

# Seroprevalencia del SARS-CoV-2 en los pacientes con enfermedades inmunomediadas en tratamiento con terapias biológicas y sintéticas dirigidos

## Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in patients with immune-mediated inflammatory diseases treated with biological and synthetic targeted therapies

Liz Romero-Bogado<sup>1</sup>, Martina Steiner<sup>1</sup>, Israel John Thuissard Vasallo<sup>3</sup>, Cristina Andreu-Vázquez<sup>3</sup>, Tatiana Cobo-Ibañez<sup>1</sup>, Alejandro Gómez Gómez<sup>1</sup>, María Beatriz Paredes-Romero<sup>1</sup>, Ana Esteban-Vázquez<sup>1</sup>, Laura Cebrián Méndez<sup>2</sup>, María Ángeles Matías De La Mano<sup>2</sup>, Cristina García-Yubero<sup>4</sup>, Alicia Martínez Hernández<sup>4</sup>, Mar Esteban Ortega<sup>5</sup>, Noemí Manceñido Marcos<sup>6</sup>, Ramón Pajares<sup>6</sup>, Concepción Esteban Alba<sup>7</sup>, Raquel Guillen Santos<sup>8</sup>, Teresa Navío Marcos<sup>2</sup> y Santiago Muñoz-Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sección de Reumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Universidad Europea de Madrid.

<sup>2</sup>Sección de Reumatología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense de Madrid.

<sup>3</sup>Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud. Universidad Europea de Madrid.

<sup>4</sup>Sección de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Sofía. Universidad Europea de Madrid.

<sup>5</sup>Sección de Oftalmología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Universidad Europea de Madrid.

<sup>6</sup>Sección de Gastroenterología. Hospital Universitario Infanta Sofía. Universidad Europea de Madrid.

<sup>7</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Infanta Leonor. Universidad Complutense de Madrid.

<sup>8</sup>Laboratorio Central. Hospital Universitario Infanta Sofía.

Financiamiento: El estudio ha recibido dos becas de la Fundación para la Investigación e Innovación Biomédica del Hospital Universitario Infanta Sofía y Hospital Universitario del Henares (FIIB HUIS HHEN).

- Beca con código asignado FHH20/COVID04 otorgada el 12 de junio de 2020 y Beca con código asignado FHH20/COVID07 otorgada el 11 de diciembre de 2020.

Conflictos de interés: los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 4 de mayo de 2023 / Aceptado: 8 de septiembre de 2023

### Resumen

**Introducción:** La seroprevalencia del SARS-CoV-2 en las enfermedades inflamatorias inmunomediadas (IMID) sigue siendo fuente de controversia. **Objetivo:** Comparar la seroprevalencia de anticuerpos (Ac) anti SARS-CoV-2 en pacientes con IMID en tratamientos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FAMEb) o sintéticos dirigidos (FAMEsd) frente a un grupo de personas sin IMID. **Métodos:** Estudio de pacientes con IMID y tratamientos con FAMEb y FAMEsd y de individuos sin IMID. Mediante la técnica de inmunoensayo por quimioluminiscencia indirecta, se determinaron las serologías IgG frente al SARS-CoV-2 entre octubre/2020 y mayo/2021. **Resultados:** Se estudiaron 1.100 sujetos, 550 pacientes con IMID y 550 personas sin IMID. Se observó una seroprevalencia de 16% (88/550) en los pacientes frente a 19,3% (106/550) en el grupo

### Abstract

**Background:** The seroprevalence of SARS-CoV-2 in immune-mediated inflammatory diseases (IMID) remains controversial. **Aim:** To compare the seroprevalence of antibodies (Ab) to SARS-CoV-2 in patients with IMID receiving treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARD) or targeted synthetic (tsDMARD) versus a group of people without IMID. **Methods:** Study of patients with IMID and treatments with bDMARD and tsDMARD and individuals without IMID. IgG serology against SARS-CoV-2 was measured using the two-step sandwich immunoassay technique by indirect chemiluminescence between October 2020 and May 2021. **Results:** A total of 1100 subjects were studied, 550 patients with IMID and 550 persons without IMID. A seroprevalence of 16% (88/550) was observed in patients versus 19.3% (106/550) in the

### Correspondencia a:

María Liz Romero Bogado  
marializromerobogado@gmail.com

de personas sin IMID, sin significación estadística (OR 0,790 [IC 95% 0,558-1,118]). Comparando los tratamientos con FAMEb o FAMEsd, se observó una tendencia a una menor seroprevalencia con rituximab, en relación con los individuos sin IMID (OR 0,296 [IC 95% 0,087-1,007]). Asimismo, se encontró menor seroprevalencia en los pacientes que además de su FAMEb recibían tratamiento con metotrexato, en comparación con el grupo de personas sin IMID (OR 0,432 [IC 95% 0,223-0,835]). **Conclusiones:** Las IMID en tratamiento con FAMEb o FAMEsd no influyen en la seroprevalencia frente al SARS-CoV-2 de los pacientes. El tratamiento concomitante con metotrexato disminuye de forma significativa la seroprevalencia en estos pacientes.

**Palabras clave:** anticuerpos anti-SARS-CoV-2; seroprevalencia; enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

group of people without IMID, without statistical significance (OR 0.790 [95% CI 0.558-1.118]). Comparing the treatments with bDMARD or tsDMARD, there was a tendency to lower seroprevalence with rituximab, in relation to individuals without IMID (OR 0.296 [95% CI 0.087-1.007]). In addition, lower seroprevalence was found in patients who received methotrexate treatment in addition to their bDMARD, compared to the group of individuals without IMID (OR 0.432 [95% CI 0.223-0.835]). **Conclusions:** IMIDs in treatment with bDMARDs or tsDMARDs do not influence the seroprevalence against SARS-CoV-2 in patients. Concomitant treatment with methotrexate significantly decreased seroprevalence in these patients.

