

COVID-19 en pacientes con esclerosis múltiple: estudio observacional retrospectivo en un centro de referencia colombiano

Simón Cárdenas-Robledo^{1,2} , Pilar Enriquez-Ruano² , Claudia Guío-Sánchez¹ , Lorena López-Reyes¹ 

Resumen

Introducción: en Colombia, la información sobre la frecuencia de presentación de la enfermedad por COVID-19 y sus desenlaces en personas con esclerosis múltiple (EM) es prácticamente inexistente. El objetivo de este estudio es describir la frecuencia, las características y los factores relacionados con la infección por COVID-19 en una muestra de pacientes con EM en Colombia.

Materiales y métodos: análisis descriptivo y retrospectivo de pacientes diagnosticados con criterios de esclerosis múltiple que acudieron a nuestro centro entre junio y octubre del año 2021. Los pacientes proporcionaron información sobre la infección por SARS-CoV-2 y su vacunación. Se analizaron los factores relacionados con la infección por COVID-19 mediante modelos de regresión logística binomial uni y multivariable.

Resultados: se analizaron 240 pacientes, de los cuales el 71% eran mujeres, con una edad promedio de 34 años. La mayoría estaban en tratamiento con terapias modificadoras de la enfermedad y más del 80% estaban vacunados. Sesenta y nueve pacientes declararon haber tenido COVID-19. En los modelos multivariables, la edad (OR 0,96; IC 95% 0,93-0,99) fue el único factor asociado con una menor probabilidad de infección por COVID-19.

Discusión: la infección por COVID-19 en pacientes con EM en Colombia parece ser independiente de las variables clínicas y de tratamiento y parece estar asociada con la menor edad.

Conclusiones: se requieren más estudios para evaluar el comportamiento del COVID-19 en pacientes con EM en el contexto colombiano.

Palabras clave: esclerosis múltiple, COVID-19, SARS-CoV-2, vacunas COVID-19, infección irruptiva COVID-19, terapia inmunosupresora.

COVID-19 in patients with multiple sclerosis: retrospective observational study in a reference center in Colombia

Abstract

Introduction: The information about the frequency of COVID-19 and its outcomes in people with Multiple Sclerosis (MS) in Colombia is practically non-existent. We aimed to describe the frequency characteristics and factors associated with of COVID-19 in a sample of patients with MS.

Materials and methods: Descriptive and retrospective analysis of patients diagnosed with Multiple Sclerosis criteria who attended our center between June and October 2021. Patients provided information about SARS-CoV-2 infection and their vaccination. COVID-19 determinants were analyzed using uni- and multivariable binomial logistic regression models.

Results: 240 patients were analyzed, of whom 71% were women, with a mean age of 34 years. The majority of patients were on disease-modifying therapies and over 80% were vaccinated. 69 patients reported having had COVID-19. In multivariable models, age (OR 0.96; 95% CI 0.93-0.99) was the only factor associated with a lower odds of COVID-19 infection.

Discussion: COVID-19 infection in patients with MS in Colombia appears to be independent of clinical and treatment variables, and it appears to be associated with younger age.

Conclusions: More studies are needed to assess the behavior of COVID-19 in MS patients from Colombia.

Keywords: Multiple sclerosis, Covid-19, SARS-CoV-2, Covid-19 vaccines, Covid-19 breakthrough infections, Immunosuppression therapy.

- 1 Centro de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Nacional de Colombia (CEMHUN), Bogotá, Colombia
- 2 Unidad de Neurología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia

Correspondencia/Correspondence

Simón Cárdenas-Robledo, Calle 44 # 59-75, Centro de Esclerosis Múltiple, Hospital Universitario Nacional de Colombia (CEMHUN), Bogotá, Colombia, Correo-e: simon.cardenas@hun.edu.co

Historia del artículo

Recepción: 19 de junio, 2023
Evaluación: 20 de octubre, 2023
Aceptación: 5 de noviembre, 2023
Publicación: 30 de noviembre, 2023

Citación: Cárdenas-Robledo S, Enríquez-Ruano P, Guío-Sánchez C, López-Reyes L. COVID-19 en pacientes con esclerosis múltiple: estudio observacional retrospectivo en un centro de referencia colombiano. Acta Neurol Colomb. 2023;39(2):1446. <https://doi.org/10.22379/anc.v39i2.1446>



Introducción

Los pacientes con esclerosis múltiple (EM) presentan un mayor riesgo de infecciones, con factores asociados como la edad avanzada, la mayor duración de la enfermedad, la mayor discapacidad, las comorbilidades y la inmunosupresión derivada de algunos de los medicamentos modificadores de la enfermedad (MME) (1). Sin embargo, no se ha demostrado que presenten un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad por COVID-19 o una evolución más grave de esta entidad (2,3).

