

# **Seroconversión post vacuna COVID-19 en Esclerosis Múltiple con tratamientos de alta vs baja efectividad: revisión sistemática de la literatura**

**Autor:**

Araya Ibañez Adolfo Esteban

**Tutor:**

Marcela Cárcamo

**Fecha de Defensa:**

2022-04-29 00:00:00

## **Seroconversión post vacuna COVID-19 en Esclerosis Múltiple con tratamientos de alta vs baja efectividad: revisión sistemática de la literatura**

### **Resumen**

**Introducción:** la Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune desmielinizante que ataca al Sistema Nervioso Central de sus pacientes, ocasionando una amplia variedad de síntomas. A diferencia de otras patologías crónicas o autoinmunes que han reportado tener un riesgo mayor de contagio de COVID-19 o de presentar un curso más severo de la enfermedad, los pacientes con EM no parecen presentar un riesgo mayor que la población general de presentar COVID-19 o una infección severa; sin embargo, aún no se tienen mayores antecedentes del potencial efecto que las terapias modificadoras de la enfermedad (TME) pueden tener sobre la seroconversión observada luego de administradas las vacunas contra el COVID-19 o si es que existe alguna diferencia entre las TME de alta eficacia en comparación a las TME de baja eficacia sobre la seroconversión. **Objetivo:** describir la seroconversión entre pacientes con EM tratados con TME de alta eficacia vs baja eficacia. **Método:** revisión sistemática de literatura de estudios observacionales reportando seroconversión luego de vacunación contra el COVID-19 en pacientes con EM tratados con TME. **Resultados esperados:** Considerando los diferentes mecanismos de acción de las vacunas disponibles y de las TME, existe la posibilidad teórica de que se generen interacciones entre las TME y las vacunas, las cuales puedan producir un menor grado de inmunidad contra el virus en estos pacientes en comparación con la población general. La identificación de estas interacciones puede dar lugar a estrategias personalizadas de vacunación, realizando una elección racional de la vacuna a administrar en relación a la TME que esté recibiendo cada paciente, esperando aumentar la tasa de seroconversión y, por consiguiente, la inmunidad frente al SARS-CoV-2.

**Palabras claves:** Esclerosis Múltiple, COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, terapias modificadoras de la enfermedad, vacuna, seroconversión.

## Marco teórico

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune desmielinizante que afecta al Sistema Nervioso Central (SNC) produciendo inflamación y neurodegeneración; se estima que actualmente 2.8 millones de personas alrededor del mundo presentan alguna forma de EM, existiendo alrededor de 2.400 pacientes en Chile según cifras oficiales,<sup>1,2</sup> aunque las agrupaciones de pacientes y la sociedad científica de médicos de la disciplina estiman que la cifra se acercaría a los 4000 pacientes (datos no publicados).<sup>3</sup> La fisiopatología de la EM se basa en una compleja interrelación entre linfocitos B y T, ocasionando desmielinización multifocal y gliosis, con pérdida de oligodendrocitos y axones, finalizando con muerte neuronal y atrofia cerebral en diversos niveles.<sup>4</sup> El tratamiento de la EM se basa en fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores dirigidos contra células o procesos inmunitarios, los cuales reducen la actividad y severidad de la enfermedad, al tiempo que reducen el riesgo o retardan su progresión (aumento de la discapacidad). Este grupo de fármacos son denominados “Terapias Modificadoras de la Enfermedad” o TME, categorizados en TME de baja o alta eficacia según su capacidad para reducir los brotes de la enfermedad (reducción de la tasa anualizada de brotes <50% o ≥50% para TME de baja o alta eficacia, respectivamente).<sup>5</sup> Por el alto costo del seguimiento y tratamiento de la EM, su abordaje se encuentra cubierto en el plan de Garantías Explícitas en Salud (GES, incluyendo prestaciones diagnósticas, manejo sintomático de los brotes y TME de baja eficacia), mientras que las TME de alta eficacia se encuentran incluidas en la Ley Ricarte Soto:<sup>1,2</sup>

- TME en AUGE: interferón  $\beta$  (1a o 1b), acetato de glatiramer, teriflunomida, dimetilfumarato.<sup>1</sup>
- TME en Ley Ricarte Soto: fingolimod, natalizumab, cladribina, ocrelizumab, alemtuzumab.<sup>2</sup>

En el mes de diciembre de 2019 en la ciudad China de Wuhan se reportó un brote de una neumonía hasta ese momento de causa desconocida entre personas que trabajaban o asistieron al mercado de mariscos de dicha ciudad, donde las autoridades Chinas reportaron un total de 41 casos detectados