**Keywords:** anti-SARS-CoV-2 antibodies; seroprevalence; immune-mediated inflammatory diseases.

## Introducción

Las enfermedades inflamatorias inmunomediadas, por sus siglas en inglés (IMID, *immune-mediated inflammatory diseases*) es un término que se utiliza para representar a un grupo heterogéneo de enfermedades que comparten una patogenia, que se caracteriza por la disregulación del sistema inmunológico y el desarrollo de inflamación crónica sistémica.

Dentro de los tratamientos para las IMID, existen dos categorías: los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) *sintéticos* (convencionales y los dirigidos) y los FAME *biológicos*.

Los primeros, son fármacos fabricados en plataformas químicas no vivas. El término “*convencional*” significa que estos han llegado de una manera histórica convencional con la finalidad de normalizar las funciones del sistema inmune que se ven alteradas, por medio de mecanismos de inmunomodulación. No conforman una familia farmacológica específica, sino que se agrupan por su uso en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes.

Los FAME sintéticos *dirigidos* (FAMEsd) tienen la capacidad de dirigirse muy específicamente a moléculas pequeñas a través de las vías de transducción intracelular, para bloquear o estimular los procesos alterados encontrados en las IMID.

Los FAME biológicos (FAMEb) en general son moléculas grandes y complejas (ej. anticuerpo monoclonal) producidos mediante técnicas de biología molecular (ADN recombinante)<sup>1</sup>.

Las IMID y sus tratamientos con FAMEb y FAMEsd son factores reconocidos que aumentan las infecciones<sup>2</sup>. Por lo tanto, al principio de la pandemia era razonable pensar que podrían ser un factor de riesgo para la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, estudios recientes sugieren que los pacientes con IMID, en especial los que reciben tratamientos que bloquean ciertas citocinas, no tienen un riesgo aumentado de COVID-19 grave<sup>3</sup>. Asimismo, un estudio transversal italiano ha demostrado que la tasa de infección por SARS-CoV-2 era similar entre pacientes con enfermedades autoinmunes y la población general<sup>4</sup>.

La mayoría de los pacientes infectados por el SARS-CoV-2 muestran anticuerpos contra el virus. Se ha encontrado que el ELISA de IgM e IgG es positivo incluso al cuarto día después de la aparición de

los síntomas. La seroconversión de IgM e IgG suele ocurrir entre la tercera y cuarta semana del inicio de la enfermedad clínica. A partir de entonces, la IgM comienza a disminuir a partir de la semana 5 y casi desaparece en la semana 7, mientras que la IgG persiste más allá de las 7 semanas<sup>5</sup>.

Un estudio alemán demostró que la seroprevalencia de los anticuerpos frente al SARS-CoV-2 fue significativamente menor en los pacientes con enfermedades autoinmunes en tratamiento con inhibidores de citoquinas en comparación con aquellos que no los recibían o en controles sanos<sup>6,7</sup>. En un estudio de una cohorte francesa, también concluyeron que la seroprevalencia en pacientes con enfermedades reumatológicas era baja, especialmente los que se encontraban con terapia biológica<sup>8</sup>.

El objetivo primario de este estudio es comparar la seroprevalencia de anticuerpos (Ac) frente al SARS-CoV-2 en los pacientes con IMID tratados con FAMEb o FAMEsd con un grupo de individuos sin IMID.

Los objetivos secundarios son: comparar la seroprevalencia según el FAMEb o FAMEsd que reciben, según el tratamiento concomitante con FAME convencionales sintéticos (FAMEcs) y según la sintomatología de COVID-19 entre los pacientes y las personas sin IMID.

## Pacientes y Métodos

Estudio transversal analítico.

### Población de estudio

Los criterios de inclusión para los pacientes son los mismos del estudio predefinido BIOCOVID<sup>9</sup>: adulto  $\geq 18$  años con diagnóstico previo de IMID, en tratamiento con FAMEb o FAMEsd de manera ininterrumpida desde, al menos 3 meses antes del inicio de la pandemia (1 de diciembre de 2019). Los pacientes tratados con el anti CD20 (rituximab) se incluyeron si hubieran recibido el último ciclo de tratamiento después del 1 de septiembre de 2019. Ninguno de los pacientes había sido vacunado contra el SARS-CoV-2, dado que en dicha etapa las vacunas no estaban disponibles.

Por cada paciente procedente de los servicios de Reumatolo-

gía, Aparato Digestivo y Oftalmología del Hospital Universitario Infanta Sofía y de Reumatología del Hospital Universitario Infanta Leonor de Madrid incluido en el estudio, se incluyó una persona del mismo sexo sin IMID (personal sanitario, era la única población sin patología inflamatoria con determinaciones de serologías disponibles en el periodo de tiempo estudiado, ya que en ese momento no se realizaban determinaciones serológicas a personas sin sospecha de infección por SARS-CoV-2).

La medición de la serología en el grupo de personas sin IMID se realizó en el mes de junio de 2020. Esta medición fue hecha en los personales sanitarios por motivos de monitoreo de exposición durante la pandemia.

El tiempo de recogida de los datos de los pacientes fue entre octubre de 2020 a mayo de 2021 (se fueron reclutando a los pacientes a lo largo de estos periodos conforme a sus citas de revisiones en las consultas externas y en el hospital de día para la aplicación de sus terapias intravenosas).