Si bien la mayoría de MME tienen un efecto inmunomodulador, algunos son inmunosupresores. A pesar del efecto de estos últimos, que puede dificultar una respuesta inmunitaria eficaz contra el SARS-CoV-2 debido a su impacto tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, no se ha encontrado una asociación clara y contundente entre el uso de MME específicos y el riesgo de presentar enfermedad por COVID-19. Incluso, se ha descrito un mayor puntaje de gravedad de COVID-19 en pacientes que no recibían MME en comparación con los que sí lo hacían (2), razón por la cual la relación entre el tratamiento de la EM y el riesgo de COVID-19 y su gravedad no está claramente establecida.

Entender el comportamiento local de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con EM es de gran interés debido a los factores inherentes al curso de la infección por COVID-19 y el uso de MME. Estos deben ser considerados para la toma de decisiones terapéuticas, tales como el inicio del tratamiento en pacientes que presentan mayor actividad inflamatoria, comorbilidades, riesgo de recaída o progresión de la discapacidad (4-6).

La información sobre la interacción entre la EM, la infección por SARS-CoV-2 y los efectos secundarios de la inmunización contra este virus en nuestro medio es prácticamente inexistente (7). Por esta razón, nos propusimos describir la frecuencia de casos de COVID-19 y sus factores asociados en una muestra de pacientes colombianos con EM.

Métodos

Diseño y población de estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo. Se recopiló información sobre la infección por SARS-CoV-2 y el estado de vacunación en pacientes con EM, con un diagnóstico confirmado según

los criterios actuales (8), que acudieron a las consultas de nuestro centro de EM entre el primero de junio y el 31 de octubre del 2021. Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva. Se incluyeron también pacientes en seguimiento por lesiones desmielinizantes asintomáticas (síndrome radiológico aislado [RIS]). A los pacientes se les preguntó, en el momento de sus consultas regulares, sobre la infección por COVID-19 y su estado de vacunación.

Variables

Se documentaron variables demográficas (edad, sexo) y clínicas, como se describe a continuación. El fenotipo clínico se categorizó según la clasificación actual (9) en EM recurrente (incluyendo aquellos pacientes que solo habían tenido un episodio clínico [CIS, del inglés para síndrome clínicamente aislado] y EM progresiva —tanto primaria como secundaria progresiva—). La discapacidad se evaluó con la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS) (10). Esta escala intenta cuantificar el déficit neurológico observado en los diferentes sistemas funcionales afectados en la EM y se puntúa de cero (examen neurológico normal) a 10 (muerte por EM) en incrementos de 0,5 puntos. El tratamiento se describió según el MME utilizado y para los análisis de asociación se categorizó dicotómicamente (con o sin tratamiento). Con base en estudios previos que relacionan los fármacos anti-CD20 con un mayor riesgo de COVID-19 (2,11,12), se hizo un análisis por separado para evaluar el efecto de este grupo de medicamentos. El uso de vacunas antiCOVID-19 también se categorizó dicotómicamente cuando los pacientes habían recibido un esquema inicial completo.

La variable de desenlace fue cualquier evento de infección por COVID-19, según lo informado por los pacientes. La información sobre la infección por COVID-19 fue recolectada de forma retrospectiva en el momento de la consulta, con base en el reporte verbal provisto por cada paciente. La información sobre las variables clínicas se extrajo de la historia clínica en dicho momento.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron con medidas de tendencia central (medias, medianas) y de dispersión (desviación estándar [DE], rango intercuartílico [Q1-Q3]), según correspondiera a su dis-

tribución estadística. Las variables cualitativas se describieron en términos de frecuencias absolutas y relativas. Para evaluar la dependencia de la infección por SARS-CoV-2 y el uso de la vacuna con las variables clínicas, se utilizó la prueba χ^2 de Pearson, la prueba exacta de Fisher y la prueba de suma de rangos de Wilcoxon, según correspondiera, de acuerdo con el tipo de variables estudiadas y su distribución estadística. Se buscó establecer la asociación de diferentes variables clínicas y el uso de vacunas con la infección por SARS-CoV-2 mediante razón de momios (del inglés odds ratio [OR]) y su intervalo de confianza (IC) del 95%, que se calcularon a partir de modelos de regresión logística binomial univariados y ajustados. Esto se hizo en toda la muestra, así como en los pacientes vacunados, en cuyo caso solo se tuvieron en cuenta los casos de COVID-19 ocurridos después de la vacunación. También se buscó determinar si algún MME en particular estaba asociado con la infección por SARS-CoV-2, por medio modelos de regresión, únicamente en los pacientes tratados. El análisis estadístico se realizó en R, versión 4.2.0.

