

# Informe final publicable de proyecto

## Caracterización longitudinal de la población de Natural Killer en el trasplante renal y su rol en la monitorización de la respuesta aloinmune

Código de proyecto ANII: FSS\_X\_2019\_1\_155452

09/01/2024

**SEIJA ALVES, Mariana Andrea** (Responsable Técnico - Científico)  
**TISCORNIA ERRANDONEA, Adriana** (Co-Responsable Técnico-Científico)  
**CASSINELLI, Daniela** (Investigador)  
**MORENO, Romina** (Investigador)  
**DE ARAMBURU, Belen** (Investigador)  
**GONZALEZ, Paulina** (Investigador)  
**COELHO, Cecilia** (Investigador)  
**PIPPOLO, Aldana** (Investigador)  
**TRÍAS, Natalia** (Investigador)  
**BRUGNINI, Andreína** (Investigador)  
**RAMMAURO, Florencia** (Investigador)  
**ZULBERTI, Catherine** (Investigador)  
**FRANTCHEZ, Victoria** (Investigador)  
**NIN VAEZA, Marcelo** (Investigador)  
**RECALDE, Cecilia** (Investigador)  
**MACHADO, Danilo** (Investigador)  
**GUERISOLI, Ana** (Investigador)  
**NOBOA, Agustín** (Investigador)

**YANDIAN, Federico** (Investigador)

**GARCIA LUNA, Joaquin** (Investigador)

**NOBOA, Oscar** (Investigador)

**ORIHUELA, Natalia** (Investigador)

**NOBOA, Javier** (Investigador)

**SANTIAGO, José** (Investigador)

**ASTESIANO ALVAREZ, Rossana** (Investigador)

**LENS ROSSINI, Daniela** (Investigador)

---

FACULTAD DE MEDICINA. HOSPITAL DE CLÍNICAS (Institución Proponente) \\  
CENTRO DE TRASPLANTE, HOSPITAL EVANGÉLICO \\  
CENTRO DE TRASPLANTE, INU \\  
MINISTERIO DE SALUD. INSTITUTO NACIONAL DE DONACIÓN Y TRASPLANTE \\  
FACULTAD DE MEDICINA. HOSPITAL DE CLÍNICAS

## **Resumen del proyecto**

La pandemia de COVID-19 impactó significativamente en los pacientes con trasplante renal (TR), los que tuvieron una elevada mortalidad inicial. Esto llevó a un cambio en las prioridades de atención para esta población y, como resultado, se aprobaron modificaciones en el proyecto FSS\_X\_2019\_1\_155452.

En Uruguay, se implementó una exitosa campaña de vacunación anti SARS-CoV-2, priorizando a los pacientes con TR por sobre la población general. Al inicio de nuestro estudio, la información sobre la respuesta inmune a las vacunas contra el SARS-CoV-2 en personas inmunodeprimidas era limitada.

Nuestro objetivo principal fue evaluar la respuesta inmune de los pacientes con TR a las vacunas contra el SARS-CoV-2 en Uruguay. Para ello, llevamos a cabo un estudio prospectivo multicéntrico a nivel nacional que incluyó a pacientes de todos los Centros de TR de adultos del Uruguay (INU-Hospital Italiano, Hospital Evangélico y Hospital de Clínicas, n=284).

En la Fase 1 del estudio, se evaluó la respuesta humoral después de la administración de dos dosis, ya sea de CoronaVac® o BNT162b2 mRNA-Pfizer/Biontech. Observamos una baja respuesta de anticuerpos en pacientes con TR, con solo un 29% de seroconversión, en comparación con el 100% en individuos sanos. Además, la cantidad de anticuerpos fue aproximadamente diez veces menor en los pacientes con TR en comparación con el grupo de control. Estos hallazgos preliminares fueron presentados ante la Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones del Ministerio de Salud Pública. En julio de 2021, se aprobó por parte del MSP la administración de dosis de refuerzo a los pacientes inmunodeprimidos.

En las Fases 2 y 3 del estudio, se evaluó la respuesta humoral después de la administración de dosis de refuerzo, utilizando esquemas homólogos (3 dosis de ARNm-BNT162b2-Pfizer) o heterólogos (2 dosis de Sinovac y 2 dosis de ARNm-BNT162b2-Pfizer). En este punto, observamos una mejora significativa en la respuesta de anticuerpos, alcanzando una seroconversión del 70% con ambos esquemas. Identificamos que el 30% de los pacientes que aún no mostraban respuesta de anticuerpos presentaban con mayor frecuencia el uso de triple terapia inmunosupresora, menor tiempo post-trasplante y un menor número de linfocitos B memoria switched y T memoria CD8. Además, la administración de dosis de refuerzo se asoció con una menor tasa de mortalidad en este grupo de pacientes.