### ***Aprobación ética***

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación, código HULP: PI-4164 a fecha 4 de junio de 2020. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los participantes del estudio. El manejo de los datos personales de los pacientes se realizó de acuerdo a lo establecido en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de Datos y Garantía de Derechos.

### ***Variables clínicas***

Para cada paciente con IMID incluido en el estudio, se recopilaron variables clínicas relacionadas con su enfermedad, tratamiento y comorbilidades.

Los pacientes se clasificaron según su IMID en tres categorías: 1) artritis reumatoide (AR) y afines (poliartritis crónica seronegativa y artritis idiopática juvenil); 2) espondiloartropatías (axiales y/o periféricas) y afines (artritis psoriásica, uveítis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), y 3) otras IMID (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, enfermedad mixta del tejido conectivo, miositis o dermatomiositis, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes (ACG), vasculitis diferentes a ACG, enfermedad de Behçet, enfermedad de Still del adulto).

Los tratamientos fueron clasificados según la diana terapéutica dirigida. Los FAMEb fueron divididos en cuatro grupos: los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ , por sus siglas en inglés, *tumor necrosis factor*), los inhibidores de la interleucina 6 (IL-6), los que actúan sobre la vía de los linfocitos T helper 17 (Th17) (secukinumab, ixekizumab, ustekinumab), el anticuerpo monoclonal anti CD-20 (rituximab) y otros (abatacept,

anakinra, belimumab, vedolizumab). Los FAMEsd fueron clasificados en inhibidores de la Janus quinasa (JAK quinasa) (tofacitinib, baricitinib) y el inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (iPDE4) (apremilast). También se recogieron datos sobre el tratamiento concomitante a los FAMEb y FAMEsd con los FAMEcs.

Las comorbilidades se dividieron en 4 categorías: 1) sin comorbilidades; 2) factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatías, accidente cerebrovascular); 3) enfermedades pulmonares (asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)); 4) cáncer (mama, próstata, pulmonar), y 5) otro tipo de enfermedad (patología tiroidea, reflujo gastroesofágico, gastritis crónica, pancreatitis, diverticulosis, celiaquía, enfermedades hepáticas, litiasis renal, hiperplasia benigna de próstata, malnutrición, anemia, gota, demencia, epilepsia, patología psiquiátrica).

### ***Pruebas de anticuerpos anti-SARS-CoV-2***

Se utilizó la técnica de inmunoensayo tipo sándwich de dos pasos por quimioluminiscencia indirecta (CLIA), a través de la plataforma Advia Centaur XP, que mide los niveles de inmunoglobulina G contra el dominio S1 de la proteína del SARS-CoV-2. El sistema informa mediante valores índice: “no reactivo” si índice < 1,00 y “reactivo” índice  $\geq$  1,0; clasificándose como negativo y positivo, respectivamente. Fórmula de conversión: 1,00 valor del índice = 1,00 U/ml.

### ***Tamaño muestral y análisis estadístico***

En base a los resultados de estudios previos<sup>6</sup>, se calculó que era necesario incluir un mínimo de 501 pacientes con IMID y 501 individuos sin IMID para detectar diferencias significativas en la seroprevalencia con una potencia estadística de 80% y un nivel de confianza de 95%.

La inclusión del mismo número de sujetos por grupo de estudio maximiza la potencia estadística y la posibilidad de detectar diferencias entre grupos si existen.

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se empleó el test de Shapiro-Wilk para evaluar si seguían o no una distribución normal. La variable se describió a través de la media  $\pm$  desviación estándar cuando su distribución era normal y se usó la mediana y el rango intercuartílico [Q1, Q3] cuando no lo era. Para describir las variables cualitativas se utilizarán las frecuencias absolutas (n) y relativas (%).

Para evaluar las diferencias en las distintas variables de estudio entre los grupos de pacientes con IMID y personas sin IMID, se emplearon pruebas de T de Student o de U de Mann Whitney para las variables cuantitativas, teniendo en cuenta el comportamiento paramétrico de las mismas (mediante la prueba de Shapiro-Wilk). Además, se empleó la prueba  $\chi^2$  (o prueba exacta de Fisher) cuando las

frecuencias esperadas en alguna o varias de las celdas de la tabla de contingencia eran inferiores a 5, para comparar las diferencias entre los grupos del estudio de las variables de tipo cualitativo.

Se estimó el Odds Ratio de seropositividad en los grupos de estudio mediante un modelo de regresión logística ajustado por edad, tomando el grupo de personas sin IMID como referencia. En el modelo de regresión logística no se consideraron interacciones entre las variables de estudio. Se muestran en resultados las OR de la regresión ajustada por la edad.

Todos los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS (versión 25.0 IBM Corp.; EE. UU.). Se asumió que existían diferencias estadísticamente significativas si el p-valor obtenido era menor o igual a 0,05.

## Resultados

Se analizó el resultado de anticuerpos IgG frente a la proteína S del SARS-CoV-2 en un total de 550 pacientes con IMID y 550 personas sin IMID, con una distribución similar de sexos en ambos grupos (61,6%, 339/550 mujeres, 38,7%, 211/550 varones) y una media de edad de  $52,3 \pm 12,4$  y  $41 \pm 10,7$  ( $p < 0,001$ ) años, respectivamente.

Los porcentajes de distribución de los pacientes según su tipo de enfermedad y según el tratamiento recibido se describen en la Tabla 1.