Resultados

De una cohorte activa de 410 pacientes, se analizaron 240 sujetos que acudieron a las consultas regulares durante el periodo de análisis. De ellos, el 71% eran mujeres. La mediana (Q1-Q3) de la duración de la EM fue de 8 años (3-13) y la mediana (Q1-Q3) de la EDSS fue de 1,0 (0,0-3,0). Doscientos siete (86%) pacientes tenían un curso recurrente en el momento del análisis y el 89% recibían MME. Cincuenta y siete (23,8%) eran tratados con MME de baja eficacia, 53 (22,1%) con eficacia moderada y 104 (43,3%) con MME de alta eficacia. Los restantes 26 (10,8%) no estaban bajo tratamiento en el momento del estudio. Las variables clínicas, de tratamiento y demográficas se describen en la [tabla 1](#).

La mayoría (87,5%) de los pacientes habían sido vacunados en el momento del estudio. De los 210 sujetos que habían recibido vacunas, 196 (93,3%) habían tenido un esquema completo con vacunas de Pfizer (61,5%), Sinovac (22,1%), Janssen (10,8%), Moderna (3,1%) y Astra-Zeneca (2,6%). Los pacientes vacunados eran de mayor edad (mediana de edad [Q1-Q3]: 42 [35-52] vs. 38 [32-45] años, $p = 0,041$) y con un curso de la enfermedad más prolongado (mediana de duración de la enfermedad [Q1-Q3]: 9 [4-14] vs. 4 [1-11] años, $p = 0,017$)

Tabla 1. Características clínicas y demográficas

	N = 240
Edad años, mediana (Q1-Q3)	42 (34-51)
Sexo femenino, n (%)	170 (71%)
Fenotipo clínico ^a , n (%)	
RIS	3 (1,2%)
CIS	4 (1,7%)
RR	200 (83%)
SP	22 (9,2%)
PP	11 (4,6%)
EDSS mediana (Q1-Q3)	1,0 (0,0-3,0)
Duración de la EM años, mediana (Q1-Q3)	8 (3-13)
Tratamiento n (%)	
Ninguno	26 (11%)
Alemtuzumab	26 (11%)
Cladribina	3 (1,2%)
Dimetilfumarato	9 (3,8%)
Fingolimod	50 (21%)
Glatiramero	4 (1,7%)
Interferones	33 (14%)
Natalizumab	38 (16%)
Ocrelizumab	27 (11%)
Rituximab	13 (5,4%)
Teriflunomida	11 (4,6%)

Nota: ^a RIS: síndrome radiológico aislado; CIS: síndrome clínico aislado; RR: EM recurrente-remitente; SP: EM secundaria progresiva; PP: EM primaria progresiva.

Fuente: elaboración propia.

que los pacientes no vacunados, aunque con menor discapacidad (mediana EDSS [Q1-Q3]: 1,00 [0,00-2,50] vs. 2,75 [0,12-4,38], $p = 0,010$) ([tabla 2](#)). De los Sesenta y nueve (28,8%) pacientes con EM informaron haber tenido COVID-19, 13 (18,8%) de los cuales la tuvieron después de haber sido vacunados completamente. Los pacientes con EM que tuvieron COVID-19 eran más jóvenes (mediana de edad [Q1-Q3]: 38 [33-48] vs. 43 [36-52] años, $p = 0,015$) y más frecuentemente de sexo masculino (38% vs. 26%, $p = 0,065$).

