

Efecto beneficioso de la retirada temporal del metotrexato sobre la respuesta inmune humoral y celular a la vacunación frente al SARS-CoV-2 en pacientes con artritis reumatoide o artritis psoriásica

Esther Vicente-Rabaneda¹, Pedro Martínez-Fleta², Ana Triguero-Martinez¹, Miren Uriarte-Ecenarro¹, Francisco Gutiérrez-Rodríguez¹, Patricia Quiroga¹, Ana Romero¹, Noelia García-Castañeda¹, Jesús A. García-Vadillo¹, Cristina Valero¹, Irene Llorente¹, Ana Ortiz¹, Eva Tomero¹, María Aránzazu Alfranca², Rosario Garcia-Vicuña¹, Francisco Sánchez-Madrid², Isidoro González-Álvaro¹, Santos Castañeda¹. Hospital Universitario de La Princesa, IIS-Princesa, ¹Servicio de Reumatología, ²Servicio de Inmunología.

INTRODUCCIÓN

Al inicio de la vacunación COVID-19 existía controversia sobre el beneficio/riesgo de interrumpir temporalmente el metotrexato (MTX) en pacientes reumáticos para potenciar la respuesta inmune a la vacuna. Apoyándonos en datos previos sobre la vacuna de la gripe, postulamos que esta estrategia podría mejorar la respuesta inmune humoral y celular a la vacuna COVID-19 en los pacientes con artritis reumatoide (AR) y artritis psoriásica (APs).

OBJETIVOS

Principal: Evaluar el impacto sobre la respuesta humoral y celular a la vacuna COVID-19 de la suspensión temporal del MTX durante 1 o 2 semanas tras cada dosis de vacuna administrada en esta población.

Secundario: Analizar los eventos adversos asociados a esta estrategia vacunal.

MÉTODOS

Diseño: Estudio prospectivo, aleatorizado, unicéntrico en el que se reclutaron pacientes adultos con AR (Criterios ACR/EULAR 2010) y APs (Criterios CASPAR) en tratamiento con MTX a dosis estable, antes de recibir la vacuna COVID-19 de marzo-septiembre 2021.

Se asignaron aleatoriamente a 3 grupos según la administración del MTX (1:1:1): mantenimiento (MTX-m) o retirada del MTX durante 1 (MTX-1ww) o 2 (MTX-2ww) semanas después de cada dosis de la vacuna COVID-19.

Se estudio la **respuesta inmune a la vacuna COVID-19:**

- Humoral:** mediante la determinación de anticuerpos específicos contra varios antígenos del SARS-CoV-2 con ELISA optimizado.
- Celular:** mediante ensayos ELISPOT para medir interferón (IFN)- γ e interleucina (IL)-21.

Muestras sanguíneas: basal y 30 días tras vacunación completa.

Variables: socio-demográficas, características de la AR/APs y sus tratamientos, COVID-19 previo (prevalencia y gravedad), efectos adversos de la vacuna y brotes.

Análisis multivariables para controlar el efecto de posibles variables de confusión (Stata v.14).