La información generada en este estudio ha sido invaluable para guiar a los clínicos en el manejo de los pacientes y ha servido como base para la programación de dosis de refuerzo por parte de las autoridades sanitarias. Además, este trabajo ha consolidado la colaboración entre diversas instituciones, incluyendo los tres centros de trasplante renal (INU-Hospital Italiano, Hospital Evangélico y Hospital de Clínicas), el Laboratorio de Citometría de Flujo del Departamento Básico de Medicina, el Instituto Nacional de Donación y Trasplante ; el Institut Pasteur Montevideo y la Asociación de Trasplantados del Uruguay.

**Ciencias Médicas y de la Salud / Ciencias de la Salud / Ciencias y Servicios de Cuidado de la Salud / Nefrología e Inmunología del trasplante**

**Palabras clave: Trasplante renal, / alo-respuesta inmune / Células Natural Killer /**

## **Introducción**

El proyecto inicialmente propuesto en 2019 titulado Caracterización longitudinal de la población de Natural Killer en el trasplante renal y su rol en la monitorización de la respuesta aloinmune, fue modificado considerando las repercusiones de la pandemia COVID-19 a la población de pacientes con trasplante renal (TR) y el cambio en las prioridades asistenciales y de investigación.

Algunas de las principales repercusiones fueron:

1. disminución de la actividad de Trasplante mundial, regional y nacional.
2. elevada mortalidad por COVID-19 en pacientes con trasplante.
3. disminución de la actividad pre-trasplante
4. recomendación de “quedarse en casa” y cambio en la modalidad de asistencia a telemedicina.

## 5. alternativas de vacunación para COVID 19, con vacunas desarrolladas durante la pandemia,

Es importante señalar que los receptores de trasplante renal presentaron un elevado riesgo de experimentar consecuencias graves debido a la COVID-19, incluso con un alto porcentaje de mortalidad. [1–14] Y la vacunas anti SARS-CoV-2 surgían como una primera solución para este grupo de pacientes. [Tanto Sociedades Científicas Nacionales como Internacionales emitieron pautas y recomendaciones a lo largo de 2021, enfatizando la prioridad de vacunación para este subgrupo de pacientes. [18–24]

Desde el año 2020, se llevaron a cabo numerosos ensayos clínicos para desarrollar vacunas contra el SARS-CoV-2 en todo el mundo. Sin embargo, al inicio de nuestro estudio en 2021, existía incertidumbre sobre si los resultados eran aplicables a individuos con enfermedad renal, incluyendo aquellos en diálisis o con trasplante. [16, 17]

La vacunación contra el SARS-CoV-2 ha desempeñado un papel fundamental en la reducción del riesgo de infección y en la prevención de formas graves de la enfermedad. [15]. Los pacientes con trasplante renal están sometidos a una terapia inmunosupresora diseñada para prevenir el rechazo del órgano trasplantado. Esta medicación tiene como efecto secundario la disminución de las defensas naturales del organismo, las cuales nos protegen de las infecciones y son responsables de la respuesta inmunológica a las vacunas. Por lo tanto, desde el inicio, la comunidad científica expresó inquietud sobre cómo responderían los pacientes con trasplante renal ante las vacunas contra el SARS-CoV-2. Este desafío abrió un nuevo capítulo en la búsqueda del conocimiento médico en este campo.

En este contexto, surgió como una prioridad de investigación en esta población la evaluación de la respuesta humoral a los diversos esquemas de vacunas anti SARS-CoV-2 implementados en Uruguay. Estos difirieron de los más comunes en Europa y América del Norte, especialmente dada la situación de emergencia sanitaria. Estos ajustes en el proyecto original resultaron ser cruciales para optimizar el esquema de vacunación de los inmunodeprimidos en Uruguay, contribuyendo de manera significativa a la adaptación de las prioridades para esta población.