El curso de la infección por COVID-19 fue leve en 62 (89,9%) y moderado en siete (10,1%) de los pacientes infectados. Ninguno de los casos revistió tal

Tabla 2. Análisis bivariado del estado de vacunación COVID-19 de acuerdo con variables clínicas y demográficas

	Sí, n = 210	No, n = 30	p-valor
Edad años, mediana (Q1-Q3)	42 (35-52)	38 (32-45)	0,041 ^a
Sexo femenino, n (%)	150 (71 %)	20 (67 %)	0,6 ^b
Fenotipo clínico ^c n (%)			
RIS	2 (1,0%)	1 (3,3 %)	0,4 ^b
CIS	4 (1,9%)	0 (0%)	
RR	177 (84%)	23 (77%)	
SP	18 (8,6%)	4 (13%)	
PP	9 (4,3%)	2 (6,7%)	
Duración de la EM años, mediana (Q1-Q3)	9 (4-14)	4 (1-11)	0,017 ^a
EDSS mediana (Q1-Q3)	1,00 (0,0-2,5)	2,75 (0,12-4,38)	0,010 ^a
Recibiendo tratamiento n (%)	190 (90%)	24 (80%)	0,11 ^b

Nota: ^a Wilcoxon rank-sum test; ^b Test χ^2 de Pearson; ^c RIS: síndrome radiológico aislado; CIS: síndrome clínico aislado; RR: EM recurrente-remitente; SP: EM secundaria progresiva; PP: EM primaria progresiva.

Fuente: elaboración propia.

gravedad que hiciera necesario un tratamiento en UCI ni hospitalización.

No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con o sin COVID-19, en términos de fenotipo clínico, duración de la enfermedad y discapacidad, y la infección por COVID-19 no se relacionó con ninguna recaída ni necesidad de cambio en el tratamiento modificador de la enfermedad.

Ni el tratamiento con MME ni aquel con anticuerpos anti-CD20 en específico se asociaron con la infección por SARS-CoV-2. Tras ajustar por variables clínicas y de tratamiento, solo la edad disminuyó las probabilidades de COVID-19 (tabla 3), y no se encontró ninguna variable asociada con la aparición de COVID-19 tras la vacunación (tabla 4).

El análisis de los MME individuales en pacientes tratados reveló un aumento de las probabilidades de COVID-19 en pacientes tratados con alemtuzumab (OR 2,37; IC 95%: 1,01-5,47; $p=0,044$) en el modelo univariable, que desapareció al ajustar por variables demográficas (OR 2,13; IC 95%: 0,88-5,12; $p=0,090$). Se encontró una menor probabilidad de COVID-19 en los pacientes que utilizaban fingolimod, incluso después del ajuste (OR 0,36; IC 95%: 0,14-0,83; $p=0,023$). No se encontró asociación significativa entre los otros MME y la infección por COVID-19 (tabla 5).

Discusión

En este estudio observacional describimos la frecuencia de COVID-19 y sus factores asociados en una muestra de pacientes colombianos con EM. Obtuvimos información sobre COVID-19 y vacunas para más de la mitad de los pacientes activos de nuestra cohorte al momento del estudio, el cual, hasta donde sabemos, es el primero en abordar este tema en Colombia.

Nuestra muestra es similar en términos de características demográficas y clínicas a la del único estudio sobre enfermedades desmielinizantes y COVID-19 en el país (7). Este involucró a 1180 pacientes con EM y trastornos del espectro de neuromielitis óptica, de los cuales 65 desarrollaron COVID-19. La mayoría de estos pacientes (83%) presentaba un estado de discapacidad bajo. El 6,2% requirió tratamiento en UCI y 2 de los pacientes con EM murieron (7). La mayoría de los pacientes estaban tratados con MME y el 10% recibía terapias anti-CD20.

Consideramos de interés varios de nuestros hallazgos. En primer lugar, no encontramos asociación entre el tratamiento con MME y la COVID-19. Esto es importante debido a que el tratamiento con terapias anti-CD20 ha resultado ser uno de los factores de riesgo más importantes de COVID-19 tanto en EM (13-15) como en otras enfermedades autoinmunes

Tabla 3. Factores asociados a la frecuencia de COVID-19 en pacientes con EM

	Univariable			Multivariable		
	OR	IC 95 %	p-valor	OR	IC 95 %	p-valor
Sexo ¹	0,60	0,32-0,15	0,12	0,57	0,29-1,11	0,093
Edad ²	0,97	0,94-0,99	0,013	0,96	0,93-0,99	0,008
EDSS ³	1,01	0,88-1,16	0,8	1,11	0,92-1,34	0,3
Fenotipo clínico ⁴	1,15	0,49-3,02	0,8	1,34	0,41-4,73	0,6
MME ⁵	1,31	0,51-4,09	0,6	1,35	0,48-4,48	0,6
Anti-CD20 ⁵	1,52	0,69-3,18	0,3	1,38	0,56-3,24	0,5