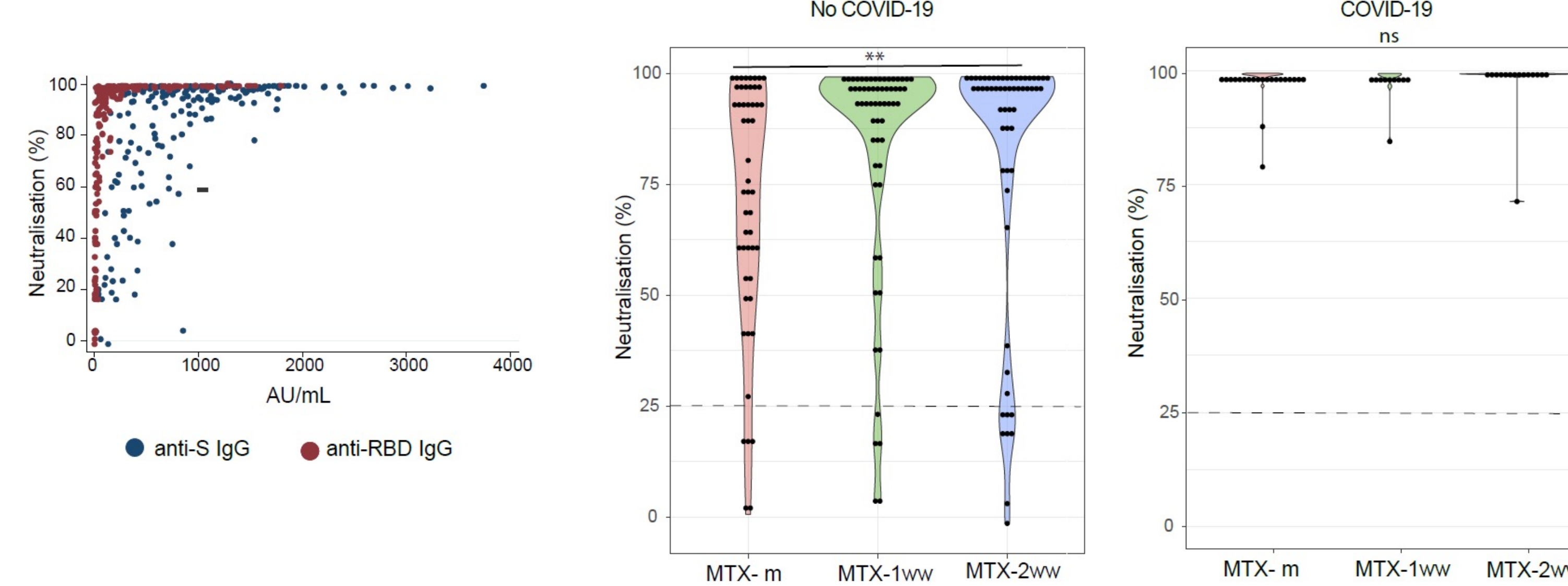
Financiación: PI21/0147. IP: S. Castañeda.

RESULTADOS

N = 216 pacientes (178 AR, 38 APs)	MTX-M	MTX-1ww	MTX-2ww	p-valor
CARACTERÍSTICAS DE POBLACIÓN	n= 72	n= 71	n= 73	
Edad	57 (48-63)	57 (45-67)	56 (47-69)	0,79
Sexo (mujer)	57 (79,2)	58 (81,7)	58 (79,5)	0,92
Ascendencia europea	64 (88,9)	63 (88,7)	57 (78,1)	0,24
Artritis reumatoide	59 (81,9)	58 (81,7)	61 (83,6)	0,13
Artritis psoriásica	13 (18,1)	13 (18,3)	12 (16,4)	0,95
Metotrexato, dosis (mg/semana)	15 (10-17,5)	15 (10-15)	15 (10-17,5)	0,71
DAS28	2,3 (1,7-3,2)	2,1 (1,5-3)	2,3 (1,6-3,1)	0,58
PCR (mg/dL)	0,2 (0,1-0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,2 (0,1-0,5)	0,12
Recuento de linfocitos (10 ³ /mm ³)	1865 (1465-2440)	2020 (1520-2440)	2010 (1595-2315)	0,70
FAME biológicos (ITNF, iIL-6R, iIL-17, RTX)	19 (26,4)	22 (31)	26 (35,6)	0,49
Otros FAMEs (OHCQ, SSZ, LF)	12 (16,7)	12 (16,9)	13 (17,8)	0,95
Inhibidores de JAK	4 (5,6)	3 (4,2)	2 (2,7)	0,65
Glucocorticoides	7 (9,7)	9 (12,7)	13 (17,8)	0,40
Dosis media GC (mg/día)	5 (2,5-10)	3,8 (2,5-6,2)	3,8 (2,5-5,0)	0,70
COVID-19 prevacunal n(%)	18 (25)	10 (14,1)	12 (16,4)	0,21

- Tipo vacunas:** BNT162b2 (71%), ChadOX-1-S (14%), mRNA-1273 (6%) y Ad26.COV2.S (9%).
- Comorbilidades, tipos de vacunas o infección previa por COVID-19: diferencias NS entre grupos.

