



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

**PREVALENCIA DE EXACERBACION DE ARTRITIS REUMATOIDE
POSTERIOR A APLICACIÓN DE VACUNA CONTRA SARS-COV2**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE
REUMATOLOGIA

QUE PRESENTA:

DR. PEDRO MADINABEITIA RODRÍGUEZ

TUTORES:

DR. ADOLFO CAMARGO CORONEL
DR. MARIO PEREZ CRISTOBAL

CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX, SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Lugar de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE BENIGNO SEPULVEDA GUERRER, CENTRO REGIONAL NACIONAL SALUD AN

Registro COCTEPRO 17 CE 09 015 034
Registro GEMBITEX COMPROBADA 09 001 0017984

Fecha Lunes, 27 de junio de 2022

Dr. Adelfo Camargo Coronel

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE EXACERBACION DE ARTRITIS REUMATÓIDE POSTERIOR A APLICACIÓN DE VACUNA CONTRA SARS-COV-2** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Numero de Registro Institucional

R-2022-3601-143

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de este año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá sustentar la reaprobación del Comité de Ética de Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cárdenas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impreso

IMSS

ACCIONES Y RESPONSABILIDAD SOCIAL

**PREVALENCIA DE EXACERBACION DE ARTRITIS REUMATOIDE
POSTERIOR A APLICACIÓN DE VACUNA CONTRA SARS-COV2**

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFA DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD UMAE HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

ADOLFO CAMARGO CORONEL
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
TUTOR DE TESIS

MARIO PEREZ CRISTOBAL
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA
TUTOR DE TESIS

RAMIRO HERNANDEZ VAZQUEZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA

INDICE

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	19
OBJETIVOS	20
MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	22
VARIABLES DE ESTUDIO Y ESCALA DE MEDICIÓN.....	23
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
RECURSOS HUMANOS	27
ASPECTOS ÉTICOS.....	28
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	30
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES	35
ANEXOS	35
REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA	38

1. DATOS DEL ALUMNO	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Teléfono Universidad Facultad o escuela Carrera No. de cuenta	Madinabeitia Rodríguez Pedro 871 6162540 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Subespecialidad en Reumatología 521236980
2. DATOS DE LOS TUTORES	
Apellido paterno Apellido materno Nombre Matricula Teléfono Cargo Correo	Camargo Coronel Adolfo 7720009 5541808229 Reumatólogo Adscrito al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social <i>adolfo_camargo@yahoo.com.mx</i>
Apellido paterno Apellido materno Nombre Matricula Teléfono Cargo Correo	Pérez Cristóbal Mario 11720069 5516505984 Reumatólogo Adscrito al servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social <i>drmariopc@hotmail.com</i>

3. DATOS DE LA TESIS	
Título	PREVALENCIA DE EXACERBACION DE ARTRITIS REUMATOIDE POSTERIOR A APLICACIÓN DE VACUNA CONTRA SARS-COV2
No. de páginas	40
Año	2022
Número de registro	R-2022-3601-142

RESUMEN

Título: Prevalencia de exacerbación de artritis reumatoide posterior a aplicación de vacuna contra SARS-CoV2

Antecedentes: En el contexto actual de pandemia por COVID19 y gracias a los avances de la ciencia en la actualidad contamos con diversas vacunas aprobadas para la prevención de contraer COVID19. Asimismo, en este contexto de vacunación global se ha encontrado que debido a mecanismos de mimetismo molecular se han encontrado exacerbaciones de diversas enfermedades autoinmunes o inmunomediadas. La artritis reumatoide no es una excepción al considerarse la enfermedad reumatológica con mayor prevalencia en el mundo.

Objetivo: definir el porcentaje de prevalencia de exacerbación de la artritis reumatoide en pacientes posterior a la aplicación de la vacuna contra el SARS-CoV2.

Material y métodos: Se recolectará información de encuestas y del expediente clínico del paciente para registrar de manera objetiva el cambio en índice de actividad (valorado por SDAI) así como determinar la exacerbación subjetiva y requerimiento de medicamentos de rescate que utilizaron los pacientes posterior a la aplicación de la vacuna. La hipótesis consta de que la vacuna contra SARS-CoV2 causa una exacerbación de la enfermedad.

Recursos: recursos humanos que recolecten la información de los expedientes clínicos, así como el consentimiento informado y posterior encuesta de los pacientes dentro de una muestra no probabilística.

Experiencia de grupo: El médico residente Pedro Madinabeitia realizara las encuestas y recolección de datos del expediente clínico. El doctor Adolfo Camargo y el doctor Mario Pérez apoyaran con el análisis estadístico.

Tiempo a desarrollarse: se iniciará la recolección de datos en el periodo contemplado entre junio y julio y se realizará el análisis y resultados entre julio y agosto del año en curso.

Resultados: Se entrevistaron a 38 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Se encontró que 8 pacientes (21%) refirieron una exacerbación subjetiva de su artritis reumatoide descrita como artritis y artralgias conocidas. Diez pacientes (26%) requirieron medicamento de rescate que variaba entre esteroide y analgésico principalmente y 7 de esos pacientes coincidieron con aquellos que refirieron una exacerbación de su artritis reumatoide. La vacuna más asociada al grupo de exacerbaciones fue Astra Zeneca (62.5%) y posteriormente Sputnik (37.5%). Solo 2 pacientes quienes requirieron escalar el tratamiento de base y ambos pacientes pertenecen al grupo de exacerbación de la vacuna.

Conclusiones: Los pacientes con artritis reumatoide presentan exacerbación de su enfermedad posterior a la aplicación de la vacuna contra SARS CoV2 en un 21% y esta no se visualiza de manera subjetiva con cambio de puntaje en SDAI o en los PCR que se encontraron en este estudio.