Nota: ¹ Sexo masculino como referencia. ² Por año de edad. ³ Por punto de cambio. ⁴ EM progresiva como referencia. ⁵ Comparado con no MME o no anti-CD20.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 4. Variables clínicas y demográficas y la probabilidad de COVID-19 postvacunación

	COVID-19 postvacunación		Univariable			Multivariable		
	No (n = 196)	Sí (n = 13)	OR	IC 95 %	p-valor	OR	IC 95 %	p-valor
Edad años, mediana (Q1-Q3) ¹	42 (36-52)	43 (33-57)	1,00	0,95-1,05	>0,9	1,00	0,95-1,06	>0,9
Sexo femenino, n (%) ²	141 (72%)	8 (62%)	0,62	0,20-2,14	0,4	0,58	0,18-2,03	0,4
EDSS mediana (Q1-Q3) ³	1,00 (0,00-2,50)	1,00 (0,50-2,50)	0,99	0,73-1,28	>0,9	1,09	0,74-1,54	0,6
Fenotipo clínico recurrente, n (%) ⁴	177 (88%)	10 (91%)	1,84	0,34-34,1	0,6	2,79	0,22-78,2	0,5
MME n (%) ⁵	178 (91%)	11 (85%)	0,56	0,14-3,77	0,5	0,58	0,13-4,24	0,5
Anti-CD20 n (%) ⁶	33 (17%)	1 (7,7%)	0,41	0,02-2,20	0,4	0,46	0,02-2,74	0,5

Nota: ¹ OR para COVID-19 por cada año de edad, ² con sexo masculino como referencia, ³ por cada punto de EDSS, ⁴ con EM progresiva como referencia, ⁵ comparado con no recibir tratamiento, y ⁶ comparado con otros MME como referencia.

Fuente: elaboración propia.

(16). Sin embargo, existen evidencias contradictorias al respecto (2). Entre los MME de alta eficacia, que son los que tienen un mayor potencial inmunosupresor, no se encontró ninguna asociación positiva con la infección por COVID-19. Cabe destacar que los anticuerpos anti-CD20 no se asociaron con la frecuencia de COVID-19 en pacientes que habían sido vacunados previamente. Este hallazgo es relevante dada la alteración de la memoria inmunológica asociada a este grupo de medicamentos (17,18). Una menor frecuencia de COVID-19 asociada al tratamiento con fingolimod, incluso después de ajustar por variables de confusión, fue un resultado inesperado que consideramos relevante. Varios estudios

han encontrado que el tratamiento con fingolimod no aumenta el riesgo (15) o podría conferir un mayor riesgo de COVID-19 (13,19) en pacientes con EM, y también que este medicamento deteriora la respuesta a la vacunación (20), en particular la que implica mecanismos celulares (21,22). Por estas razones consideramos que este resultado debe ser analizado con cuidado. Es posible que esta asociación esté en relación con otras variables que no se estudiaron, o que sea meramente la expresión de que el fingolimod fue el medicamento más frecuentemente utilizado en nuestra muestra de estudio. El hallazgo de una mayor frecuencia de COVID-19 en pacientes tratados con alemtuzumab merece atención, a pesar de que no

Tabla 5. Asociación de COVID-19 con MME individuales

	COVID-19			Univariable			Multivariable ¹	
	No (n = 152)	Sí (n = 62)	OR	IC 95 %	p-valor	OR	IC 95 %	p-valor
Alemtuzumab	14 (9,2%)	12 (19%)	2,37	1,01-5,47	0,044	2,13	0,88-5,12	0,090
Cladribina	1 (0,7%)	2 (3,2%)	5,03	0,47-110	0,2	4,17	0,37-93,0	0,3
Dimetilfumarato	5 (3,3%)	4 (6,5%)	2,03	0,49-7,92	0,3	2,18	0,51-8,85	0,3
Fingolimod	43 (28%)	7 (11%)	0,32	0,13-0,72	0,010	0,36	0,14-0,83	0,023
Glatiramer	3 (2,0%)	1 (1,6%)	0,81	0,04-6,50	0,9	1,01	0,05-8,50	> 0,9
Interferones	24 (16%)	9 (15%)	0,91	0,38-2,02	0,8	1,24	0,50-2,92	0,6
Natalizumab	25 (16%)	13 (21%)	1,35	0,62-2,81	0,4	1,05	0,47-2,27	0,9
Ocrelizumab	18 (12%)	9 (15%)	1,26	0,51-2,93	0,6	1,02	0,39-2,49	> 0,9
Rituximab	9 (5,9%)	4 (6,5%)	1,10	0,29-3,51	0,9	0,89	0,21-3,29	0,9
Teriflunomida	10 (6,6%)	1 (1,6%)	0,23	0,01-1,26	0,2	0,35	0,02-2,08	0,3