entre el 8 de diciembre y el 2 de enero de 2020.<sup>6</sup> Posteriormente, el día 7 de enero de 2020, se identificó por primera vez el agente causante de este brote denominado preliminarmente *novel coronavirus*, el cual fue posteriormente llamado SARS-CoV-2 (del inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) y se pasó a llamar a la enfermedad causada por este virus como COVID-19 o, más coloquialmente, coronavirus.<sup>7</sup> El COVID-19 se caracteriza por afectar principalmente a adultos y, como su nombre indica, corresponde a una enfermedad respiratoria aguda, frecuentemente acompañada de fiebre y tos, pero que en grado variable también puede ocasionar síntomas como disnea, fatiga, mialgia, pérdida del olfato y/o gusto, dolor de cabeza o síntomas gastrointestinales como vómitos, náuseas o diarrea, mientras que los casos más graves de caracterizan por compromiso de consciencia, fiebre alta, disnea severa, neumonía, entre otros, requiriendo frecuentemente ser hospitalizados e incluso necesitando respiración asistida.<sup>8,9</sup> De hecho, si bien se establece que toda la población es susceptible de contraer la infección por el SARS-CoV-2 y enfermarse de COVID-19, la gran mayoría de las personas presentaría un cuadro leve o sin complicaciones, mientras que alrededor del 14% podría desarrollar una enfermedad grave que requiera hospitalización y oxígeno, mientras que el 5% requeriría ser tratado en una unidad de cuidados intensivos (UCI), dando origen a la alta demanda de los sistemas de salud ocasionados por el COVID-19.<sup>7</sup> El día 11 de enero de 2020 se reporta el primer caso de fallecimiento por COVID-19 y, debido a la rápida transmisión del virus, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara una emergencia de salud pública de interés internacional el día 30 de enero, para posteriormente cambiar su clasificación a una pandemia, clasificación que presenta hasta la actualidad.<sup>7</sup>

En general, los pacientes con EM presentan un riesgo mayor de contraer infecciones que la población general (reportándose por ejemplo una IRR de 1.76 [IC 95% 1.72 – 1.80] en población Estadounidense y una IRR de 1.25 [IC 95% 1.21 – 1.29] en población Inglesa en comparación a sujetos sin EM),<sup>4</sup> el cual aumenta con la edad y con algunos de los fármacos usados para el tratamiento de la EM, observándose que el riesgo es variable en función de los diferentes

tratamientos pero mayor que en la población general, incluyendo medicamentos de baja eficacia como interferón- $\beta$  o acetato de glatiramer (IR de 8.9 [IC 95% 6.4 – 12.1] vs 5.2 [IC 95% 4.8 – 5.5]), mientras que la diferencia es aún mayor en pacientes tratados con natalizumab (IR de 11.4 [IC 95% 8.3 – 15.3]) o fingolimod (IR de 14.3 [IC 95% 10.8 – 18.5]).<sup>10,11</sup> Inicialmente se consideró a los pacientes con EM como parte de las poblaciones de riesgo para contraer COVID-19 o de presentar un curso de la enfermedad de mayor gravedad; sin embargo, con el desarrollo de registros observacionales de pacientes con EM y ocurrencia de COVID-19, se ha concluido que la EM *per-se* no se asociaría con un riesgo significativamente mayor de contagio, infección severa o de mortalidad por COVID-19.<sup>12</sup> Si bien en términos generales los tratamientos contra la EM parecerían seguros en este contexto, existen algunas advertencias sobre algunas de estas TME basadas en sus mecanismos de acción, como por ejemplo, en TME que ejercen depleción de los linfocitos B ya que estos pacientes pueden no ser tan hábiles en el desarrollo de anticuerpos protectores (IgG e IgM), quedando expuestos a un mayor riesgo de infecciones.<sup>13</sup>

Recientemente, la disponibilidad de diversas vacunas desarrolladas para prevenir el contagio o la infección severa por COVID-19 ha planteado la interrogante si es que éstas son seguras y eficaces en pacientes con EM. Existen diversas vacunas contra el COVID-19 ya disponibles en el mundo, y existe un gran número de otras aún en etapa de investigación.<sup>14</sup> Las vacunas ya disponibles o en investigación presentan tanto las técnicas clásicas de vacunación (consistentes de patógenos vivos, atenuados o de subunidades o partes de los patógenos) como enfoques más recientemente realizados, como las vacunas de vectores virales o ácidos nucleicos, entre otras; sin embargo, la mayoría de las vacunas actualmente disponibles en el mundo ejercen su efecto por alguno de estos mecanismos:<sup>15</sup>

- RNAm: BNT162B2 (Pfizer-BioNTech), mRNA1273 (Moderna)

- Vector viral: AZD1222 (AstraZeneca), JNJ-78436735 (Johnson & Johnson), Ad5-rCoV (Cansino)
- Virus inactivado: Coronavac® (Sinovac), BBIBP-CorV (Sinopharm)

Un adecuado funcionamiento del sistema inmune adaptativo es clave para que los pacientes inoculados con cualquiera de las vacunas contra el COVID-19 puedan presentar una respuesta inmune suficiente para lograr la protección contra el coronavirus, observada luego de producida la seroconversión (momento en que los pacientes pasan de un estado seronegativo a seropositivo para la presencia sérica del anticuerpo contra el o los patógenos con los que se desarrolló la vacuna).<sup>16</sup> Dada la contemporaneidad con que se ha ido generando evidencia sobre la seguridad y eficacia de las vacunas contra el COVID-19, aún no se tienen antecedentes específicos en poblaciones vulnerables de pacientes no incluidos en los estudios clínicos y/o con comorbilidades de baja prevalencia, como lo son los pacientes con EM. Sin embargo, la seguridad y eficacia de otras vacunas contra diversos patógenos en pacientes con EM actualmente se encuentra claramente establecida, conociéndose que no existiría diferencia en la tasa de seroconversión en pacientes con EM (no tratados con TME) y controles sanos; mientras que, la respuesta inmune en pacientes tratados con ciertas TME puede verse reducida en considerable magnitud, dependiendo del grado de inmunosupresión (eliminación de uno o más componentes del Sistema Inmune, comúnmente definida como *depleción*) o inmunomodulación (inhibición transitoria de uno o más componentes del Sistema Inmune) que ejerza la TME en uso.<sup>12</sup> En términos generales, una potencial interacción entre una TME y una vacuna va a depender del mecanismo de acción de ambas intervenciones (por ejemplo, fingolimod al impedir la salida de linfocitos T de ganglios linfáticos puede limitar la eficacia de vacunas que requieren de éstos para la generación de anticuerpos, como la vacuna contra VZV; mientras que ocrelizumab al eliminar o *depletar* los linfocitos B puede mermar la respuesta inmune de vacunas que ejercen su efecto única o principalmente mediante inmunidad