INTRODUCCIÓN

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune que causa inflamación de las articulaciones sinoviales. Esta enfermedad afecta a cerca del 1% de la población adulta con mayor afectación al sexo femenino en relación al masculino a nivel mundial^{1,2}. A pesar de no estar determinada con claridad las causas de la misma, los factores genéticos como el antígeno leucocitario humano HLA-DR, factores ambientales como el consumo de tabaco y alteraciones en el sistema inmune, juegan un papel de suma importancia en la fisiopatología de la enfermedad, donde la generación de auto anticuerpos como los anticuerpos anti péptido cíclico citrulinado (anti-CCP) y el factor reumatoide (FR) tienen efectos sobre el sistema inmunológico^{3,4}.

En el contexto actual de pandemia COVID19, la vacunación se ha convertido en la principal clave en la estrategia de salud global. Desde inicios del 2021 en México inició la campaña de vacunación donde se han administrado algunas de las siguientes vacunas: Pfizer, Moderna, Cansino, Astra Zeneca y Sputnik ⁵.

Dentro de la población que ha obtenido la vacuna se encuentran pacientes con artritis reumatoide que han referido episodios de artritis asociada a la aplicación de la vacuna.

RESPUESTA INMUNE

La artritis reumatoide forma parte de un grupo de enfermedades inflamatorias inmunomediadas, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis y la artritis psoriasica, las cuales comparten mecanismos moleculares caracterizados por una homeostasis inmune alterada que genera inflamación excesiva crónica que lleva a daño tisular y discapacidad ⁶.

Las vacunas proveen de una inmunidad protectora al inducir una respuesta inmune contra un patógeno específico que se encuentra en la vacuna. El principal mecanismo de la respuesta inmune que se desencadena consiste en una producción de anticuerpos y activación de células T (respuesta humoral y celular respectivamente) que sucede posterior a la presentación de dicho antígeno de la vacuna a las células B y T logrando su activación. Los anticuerpos ayudan a la prevención de infecciones al unirse al patógeno en sangre mientras que las células T activadas median la eliminación de las células infectadas. Las células T cooperadoras CD4+ (Th) orquestan esta respuesta inmune al apoyar a las células T, B y T CD8+ citotóxicas, así como la secreción de citosinas pro inflamatorias que ayudan a la eliminación del agente patógeno⁷.

Se ha propuesto un fenómeno de autoinmunidad que se presenta posterior a la aplicación de la vacuna. Se ha demostrado en diversos estudios que las vacunas contra VPH, Hepatitis B e influenza pueden dar inicio o exacerbar alguna enfermedad autoinmune por mimetismo molecular que induce dicha autoinmunidad, sin embargo, no se ha estudiado lo suficiente respecto a la vacuna

contra SARS-CoV2 pero se sugieren los mismos mecanismos podrían estar implícitos que condicionen este fenómeno de autoinmunidad ⁸.

El mimetismo es un término utilizado para referirse a la capacidad de un organismo de asumir características de un objeto no comestible con motivo de eludir a su depredador. El mimetismo molecular entonces se refiere a la presencia de determinantes antigénicos en microorganismos que desencadenan poca o nula respuesta inmune en el humano. Esta característica es atribuida a la similitud que puede tener dicho microorganismo a las proteínas del huésped, sugiriendo la posibilidad de generar mecanismos inherentes de inmunotolerancia. Sin embargo, en un contexto de inmunotolerancia (o tolerogenicidad) desregulada, las exposiciones a dichos antígenos podrían entonces generar un fenómeno de autoinmunidad. Por lo que se teoriza que en individuos genética y ambientalmente condicionados a la autoinmunidad y con inmunotolerancia afectada, el hecho de administrar una vacuna podría generar una reacción cruzada de autoinmunidad ⁹.

En un estudio del 2019 se analizaron a 517 pacientes con exacerbación de gota pareados con controles sin exacerbación encontrándose que la vacunación con el virus de varicela zóster represento un factor de riesgo que duplicaba la posibilidad de exacerbación (OR 1.99; IC 95% de 1.01 a 3.89)¹⁰.

En un estudio retrospectivo de 2019 acerca de la asociación de la vacuna de la influenza con las enfermedades reumáticas se estudiaron 14928 pacientes, el 80% de los cuales tenía AR y se determinó que no hubo significancia estadística en la recurrencia de exacerbaciones de la artritis reumatoide en los primeros 15 y 30

días posterior a la vacunación (IRR 0.95 (0.64 a 1.41) $p=0.88$ e IRR 1.12 (0.8 a 1.39) $p=0.52$ respectivamente)¹¹.

En un estudio del 2002 con 44 pacientes con AR se le aplicaron las 3 dosis de la vacuna contra hepatitis B a la mitad de ellos y se comparó contra la otra mitad, se valoró actividad de la enfermedad con variables como rigidez matutina, número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones inflamadas, dolor y reactantes de fase aguda, no encontrando diferencia significativa en ninguno de los parámetros entre ambos grupos¹².

Por lo que se puede establecer la relación que ha existido entre vacunas y exacerbaciones de enfermedades autoinmunes.

VACUNA CONTRA SARS COV2

Desde el inicio de la pandemia COVID19 la vacunación se convirtió en parte fundamental de la estrategia para mitigar contagios y efectos adversos de la infección.

La respuesta inmune celular así como la respuesta inmune humoral se consideran factores importantes en el efecto y eficacia de la vacunación contra SARS-CoV2.

No es claro si el estado de inmunosupresión resulte en una falta de eficacia en la vacuna contra SARS-CoV2 como se ha demostrado en el caso de la vacuna de hepatitis B e influenza que tiene resultados subóptimos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal [6, 7]; sin embargo esta información puede no

ser extrapolable al caso de esta nueva vacuna debido a las diferencias en la conformación de la misma.