### Seroprevalencia

De los 550 pacientes con IMID, 88 (16,0 %) tuvieron anticuerpos IgG SARS-CoV-2 positivos. Del grupo de personas sin IMID, 106 (19,3%). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p = 0,154$ ).

No se encontraron diferencias significativas entre sexos en la seroprevalencia (14,2% en los hombres versus 17,1% en mujeres,  $p = 0,368$ ).

Tampoco se evidenciaron diferencias significativas en la seroprevalencia entre pacientes y personas sin IMID tras ajustar el modelo por edad (OR 0,790 [IC 95% 0,558-1,118],  $p = 0,184$ ).

Se encontró una tendencia a una menor seroprevalencia en los pacientes tratados con el anti CD20 (rituximab) en comparación con el grupo de personas sin IMID (OR 0,296 [IC 95% 0,087-1,007],  $p = 0,051$ ) (Figura 1).

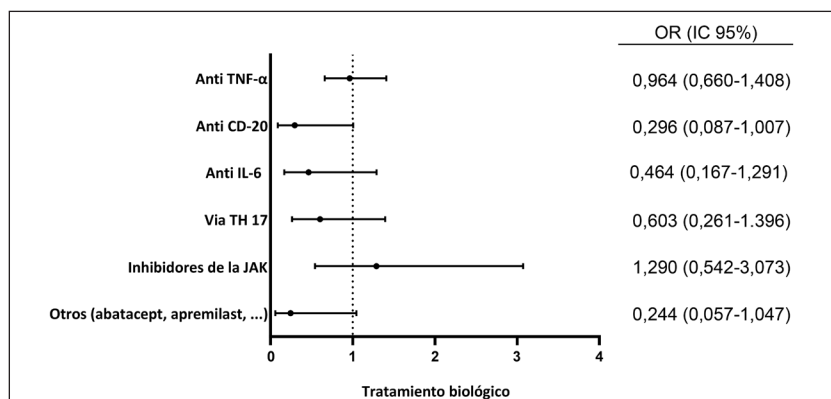
Con el resto de tratamientos FAMEb y FAMEsd, la seroprevalencia no fue significativamente distinta entre pacientes y personas sin IMID (Figura 1).

Con respecto a los FAMEcs como tratamiento concomitante, se encontró una menor seroprevalencia en pacientes que reciben metotrexato, independientemente del FAMEb o FAMEsd asociado, frente al grupo de personas sin IMID (OR 0,432 [IC 95% 0,223-0,835],

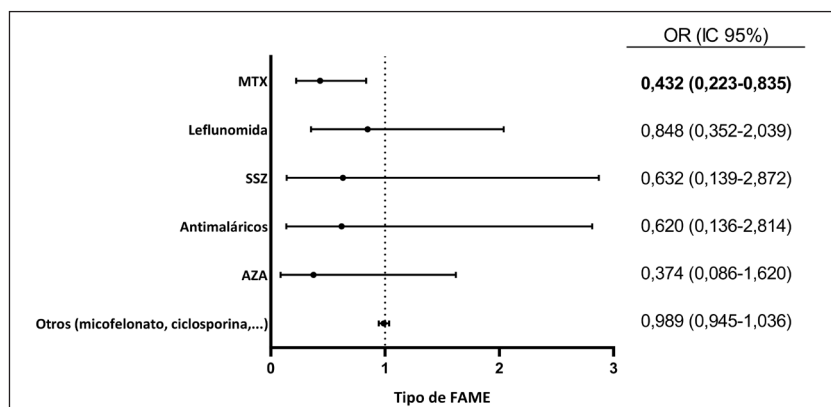
Tabla 1. Características de los pacientes con enfermedades inmunomediadas

|                                         |                 |
|-----------------------------------------|-----------------|
| Edad (media $\pm$ DE)                   | 52,3 $\pm$ 12,4 |
| Mujeres, n (%)                          | 339 (61,6)      |
| IMID                                    |                 |
| AR y afines <sup>†</sup> , n (%)        | 197 (35,8)      |
| EA y afines <sup>†</sup> , n (%)        | 290 (52,7)      |
| Otras IMID <sup>‡</sup> , n (%)         | 63 (11,5)       |
| FAMEb                                   |                 |
| Anti TNF- $\alpha$ <sup>1</sup> , n (%) | 333 (60,5)      |
| Vía Th17 <sup>2</sup> , n (%)           | 50 (9,1)        |
| Inhib. IL-6 <sup>3</sup> , n (%)        | 53 (9,6)        |
| Anti CD-20 <sup>4</sup> , n (%)         | 45 (8,2)        |
| Abatacept*, n (%)                       | 12 (2,2)        |
| Belimumab*, n (%)                       | 6 (1,1)         |
| Anakinra*, n (%)                        | 2 (0,4)         |
| Vedolizumab*, n (%)                     | 12 (2,2)        |
| FAMEsd                                  |                 |
| Inhib. JAK <sup>5</sup> , n (%)         | 34 (6,2)        |
| Inhib. PDE4 <sup>6</sup> , n (%)        | 3 (0,5)         |
| FAMEcs                                  |                 |
| Metotrexato, n (%)                      | 132 (55,0)      |
| Leflunomida, n (%)                      | 42 (17,5)       |
| Sulfasalazina, n (%)                    | 15 (6,25)       |
| Hidroxicloroquina, n (%)                | 15 (6,25)       |
| Azatioprina, n (%)                      | 24 (10,0)       |
| Otros <sup>7</sup> , n (%)              | 12 (5,0)        |
| Comorbilidades                          |                 |
| Ninguna, n (%)                          | 194 (35,3)      |
| FRCV, n (%)                             | 277 (50,4)      |
| Pulmonar n (%)                          | 60 (10,9)       |
| Cáncer, n (%)                           | 11 (2,0)        |
| Otros <sup>8</sup> , n (%)              | 158 (28,7)      |