### PLAN DE VACUNACIÓN INICIAL CONTRA SARS-COV-2 EN URUGUAY

En marzo de 2021, el Ministerio de Salud Pública de Uruguay aprobó el uso de emergencia de las vacunas a virus inactivados Coronavac (de la empresa Sinovac) y BNT162b2 mRNA (de la empresa Pfizer-BioNTech).<sup>25</sup> Dichas vacunas difieren entre sí en cuanto al tipo de plataformas utilizada para su producción: la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) es una vacuna que utiliza la plataforma de RNA mensajero envuelto en una cubierta lipídica con actividad adyuvante; mientras que la vacuna Coronavac (SinoVac) consta de partículas virales enteras inactivadas.<sup>26–29</sup>

El plan de vacunación en Uruguay estuvo dirigido por la Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones del Ministerio de Salud pública del Uruguay y se seleccionó el plan de vacunación inicial de acuerdo a la disponibilidad de vacunas en el escenario de escasez del 2021, la exposición al virus de acuerdo al tipo de trabajo, trabajadores de la salud y por franja etaria<sup>16</sup>.

Es así que la vacunación contra SARS-CoV-2 se inició en marzo 2021 por los siguientes grupos de riesgo:

- población con alta exposición al virus por el tipo de trabajo con Coronavac (SinoVac)
- personal de Salud con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech).

A continuación, se administró siguiendo la franja etaria:

- de 18 a 70 años: vacuna de virus inactivados (Coronavac
- y BNT162b2 a los mayores de 70 años.

Uruguay logró priorizar en su plan de vacunación a los pacientes inmunodeprimidos en los que se incluyeron a los pacientes con trasplante renal. Los pacientes trasplantados fueron siguiendo las mismas pautas que la población general, pero antes en el tiempo. Es así, que la población de pacientes con trasplante renal y renopáncreas recibieron los 2 tipos de vacunas, mayoritariamente Coronavac, dado que la mayoría eran menores de 70 años [16].

### INFORMACIÓN DISPONIBLE A INICIOS DE 2021 DE LA RESPUESTA INMUNE A VACUNAS SARS-COV-2 EN TRASPLANTE

La respuesta inmune, tanto celular como humoral, se encuentra inhibida por el efecto de los fármacos inmunosupresores para evitar el rechazo del trasplante. El uso de fármacos inmunosupresores puede disminuir la eficacia de la vacuna por la incapacidad del sistema inmune de producir en forma adecuada la inmunidad celular y humoral. [30–35] Evidencias al

momento del inicio del plan de vacunación en Uruguay sugerían que la respuesta de anticuerpos entre los pacientes con trasplante de órganos sólidos (TOS) era débil para las vacunas a ARNm o con vector viral en comparación a la población sana.[36–50] Sin embargo, en el momento de inicio del presente estudio, no habían estudios que evaluaran la respuesta serológica a vacunas a virus inactivados en la población de trasplante.

## DESARROLLO DEL TEST SEROLÓGICO EN URUGUAY

Desde el inicio de la pandemia en marzo 2020, diversas instituciones de investigación de nuestro país trabajaron coordinadamente para desarrollar múltiples estrategias metodológicas para evaluar la presencia de anticuerpos séricos frente a proteínas virales (proteína S, nucleocápside o dominios de ellas). En particular se conformó un Grupo de Trabajo Interinstitucional (GTI) que logró desarrollar un test serológico tipo ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay) con alta especificidad (96,15%) y sensibilidad (97,67% luego de 14 días del inicio de los síntomas) para la identificación de anticuerpos tipo IgG contra el dominio RBD de la proteína Spike del SARS-CoV-2. (<https://udelar.edu.uy/portal/2020/05/creacion-del-grupo-de-trabajo-interinstitucional-para-el-desarrollo-de-test-serologicos-covid-19/>) Este desarrollo técnico se llevó adelante con la participación de recursos humanos de la Universidad de la República (UdelaR) a través del Hospital de Clínicas, las Facultades de Medicina, Química y Ciencias, el Polo Tecnológico de Pando, así como del Institut Pasteur de Montevideo. Finalmente, un consorcio entre el Institut Pasteur de Montevideo, la Universidad de la República y la empresa ATGen, logró implementar este ensayo en formato kit, como forma de aumentar la disponibilidad y uso del mismo por los prestadores de salud de nuestro país.