humoral) y del momento en que se administre la vacuna relativo al ciclo de tratamiento de la TME.

De la evidencia disponible de otras vacunas, se resumen los principales efectos de las TME mencionados anteriormente:<sup>16-18</sup>

	TME	Efecto reportado
<b>TME baja eficacia</b>	Interferón $\beta$ (IFN)	no alterarían la seroconversión de pacientes vacunados; no se han identificado diferencias entre pacientes tratados con IFN y sujetos sanos tanto en el grado como en la duración de la inmunidad humoral
	Acetato de glatiramer	no se ha demostrado una disminución en la respuesta inmune a diversas vacunas, observándose una proporción de seroconversión cercana a sujetos sanos o pacientes tratados con IFN
	Teriflunomida	se ha reportado una tasa de seroconversión levemente disminuida vs controles, sin embargo, esta disminución no parece tener impacto negativo en la obtención de niveles de anticuerpos seroprotectores
	Dimetilfumarato (DMF)	no se espera un efecto negativo sobre las vacunas, se ha observado que pacientes tratados con DMF presentaron una respuesta a vacunas similares a IFN
<b>TME alta eficacia</b>	Fingolimod	produce una respuesta inmune atenuada a una amplia variedad de vacunas, observándose en un estudio que, si bien algunos pacientes pueden montar una respuesta inmune aceptable, la proporción de pacientes que alcanzan títulos de anticuerpos seroprotectores luego de la vacuna contra la influenza y el toxoide tetánico es significativamente menor que en pacientes tratados con placebo
	Natalizumab	la mayoría de los estudios indican que no existe diferencia entre la respuesta inmune entre pacientes tratados con natalizumab y sujetos sanos, aunque algunos estudios en vida real han reportado una respuesta inmune inadecuada a vacunas anual contra la influenza o contra la influenza H1N1
	Ocrelizumab	genera una respuesta atenuada a vacunas inactivadas, por lo que pueden no lograr inmunidad luego de recibir este tipo de vacunas
	Cladribina	la tasa de seroconversión depende de la temporalidad de la administración de la vacuna en relación al TME, es posible lograr títulos seroprotectores luego de recibir la vacuna contra la influenza, si ésta es administrada lo suficientemente distanciada de la administración de cladribina
	Alemtuzumab	existe evidencia limitada, sin embargo, se ha reportado una respuesta inmune disminuida a vacunas administradas durante los primeros seis meses después de la administración de alemtuzumab

**Tabla 1.** Resumen efectos de TMEs de baja y alta eficacia sobre otras vacunas<sup>16-18</sup>

Considerando la experiencia con otras vacunas y los mecanismos de acción de las TME que pueden reducir la proporción de pacientes que presentan seroconversión en determinados tipos de vacunas, los organismos internacionales actualmente se han limitado a desarrollar pautas con relación al tiempo de administración de las vacunas contra el COVID-19 y el inicio o continuación del tratamiento con TMEs, habiendo TMEs en las que no se sugiere cambio alguno (como interferones o acetato de glatiramer, TME de baja eficacia) u otras donde se sugiere distanciar las

administraciones de la vacuna contra el coronavirus y aquella de la TME por hasta 12 semanas (como en el caso de ocrelizumab, alemtuzumab o cladribina, todas TME de alta eficacia).<sup>19, 20</sup>

Dada la ausencia de pacientes con EM incluidos en los estudios clínicos de las vacunas contra el COVID-19, sumado a los antecedentes conocidos de los efectos de algunas TMEs sobre la seroconversión con otras vacunas, existe una duda razonable con relación a la proporción de seroconversión que se puede lograr con las vacunas contra el COVID-19 en pacientes con EM tratados con TMEs y, además, resulta relevante explorar si existe alguna diferencia en la proporción de pacientes que logran seroconversión entre aquellos pacientes tratados con TME de alta eficacia, los cuales modifican en mayor magnitud el funcionamiento del sistema inmune, en comparación a pacientes tratados con TME de baja eficacia. Reportes preliminares han descrito que pacientes tratados con ocrelizumab han presentado una respuesta humoral disminuida frente a las primeras y segundas dosis de algunas vacunas contra el SARS-CoV-2, observándose una mayor seroconversión en aquellos pacientes que presentaban un mayor tiempo de diferencia entre la infusión de ocrelizumab y la administración de la vacuna, estando esto correlacionado con el número de linfocitos B disponibles para montar una respuesta inmune;<sup>21, 22</sup> de manera similar se ha indicado que debido al bajo recuento periférico de linfocitos T luego de la administración de fingolimod, los pacientes tratados con esta TME presentan una capacidad reducida de montar una respuesta inmune humoral y celular, afectando su capacidad de lograr seroconversión;<sup>22</sup> en contraste de la capacidad comparable a la población general de presentar seroconversión por pacientes tratados con interferón- $\beta$  o acetato de glatiramer,<sup>23</sup> o casos inesperados de pacientes presentando seroconversión estando en tratamiento con cladribina, con el cual teóricamente se esperaría una capacidad limitada de presentar una respuesta inmune al producir una depleción linfocitaria.<sup>22</sup> En respuesta a la ausencia de un repositorio que resuma de forma estructurada la mayor cantidad de antecedentes sobre la seroconversión lograda por pacientes con EM en tratamiento con los distintos TMEs disponibles y frente a la presencia de algunos dispares reportes

