

Puntuación	Descriptor	Definición
8	Convulsiones	De reciente comienzo. Excluir causa metabólica, infecciosa o drogas.
8	Psicosis	Capacidad alterada de funcionar en actividad normal debido a la perturbación severa en la percepción de la realidad. Incluye alucinaciones, incoherencia, marcada pérdida de asociaciones, contenido de pensamiento empobrecido, marcado pensamiento ilógico, extraño, desorganizado o comportamiento catatónico. Excluidos uremia y causado por drogas.
8	Síndrome orgánico-cerebral	Función mental alterada con orientación deteriorada, memoria u otra función de inteligencia, con un rápido inicio de características clínicas fluctuantes. Incluye obnubilación de la conciencia con disminución de la capacidad para enfocar, y la incapacidad para mantener la atención al medio ambiente, además de al menos dos de los siguientes: alteraciones de percepción, discurso incoherente, insomnio o somnolencia durante el día, o el aumento o disminución de la actividad psicomotora. Excluir causas metabólicas, infecciosas o drogas.
8	Alteraciones visuales	Cambios de retinianos del LES. Incluye cuerpos citoides, hemorragias retinianas, exudados importantes o hemorragias en la coroides, o neuritis óptica. Excluir hipertensión, infección, o drogas.
8	Alteraciones de pares craneales	Compromiso neuropático de pares craneales sensorial o motora de reciente comienzo.
8	Cefalea lúpica	Cefalea persistente severa: puede ser migrañosa, pero que no responde a analgésicos narcóticos.
8	ACV	De reciente comienzo. Excluir arteriosclerosis.
8	Vasculitis	Ulceración, gangrena, nódulos sensibles en dedos, infarto, hemorragias en astilla, o una biopsia o angiograma de vasculitis.
4	Miositis	Dolor/debilidad en músculos proximales, asociado a creatinfosfoquinasa elevada/aldolasa o cambios en el electromiograma o una biopsia que muestre miositis.
4	Artritis	Más de 2 articulaciones con dolor y signos de inflamación (hipersensibilidad, inflamación o supuración).
4	Cilindros urinarios	Cilindros hemáticos o hemo-granulares o rojo arroja.
4	Hematuria	> 5 glóbulos rojos/campo de alta poder. Excluir cálculos, infección u otras causas.
4	Proteinuria	> 5 g/24 h. De reciente comienzo o aumento de la proteinuria ya conocida en más de 0.5 g/24 h.
4	Piuria	> 5 leucocitos/c. Excluir infección.
2	Exantema nuevo	Comienzo reciente o recurrente de exantema inflamatorio.

2	Alopecia	De reciente aparición o recurrencia anormal, parcheada o difusa del cabello.
2	Úlceras mucosas	De reciente aparición o recurrencia oral o nasal.
2	Pleuritis	Dolor pleurítico con roce o derrame, o engrosamiento pleural.
2	Pericarditis	Dolor pericárdico con al menos uno de los siguientes: roce, derrame, cambios electrocardiográficos o confirmación ecocardiográfica.
2	Complemento	Descenso de CH50, C3, C4 por debajo del límite inferior del laboratorio.
2	Anti-DNA	> 25% por Técnica de Farr o por encima del valor habitual del laboratorio.
1	Fiebre	> 38°C. Excluir infección
1	Trombopenia	< 100.000 plaquetas/mm ³ .
1	Leucopenia	< 3.000 células/mm ³ . Excluir fármacos.

Anexo 3: cuestionario precodificado.

Edad (años)
Sexo (masculino/femenino)
Ocupación
Procedencia
Tipo de EAI
Fecha del diagnóstico de EAI
Tratamiento inmunosupresor inicial y actual
Estatus de la enfermedad (según score SLEDAI)
Presencia de comorbilidades Hipertensión arterial (PAS \geq 140 mmHg y/o PAD \geq 90 mmHg) ²⁸ (41) Diabetes Mellitus ²⁹ (42) <ul style="list-style-type: none"> - Dos determinaciones de glicemia basal en plasma venoso en ayunas \geq 126 mg/dl (8hs de ayuno). - Dos determinaciones de glicemia en plasma venoso a las 2 horas de una carga oral con 75 g de glucosa disuelta en agua \geq200 mg/dl. - Síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia, adelgazamiento y glicemia en plasma venoso al azar \geq200 mg/dl. - HbA1c \geq 6,5% Obesidad (IMC \geq 30) ³⁰ (43)
Antecedentes de SARS-Cov-2 (si/no)
Vacuna administrada (Sinovac/Pfizer/AstraZeneca)
Fecha de vacunación (de primera y segunda dosis)
Efectos adversos de la vacuna. Locales: dolor, eritema, edema. Sistémicos: cansancio, cefalea, diarrea, prurito, rush cutáneo, mialgias.
Repercusión de la vacuna a su enfermedad de base (según la diferencia del score SLEDAI antes y después de la vacunación)
Presencia de anticuerpos luego de 30 días de administrada la segunda dosis de la vacuna (sí/no/indeterminado)

Anexo 4: Aprobación por Comité de Ética

Dicha investigación fue presentada al Comité de Ética del Hospital de Clínicas “Dr. Manuel Quintela” y aprobada por el mismo vía mail el 26 de Agosto de 2021.