Nota: ¹Ajustado por edad, sexo, discapacidad y fenotipo clínico; la referencia para el análisis es no recibir cada uno de los MME.

Fuente: elaboración propia.

persistió tras ajustar por factores de confusión. Consideramos que esta asociación es espuria, dado que no se ha encontrado en otras series (23,24) y se debe principalmente a la edad de los pacientes tratados con alemtuzumab, que son jóvenes, en general. De hecho, la menor edad fue el factor más fuertemente asociado a COVID-19 en nuestra muestra, incluso después de ajustar por otras covariables. La razón de esto merece ser estudiada, pero puede plantearse la hipótesis de que los pacientes más jóvenes tienden a adoptar comportamientos más riesgosos, tales como el no utilizar mascarillas, consumir alcohol o reunirse con pares. También participaban en actividades cruciales y trabajaban en sectores básicos que requerían trabajo fuera de casa e interacción social constante (ritos funerarios, fabricación y distribución de alimentos, transporte, seguridad, entre otros) durante los picos pandémicos, lo que podría haber aumentado su probabilidad de infectarse con el SARS-CoV-2 (25,26). Esto también podría inducir un sesgo de selección al hacer más probable una consulta presencial en los pacientes más jóvenes.

En consonancia con esta hipótesis, observamos que los pacientes de más edad estuvieron vacunados con mayor frecuencia, aunque podría argumentarse que los pacientes más jóvenes se vacunaban menos debido a que la vacunación de los mayores empezó antes en nuestra ciudad. Las vacunas antiCOVID-19 estuvieron a disposición de los pacientes con terapias

inmunosupresoras (con independencia de su edad) desde muy temprano después de su llegada al país y en el momento de nuestro estudio no había restricciones en nuestra ciudad para la vacunación de los mayores de 18 años. También observamos que las personas con una mayor duración de la enfermedad estuvieron más frecuentemente vacunados, lo que quizá esté relacionado con el efecto de la edad antes mencionado, ya que en las personas no vacunadas se observó un aumento de la discapacidad, que está estrechamente relacionada con la duración de la enfermedad (27).

Una minoría de los casos de COVID-19 en nuestra muestra se produjo después de que los pacientes estuvieran totalmente vacunados y no se identificaron factores determinantes de la infección por SARS-CoV-2 después de la vacunación. Esto podría ser un reflejo de la eficacia de las vacunas en estos pacientes, aunque el diseño de nuestro estudio impide hacer conclusiones en este sentido. Encontramos sorprendente que ni el tratamiento con MME en general ni con los anticuerpos anti-CD20 en particular aumentarían las probabilidades de COVID-19 después de la vacunación, dado su bien descrito impacto en la generación de memoria inmunológica (21,22). Esto, sin embargo, debe ser analizado cuidadosamente, ya que es probable que sea un artefacto del pequeño número de casos analizados en nuestra muestra.

Aunque nuestros resultados son interesantes, debe tenerse precaución en su interpretación y extrapolación debido a varias limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, se trata de un estudio observacional y su naturaleza abierta y retrospectiva le confiere un alto riesgo de sesgo de memoria. La definición de caso de COVID-19 se basó en el informe verbal de los pacientes y, aunque es probable que se recordara una prueba positiva, existe la posibilidad de que se produjeran informes falsos que pueden sesgar nuestros resultados. El estado de vacunación también se basó en el informe de los pacientes y, a pesar de que en algunos casos se verificó con el certificado de vacunación, sigue existiendo la posibilidad de un sesgo de memoria. Nuestro estudio está sujeto a un fuerte sesgo de selección, debido al hecho de que nuestro centro es un centro de referencia para la EM, y por lo tanto los pacientes con una enfermedad más agresiva y con un tratamiento más intenso tienen más probabilidades de haber sido incluidos en nuestra muestra. Cerca de la mitad de la cohorte no fue analizada, debido a la técnica de muestreo, lo cual puede inducir a un sesgo de selección adicional. Nuestro estudio también está limitado por la carencia de información sobre la presencia de comorbilidades en los pacientes, que son un fuerte determinante de la gravedad del COVID-19. Todo lo anterior dificulta la extrapolación de nuestros resultados.