preliminares publicados, los cuales no necesariamente son previsible según el mecanismo de acción de las TMEs o de las vacunas administradas, resulta necesario realizar una revisión sistemática de todos los antecedentes disponibles en la actualidad sobre la seroconversión observada luego de la vacunación contra el SARS-CoV-2 en pacientes con EM en tratamiento con alguna TME, la cual apoye la toma de decisiones en salud, la educación a los pacientes y profesionales sanitarios, así también como políticas públicas de vacunación para este grupo de pacientes.

### **Justificación del estudio**

Dado el gran impacto que la pandemia del COVID-19 ha traído consigo, los gobiernos alrededor del mundo han impulsado campañas de vacunación masivas de modo de poder lograr inmunidad contra el SARS-CoV-2 en la mayor cantidad de personas, tan rápido como sea posible. Sin embargo, las personas actualmente están restringidas a ser inoculadas con las vacunas que cada país ha logrado adquirir o aquellas destinadas a su grupo etario o de priorización, según corresponda, sin que exista la posibilidad de escoger la vacuna más idónea para grupos específicos de pacientes, debido a la presencia de comorbilidades o que éstos estén en tratamiento con medicamentos que puedan interactuar con una u otra vacuna, reduciendo su efecto o incluso negándolo.

En el caso de pacientes con EM, ciertos TME pueden reducir la seroconversión frente a algunas vacunas con mecanismos de acción similares a los que actualmente presentan las vacunas contra el COVID-19. Considerando los tres mecanismos de acción de las vacunas contra el COVID-19 actualmente más utilizados (vacunas inactivadas, vector viral o ARNm) y los procesos inmunes necesarios para que éstas puedan generar seroconversión, es razonable considerar la posibilidad

de observar tasas de seroconversión menores a las esperadas en pacientes tratados con TME que actúan reduciendo el recuento o función de linfocitos B, T o ambos.

Teniendo en cuenta que se ha descrito que los TME de mayor eficacia se asocian con una menor respuesta inmune en pacientes inoculados con otras vacunas en relación a TME de baja eficacia, junto a las potenciales interacciones entre algunas vacunas contra el COVID-19 y TME según sus respectivos mecanismos de acción y la existencia de reportes independientes emergentes de casos de pacientes con EM que han presentado una seroconversión menor a la esperada en relación a la población general durante el tratamiento con algunos TMEs, es necesario establecer si los pacientes tratados con TME de alta eficacia presentan una tasa de seroconversión menor que aquellos tratados con TME de baja eficacia y, además, determinar si existen interacciones entre TMEs de forma individual y algún o algunos tipos de vacunas para realizar una inoculación personalizada y basada en la evidencia disponible.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Explorar diferencias descritas en la literatura en la seroconversión observada en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con TMEs de alta vs baja eficacia luego de recibir alguna de las vacunas contra el COVID-19 disponibles o en desarrollo clínico.

### **Objetivos específicos**

Describir el efecto de cada TME sobre la seroconversión con cada tipo de vacuna contra el COVID-19 disponible.

Proponer recomendaciones de uso basadas en interacciones descritas entre TMEs y vacunas específicas.

## **Material y Método**

### **Metodología**

La siguiente investigación será llevada a cabo mediante la metodología de revisión sistemática de literatura para revisar la información disponible sobre la seroconversión observada luego de administradas las vacunas contra el SARS-CoV-2 en pacientes con EM tratados con TMEs, agrupando los reportes entre TMEs de alta eficacia (*fingolimod, natalizumab, cladribina, ocrelizumab, alemtuzumab*) y TMEs de baja eficacia (*interferón- $\beta$ , acetato de glatiramer, teriflunomida, dimetilfumarato*), para proveer de una síntesis narrativa de la información disponible al momento de realizar el análisis de los datos. El presente informe escrito da cuenta del proceso de planeación de la investigación y reporte de la metodología utilizada.

### **Pregunta de Investigación**

Para la elaboración de la pregunta de investigación se consideraron las recomendaciones del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones (versión 5.1.0, actualizado en marzo de 2011), el cual describe considerar los siguientes componentes al redactarla: tipo de población, tipos de intervenciones (exposición y comparación) y desenlaces de interés.<sup>24</sup> De este modo, la pregunta de investigación evaluada es la siguiente:

¿Existe alguna diferencia en la tasa de seroconversión luego de administradas las vacunas contra el SARS-CoV-2 en pacientes con Esclerosis Múltiple tratados con terapias

modificadoras de la enfermedad (TMEs) de alta eficacia en comparación a las de baja eficacia?