Las respuestas inmunes inducidas por vacunas se miden en base a la cuantificación de la respuesta humoral en base a anticuerpos en sangre logrando seroprotección (definida como el aumento necesario de anticuerpos para lograr una protección eficaz) y seroconversión (la duplicación de anticuerpos específicos previo y posterior a la vacunación).

Un metaanálisis de 25 estudios que analizaban las tasas de seroconversión de pacientes con enfermedad inflamatoria inmunomediada posterior a la vacunación contra SARS-CoV2 describe que los pacientes con artritis reumatoide alcanzaban una tasa de seroconversión de 79.5% (IC 95%, 65.1-88.9, I²=85%) según el subgrupo que incluía 7 estudios, encontrándose por debajo de las tasas de seroconversión descritas en lupus eritematoso sistémico (90.7%), enfermedad inflamatoria intestinal (95.2%) y espondiloartropatías (95.6%) [6].

Lamentablemente la cuantificación de anticuerpos para determinar rangos de seroconversión es una práctica poco usada dentro del ámbito clínico y no se realiza de manera rutinaria por lo que la asociación entre eficacia y seroconversión es una variable que muchas veces desconoce el clínico.

Actualmente contamos con varias opciones de vacunas contra SARS CoV2 y se han demostrado en múltiples estudios la seguridad y eficacia de varias vacunas que se han desarrollado, sin embargo en la mayoría de estos estudios se excluye de manera categórica a pacientes que tengan una enfermedad inflamatoria

inmunomediada como es el caso de la artritis reumatoide alegando una asociación a disfunción del sistema inmune ya sea mediada por la misma enfermedad o por los medicamentos que se administran a estos pacientes¹³.

Existen estudios que confirman la seguridad de las vacunas en pacientes con enfermedades reumatológicas y actualmente se considera que los efectos adversos esperados son los mismos en comparación a la población general ¹⁴, pero la información respecto a la correlación entre actividad de la enfermedad y la vacuna es descrita en pocos de ellos, algunos reportándolo como no significativa y otros con prevalencias bajas de 5%¹⁵.

Un estudio del 2021 reporta la experiencia de las vacunas COVID19 en pacientes con enfermedades reumatológicas y se utilizó una encuesta para determinar el grado de actividad de su enfermedad reumática en una escala visual análoga del 0 al 10 y se les pregunto de manera subjetiva acerca de exacerbaciones de su enfermedad que duraran más de 2 días posterior a la vacunación y el haber requerido modificaciones en el tratamiento. Se encuestaron a 2680 adultos con enfermedades reumáticas y al menos una dosis de vacuna contra COVID19 en donde 1209 (42.3%) de ellos tenían artritis reumatoide. Del total de pacientes con enfermedades reumáticas se determinó con la encuesta que 382 (13.4%) de ellos presentaron una exacerbación de su enfermedad por más de 2 días posterior a la vacuna de COVID19 y 132 (4.6%) de ellos requirieron un ajuste en el tratamiento para manejar la exacerbación no encontrando diferencias entre los tipos de vacuna [13].

ÍNDICES DE ACTIVIDAD Y EXACERBACION:

Determinar el grado de actividad de la artritis reumatoide se ha vuelto el abordaje más importante para alcanzar resultados óptimos debido a que si bien nos pareciera que el éxito de los resultados óptimos se basa en la implementación de fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), este éxito no se podría determinar si no tuviésemos una manera de medirlo por lo que la implementación y el uso de índices de actividad es crucial para la toma de decisiones terapéuticas. La artritis reumatoide es una enfermedad que cuenta con múltiples índices para medir la actividad de la enfermedad, esto sucedió debido a la constante necesidad de parte del clínico de iniciar o discontinuar el uso de fármacos modificadores de la enfermedad¹⁶.

El score de actividad (DAS) es una herramienta derivada del índice articular de Ritchie [15] que fue desarrollada a partir de un estudio donde las decisiones de médicos de iniciar un fármaco modificador de la enfermedad (FARME) o suspender otro debido a falta de eficacia traducía a un estado de alta actividad mientras que el no cambio de medicamento por más de 1 año, no inicio de otro FARME por más de 1 año o la suspensión del FARME actual representaban un estado de baja actividad. Se realizó un análisis de regresión multivariable con los factores que tenían más peso para la toma de decisiones del médico, siendo la valoración global del paciente, la velocidad de sedimentación globular, el número de articulaciones inflamadas y el score de Ritchie de dolor articular los componentes principales de la fórmula matemática para la realización del score de actividad [15].

Posteriormente se desarrolló una versión simplificada conocida como DAS-28 donde se valoraban solamente 28 articulaciones en lugar de las 44 que se requería valorar en el DAS original lo cual facilitaba el trabajo del evaluador, así como disminuir y optimizar tiempos de consulta, siendo igual de válido que su versión de 44 articulaciones con una correlación de 0.97 entre ambos índices. El DAS28 divide la actividad en 4 niveles: Remisión ($DAS28 < 2.6$), baja actividad ($2.6 < DAS28 < 3.2$), actividad moderada ($3.2 < DAS28 < 5.1$), y actividad alta ($DAS28 > 5.1$). El DAS28 actualmente es la herramienta más utilizada para medir actividad en ensayos clínicos controlados pero su desventaja yace en la necesidad de utilizar una calculadora para realizarla debido a que la fórmula para su realización es compleja ¹⁷.