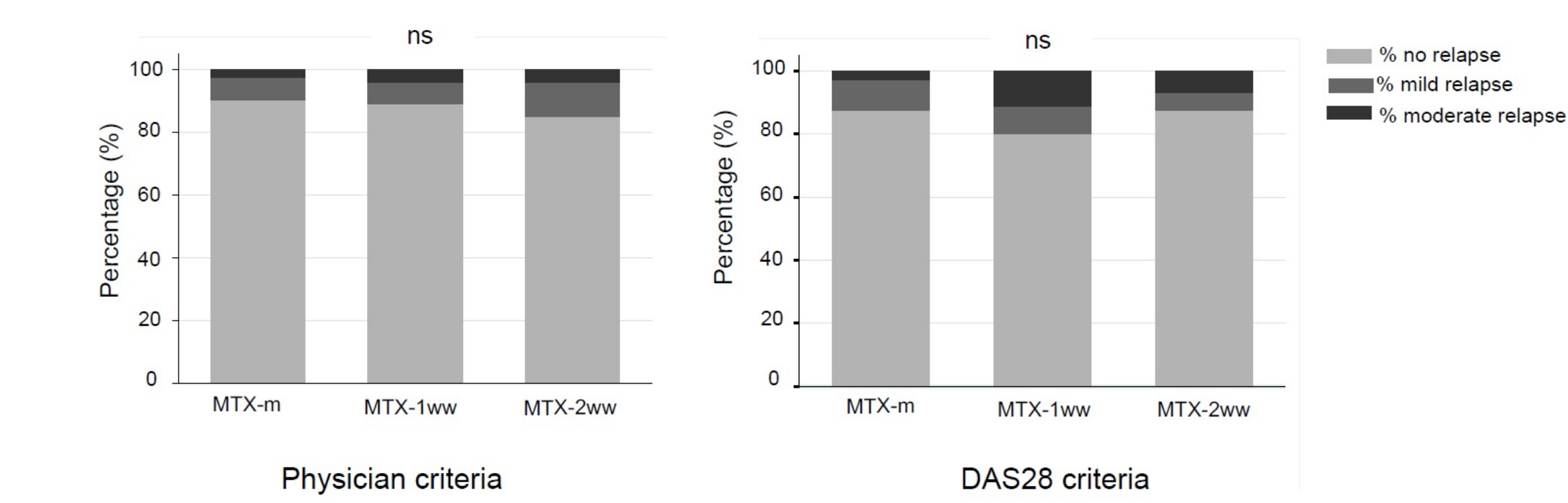
ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES



- Buenos niveles de respuestas humoral y celular, mayores en pacientes con COVID-19 previo.
 - La respuesta humoral fue mayor con las vacunas de ARNm.
- EFFECTO DEL DESCANSO DE METOTREXATO:**
- Respuesta humoral:** significativamente mayor nº de buenos respondedores y títulos más altos de anticuerpos y anticuerpos neutralizantes en pacientes sin COVID-19 previo, sobre todo en grupo MTX-2ww.
 - Respuesta celular:** mayor secreción de IFN- γ en pacientes sin y con COVID-19 previo, especialmente en el grupo MTX-2ww, pero diferencias NS para la IL-21.

Elevados títulos de anticuerpos neutralizantes en un alto % de pacientes de todos los grupos.