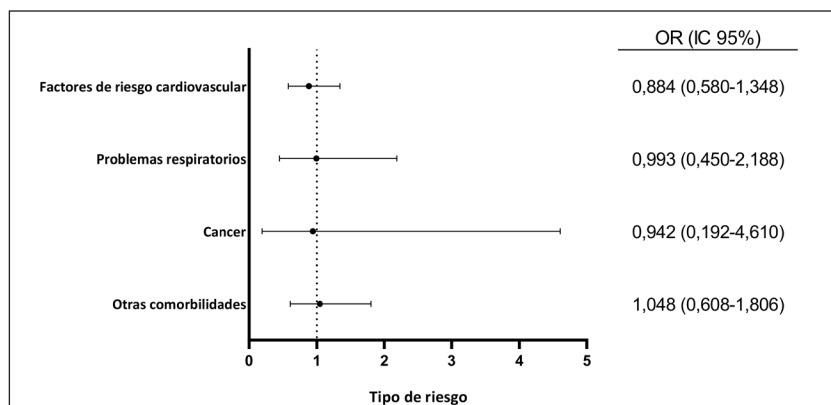
Abreviaturas: IMID (enfermedades inflamatorias inmunomediadas), AR (artritis reumatoide), EA (espondiloartropatías), FAME (fármaco antirreumático modificador de la enfermedad), FAMEb (FAME biológico), FAMEsd (FAME sintético dirigido), FAMEcs (FAME convencional sintético), TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral- $\alpha$ ), Th17 (linfocitos T helper 17), inhib. IL-6 (inhibidor de la interleucina 6), JAK (Janus quinasa), PDE4 (fosfodiesterasa 4), FRCV: factores de riesgos cardiovasculares. <sup>†</sup>Artritis crónica seronegativa, artritis idiopática juvenil; <sup>‡</sup>Espondiloartritis axial y periférica, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveítis; <sup>‡</sup>Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, enfermedad mixta de tejido conectivo, miositis o dermatomiositis, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes (ACG), vasculitis diferentes a ACG, enfermedad de Behçet, enfermedad de Still del adulto. 1 Infliximab, adalimumab, etanercept (y biosimilares), certolizumab, golimumab; 2 Secukinumab, ixekinumab, ustekinumab; 3 Tocilizumab, sarilumab; 4 Rituximab; 5 Tofacitinib, baricitinib; 6 Apremilast; 7 Micofenolato, ciclosporina, ciclofosfamida, tacrólimus, mercaptopurina. \*Dentro de los FAMEb se los ha clasificado con el nombre de "otros". <sup>8</sup>Patología tiroidea, reflujo gastroesofágico, gastritis crónica, pancreatitis, diverticulosis, celiaquía, enfermedades hepáticas, litiasis renal, hiperplasia benigna de próstata, malnutrición, anemia, gota, demencia, epilepsia, patología psiquiátrica.



**Figura 1.** Odds Ratio de positividad de Ac IgG anti-SARS-CoV-2 ajustado por la edad, de acuerdo al tipo de tratamiento con FAMEb/FAMEsd que reciben los pacientes con respecto al grupo de personas sin IMID. FAME: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. FAMEb(biológicos), FAMEsd (sintéticos dirigidos); IMID: enfermedad inflamatoria inmunomediada; TNF-α: factor de necrosis tumoral-α, Anti CD-20 (rituximab); IL-6: interleucina 6, Th 17: T helper 17, JAK: Janus quinasas. Otros (abatacept, belimumab, vedolizumab, anakinra, apremilast).



**Figura 2.** Odds Ratio de positividad de Ac IgG anti-SARS-CoV-2 ajustado por la edad, de acuerdo al tipo de tratamiento con FAMEcs que reciben los pacientes con respecto al grupo de personas sin IMID. FAMEcs: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales. Metotrexato (MTX), sulfasalazina (SSZ), antimaláricos (hidroxicloroquina), azatioprina (AZA). Otros (micofenolato, ciclosporina, ciclofosfamida, tacrólimus, mecaptopurina).



**Figura 3.** Odds Ratio de positividad de Ac IgG anti-SARS-CoV-2 ajustado por la edad, de acuerdo a las comorbilidades del grupo de pacientes con respecto al grupo de personas sin IMID. Otras comorbilidades: patología tiroidea, enfermedades gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, gastritis crónica, pancreatitis, diverticulosis, celiaquía) enfermedades hepáticas, renoureterales (litiasis renal, hiperplasia benigna de próstata), malnutrición, anemia, gota, demencia, epilepsia, patología psiquiátrica.

$p = 0,013$ ). Con el resto de FAMEcs no se detectaron diferencias significativas en la seroprevalencia entre pacientes y personas sin IMID (Figura 2).

Se comparó también la presencia de comorbilidades, sin encontrar diferencias en la seroprevalencia de los pacientes frente al grupo de personas sin IMID ( $p = 0,437$ ) (Figura 3).

### Sintomatología de COVID-19

Se encontró una distribución de sintomatología similar entre el grupo de pacientes y el grupo de personas sin IMID (síntomas leves: 59,1 vs 48,1%, síntomas graves: 9,1 vs 8,5 %, y asintomáticos 31,8 vs 43,4%;  $p = 0,246$ ).