Debido a esto surgió la necesidad de crear escalas lineales sumatorias como las que existían para evaluar la artritis reactiva (DAREA) y la artritis psoriasica (DAPSA), llevando a la creación del índice simplificado y del índice clínico de actividad de la enfermedad (SDAI y CDAI respectivamente por sus siglas en inglés). Estos índices se calculan con una suma aritmética con la valoración global del paciente, valoración global del médico, número de articulaciones inflamadas (de un conteo de 28 articulaciones), número de articulaciones dolorosas (de un conteo de 28 articulaciones) y el valor de proteína C reactiva (en el SDAI únicamente). De esta manera tomando en cuenta los factores más asociados a la progresión de daño articular, como lo es la PCR y las articulaciones inflamadas, y la correlación con la calidad de vida, como lo son el número de articulaciones dolorosas y la valoración global del paciente¹⁸.

Además de la facilidad de uso, los índices SDAI y CDAI son utilizados de manera preferente para establecer criterios de remisión según el ACR y la EULAR debido a que el criterio de remisión del DAS28 puede lograrse incluso con un alto número de articulaciones inflamadas ya que le dan mayor valor y peso a los reactantes de fase aguda sobre el conteo articular. Los cortes establecidos muestran 4 grupos: remisión ($SDAI < 3.3$ y $CDAI < 2.8$), actividad baja ($3.3 < SDAI < 11$ y $2.8 < CDAI < 10$), actividad moderada ($11 < SDAI < 26$ y $10 < CDAI < 22$) y actividad alta ($SDAI > 26$ y $CDAI > 22$) [18].

Estos índices tienen la ventaja de determinar criterios de mejoría: mejoría mínima (reducción del puntaje hasta en un 50%), mejoría moderada (reducción del puntaje de hasta un 70%) y mejoría mayor (reducción del puntaje en hasta un 85%); dichos criterios de mejoría correlacionan con los criterios de mejoría ACR20, ACR50 y ACR70 respectivamente [18].

La facilidad de uso, lo sensibles que son con el cambio sintomático del paciente y la alta correlación con daño y discapacidad, hacen de los índices CDAI y SDAI como una herramienta validada de primera opción para medir la actividad de la enfermedad.

Es importante recalcar que el termino de exacerbación de artritis reumatoide (referido como “flare” en inglés) no tiene una definición clara. La definición más utilizada en estudios es subjetiva y depende de si el paciente determina o no que tiene una exacerbación o si el medico lo identifica como tal [13, 19], la única manera objetiva de definirla se basa en un delta del DAS28 mayor a 0.6^{19} pero

debido a que no es una escala que utilicemos en la consulta diaria de reumatología y más utilizada para ensayos clínicos controlados no sería de mucha ayuda en un estudio retrospectivo por lo que se considerará el aumento de clasificación de actividad y el aumento del puntaje neto del SDAI para determinar de una manera más objetiva la exacerbación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide constituye una de las enfermedades con mayor prevalencia en la consulta externa de reumatología. Posterior a la pandemia COVID19 y el desarrollo de la vacuna se han presentado casos de fenómenos de autoinmunidad en pacientes posterior a aplicación de la vacuna dentro de los cuales se han referido exacerbaciones de enfermedades reumatológicas como lo es la artritis reumatoide. Esto representa una nueva problemática para pacientes con esta enfermedad y para los médicos que la tratan ya que, debido a la exacerbación, el paciente puede requerir cambios en el esquema de tratamiento o requerir uso de medicamentos de rescate para el alivio de síntomas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de exacerbación de Artritis Reumatoide en pacientes adultos que asisten a la consulta externa de reumatología del hospital de

especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” posterior a la aplicación de la vacuna contra SARS-CoV2?

JUSTIFICACIÓN

En el servicio de Reumatología se atienden a pacientes con Artritis reumatoide provenientes de la zona centro del país, así como algunos estados del sureste. Tenemos documentado en expedientes clínicos el índice de actividad por CDAI o SDAI en todas las consultas médicas, así como reactantes de fase aguda entre ellos VSG y PCR para determinar la actividad de la enfermedad en cada consulta.

El principal propósito de este trabajo es conocer e identificar la prevalencia de exacerbación de artritis reumatoide posterior a la vacunación contra COVID19 en nuestra población para generar conocimiento sobre este efecto adverso que puede presentarse en nuestros pacientes e incluso requerir un cambio en el esquema de tratamiento o uso de medicación de rescate para así brindar una mejor atención y control de síntomas.

HIPÓTESIS

La vacunación contra SARS-CoV2 puede desencadenar una exacerbación de la actividad inflamatoria en pacientes con AR.

Hipótesis nula:

La vacunación contra SARS-CoV2 no desencadena exacerbación de la actividad inflamatoria en pacientes con AR

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la prevalencia de exacerbación de Artritis Reumatoide en pacientes que asisten a la consulta externa de reumatología del hospital de especialidades CMN SXXI “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” posterior a la aplicación de vacuna contra COVID19.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar el cambio en puntaje del índice de actividad por SDAI en pacientes con artritis reumatoide antes y después de la aplicación de la vacuna contra COVID19

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar prevalencia de pacientes que subjetivamente refieren empeoramiento de su artritis reumatoide posterior a la aplicación de vacuna contra COVID19
2. Determinar la prevalencia de pacientes que requirieron cambio en el tratamiento inmunosupresor posterior a aplicación de la vacuna contra COVID19

3. Determinar la prevalencia de pacientes que requirieron uso de medicamentos de rescate para mejora de síntomas posterior a aplicación de la vacuna contra COVID19

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Para resolver las preguntas de investigación, se diseñó un estudio de las siguientes características.

1. Por la maniobra del investigador: **Observacional, descriptivo**.
2. Por el número de mediciones: **Transversal**.
3. Por la recolección de datos: **Ambispectivo** (recolección de datos de expediente clínico y realización de cuestionario). **SIN** riesgo.