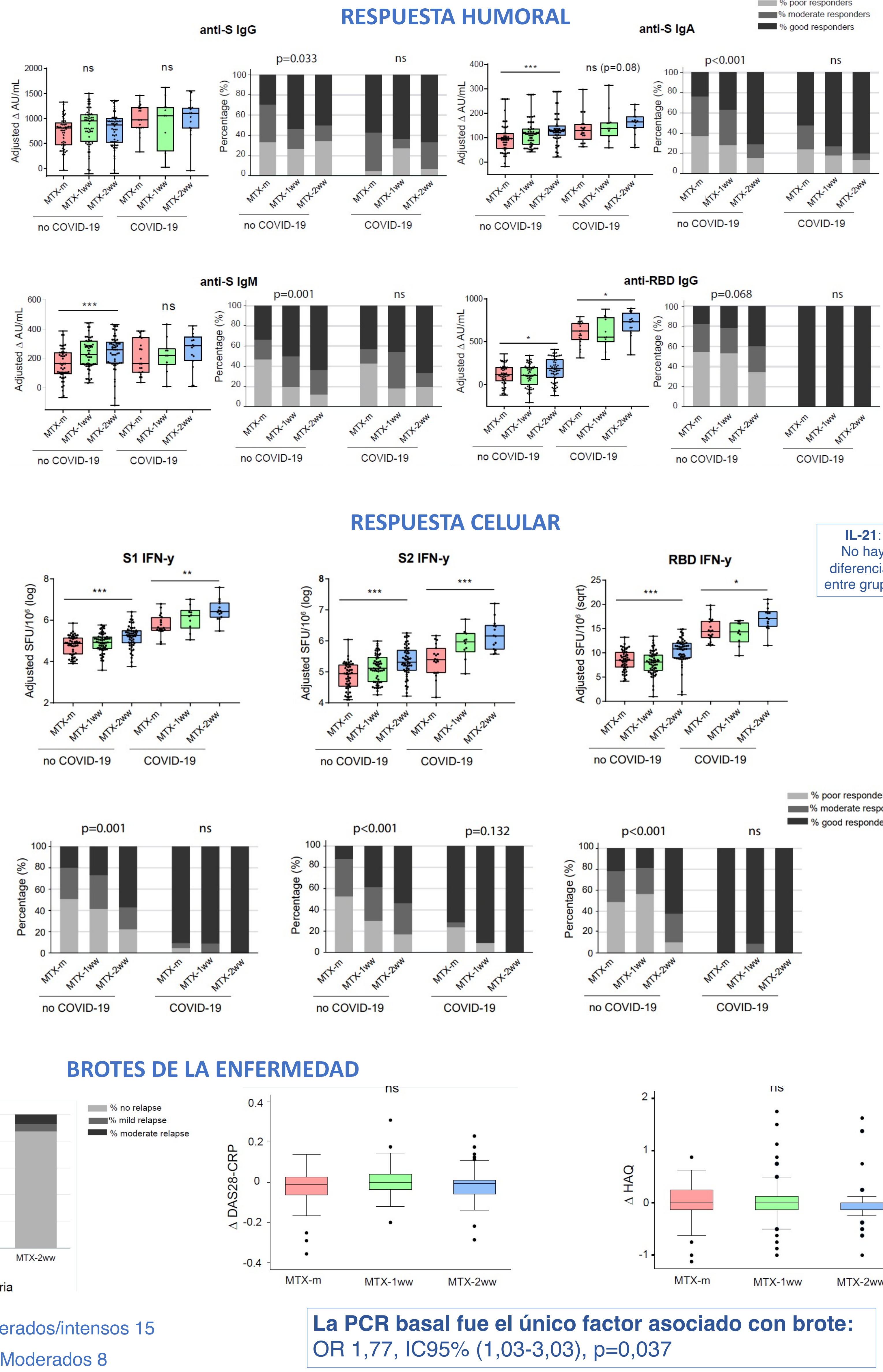
- Niveles indetectables solo en 7% de grupos MTX-m y MTX-1ww y 11% del grupo MTX-2ww.



- Criterio DAS28:** n=32 (15%). Leves 17, Moderados/intensos 15
- Criterio del médico:** n=26 (12%). Leves 18, Moderados 8

CONCLUSIONES

Nuestros datos sugieren que una interrupción breve del MTX después de cada dosis de la vacuna COVID-19 en pacientes con AR o APs mejora la respuesta inmune humoral y celular, sin un aumento significativo de las recaídas, especialmente en pacientes sin infección previa por COVID-19 y con buen control de la enfermedad.



La PCR basal fue el único factor asociado con brote: OR 1,77, IC95% (1,03-3,03), p=0,037