Dicho desarrollo nacional, permitió la optimización del ensayo ("COVID-19 IgG ELISA UY 2.0"), el cual fue registrado y autorizado por el Ministerio de Salud Pública del Uruguay y permitió la determinación cuantitativa de los anticuerpos IgG específicos contra el dominio Receptor Binding Domain (RBD) de la proteína Spike del virus SARS-CoV-2 en un momento donde había escasez de insumos a nivel mundial<sup>51</sup>.

## OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS DEL PROYECTO

En este contexto nos planteamos como objetivo general evaluar la inmunogenicidad de las vacunas contra SARS-CoV-2 en los pacientes con trasplante renal y renopáncreas.

### FASE 1. Evaluación de respuesta humoral luego de 2 dosis de vacuna anti SARS-CoV- 2

El primer objetivo específico fue evaluar la producción de anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2 luego de la vacunación inicial con 2 dosis de la vacuna a virus inactivados (Sinovac?) o con 2 dosis de BNT162b2 mRNA (Pfizer-BioNTech). En dicha fase, demostramos que el porcentaje de seroconversión estaba disminuido y era menor a 30% sin diferencias entre las plataformas vacunales. Además, se pudo comprobar que el título de anticuerpos con la vacuna de BNT162b2 eran mayores que con virus inactivados (Sinovac?). Los resultados preliminares de éste trabajo fueron comunicados en tiempo real a los pacientes y a la Comisión Nacional Asesora de vacunaciones del MSP.

### FASE 2: Evaluación de la respuesta inmune luego de las dosis de refuerzo en trasplante renal

En el momento en que se llevó a cabo este estudio, comenzaba a surgir una evidencia sobre la limitada respuesta inmunogénica que proporcionaban las dos dosis de vacunas en pacientes trasplantados [26,28,31,52–61]. A partir de julio de 2021, se empezó a observar a nivel internacional que la administración de dosis de refuerzo en esta población podía potenciar la inmunogenicidad [51]. Basándose en la evidencia científica disponible en ese momento, así como en los resultados obtenidos en este estudio y hallazgos similares en pacientes con trasplante hepático en Uruguay, la Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones del Ministerio de Salud Pública aprobó la aplicación de dosis de refuerzo para pacientes inmunodeprimidos [51,62]. A finales de julio de 2021, en una colaboración conjunta entre el Fondo Nacional de Recursos, el Ministerio de Salud Pública y la Asociación de Trasplantados del Uruguay, se inició la administración de dosis de refuerzo a los pacientes trasplantados.:

esquema homólogo (3 dosis de ARNm BNT162b2) o heterólogo (2 dosis de Sinovac y 2 dosis de Pfizer).

Todos los pacientes recibieron las dosis de refuerzo con independencia de la dosis inicial. Hasta ese momento, no existía información de la vacunación heteróloga con la combinación de vacuna a virus inactivados y mRNA. En este contexto surgieron nuevas interrogantes

- ¿Cómo sería la capacidad de generar protección de las vacunas anti SARS-CoV-2 con el esquema homólogo y con el esquema heterólogo en los pacientes con trasplante renal?
- ¿Podemos saber cuáles características clínicas de los pacientes y del estado del sistema inmune sirven para predecir la

respuesta a las vacunas?

FASE 3: Poblaciones de linfocitos B y T según el momento de la seropositividad IgG contra el SARS-CoV-2

La respuesta inmunológica post-vacunación contra el SARS-CoV-2 es altamente variable y actualmente carecemos de una herramienta clínica que permita preverla de manera precisa en la práctica médica. No existe una medida específica que evalúe la carga de inmunosupresión en el periodo post-trasplante. Por tanto, los clínicos se basan en los niveles de tacrolimus, pruebas virales y las particularidades individuales de los pacientes para evaluar el equilibrio entre el riesgo de rechazo y el de sobreinmunosupresión.

La inmunofenotipificación multicolor mediante citometría de flujo ha emergido como una herramienta crucial en la evaluación de trastornos inmunológicos y podría ser de utilidad para medir la respuesta inmunológica en receptores de trasplante renal [63,64]. A partir de esta premisa, planteamos la hipótesis de que el perfil inmunológico de los linfocitos podría estar correlacionado con la respuesta humoral tras la administración de dosis de refuerzo.

La composición de las células B está alterada después del trasplante de riñón y se ha correlacionado con la respuesta a la vacunación contra el SARS-CoV-2. Se ha descrito una función B y T alterada en los receptores de trasplante renal con inmunosupresión triple basada en antimetabolitos (micofenolato), un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) y prednisona, y está asociada con el grado de inmunosupresión.