UNIVERSO DE TRABAJO. Pacientes del Servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

POBLACIÓN BLANCO.

La población de estudio incluirá a los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo a criterios de clasificación del 2010 de la ACR adscritos Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. La muestra estará conformada por un grupo conformado por pacientes con Artritis Reumatoide que acudan a la consulta externa de Reumatología en el periodo comprendido entre Mayo del 2021 y Julio del 2022 que hayan recibido al menos 1 dosis de vacuna contra SARS-CoV2. El tipo de muestreo será de casos consecutivos.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de los pacientes con artritis reumatoide.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Ambos sexos
3. Diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo con los criterios de ACR 1987 o ACR EULAR 2010 para la enfermedad.
4. Haber recibido al menos 1 dosis de vacuna contra SARS CoV2
5. Que firmen consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Pacientes con cualquier tipo de infección que se considere como causa de la actividad de la enfermedad.
- Paciente que no tengan apego al tratamiento o lo hayan suspendido y sea la causa de la actividad de la AR.
- Pacientes con fibromialgia.
- Pacientes con cáncer.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

1. Pacientes que retiren su consentimiento informado.

2. Pacientes con los que no se cuente SDAI/CDAI ni PCR en las consultas a evaluar.
3. Pacientes no vacunados contra SARS-CoV2.

VARIABLES DE ESTUDIO Y ESCALA DE MEDICIÓN

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
Edad	Cuantitativa	Discreta	Tiempo que una persona ha vivido a partir del nacimiento	Años que tiene cumplidos al momento del registro.	Años
Genero	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Taxón que agrupa a especies que comparten ciertos caracteres	Características físicas que diferencias a un hombre o mujer.	1: Hombre 2: Mujer
Proteína C reactiva	Cuantitativa	Continua	Reactante de fase aguda que aumenta en respuesta a la inflamación.	Valor medido en mg/dL	mg/ dL
Velocidad de sedimentación globular	Cuantitativa	Continua	Reactante de fase aguda que aumenta en respuesta a la inflamación.	Valor medido en mm/hr	mm/hr
Puntaje SDAI	Cuantitativa	Continua	Índice de la actividad de la enfermedad de artritis reumatoide.	Puntaje de actividad de la enfermedad según SDAI que resulta de la sumatoria de la valoración global del paciente, la valoración global del médico, el número de articulaciones	puntos

				inflamadas, el número de articulaciones dolorosas y la PCR en mg/dL y clasifica a los pacientes en remisión, baja actividad, moderada actividad y actividad grave.	
Consumo de AINEs de rescate	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Ingesta de fármacos antiinflamatorios no esteroideos para aliviar síntomas de dolor e inflamación articular.	Presencia o ausencia de administración de AINEs de rescate	Sí/No
Consumo de esteroides de rescate	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Administración de fármacos esteroideos para aliviar síntomas de dolor e inflamación articular.	Presencia o ausencia del consumo de esteroides de rescate ya sea en forma oral (prednisona/ deflazacort) o intramuscular (dexametasona, betametasona etc)	Sí/no
Exacerbación subjetiva	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Sensación subjetiva de exacerbación de la artritis reumatoide	Presencia o ausencia de exacerbación subjetiva de artritis reumatoide referido como un aumento de dolor e inflamación articular.	Sí/No
Escalar tratamiento	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Decisión del médico tratante de escalar tratamiento con FARMES ya sea aumentando dosis o agregando otro medicamento	Presencia o ausencia de haber escalado el tratamiento, añadiendo o aumentando dosis de fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexate, leflunomida, sulfasalazina, o algún agente biológico.	Sí/No

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se captarán los pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de Artritis Reumatoide y cuenten con al menos una dosis de vacuna contra SARS-CoV2. Los pacientes que cumplan los criterios de inclusión al estudio que acudan a seguimiento en la consulta externa del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades serán invitados a participar, formando así un solo grupo. Al momento de su inclusión en el estudio, los pacientes serán informados sobre el protocolo de estudio y se les pedirá la firma de consentimiento informado. Como intervención única se les realizará un cuestionario donde se interrogará fechas y marca de vacunas y exacerbación subjetiva de la artritis reumatoide posterior a la vacuna, así como la necesidad de atención médica o medicamento de rescate para artritis reumatoide posterior a dosis de vacuna. Posteriormente se revisarán los expedientes clínicos (acceso a puntaje CDAI y SDAI de cada consulta, resultados de laboratorio incluyendo VSG, PCR y cambios en el tratamiento indicado por el médico tratante) y se llenará una base de datos que incluyan las variables previamente descritas haciendo énfasis en el puntaje de actividad que tenía el paciente antes y después de la aplicación de la vacuna.

El estudio se llevará a cabo en el servicio de Reumatología de la UMAE CMN SXXI a todos los pacientes incluidos en el estudio en los cuales se obtendrá información de su padecimiento de forma directa en el expediente clínico:

- ✓ Recolección de datos del expediente clínico
- ✓ Recolección de resultados de estudios de laboratorio en expediente clínico (Proteína C reactiva, velocidad de sedimentación globular).
- ✓ Se recabará el grado de actividad de la enfermedad a través de SDAI/CDAI en la valoración previa a la aplicación de la vacuna y posterior a la misma.
- ✓ Se recabará información a través de encuestas donde se indagará si el paciente requirió uso de medicación de rescate para alivio de síntomas posteriores a la vacunación y si refiere de manera subjetiva el empeoramiento de su enfermedad posterior a la misma

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se utilizará estadística descriptiva, con cálculo de variables de frecuencia y porcentajes para variables cualitativas y con medidas de tendencia central, media mediana y medidas de dispersión como desviación estándar o rango intercuartilico de acuerdo a la distribución que tenga cada variable. La comparación de proporciones se realizará con X^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo al valor esperado en tablas para las variables categóricas. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizará prueba t-student o U-MannWitney de acuerdo a la distribución de las variables. La significancia estadística se establecerá con un valor de $p < 0.05$.