Anexo 5: Aprobación del Ministerio de Salud Pública

Constancia de Solicitud de Registro de Proyecto

El presente documento hace constar que el proyecto: Respuesta inmune lograda medida en la generación de anticuerpos y su persistencia en el tiempo por la vacunación para el SARS-Cov-2 en pacientes con enfermedades autoinmunes fue ingresado el día 20-04-2021, bajo el Nro. 3735244 con los siguientes datos:

Datos del investigador coordinador del proyecto
Nombre: MARIA OTTATI GAMENARA
Documento de identidad: cedula : 19304899
Institución a la cual pertenece: Hospital de Clínicas
Función en el proyecto: Valorar la respuesta inmune medida mediante la producción de anticuerpos, luego de la vacunación anti SARS-COV2 en pacientes portadoras de patología autoinmune
Correo electrónico: gottati@gmail.com
Teléfono de contacto: 099600434

“Esta constancia no implica la aprobación del protocolo registrado ni la autorización para su realización”

Anexo 5: Consentimiento informado

Valoración de la respuesta humoral a la vacunación contra SARS-Cov-2 en una población con patología autoinmune en seguimiento en el Hospital de Clínicas.

1. INFORMACION acerca de la vacunación contra el SARS COV-2, la respuesta inmunológica a la vacuna, efectos adversos vinculados a la misma, reactivación de la enfermedad de base, en la población de pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico en tratamiento con inmunosupresores.

Pacientes con enfermedades autoinmunes/inflamatorias y/o bajo tratamiento inmunosupresor

Los pacientes bajo tratamiento inmunosupresor han presentado en todo el mundo una mayor prevalencia de hospitalización por COVID-19 y un riesgo de mortalidad más elevado cuando se comparó con la población general. Los pacientes inmunodeprimidos no han sido incluidos en la mayoría de los ensayos clínicos de las vacunas para COVID-19. Es posible que la respuesta esperada frente a la vacunación para muchos pacientes bajo tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador sea atenuada en su magnitud y duración en comparación con la población general, sin embargo ello no constituye un argumento de peso para no indicarles la vacunación. Existe un riesgo teórico de “brote” o empeoramiento de la enfermedad autoinmune después de la vacunación, sin embargo el beneficio de la vacuna para los pacientes con lupus eritematososistémico supera el riesgo potencial de cualquier posible manifestación de

autoinmunidad. En función de lo analizado y basados en las recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología (American Colleague of Rheumatology), de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR)^{14,16}, y de Sociedades Científicas Uruguayas, recomendamos:

- *Los pacientes con lupus eritematoso sistémico con tratamiento inmunosupresor deben recibir vacunación contra SARS-CoV-2, de acuerdo a lo planificado según su grupo de edad y comorbilidades.*
- *Se recomienda, de preferencia, la vacunación en un momento en que la enfermedad de base esté estable.*
- *En Uruguay las vacunas disponibles pueden ser administradas sin preferencias en este grupo.*
- *No se recomiendan cambios en la pauta de administración de la vacuna (dosis, distancia entre dosis) en este grupo de pacientes.*
- *No se recomienda interrumpir el tratamiento inmunosupresor para la administración de la vacuna. Esto implicaría riesgo de “brote” o empeoramiento de su enfermedad. Tampoco se recomienda modificar la pauta de administración del tratamiento inmunosupresor.*

Nos parece de mucha importancia conocer la respuesta inmune a la administración de la vacuna anti SARS-CoV-2, los efectos adversos vinculados a la misma y la reactivación de la enfermedad de base en la población de pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico en tratamiento con inmunosupresores.

Responsables del proyecto: Br. Castillo Maximiliano, Br. Cattivelli Andrea, Br. García Julieta, Br. Paladino Ignacio, Br. Piriz Eugenia, Br. Saavedra Carolina, Dra. Gabriela Ottati, Dra. Sofia Fernandez

Teléfono de contacto: 24809850 horario de 8 a 14 hs de lunes a viernes.

2. INFORMACIÓN GENERAL.

El presente Consentimiento Informado se brinda en el marco de un estudio sobre la “Valoración de la respuesta humoral a la vacunación contra SARS-Cov-2 en una población con patología autoinmune en seguimiento en el Hospital de Clínicas.”

¿Cuál es el propósito del estudio?

Conocer la respuesta inmune a la administración de la vacuna anti SARS-CoV-2, los efectos adversos vinculados a la misma y la reactivación de la enfermedad de base en la población de pacientes portadores de lupus eritematoso sistémico en tratamiento con inmunosupresores.

3. CONSENTIMIENTO

He comprendido la información que se me brinda y estoy de acuerdo en que datos de mi historia clínica sean almacenados en la base de datos de dicho estudio.

Confidencialidad

Si acepta que los datos de su historia clínica se incluyan en la Base de Datos del Registro, la información será guardada confidencialmente de acuerdo con la legislación vigente. Su identidad así como cualquier información obtenida en relación con el registro será confidencial. La estructura de la base de datos del registro separa la información que lo identifica del resto de sus datos y ambas informaciones se asociarán únicamente a los efectos de su atención médica, en caso de no aceptar participar en la investigación, se continuará con su control de forma habitual

Responsables del proyecto: Br. Castillo Maximiliano, Br. Cattivelli Andrea, Br. García Julieta, Br. Paladino Ignacio, Br. Piriz Eugenia, Br. Saavedra Carolina, Dra. Gabriela Ottati, Dra. Sofia Fernandez.

Teléfono de contacto: 24809850 horario de 8 a 14 hs de lunes a viernes.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

FIRMA DEL MÉDICO

ACLARACIÓN y C.I.

ACLARACIÓN y C.I.