Dentro del grupo de los pacientes, se analizó la gravedad de los síntomas COVID-19, observando que la proporción de síntomas graves fue similar entre los pacientes en sus diferentes categorías de enfermedad. Los pacientes con artritis reumatoide y afines frente al resto de los pacientes (16,7 vs 10%;  $p = 0,460$ ), los pacientes con espondiloartritis frente al resto de los pacientes (9,4 vs 15,6%;  $p = 0,708$ ) y los pacientes con otras IMID y el resto (12,5 vs 12,5%;  $p = 1,000$ ).

De los pacientes que desarrollaron Ac frente al SARS-CoV-2, presentaron síntomas graves (neumonía) un total de ocho pacientes, seis de ellos se encontraban en tratamiento con anti TNF-α, 1 con inhibidor de la IL-6 y 1 con el anti CD-20 (rituximab). Ninguno de ellos falleció.

La Tabla 2 detalla la distribución de los pacientes con IMID según el tratamiento recibido, según su enfermedad inmunomediada y la gravedad del síntoma COVID-19 presentado.

Del total de personas con serología positiva para el SARS-CoV-2, se recabaron los datos de otras pruebas de confirmación realizadas en 147 de ellos. Así, de las 106 personas sin IMID con IgG positiva, 47 tuvieron una prueba de reacción de polimerasa en cadena (RPC) positiva, 9 personas una RPC negativa y ninguna prueba realizada en 50 personas. De los 88 pacientes positivos, se disponen datos de 41 de ellos, teniendo una prueba de RPC positiva en 15 pacientes, 7 pacientes una RPC negativa, 3 con resultado de antígeno positivo, 2 con antígeno negativo y en 14 no se realizó ninguna prueba.

### Discusión

En este estudio se observó que la seroprevalencia del SARS-CoV-2 en los pacientes con IMID es similar con el estudio realizado por Di Ruscio y cols., en el que no se observaron diferencias significativas en la seroprevalencia entre el grupo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y el grupo control (10,4 vs 13,0%)<sup>10</sup>. Favalli y cols., también encontraron

**Tabla 2. Distribución de los pacientes con IMID según la categoría de su enfermedad, el tipo de FAMEb/FAMEsd/FAMEcs que reciben y la gravedad de los síntomas de COVID-19**

| Tratamientos             | Pacientes con IMID (n = 88) |      |                |      |                 |     |
|--------------------------|-----------------------------|------|----------------|------|-----------------|-----|
|                          | Asintomáticos               |      | Síntomas leves |      | Síntomas graves |     |
|                          | n                           | %    | n              | %    | n               | %   |
| FAME b o sd              |                             |      |                |      |                 |     |
| Anti TNF- $\alpha$       | 16                          | 18,2 | 41             | 46,6 | 6               | 6,8 |
| Anti IL-6                | 3                           | 3,4  | 1              | 1,1  | 1               | 1,1 |
| Vía Th 17                | 3                           | 3,4  | 4              | 4,6  | 0               | 0,0 |
| Anti CD-20               | 2                           | 2,3  | 0              | 0,0  | 1               | 1,1 |
| Inhib de JAK             | 4                           | 4,6  | 4              | 4,6  | 0               | 0,0 |
| Otros*                   | 0                           | 0,0  | 2              | 2,3  | 0               | 0,0 |
| FAME cs                  |                             |      |                |      |                 |     |
| Ninguno                  | 22                          | 25,0 | 35             | 39,8 | 6               | 6,8 |
| MTX                      | 4                           | 4,6  | 9              | 10,2 | 0               | 0,0 |
| LFN                      | 1                           | 1,1  | 5              | 5,7  | 2               | 2,3 |
| SSZ                      | 0                           | 0,0  | 2              | 2,3  | 0               | 0,0 |
| HCQ                      | 1                           | 1,1  | 0              | 0,0  | 0               | 0,0 |
| AZA                      | 0                           | 0,0  | 2              | 2,3  | 0               | 0,0 |
| IMID                     |                             |      |                |      |                 |     |
| AR y afines <sup>†</sup> | 11                          | 12,5 | 19             | 21,6 | 4               | 4,5 |
| EA y afines <sup>‡</sup> | 12                          | 13,6 | 30             | 34,1 | 3               | 3,4 |
| Otras IMID <sup>‡‡</sup> | 5                           | 5,7  | 3              | 3,4  | 1               | 1,1 |

FAME: fármaco antirreumático modificador de la enfermedad; FAMEb: biológico; FAMEsd: sintético dirigido, FAMEcs: convencional sintético. TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral-alfa, IL-6: interleucina 6. Th 17: T helper 17, RTX: rituximab, JAK (janus quinasa). \*Abatacept = 1; Vedolizumab = 1. MTX: metotrexato, LFN: leflunomida, SSZ: sulfasalazina, HCQ: hidroxicloroquina, AZA: azatioprina. IMID: enfermedad inflamatoria inmunomediada; AR: artritis reumatoide; EA: espondiloartropatías. <sup>†</sup>Artritis crónica seronegativa, artritis idiopática juvenil; <sup>‡</sup>espondiloartritis axial y periférica, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, uveítis; <sup>‡‡</sup>Lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, esclerosis sistémica, enfermedad mixta de tejido conectivo, miositis o dermatomiositis, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes (ACG), vasculitis diferentes a ACG, enfermedad de Behçet, enfermedad de Still del adulto.

seroprevalencias similares entre los pacientes y su grupo control (7,8 [IC 95% 5,2-11,3] vs 7,5 % [IC 95% 6,8-8,3], respectivamente)<sup>11</sup>.