Conclusión

Nuestro estudio es el primero que aborda los determinantes de frecuencia de la infección por COVID-19 en pacientes con EM en nuestro país. La menor edad parece estar asociada a la infección COVID-19 y el tratamiento inmunosupresor no parece conferir un mayor riesgo en esta muestra. Este último hallazgo es relevante, dado el potencial efecto deletéreo que tienen algunos de los MME en la generación de memoria inmunológica contra las infecciones, lo que a su vez puede generar más riesgo tanto de COVID-19 como de sus complicaciones graves. Se requieren más estudios para confirmar nuestros hallazgos.

Contribuciones de los autores. Simón Cárdenas-Robledo: conceptualización, curaduría de datos, investigación, metodología, supervisión, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición del manuscrito); Pilar Enríquez-Ruano:

curaduría de datos, investigación, escritura (borrador original); Simón Cárdenas-Robledo: conceptualización, curaduría de datos, investigación, metodología, supervisión, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición del manuscrito); Claudia Guío-Sánchez: conceptualización, curaduría de datos, investigación, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición del manuscrito); Lorena Viviana López-Reyes: conceptualización, investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión y edición del manuscrito).

Implicaciones éticas. Este estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro hospital, como parte del registro de EM de nuestro centro (REMHUN). Todos los pacientes dieron su consentimiento informado. Los datos anonimizados y el código están disponibles previa solicitud razonable al autor de correspondencia.

Financiación. Este estudio fue financiado por Biogen-Idec, como parte del apoyo al registro de EM del centro (grant CO-MSG-11853), sin influencia en el diseño del estudio, el análisis estadístico o la redacción del manuscrito.

Conflictos de interés. Simón Cárdenas-Robledo fue becario clínico ECTRIMS 2019-2020 y, en los últimos tres años, ha recibido gastos de viaje para reuniones científicas de Merck y Genzyme; compensación por servicios de consultoría o participación en consejos asesores de Merck, Biogen-Idec, Sanofi y Novartis; honorarios por conferencias de Novartis, Merck, Sanofi, Janssen y Biogen-Idec; y apoyo a la investigación de Biogen-Idec. Es editor temático de la esclerosis múltiple para *Acta Neurológica Colombiana* y miembro del comité editorial de *Frontiers of Neurology*; Pilar Enríquez-Ruano no declara conflictos de interés; Claudia Guío-Sánchez ha recibido honorarios por consultoría de Novartis, Biogen-Idec, Sanofi-Genzyme, Merck, Bristol Myers Squibb y Roche, y gastos de viaje para reuniones científicas de Sanofi-Genzyme, Biogen-Idec, Abbot y Merck; Lorena Viviana López-Reyes ha recibido honorarios por conferencias de Roche, Merck y Biogen-Idec.