La memoria inmunológica en el sistema inmune es mantenida por las células B de memoria y las células plasmáticas (CP). Las células B de memoria (CBM) desempeñan un papel esencial en la producción de anticuerpos. Estas células se generan durante la respuesta inmunológica a través de una vía que puede ser dependiente o independiente de los centros germinales (CG) [69].

En dicha fase el objetivo específico fue evaluar la poblaciones de linfocitos B y T y su asociación con el momento de la seropositividad IgG contra el SARS-CoV-2

**RESULTADOS ESPERADOS:** En términos generales, esperábamos aportar al conocimiento de la respuesta inmune a las vacunas SARS CoV2 en población con tratamiento inmunosupresor post trasplante renal. Específicamente aportar información para la toma de decisiones en el plan de vacunación específica durante pandemia COVID 19 e identificar variables de utilidad clínica para indicación de refuerzos en inmunización

### **Metodología/diseño del estudio**

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico de carácter nacional\*\*\* en pacientes con trasplante renal y renopáncreas entre el 1º de mayo y 30 de setiembre de 2021. El grupo de estudio incluyó pacientes con TR de los 3 Centros de Trasplante del Uruguay (INU-Hospital Italiano, Hospital Evangélico and Hospital de Clínicas). Los criterios de inclusión fueron edad > 18 años, trasplante renal o renopáncreas, no historia previa de COVID-19 confirmado y tener las 2 dosis de las vacunas BNT162b2 mRNA (Pfizer/BioNTech) o virus inactivados (CoronaVac®, Sinovac Biotech Ltd.) entre 1º de mayo y 31 de mayo, sin tener PCR confirmado durante la vacunación o las dosis de refuerzo.

El estudio fue aprobado por los Comités de Ética correspondientes Hospital de Clínicas y Hospital Evangélico (MSP 3535533-956220).

Se describen las fases del estudio, que fueron surgiendo nuevas fases en función de los resultados preliminares.

**PRIMERA FASE :** Respuesta humoral a 2 dosis de vacunas en pacientes con trasplante renal

Incluyó la medida de respuesta humoral luego de la vacunación con 2 dosis virus inactivados (CoronaVac®) o 2 dosis de BNT162b2 mRNA.

Se midió la concentración de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 en 2 grupos de pacientes:

- Grupo de estudio de TR: incluyó a los pacientes con TR que cumplieran con los criterios de inclusión que recibieron 2 dosis de BNT162b2 mRNA (30 µg cada una) o 2 dosis de CoronaVac® (600 SU de virus inactivados cada una) separadas por 28 días de acuerdo a las recomendaciones del Ministerio de Salud Pública.
- Grupo control constituido por individuos sanos de más de 18 años sin tratamiento inmunosupresor ni COVID-19 confirmado, con las mismas características del esquema de vacunación inicial ( con 2 dosis) que el grupo de estudio.

## SEGUNDA FASE: Respuesta humoral a dosis de refuerzo homologa/heteróloga en pacientes con trasplante renal

Incluyó la medida de respuesta humoral luego de dosis de refuerzo: Los pacientes trasplantados recibieron 2 tipos de esquema de dosis de refuerzo de acuerdo al tipo de vacuna inicial:

esquema homólogo (3 dosis de ARNm BNT162b2) o

heterólogo (2 dosis de Sinovac y 2 dosis de Pfizer).

Se registraron variables clínicas y se realizó un cuestionario de todos los efectos adversos en los siguientes 7 días de administración de las dosis. El Filtrado Glomerular se estimó utilizando la CKD-EPI formula.

La extracción de las muestras de sangre se realizó entre los 30 a 40 días de la inyección de la segunda dosis de vacuna y luego de cada dosis de refuerzo en el grupo de pacientes con trasplante renal. La sangre recién colectada en tubo con gel activador se centrifugó a 2500 rpm por 15 minutos y el suero fue almacenado a -20°C para posterior análisis.

El nivel de anticuerpos IgG específicos contra el dominio de unión del receptor [Receptor Binding Domain (RBD) de SARS-CoV-2 Spike fue determinado usando el kit COVID-19 IgG QUANT ELISA Kit (desarrollado Universidad de la República, Institut Pasteur de Montevideo and ATGen Company), según las instrucciones. El ensayo tiene una sensibilidad de 97.7% y especificidad de 96.2%.