En otros estudios realizados, se encontró una seroprevalencia menor, de 3,1% para los pacientes con IMID con FAMEb en comparación con grupo control sano de 7,1%, (RR ajustado de 0,50 [IC 95% 0,34-0,73])<sup>6</sup>. Asimismo, Gros y cols., mostraron una seroprevalencia de 2,83% para los pacientes (85% de ellos con FAMEb) comparado con grupo control (5,7%)<sup>8</sup>.

La seroprevalencia encontrada en nuestro estudio fue mayor que la de los estudios previos, probablemente debido a que este trabajo se realizó durante la segunda y tercera olas de la pandemia en España, en contraposición

con los estudios anteriores, primera y segunda olas para el grupo alemán<sup>7</sup> y primera ola en el grupo francés<sup>8</sup>. También remarcar que España ha sido uno de los países con mayor número de casos de contagios en ese tiempo considerado en comparación con otros países europeos. Además, el grado de protección y cuidados por parte de la población general se vieron disminuidos conforme el avance de los meses de iniciada la pandemia y las restricciones puestas por comunidades autónomas que, en esas fechas, eran casi nulas en comparación con la primera ola.

Nuestros resultados difieren de los de Simon y cols., que describieron una seroprevalencia menor en su grupo de pacientes en tratamiento biológico con anti TNF- $\alpha$ ,

inhibidor de la IL-17 y de la IL-23 (RR ajustado de 0,60 [IC 95% 0,38-0,94]), (RR de 0,40 [IC 95% 0,16-0,98]), (RR de 0,28 [IC 95% 0,09-0,89]), respectivamente<sup>6</sup>.

En cuanto a la terapia con el anti CD20 (rituximab), varios estudios coincidieron en que estos pacientes tienen cursos más graves de la enfermedad por COVID-19<sup>12,13</sup>. En nuestro caso, se objetivó una tendencia a una menor seroprevalencia en pacientes con este fármaco. Dado que nuestra muestra de pacientes con esta terapia es pequeña, podría explicar que no alcanzara el nivel de significación.

En contraste con Simon y cols., en nuestro trabajo se observó que los pacientes con FAMEcs tienen menor seroprevalencia comparados con el grupo de personas sin IMID. Hasta la fecha no hemos encontrado trabajos publicados con resultados similares en los pacientes previo a la vacunación frente al SARS-CoV-2, pero podría deberse a que el metotrexato provoca una alteración a nivel humoral, pero no se vio que lo hiciera en la inmunidad celular<sup>14</sup>, por lo que teniendo como referencia estos hallazgos, se podría interpretar una alteración de la respuesta humoral tras la infección por el propio virus SARS-CoV-2 así como lo hace tras la inmunización con la vacuna contra este patógeno<sup>14,15</sup>.

En relación con las comorbilidades, se sabe que contribuyen a desenlaces más graves de COVID-19<sup>16</sup>. En cuanto a la presencia de comorbilidades en nuestros pacientes, no hubo diferencias significativas en la seroprevalencia en comparación con las personas sin IMID. En los trabajos de George y cols. y Saadoun y cols., no encontraron diferencias en la seroprevalencia en un grupo de personas con y sin comorbilidades<sup>17,18</sup>.

Con respecto a los síntomas COVID-19 que presentaron los pacientes con IMID, no hubo mayores casos de gravedad frente al grupo de personas sin IMID. En el trabajo de Berte y cols., en su grupo de pacientes con EII en tratamientos con FAMEb, todos presentaron síntomas leves<sup>19</sup>. En el grupo de Gros y cols., de 11 pacientes que tuvieron serología positiva, dos fueron casos graves con requerimiento de oxígeno, y el resto tuvo síntomas leves<sup>11</sup>. Los síntomas de los pacientes no fueron comparados con una población de referencia en dichos trabajos. Favalli y cols., observaron mismo porcentaje de pacientes asintomáticos al comparar con un grupo control (28,5 vs 27,3%,  $p = 0,81$ )<sup>11</sup>, mientras que en el nuestro hubo una tendencia a un mayor porcentaje de asintomáticos en el grupo de personas sin IMID.

Como fortaleza, nuestro trabajo incluyó un gran número de pacientes en los que se realizaron las serologías.

La principal limitación del estudio fue que el grupo de personas sin IMID era personal sanitario, por lo que el grado de exposición al virus en esta población era mayor en aquel momento, aunque contaban con los equipos de protección necesarios.

No fue posible encontrar un grupo de sujetos sanos que representara a la población general ya que las peticiones de las serologías en los meses en que realizamos el estudio se debían generalmente a sospechas diagnósticas.

Entre el grupo de pacientes y personas sin IMID, se observó una diferencia de edad, debido a que el grupo sin IMID fue significativamente más joven dada la naturaleza de este grupo. Sin embargo, la seroprevalencia entre ambos grupos resultó similar aun cuando se corrigió el posible efecto de la diferencia de edad entre los grupos de estudio.

Otras limitaciones son el carácter transversal del estudio, ya que no se puede evaluar la tendencia de las seroprevalencias en el tiempo, así como también la clara predominancia del sexo femenino, que puede actuar como un factor de confusión a la hora de analizar los resultados.

En conclusión, los pacientes con IMID tratados con FAMEb o FAMEsd presentan una seroprevalencia de SARS-CoV-2 similar a las personas sin IMID. No se encontraron diferencias significativas en la seroprevalencia según el FAMEb o FAMEsd recibido, solamente una tendencia a una menor seroprevalencia en pacientes tratados con el anti CD-20 (rituximab). No obstante, sí se encontró una disminución significativa en la seroprevalencia en pacientes tratados de forma concomitante con metotrexato.