RECURSOS HUMANOS

El médico residente Pedro Madinabeitia Rodriguez. Residente del servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Será el encargado de coordinar con los médicos especialistas adscritos al servicio de Reumatología, el tamizaje de los sujetos candidatos al estudio. Será el responsable de invitar a los mismos a la participación del estudio, la obtención del consentimiento informado, la realización de encuestas y la recolección de datos.

M.E Adolfo Camargo Coronel. Médico Especialista en Reumatología. Médico adscrito al servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Investigador Asociado. Participó en la concepción y diseño del proyecto de investigación, participará en la evaluación de los estudios realizados, en el análisis de los datos y la interpretación de los resultados.

M.E Mario Pérez Cristóbal. Médico Especialista en Reumatología. Médico adscrito al servicio de Reumatología en el Centro Médico Nacional Siglo XXI. UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”. Instituto Mexicano

del Seguro Social, en la Ciudad de México, México. Investigador Asociado, miembro del Consejo Nacional de Reumatología. Participó en la concepción y diseño del proyecto de investigación, participará en la evaluación de los estudios realizados, en el análisis de los datos y la interpretación de los resultados.

FINANCIAMIENTO

Debido a que el estudio será retrospectivo con obtención de información del expediente clínico y encuestas no será necesaria la obtención de un financiamiento externo al IMSS para la realización de este proyecto de investigación.

FACTIBILIDAD

Se considera que el estudio es factible ya que en el hospital donde se realizará la investigación cuenta con la infraestructura y el personal capacitado para brindar atención integral de estos pacientes en el área de consulta externa del hospital de especialidades. El residente en formación participará tanto en la atención de los pacientes, así como en la captura y análisis de datos correspondientes a la tesis en conjunto con médicos adscritos colaboradores a este proyecto de investigación.

ASPECTOS ÉTICOS

Los procedimientos propuestos (recolección de información vía cuestionario y expediente clínico) en este proyecto de investigación están de acuerdo con las normas éticas. En congruencia con la Declaración de Helsinki, se solicitará el consentimiento informado por escrito. De acuerdo con la Ley General de Salud en

Materia de Investigación para la Salud el estudio es un “estudio sin riesgo”. Con el objetivo de respetar los principios contenidos en los códigos de ética y las normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica, se consideraron los siguientes apartados:

Riesgo de la investigación: Con base en lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, Capítulo primario, artículo 17, este estudio se considera una investigación sin riesgo.

Posibles beneficios: Los pacientes que acepten participar en el estudio no tendrán un beneficio directo. Sin embargo, los resultados del estudio pueden brindar beneficios a los pacientes con Artritis Reumatoide y al médico tratante al generar información sobre la probabilidad de exacerbación de síntomas posterior a la aplicación de vacuna contra SARS-CoV2

Posibles riesgos: No implica riesgo

Confidencialidad: Se garantizará mediante el principio del secreto profesional proteger el derecho del paciente a la confidencialidad de los datos que ha proporcionado, no debiendo divulgarlos, salvo expresa autorización del paciente. Este proyecto se apega a la Ley Federal de protección de datos personales en posesión de particulares vigente en nuestro país, la cual en su artículo 8 cita que todo tratamiento de datos personales estará sujeto al consentimiento de su titular, el cual consiente tácitamente el tratamiento de sus datos, cuando habiéndose puesto a su disposición el aviso de privacidad (consentimiento bajo información) no manifieste su oposición. Se registraron los datos proporcionados en una base de datos. Los resultados de exámenes de laboratorio se identificaron con el nombre y número de seguridad social del participante, sin embargo, al momento de la

publicación de resultados se mantendrá el anonimato, por lo cual cumplió el criterio de disociación (procedimiento mediante el cual los datos personales no pueden asociarse al titular ni permitir, por su estructura, contenido o grado de desagregación, la identificación del mismo).

Consentimiento informado: Se considera necesario la obtención del consentimiento informado previo a la inclusión al estudio. Para evitar la influencia indebida, la persona que solicitará el consentimiento informado no será su médico tratante.

Selección de los participantes: Mediante el muestreo no probabilístico de casos consecutivos se respetará el principio de justicia en la selección de participantes.

Población vulnerable: El estudio no contempló la inclusión de población vulnerable.

En concordancia con lo dispuesto en la Ley General de Salud (Reforma DOF 02-04-2014) en su artículo 41bis el protocolo se someterá a juicio del comité nacional de ética e investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social para su aprobación o formulación de las recomendaciones de carácter ético que correspondan.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Nov/Dic 2021	Ene/Feb 2022	Mar/Abr 2022	May/Jun 2022	Jul/Ago 2022
Identificación del problema a estudiar					

Búsqueda de información					
Elaboración de protocolo					
Presentación de comité de investigación					
Recolección de información					
Análisis de información					
Presentación final					

RESULTADOS

Se entrevistaron a 38 pacientes que cumplían los criterios de inclusión de los cuales 35 eran mujeres (92%) y en promedio de edad era de 53 años. Las vacunas más

aplicadas en nuestra población fueron Astra Zeneca (63%) seguido de Sputnik (26%).