La SEROCONVERSIÓN fue definida como la presencia de IgG específicos contra el dominio Receptor Binding Domain (RBD) de la proteína spike del virus SARS-CoV-2. Los resultados cuantitativos fueron expresados en BAU: Binding Antibody Units (BAU)/mL según las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (First Who International Standard for anti-SARS-CoV-2 immunoglobulin (NIBSC code: 20/136), usando calibradores.

## TERCERA FASE: Estudio de las poblaciones de linfocitos B y T luego de la dosis de refuerzo homologa/heteróloga en pacientes con trasplante renal

El análisis inmunofenotípico de las poblaciones linfocitarias se realizó utilizando un citómetro de 8 colores con 12 marcadores del tubo estandarizado de Euroflow para estudio de inmunodeficiencias primarias (EuroFlow primary immunodeficiencies Orientation tube (PIDOT) junto a un análisis automático supervisado utilizando el software (Infinicyt, Cytognos, SL).<sup>63,64</sup>

## ANALISIS ESTADISTICO

Las variables continuas fueron testeadas para valorar el tipo de distribución utilizando Kolmogorov–Smirnov. Las variables con distribución normal fueron expresadas como la media  $\pm$  desvío estandar (DE). Las variables que no presentaban distribución normal se expresaron como mediana y rango intercuartil.

Las variables cualitativas se expresaron como número y porcentaje y se compararon con chi cuadrado. Las variables cuantitativas se compararon utilizando el test de T (distribución normal) o Kruskal–Wallis/Mann–Whitney (distribución no normal).

Los modelos de regresión logística binaria para evaluar el riesgo de una serología negativa se realizaron con las variables significativas en el análisis univariado. Se consideró como diferencias significativas un valor  $P < 0.05$ . se utilizó el paquete estadístico IBM® SPSS® version 22 (Chicago, IL) y Graph Pad 8 para la construcción de gráficos.

\*\*\* Investigadores participantes: Mariana Seija<sup>1,2</sup>, Florencia Rammauro<sup>3,4</sup>, Joaquín García Luna<sup>11</sup>, José Santiago<sup>1</sup>, Natalia Orihuela<sup>5</sup>, Catherine Zulberti<sup>5</sup>, Danilo Machado<sup>6</sup>, Cecilia Recalde<sup>6</sup>, Javier Noboa<sup>1,4</sup>, Victoria Frantchez<sup>7</sup>, Rossana Astesiano<sup>1</sup>, Federico Yandián<sup>1</sup>, Ana Guerisoli<sup>1</sup>, Natalia Trías<sup>11</sup>, Andreína Brugnini<sup>11</sup>, Álvaro Morra<sup>5</sup>, Daniela Cassinelli<sup>8</sup>, Cecilia Coelho<sup>8</sup>, Belén de Aramburu<sup>8</sup>, Paulina González<sup>8</sup>, Romina Moreno<sup>8</sup>, Aldana Pippolo<sup>8</sup>, Gabriela López<sup>9</sup>, Mónica Lemos<sup>9</sup>, Lorena Somariva<sup>9</sup>, Eliana López<sup>9</sup>, Soledad Fumero<sup>9</sup>, Carla Orihuela<sup>9</sup>, Rosalía Rodríguez<sup>6</sup>, Gonzalo Acuña<sup>6</sup>, Victoria Rabaza<sup>6</sup>, Nancy Perg<sup>6</sup>, Rossana Cordero<sup>6</sup>, Cristina Reinfeld<sup>6</sup>, Paula Olivera<sup>6</sup>, Paola Montero<sup>6</sup>, Cecilia Nogueira<sup>6</sup>, Catheryn Nalerio<sup>5</sup>, Sergio Orihuela<sup>5</sup>, Lilián Curi<sup>5</sup>, Ema Bugstaller<sup>6</sup>, Oscar Noboa<sup>1</sup>, Otto Pritsch<sup>3,4</sup>, Marcelo Nin<sup>1,5</sup>, Adriana Tiscornia<sup>11</sup>, Daniela Lens<sup>11</sup>, Sergio Bianchi<sup>2,10</sup>.