Son necesarios más estudios que ayuden a esclarecer las alteraciones inmunitarias producidas por diversos agentes patógenos en nuestra población de pacientes con enfermedades inmunomediadas en tratamiento inmunosupresor.

## Referencias bibliográficas

- 1.- Tratamiento farmacológico – Inforeuma [Internet]. Fundación Española de Reumatología; 19 de junio de 2021. [Citado el 26 de julio de 2023]. Disponible en: <https://inforeuma.com/tratamientos/tipos-de-tratamientos>.
- 2.- Richi P, Munoz-Fernandez S. What can we do to prevent infections in adult patients with rheumatic diseases? *J Vasc* 2016; 2: 3. <http://dx.doi.org/10.4172/2471-9544.100113>.
- 3.- Fagni F, Simon D, Tascilar K, Schoenau V, Sticherling M, Neurath M F, Schett G. COVID-19 in patients with immune mediated inflammatory diseases- an update on the impact of disease, the role of treatment and vaccination responses. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3(10): e724-e736. [http://dx.doi.org/doi: 10.1016/S2665-9913\(21\)00247-2](http://dx.doi.org/doi: 10.1016/S2665-9913(21)00247-2).
- 4.- Zen M, Fuzzi E, Astorri D, Saccon F, Padoan R, Ienna L, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with autoimmune rheumatic diseases in northeast Italy: a cross-sectional study on 916 patients. *J Autoimmun*. 2020; 112: 102502. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102502>.
- 5.- Sethuraman N, Jeremiah S S, Ryo A. Interpreting diagnostic tests for SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020; 323(22): 2249-51. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.8259>.
- 6.- Simon D, Tascilar K, Kleyer A, Fagni F, Krönke G, Meder C, et al. Impact of cytokine inhibitor therapy on the prevalence, seroconversion rate and longevity of the humoral immune response against SARS-CoV-2 in an unvaccinated cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2022; 74(5): 783-90. <http://dx.doi.org/10.1002/art.42035>.
- 7.- Simon D, Tascilar K, Krönke G, Kleyer A, Zaiss M M, Heppt F, et al. Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. *Nat Commun*. 2020; 11(1): 3774. <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-17703-6>.
- 8.- Gros M, Mariaggi A A, Meritet J F, André E, Boisson M, Combier A, et al. Systematic assessment of the humoral response against SARS-CoV-2 in a French cohort of 283 patients with rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*. 2022; 89(3): 105312. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105312>.
- 9.- Muñoz-Fernández S, Cebrian L, Thuissard I J, Steiner M, García-Yubero C, Esteban A V, et al. Incidence of COVID-19 in 902 patients with immunomediated inflammatory diseases treated with biologics and targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs-findings from the BIOCOVID Study. *J Clin Rheumatol*. 2022; 28(2): e348-52. <http://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001716>.
- 10.- Di Ruscio M, Lunardi G, Buonfrate D, Gobbi F, Bertoli G, Piccoli D, et al. A seroprevalence study of anti-SARS-CoV-2 antibodies in patients with inflammatory bowel disease during the second wave of the COVID-19 pandemic in Italy. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(10): 1048. <http://dx.doi.org/10.3390/medicina57101048>.
- 11.- Favalli E G, Gobbini A, Bombaci M, Maioli G, Pesce E, Favalli A, et al. The impact of anti-rheumatic drugs on the seroprevalence of anti-SARS-CoV-2 antibodies in a cohort of patients with inflammatory arthritis: The MAINSTREAM Study. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 850858. <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.850858>.
- 12.- Magliulo D, Wade S D, Kyttaris V C. Immunogenicity of SARS-CoV-2 vaccination in rituximab-treated patients: effect of timing and immunologic parameters. *Clin Immunol*. 2022 Jan; 234: 108897. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2021.108897>.
- 13.- Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80(10): 1357-9. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220604>.
- 14.- Mahil S K, Bechman K, Raharja A, Domingo-Vila C, Baudry D, Brown M A, et al. The effect of methotrexate and targeted immunosuppression on humoral and cellular immune responses to the COVID-19 vaccine BNT162b2: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3(9): e627-e637. [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00212-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00212-5).
- 15.- Auroux M, Laurent B, Coste B, Massy E, Mercier A, Durieu I, et al. Serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with inflammatory rheumatic disease treated with disease modifying anti-rheumatic drugs: a cohort study and a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2022; 89(5): 105380. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105380>.
- 16.- Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2021; 80(3): 384-91. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218946>.
- 17.- George C E, Inbaraj L R, Chandrasingh S, de Witte L P. High seroprevalence of COVID-19 infection in a large slum in South India; what does it tell us about managing a pandemic and beyond? *Epidemiol Infect*. 2021; 149: e39. <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268821000273>.
- 18.- Saadoun D, Vieira M, Vautier M, Baraliakos X, Andrea I, da Silva J, et al. SARS-CoV-2 outbreak in immune-mediated inflammatory diseases: the Euro-COVIMID multicentre cross-sectional study. *Lancet Rheumatol*. 2021; 3(7): e481-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00112-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00112-0).
- 19.- Berte R, Mazza S, Stefanucci M R, Noviello D, Costa S, Ciafardini C, et al. Seroprevalence of SARS-CoV2 in IBD patients treated with biological therapy. *J Crohns Colitis*. 2021 May 4; 15(5): 864-8. <http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjaa237>.