### **Protocolo de Investigación**

Esta revisión sistemática de literatura será llevada a cabo principalmente en consideración a la declaración PRISMA (del inglés *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), la cual considera un listado de 27 ítems para guiar el reporte de revisiones sistemáticas, junto a un diagrama de flujo utilizado para resumir el total de estudios primarios identificados con la estrategia de búsqueda en las distintas bases de datos consultadas, así también como los estudios primarios finalmente considerados en la revisión sistemática, luego de haber seleccionado aquellos que no presentasen los criterios de exclusión detallados en la metodología del estudio.<sup>25, 26</sup> De forma complementaria se considerarán las directrices indicadas dentro del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones para el reporte de estudios intervencionales,<sup>24</sup> mientras que en paralelo serán considerados los criterios de MOOSE, los cuales corresponden a un listado de elementos que deben ser considerados para el reporte de revisiones sistemáticas y meta análisis específicamente en el caso de estudios observacionales, los cuales consideran recomendaciones en relación al reporte del trasfondo de la materia de investigación, la estrategia de búsqueda, metodología, resultados, discusión y conclusiones posibles extraídas de la investigación.<sup>27, 28</sup>

El protocolo final de la esta revisión sistemática de literatura será registrado dentro del registro PROSPERO.

### **Búsqueda de Literatura**

La búsqueda de literatura será realizada utilizando los buscadores PubMed, Embase, Google Scholar, Ovid, LILACS, Scielo y Web of Science, los cuales fueron escogidos por ser plataformas de libre acceso o por contar con acceso institucional. Serán considerados estudios observacionales

analíticos y descriptivos (manuscritos completos o resúmenes) junto a literatura gris contingente. Para la elaboración de la estrategia de búsqueda se generará un listado con cada uno de los componentes de la pregunta de investigación (pacientes con esclerosis múltiple, TMEs, seroconversión, vacuna contra el COVID-19) y se elaborará un listado de sinónimos de éstos, los cuales serán extraídos de palabras claves utilizadas por estudios primarios encontrados luego de realizar una búsqueda preliminar utilizando términos sensibles (MeSH) en el buscador PubMed (“multiple sclerosis”, “covid-19 vaccines” y los nombres de cada TME), escogido por su amplio número de revistas indexadas y facilidad de uso. Este proceso será apoyado además con el uso de la herramienta *PubReMiner* (disponible en: <https://hgserver2.amc.nl/cgi-bin/miner/miner2.cgi>), la cual permite obtener un listado de sinónimos de palabras claves contenidas por los resultados de una estrategia de búsqueda en PubMed.<sup>29</sup> Una vez realizado este ejercicio para la construcción de las estrategias de búsqueda en cada base de datos, la cual será realizada con los términos libres identificados y se considerarán dichas palabras claves escogidas principalmente en inglés, pero también en español en aquellos buscadores hispanoparlantes.

El proceso de búsqueda en cada una de las distintas bases de datos consideradas en el estudio, así también como la revisión y análisis de estudios encontrados, será llevada a cabo directamente por el autor de este trabajo en conjunto a un bibliotecario con experiencia en el área o idealmente un bioreferencista.

En esta revisión serán considerados estudios observacionales analíticos (estudios de cohorte o casos y controles, tanto prospectivos como retrospectivos) como descriptivos (reporte de casos, series de casos), los cuales serán analizados por separado y los resultados de ambos análisis también serán reportados de forma independiente; así también como también estudios clínicos intervencionales, aunque dada la temporalidad del fenómeno en estudio con respecto a este análisis es difícil que estos se encuentren disponibles. Dada la relevancia de considerar la mayor cantidad

de información publicada disponible en un tema contingente y que evoluciona rápida y constantemente como es la información de la pandemia del coronavirus, así también como frente a la posibilidad del reporte de antecedentes de interés en medios diferentes a revistas y congresos científicos, en esta revisión sistemática también serán considerados algunos antecedentes publicados dentro de la literatura gris, específicamente documentos electrónicos publicados por organizaciones gubernamentales y autoridades regulatorias relevantes, así también como aquellos procedentes de la academia y de los laboratorios farmacéuticos desarrolladores de las TMEs.

### **Criterios de selección de los artículos**

Dentro de los criterios de elegibilidad de estudios se encuentran:

De los estudios:

1. Estudios primarios observacionales analíticos (estudios de cohorte o casos y controles, tanto prospectivos como retrospectivos) y descriptivos (reporte de casos o series de casos) en pacientes con EM recurrente-remitente o EM recurrente.
2. Estudios primarios intervencionales (estudios clínicos aleatorizados, estudios cuasiexperimentales)
3. Artículos publicados desde el 2020 hasta el momento del análisis de los estudios.