Características basales:

N= 38	
Mujeres (%)	35 (92.1)
Edad (media)	53.52
Vacunas (%)	
Astra Zeneca	24 (63.15)
Sputnik	10 (26.3)
Moderna	3 (7.89)
Pfizer	1 (2.6)
Exacerbación subjetiva (%)	8 (21.05)
Uso de medicamento de rescate (%)	10 (26.3)
Escalar tratamiento de base (%)	2 (5.26)

Se encontró que 8 pacientes (21%) refirieron una exacerbación subjetiva de su artritis reumatoide descrita como artritis y artralgias conocidas. Del total de la muestra, 10 pacientes (26%) requirieron medicamento de rescate que variaba entre

esteroide y analgésico principalmente y 7 de esos pacientes coincidieron con aquellos que refirieron una exacerbación de su artritis reumatoide. El promedio del cambio de SDAI (delta SDAI) entre las consultas antes y después de la vacuna fue de 3.5 puntos en el total de la población, con un aumento de 2 puntos en el grupo que refirió la exacerbación y 3.9 puntos en el grupo que no refirió exacerbación de la enfermedad. Los reactantes de fase aguda se encontraban en promedio elevados en la consulta posterior a la vacunación, con una PCR de 0.76mg/dL en promedio, sin embargo, no se encontró un aumento mayor en el grupo de los exacerbados contra el grupo de los no exacerbados.

	Delta SDAI (media)	VSG (media)	PCR (media)	Uso de medicamento de rescate (%)	de Escalar tratamiento de base (%)
Exacerbados	2.07	30	0.43	7 (87.5)	2 (25)
No exacerbados	3.91	27	0.84	3 (10)	0 (0)

La vacuna más asociada al grupo de exacerbaciones fue Astra Zeneca (62.5%) y posteriormente Sputnik (37.5%), no se encontraron exacerbaciones en vacunas de marca Moderna ni Pfizer.

Solamente encontramos 2 pacientes quienes requirieron escalar el tratamiento de base y ambos pacientes pertenecen al grupo de exacerbación de la vacuna, en uno de ellos se aumentó dosis de FARME (sulfasalazina) y el otro se aumentó dosis de esteroide sistémico.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio nos demuestran que aproximadamente 1 de cada 5 pacientes con artritis reumatoide presentaran una exacerbación subjetiva de su artritis reumatoide, sin embargo, no encontramos asociación con un aumento significativo en los reactantes de fase aguda ni en el índice de actividad del paciente. Esto puede deberse a la aplicación de esteroide o analgésico como medicamento de rescate ya que se aprecia que la gran mayoría de los pacientes que utilizaron medicamento de rescate fueron aquellos que refirieron exacerbación o podría deberse a que en el grupo de los no exacerbados por la vacuna se encontraron elevaciones de SDAI y PCR que traduce a que existen pacientes cuya enfermedad se exacerbo pero el paciente no lo asoció a la aplicación de la vacuna sino por la naturaleza de la enfermedad. Asimismo, es importante notar que a pesar de presentar exacerbación, esta no fue suficiente para requerir un cambio en medicamentos de base salvo en un menor porcentaje de los pacientes (2 de 8 pacientes exacerbados), lo que nos puede indicar una probable sobrevaloración de la exacerbación indicada por la mayoría de los pacientes y no tratarse de una actividad importante de la enfermedad que requiera manejo más allá del de soporte.

Respecto a las vacunas, la mayoría de los pacientes tuvieron exacerbación al utilizar Astra Zeneca, sin embargo, también es la vacuna más prevalentemente utilizada en nuestro medio por lo que se necesitaría de una muestra mayor para poder determinar alguna asociación entre tipo de vacuna y exacerbaciones.

Dentro de las debilidades del estudio es la diferencia de SDAI que puede percibirse entre diferentes exploradores en cada consulta médica, además de la diferencia de tiempos entre cada consulta, variando desde 1 semana hasta 3 meses posterior a la aplicación de la vacuna lo cual nos puede generar un sesgo importante en la parte objetiva del estudio.

CONCLUSIONES

Este estudio nos sirve para demostrar que en efecto hay un porcentaje no despreciable (21.05%) de pacientes con artritis reumatoide quienes presentan una exacerbación de la enfermedad posterior a la aplicación de la vacuna por lo que es importante que el médico tratante lo tome en cuenta en todos sus pacientes ya que los benefici²⁰os de la vacunación continúan siendo superiores a los riesgos. Se deberá estudiar más a fondo los efectos adversos de la vacuna a largo plazo y en estudios con mayor población para alcanzar mayor poder estadístico.

ANEXOS

Cuestionario Exacerbación de artritis reumatoide posterior a aplicación de vacuna SARS-CoV2

Nombre: _____

NSS: _____

Edad: _____

Telefono: _____

1.- Fecha de aplicación de vacuna COVID19 (en caso de ser varias anotarlas y en caso de no saber fecha anotar fecha estimada con mes y año)

Fecha de vacunación:

Marca de vacuna: (Pfizer, Astra Zeneca, Cansino, Sputnik, Moderna)

2.- ¿Considera usted que su artritis reumatoide empeoró posterior a la aplicación de la vacuna contra COVID19?

Si / No

3.- Posterior a la aplicación de la vacuna, ¿requirió asistencia medica debido a actividad de su artritis reumatoide? (por ejemplo: acudir con medico particular, acudir a admisión medica continua o acudir a consulta como espontanea)

Si / No

4.- Posterior a la aplicación de la vacuna, ¿requirió tomar medicamento de rescate?

Si / No

5.- Si respondió que sí: ¿qué clase de medicamento se administró? (en caso de responder que no dejar pregunta en blanco)

a) antiinflamatorios no esteroideos (por ejemplo: celecoxib, ibuprofeno, naproxeno, sulindaco, ketorolaco etc)

b) analgésico (por ejemplo: paracetamol, tramadol)

c) esteroides (por ejemplo: prednisona, deflazacort, inyección de dexametasona o metilprednisolona)

6.- ¿Posterior a la administración de la vacuna, sus médicos realizaron algún cambio a sus medicamentos de base?