Referencias

1. Tur C, Dubessy A-L, Otero-Romero S, Amato MP, Derfuss T, Di Pauli F, et al. The risk of infections for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder disease-modifying treatments: Eighth European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Focused Workshop Review. *Mult Scler*. 2022;28:1424–56. <https://doi.org/10.1177/13524585211069068>
2. Louapre C, Collongues N, Stankoff B, Giannesini C, Papeix C, Bensa C, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with coronavirus disease 2019 and multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2020;77:1079. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2581>
3. Moreno-Torres I, Meca Lallana V, Costa-Frossard L, Oreja-Guevara C, Aguirre C, Alba Suárez EM, et al. Risk and outcomes of COVID-19 in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2021;28:3712–21. <https://doi.org/10.1111/ene.14990>
4. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect*. 2020;81:e16–25. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.04.021>
5. Bsteh G, Bitschnau C, Hegen H, Auer M, Di Pauli F, Rommer P, et al. Multiple sclerosis and COVID-19: how many are at risk? *Eur J Neurol*. 2021;28:3369–74. <https://doi.org/10.1111/ene.14555>
6. Chaudhry F, Bulka H, Rathnam AS, Said OM, Lin J, Lorigan H, et al. Covid-19 in multiple sclerosis patients and risk factors for severe infection. *J Neurol Sci*. 2020;418:117147. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117147>
7. Zuluaga-Rodas M, Orozco-Gonzalez C, Ortiz-Salas P, Vagner B, Gortari J, Camacho-Barbosa J, et al. Covid-19 in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder in Colombia. Presentación en póster, P158, ECTRIMS 2021. <https://doi.org/10.1177/13524585211044667>
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162–73. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
9. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278–86. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
10. Kurtzke J. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444–52. <https://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
11. Laroni A, Schiavetti I, Sormani MP, Uccelli A. COVID-19 in patients with multiple sclerosis undergoing disease-modifying treatments. *Mult Scler*. 2021; 27:2126–36. <https://doi.org/10.1177/1352458520971817>
12. Hada M, Mosholder AD, Leishear K, Perez-Vilar S. Systematic review of risk of SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19 with therapies approved to treat multiple sclerosis. *Neurol Sci*. 2022;43:1557–67. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05846-3>
13. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, et al. Disease-modifying therapies and coronavirus disease 2019 severity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;89:780–9. <https://doi.org/10.1002/ana.26028>
14. Sormani MP, Salvetti M, Labauge P, Schiavetti I, Zephir H, Carmisciano L, et al. DMTs and Covid-19 severity in MS: a pooled analysis from Italy and France. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8:1738–44. <https://doi.org/10.1002/acn3.51408>
15. Simpson-Yap S, De Brouwer E, Kalincik T, Rijke N, Hillert JA, Walton C, et al. Associations of disease-modifying therapies with COVID-19 Severity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2021;97:e1870–85. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012753>
16. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, et al. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 global rheumatology alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:930–42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219498>
17. Vijenthira A, Gong I, Betschel SD, Cheung M, Hicks LK. Vaccine response following anti-CD20 therapy: a systematic review and meta-analysis of 905 patients. *Blood Adv*. 2021;5:2624–43. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004629>
18. 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. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01507-2>
19. Sullivan R, Kilaru A, Hemmer B, Campbell Cree BA, Greenberg BM, Kundu U, et al. Covid-19 infection in fingolimod- or siponimod-treated patients. *Neurol - Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2022;9:e1092. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000001092>
20. Meyer-Arndt L, Braun J, Fauchere F, Vanshylla K, Loyal L, Henze L, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccinations fail to elicit humoral and cellular immune responses in patients with multiple sclerosis receiving fingolimod. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93:960–71. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329395>

21. Tortorella C, Aiello A, Gasperini C, Agrati C, Castilletti C, Ruggieri S, et al. Humoral- and T-cell-specific immune responses to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in patients with MS using different disease-modifying therapies. *Neurology*. 2022;98:e541-54. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000013108>
22. Zabalza A, Arrambide G, Otero-Romero S, Pappolla A, Tagliani P, López-Maza S, et al. Is humoral and cellular response to SARS-CoV-2 vaccine modified by DMT in patients with multiple sclerosis and other autoimmune diseases? *MultScler*. 2022;28:1138-45. <https://doi.org/10.1177/13524585221089540>
23. Saraceno L, Susani EL, Marazzi MR, Moioli MC, Agostoni EC, Protti A. SARS-CoV-2 infection after alemtuzumab in a multiple sclerosis patient: milder disease symptoms in comparison with coinfecting relatives: a case report and review of the literature. *Neurol Sci*. 2021;42:4881-4. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05567-7>
24. Matías-Guiu J, Montero-Escribano P, Pytel V, Porta-Etessam J, Matias-Guiu JA. Potential COVID-19 infection in patients with severe multiple sclerosis treated with alemtuzumab. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102297. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102297>
25. Peckham H, de Gruijter NM, Raine C, Radziszewska A, Ciurtin C, Wedderburn LR, et al. Male sex identified by global COVID-19 meta-analysis as a risk factor for death and ITU admission. *Nat Commun*. 2020;11:6317. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19741-6>
26. Abate BB, Kassie AM, Kassaw MW, Aragie TG, Masresha SA. Sex difference in coronavirus disease (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2020;10:e040129. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040129>
27. Scalfari A, Neuhaus A, Daumer M, Ebers GC, Muraro PA. Age and disability accumulation in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011;77:1246-52. <https://doi.org/10.1212/WNL.Ob013e318230a17d>