De la población:

- Población: pacientes con EM (diagnosticada según los criterios de McDonald, revisión 2017).<sup>30</sup>
- Exposición: TME de alta eficacia (aquellos con una reducción de la tasa anualizada de brotes  $\geq 50\%$ : fingolimod, natalizumab, cladribina, ocrelizumab, alemtuzumab).<sup>2,5</sup>

- Comparador: TME de baja eficacia (aquellos con una reducción de la tasa anualizada de brotes <50%: interferón  $\beta$  (1a o 1b), acetato de glatiramer, teriflunomida, dimetilfumarato).<sup>1,5</sup>
- Outcomes: seroconversión luego de recibida con alguna vacuna contra el SARS-CoV-2 (una dosis, esquema completo o dosis de refuerzo), de acuerdo a la presencia de anticuerpos (IgG, IgM o IgA) contra el virus determinada mediante test serológico contra la proteína *spike* durante el tratamiento con una TME.

Dentro de los criterios de exclusión se encuentran:

1. Reportes con TME distintos a los mencionados.
2. Revisiones de literatura, revisiones sistemáticas de literatura o metaanálisis.

### **Selección de los artículos**

Luego de realizada la búsqueda independiente por cada investigador en cada plataforma de búsqueda, serán revisados en primer lugar los títulos y resúmenes de cada resultado para identificar la presencia de los criterios de elegibilidad y la ausencia de los de exclusión. Posteriormente se compararán los resultados obtenidos en los siete buscadores y se eliminarán los artículos repetidos. Finalmente se analizará el artículo completo (o resumen únicamente cuando corresponda) de los resultados obtenidos. En aquellos casos en que el artículo se encuentre en un idioma distinto a aquellos dominados por los investigadores, se procederá a la traducción de los mismos para su completa interpretación. Asimismo, en aquellos trabajos con información más limitada, como lo son los resúmenes presentados en congresos científicos, o en publicaciones relevantes extraídos de la literatura gris, se intentará comunicar con el investigador responsable del respectivo trabajo en el escenario de requerir información adicional sobre el mismo.

Luego de realizada la búsqueda independiente por cada investigador, se realizará una revisión cruzada de los trabajos escogidos por cada uno para garantizar que no hubiera discrepancias en los trabajos seleccionados por cada investigador. En el caso de haber diferencias entre los artículos seleccionados por los investigadores, se buscará establecer si dichas diferencias tienen origen en diferencias en el criterio o juicio personal de ellos o si representan ambigüedades en el protocolo de búsqueda. Si se establece este último escenario se realizarán las enmiendas correspondientes al protocolo de investigación.

El proceso de revisión y selección de los artículos terminará cuando las diferentes búsquedas en los buscadores definidos no arrojen nuevos resultados ni se identifiquen discrepancias en la selección de los investigadores.

Tanto el proceso de búsqueda, como el análisis en conjunto de los resultados (por el autor de este protocolo y el bioreferencista) buscan reducir los sesgos del proceso de investigación y extracción de los resultados (favoreciendo la validez interna del proyecto), al tiempo que otorgan una mayor validez externa del mismo al favorecer la reproducibilidad y transparencia del protocolo.

### **Evaluación de la calidad de los artículos**

La evaluación de la calidad los estudios observacionales incluidos en el análisis será realizada siguiendo las directrices establecidas en la escala de Newcastle-Ottawa, la cual recomienda evaluar los estudios basándose en la selección de los grupos de estudio, comparabilidad de éstos y determinación de exposiciones o resultados de interés. Esta escala califica la calidad de los estudios como pobre (1-3 puntos), intermedia (4-6 puntos) o alta (7-9 puntos).<sup>31</sup> Para el análisis final de los resultados, serán removidos aquellos estudios cuya evaluación de calidad de el resultado de pobre (1-3 puntos).

### **Extracción y síntesis de datos**

Los datos de cada artículo seleccionado serán extraídos directamente de la lectura del texto completo o con antecedentes adicionales proporcionados por el investigador/autor principal en casos de resúmenes de congresos o literatura gris cuando corresponda.

Al momento de realizar la publicación de los resultados, se consignarán la (s) fecha (s) de realización de las búsquedas en los respectivos buscadores, así también como el número de resultados obtenido en cada uno de los buscadores. Complementariamente, se utilizará el diagrama de flujo propuesto por la declaración PRISMA para registrar y resumir el proceso de análisis de los resultados de la búsqueda, indicando aquellos estudios excluidos en cada etapa del análisis y las razones de su exclusión.<sup>26</sup>



**Figura 1.** Diagrama de flujo declaración PRISMA.<sup>26</sup>

Los resultados de los estudios incluidos serán resumidos de manera cualitativa, mediante el uso de tablas descriptivas donde se realizará una síntesis narrativa que describirá las características de los

estudios primarios y sus resultados. Se realizará una tabla resumen para estudios observacionales analíticos, otra para estudios observacionales descriptivos y otra para artículos recuperados de la literatura gris, y se consignará la siguiente información en cada una de ellas: autor principal, revista (o sitio web en caso de literatura gris), año de publicación, país o países de realización del estudio, objetivo del estudio, diseño del estudio, número de participantes (total o casos y controles, cuando corresponda), edad de los pacientes ( $\text{media} \pm \text{DE}$ ), TMEs utilizados, diferencia de tiempo entre administración TME y vacuna contra el SARS-CoV-2, tipo de vacuna administrada, tasa de seroconversión observada y conclusiones de los autores. Este estudio no considera la realización de un metaanálisis, por lo que no se utilizarán métodos de análisis cuantitativo de los datos provenientes de los estudios seleccionados.