Si / No



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN

Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**Carta de consentimiento informado para participación en
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	Prevalencia de exacerbación de artritis reumatoide posterior a aplicación de vacuna contra sars-cov2
Patrocinador externo (si aplica):	X
Lugar y fecha:	01 de junio de 2022- 31 de noviembre de 2021
Número de registro institucional:	Pendiente
Justificación y objetivo del estudio:	Establecer la prevalencia de exacerbación de artritis reumatoide en pacientes posterior a la aplicación de vacuna contra COVID19 en base a cambio de índices de actividad.
Procedimientos:	Revisión de expediente electrónico y realización de encuestas
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Participar en un proceso de obtención de datos con posible beneficio a futuro de un padecimiento frecuente
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No aplica
Participación o retiro:	A elección del paciente
Privacidad y confidencialidad:	No se hará público ningún dato personal del paciente

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto participar y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por 5 años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable: Camargo Coronel Adolfo

Colaboradores: Pedro Madinabeitia Rodríguez

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.gob.mx

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

REFERENCIAS Y BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Symmons D, Mathers C, Pflieger B: The global burden of rheumatoid arthritis in the year 2000. World Health Organization 2006.
- ² Van Vollenhoven RF. Sex differences in rheumatoid arthritis: more than meets the eye. *BMC Med.* 2009; 7(1):12.
- ³ Padyukov L, Silva C, Stolt P, Alfredsson L, Klareskog L. A gene environment interaction between smoking and shared epitope genes in HLA-DR provides a high risk of seropositive rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(10):3085–92.
- ⁴ Klareskog L, Padyukov L, Lorentzen J, Alfredsson L. Mechanisms of disease: genetic susceptibility and environmental triggers in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2006; 2(8):425–33
- ⁵ L. Urbiztondo, E. Borràs, G. Mirada. *Coronavirus vaccines.* Elsevier. 2020; 21(1): 69-72
- ⁶ Jena A, Mishra S, Deepak P, Kumar-M P, Sharma A, Patel YI, Kennedy NA, Kim AHJ, Sharma V, Sebastian S. Response to SARS-CoV-2 vaccination in immune mediated inflammatory diseases: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2022 Jan;21(1):102927
- ⁷ Garcillán B, Salavert M, Regueiro JR, Díaz-Castroverde S. Response to Vaccines in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases: A Narrative Review. *Vaccines (Basel).* 2022 Feb 15;10(2):297.
- ⁸ Chen Y, Xu Z, Wang P, Li XM, Shuai ZW, Ye DQ, Pan HF. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology.* 2022 Apr;165(4):386-401
- ⁹ Segal Y, Shoenfeld Y. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune crossreaction. *Cell Mol Immunol.* 2018 Jun;15(6):586-594.
- ¹⁰ Yokose C, McCormick N, Chen C, Neogi T, Chaisson C, Terkeltaub R, Hunter DJ, Zhang Y, Choi H. Risk of gout flares after vaccination: a prospective case cross-over study. *Ann Rheum Dis.* 2019 Nov;78(11):1601-1604.
- ¹¹ Nakafero G, Grainge MJ, Myles PR, Mallen CD, Zhang W, Doherty M, Nguyen-Van-Tam JS, Abhishek A. Association between inactivated influenza vaccine and primary care consultations for autoimmune rheumatic disease flares: a self-controlled case series study using data from the Clinical Practice Research Datalink. *Ann Rheum Dis.* 2019 Aug;78(8):1122-1126.
- ¹² Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against hepatitis B in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jul;61(7):623-5.
- ¹³ Sattui SE, Liew JW, Kennedy K, Sirotich E, et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open.* 2021 Sep;7(3):e001814.

-
- ¹⁴ Geisen UM, Berner DK, Tran F, Sümbül M, Vullriede L, Ciripoi M, Reid HM, Schaffarzyk A, Longardt AC, Franzenburg J, Hoff P, Schirmer JH, Zeuner R, Friedrichs A, Steinbach A, Knies C, Markewitz RD, Morrison PJ, Gerdes S, Schreiber S, Hoyer BF. Immunogenicity and safety of anti-SARS-CoV-2 mRNA vaccines in patients with chronic inflammatory conditions and immunosuppressive therapy in a monocentric cohort. *Ann Rheum Dis*. 2021 Oct;80(10):1306-1311.
- ¹⁵ Machado PM, Lawson-Tovey S, Hyrich K, *et al*. LB0002 COVID-19 VACCINE SAFETY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC AND MUSCULOSKELETAL DISEASE *Annals of the Rheumatic Diseases* 2021;80:199-200.
- ¹⁶ Fransen J, van Riel PL. The Disease Activity Score and the EULAR response criteria. *Rheum Dis Clin North Am*. 2009 Nov;35(4):745-57, vii-viii.
- ¹⁷ Buzatu C, Moots RJ. Measuring disease activity and response to treatment in rheumatoid arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Feb;15(2):135-145. doi: 10.1080/1744666X.2019.1559050. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30556738.
- ¹⁸ Smolen JS, Aletaha D. Scores for all seasons: SDAI and CDAI. *Clin Exp Rheumatol*. 2014 Sep-Oct;32(5 Suppl 85):S-75-9. Epub 2014 Oct 30
- ¹⁹ Bykerk VP, Bingham CO, Choy EH on behalf of the OMERACT RA Flare Group and CATCH Investigators, *et al*. Identifying flares in rheumatoid arthritis: reliability and construct validation of the OMERACT RA Flare Core Domain Set *RMD Open* 2016;2:e000225.