Posteriormente se realizará una recopilación descriptiva sobre los antecedentes disponibles reportados de cada TME y su efecto sobre la seroconversión luego de administrada alguna vacuna contra el SARS-Cov-2, para realizar una síntesis independiente entre cada uno de ellos y determinar si existen diferencia entre los subgrupos de TME (es decir, dentro de los clasificados como de baja o alta eficacia).

Finalmente, luego de analizados los resultados en conjunto de los estudios incluidos en la revisión sistemática de literatura y teniendo en consideración los resultados individuales de cada TME sobre la tasa de conversión post vacuna contra el SARS-CoV-2, si se encuentran evidencias con calidad aceptable que indiquen que algunas TMEs pueden afectar la tasa de seroconversión se redactarán recomendaciones de uso racional de vacunas en pacientes con EM, para optimizar la protección que estas vacunas pueden brindar a estos pacientes y evitar aquellos escenarios donde la evidencia sugiera que pueden existir interacciones entre TMEs y vacunas específicas. En forma complementaria, estas recomendaciones serán acompañadas de una investigación de seguimiento sobre el impacto de las mismas sobre los pacientes, lo cual permita corroborar que éstas tengan el

impacto esperado y a su vez generen evidencia aún más robusta para perfeccionarlas de ser posible o incluso hacerlas extensivas fuera del país (en la misma patología) o dentro del país (con patologías similares).

### **Reporte de los resultados**

Los resultados de la presente revisión sistemática de literatura, una vez terminado el análisis y su interpretación, serán publicados en un congreso científico del área de neurología y posteriormente publicados como un artículo científico, sometido en una revista indexada de áreas afines a la temática y tipo de investigación.

El planteamiento de publicar los resultados en un congreso del área de forma previa a la publicación del artículo definitivo buscará hacer públicos los hallazgos de esta investigación y poner a disposición de los tomadores de decisión las potenciales recomendaciones para el uso de pacientes con EM lo antes posible, de modo de evitar dilatar la divulgación de dichas recomendaciones durante el proceso de revisión del artículo por parte de la revista a la cual se someta a publicación.

Las potenciales recomendaciones originadas de este trabajo serán redactadas en un informe formal que será enviado de forma física a la oficina de partes Ministerio de Salud, posteriormente se solicitará mediante el portal de la Ley del Lobby (<https://www.leylobby.gob.cl/>) una audiencia con las autoridades pertinentes para hacer seguimiento del sometimiento de las mismas y monitorear el proceso de implementación.<sup>32</sup>

### **Capacidad de Gestión**

Para poder llevar a cabo el presente protocolo de investigación será necesario poder contar con un bioreferencista para poder realizar la búsqueda y análisis en paralelo de las fuentes de información consideradas en este proyecto (recurso clave para minimizar riesgos y aumentar la validez de los

resultados). De manera similar, ambos investigadores deben contar con los mismos accesos a los motores de búsqueda y bases de datos, de modo que el universo disponible de fuentes de información sea el mismo para ambos.

La redacción de las eventuales recomendaciones realizadas luego de efectuada la investigación, considerará aquellas opiniones válidas recogidas al momento de publicarlas preliminarmente (en congresos científicos de la patología o instancias similares), invitando a aquellos profesionales que las emitan a ser parte del grupo de revisores y/o colaboradores en la redacción de las mismas, de modo que dichas recomendaciones cuenten además con el aval de más profesionales sanitarios al momento de enviarlas al Ministerio de Salud, aumentando su objetividad y credibilidad frente al este organismo.

## Bibliografía

- Subsecretaría de Salud Pública. Guía Clínica AUGE: Tratamiento Modificador de la Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente. Ministerio de Salud, 2014.
- Subsecretaría de Salud Pública. Tratamiento de Segunda Línea Basado en Fingolimod o Natalizumab o Alemtuzumab o Cladribina u Ocrelizumab para personas con Esclerosis Múltiple Recurrente Remitente con falla a tratamiento con inmunomoduladores y Tratamiento con Ocrelizumab para personas con Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva. Ministerio de Salud, 2019.
- 1er Congreso Multidisciplinario sobre el manejo de la Esclerosis Múltiple en Chile. Santiago, 25 de Enero de 2020.
- Persson R, Lee S, Ulcickas Yood M, Wagner, USN, MC CM, Minton N, Niemcryk S, et al. Infections in patients diagnosed with multiple sclerosis: A multi-database study. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2020;41:101982.
- Samjoo IA, Worthington E, Drudge C, Zhao M, Cameron C, Häring DA, et al. Efficacy classification of modern therapies in multiple sclerosis. *Journal of Comparative Effectiveness Research* 2021;10:495–507.
- Organización Mundial de la Salud. Preparación y respuesta ante emergencias: Nuevo coronavirus - China. Brotes epidémicos, actualización: 12 de enero de 2020 [En línea] Disponible en: <https://web.archive.org/web/20200121045901/https://www.who.int/csr/don/12-january-2020-novel-coronavirus-china/es/> [Accedido el 15 de Enero de 2022].
- Ministerio de Salud. Resumen ejecutivo guía de práctica clínica manejo de la infección por SARS-CoV2, 2021. Fecha de Actualización: Diciembre, 2021. [En línea] Disponible en: [https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/12/ACT\\_RE\\_GPC-COVID-19\\_20-12-2021-UEC.pdf](https://diprece.minsal.cl/wp-content/uploads/2021/12/ACT_RE_GPC-COVID-19_20-12-2021-UEC.pdf) [Accedido el 15 de Enero de 2022].
- Castro R. Coronavirus, una historia en desarrollo. *Rev Med Chile.* 2020;148:143-4.
- Cochrane Iberoamérica. Complicaciones graves de la infección por SARS-CoV-2: mecanismos de acción patógena y opciones terapéuticas. Actualizado el: 24 abril 2020 [En línea] Disponible en:

<https://es.cochrane.org/es/complicaciones-graves-de-la-infecci%C3%B3n-por-sars-cov-2-mecanismos-de-acci%C3%B3n-pat%C3%B3gena-y-opciones> [Accedido el 15 de Enero de 2022].

- Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, et al. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. *JAMA Neurol* 2020;77:184-191.
- Cuevas-García CF, Segura-Méndez NH, Herrera-Sánchez DA. Actualidades en la inmunopatología de la esclerosis múltiple. *Gac Med Mex.* 2018;154:588-597.
- Salter A, Fox RJ, Newsome SD, Halper J, Li DKB, Kanellis P, et al. Outcomes and Risk Factors Associated With SARS-CoV-2 Infection in a North American Registry of Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol* 2021 [Epub] doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.0688>
- Bhise V, Dhib-Jalbut S. Potential Risks and Benefits of Multiple Sclerosis Immune Therapies in the COVID-19 Era: Clinical and Immunological Perspectives. *Neurotherapeutics* 2021;18:244–51.
- Kumar A, Dowling WE, Román RG, Chaudhari A, Gurry C, Le TT, et al. Status Report on COVID-19 Vaccines Development. *Curr Infect Dis Rep* 2021;23:9.
- Tregoning JS, Brown ES, Cheeseman HM, Flight KE, Higham SL, Lemm N -M., et al. Vaccines for COVID-19. *Clin Exp Immunol* 2020;202:162–92.
- Centonze D, Rocca MA, Gasperini C, Kappos L, Hartung H-P, Magyari M, et al. Disease-modifying therapies and SARS-CoV-2 vaccination in multiple sclerosis: an expert consensus. *J Neurol* 2021 [Epub] doi: <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10545-2>.
- Reyes S, Ramsay M, Ladhani S, Amirthalingam G, Singh N, Cores C, et al. Protecting people with multiple sclerosis through vaccination. *Pract Neurol* 2020;20:435-445.
- Ciotti JR, Grebenciucova E, Moss BP, Newsome SD. Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies in the COVID-19 Era. *Annals of Neurology* 2020;88:1062–1064.
- The coronavirus and MS – updated global advice. MS International Federation 2020. [En línea] Disponible en: <https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know/> [Accedido el 27 de Diciembre de 2021].

- National Multiple Sclerosis Society. Timing MS Medications with COVID-19 Vaccines; Updated November 19, 2021 [En línea] Disponible en: <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance/Timing-MS-Medications-with-COVID-19-Vaccines> [Accedido el 16 de Enero de 2022].
- Apostolidis SA, Kakara M, Painter MM, Goel RR, Mathew D, Lenzi K, et al. Cellular and humoral immune responses following SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with multiple sclerosis on anti-CD20 therapy. *Nat Med* 2021;27:1990–2001.
- Achiron A, Mandel M, Dreyer-Alster S, Harari G, Magalashvili D, Sonis P, et al. Humoral immune response to COVID-19 mRNA vaccine in patients with multiple sclerosis treated with high-efficacy disease-modifying therapies. *Ther Adv Neurol Disord* 2021;14:175628642110128.
- Bigaut K, Kremer L, Fabacher T, Lanotte L, Fleury M-C, Collongues N, et al. Impact of Disease-Modifying Treatments of Multiple Sclerosis on Anti-SARS-CoV-2 Antibodies: An Observational Study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e1055.
- Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012 [En línea] Disponible en: [https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual\\_Cochrane\\_510\\_reduit.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf) [Accedido el 26 de Febrero de 2022].
- Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.
- Page M, Moher D, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n160.
- Stroup D, Berlin J, Morton S, Olkin I, Williamson G, Rennie D et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000;283:2008-12.

- MOOSE Guidelines for Meta-Analyses and Systematic Reviews of Observational Studies. American Medical Association, 2000 [En línea] Disponible en: [https://www.ijo.in/documents/14moose\\_ss.pdf](https://www.ijo.in/documents/14moose_ss.pdf) [Accedido el 16 de Enero de 2022].
- Pubmed PubReMiner Tool [En línea] Disponible en: <https://hgserver2.amc.nl/cgi-bin/miner/miner2.cgi> [Accedido el 15 de Enero de 2022].
- Thompson A, Banwell B, Barkhof F, Carroll W, Coetzee T, Comi G et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
- Lo CK-L, Mertz D, Loeb M. Newcastle-Ottawa Scale: comparing reviewers' to authors' assessments. *BMC Med Res Methodol* 2014;14:45.
- Ministerio Secretaría General de la Presidencia. Plataforma Ley del Lobby [En línea] Disponible en: <https://www.leylobby.gob.cl/> [Accedido el 27 de Febrero de 2022].