### Filiación

1 Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

2 Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

3 Laboratorio de Inmunovirología, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.

4 Departamento de Inmunobiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

5 Centro de Trasplante INU, Hospital Italiano, Montevideo, Uruguay.

6 Centro de Trasplante, Hospital Evangélico, Montevideo, Uruguay.

7 Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

8 Estudiantes del Ciclo de Metodología Científica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

9 Departamento de Enfermería, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

10 Laboratorio de Genómica Funcional, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay.

11 Laboratorio de Citometría de Flujo, Montevideo, Uruguay.

12 Instituto Nacional de Donación y Trasplante, Montevideo, Uruguay.

## Resultados, análisis y discusión

### FASE 1: RESPUESTA HUMORAL LUEGO DE 2 DOSIS DE VACUNAS A VIRUS INACTIVADO O BNT162B2 MRNA

De los 1470 pacientes en seguimiento en los 3 Centros de Trasplante de Uruguay se reclutaron 284 pacientes. Así como 82 individuos en el grupo control. El porcentaje de seroconversión fue menor en los pacientes con trasplante renal en comparación al grupo control (29% vs 100%,  $p < 0.05$ ). El porcentaje de seroconversión con la vacuna BNT162b2 mRNA fue mayor que con la vacuna a virus inactivados Coronavac (36,5%, y 27,8%, respectivamente), aunque sin diferencias significativas ( $p = 0.248$ ).

Los niveles de anticuerpos anti-RBD de SARS-CoV-2 fueron significativamente mayores en los pacientes que recibieron la vacuna BNT162b mRNA en comparación a la vacuna a virus inactivados, con una mediana de 173 (73-554) y 29 (11-70) BAU/mL respectivamente ( $p < 0.034$ , Figura 1B). En comparación con el grupo control, los pacientes con trasplante renal tuvo niveles 10 veces menores.

Los pacientes que presentaron seroconversión fueron significativamente más jóvenes, con FGe mayor y niveles de linfocitos más elevados; así como mayor tiempo desde el trasplante renal. En relación al tratamiento inmunosupresor, los pacientes con anticuerpos anti SARS-CoV-2 presentaron menos frecuentemente terapia triple inmunosupresora (antimetabolito, inhibidor de la calcineurina y prednisona) y con mayor frecuencia en régimen que incluía el Everolimus.

En el análisis multivariado, las variables asociadas a la respuesta humoral negativa fueron la edad (cada 10 años aumenta el riesgo con un OR 1.372, [95% de intervalo de confianza 1.097–1.715],  $p = 0.006$ ) triple inmunosupresión (OR 3.197 [1.714–5.96],  $p = 0.000$ ) y FGe  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>, 2,18 [1.24-23.83],  $p = 0.007$ ]. Mientras que a mayor tiempo post-trasplante disminuye el riesgo de la no seroconversión (0.996 [0.992-1]).

No se identificaron efectos adversos graves en esta cohorte de pacientes. El efecto adverso más frecuente con las 2 vacunas fue el dolor en el sitio de inyección; que en la primera dosis fue más frecuente con la vacuna de mRNA (24% CoronaVac® and 48% mRNA,  $P < 0.05$ ). Otros síntomas menos frecuentes fueron la cefalea, artralgia y mialgia<sup>65</sup>.

Dichos datos fueron reportados en congresos nacionales y en revista arbitrada [65].

Estudios previos documentaron que la tasa de seroconversión en los pacientes post-TR fue baja tanto para la vacuna de mRNA como la basada en vectores virales. En nuestro conocimiento, este es uno de los primeros estudios en analizar la respuesta humoral a las vacunas con virus inactivado Coronavac en trasplante renal. Sólo el 29 % en los pacientes con trasplante renal presentaron seroconversión en comparación al 100% en el grupo control. No hubo diferencias significativas entre las 2 plataformas analizadas. Estos hallazgos están en concordancia con reportes recientes que muestra un porcentaje de seroconversión entre 10% y 40% en las vacunas basadas en mRNA. 36,37,43–50

Los niveles de anticuerpos en los pacientes con trasplante renal fueron hasta 10 veces menores en los pacientes con trasplante en comparación al grupo control. Este hecho es similar a lo que ocurre con otro tipo de vacunas.<sup>43</sup> La "cantidad" mediana de títulos de anticuerpos fue mayor con las vacunas basadas en mRNA en comparación a la de virus inactivados. Había en el momento de realización de este estudio, un solo trabajo que comparaba los niveles de anticuerpos en pacientes con trasplante renal utilizando 2 plataformas: BNT162b2 mRNA y ChAdOx1, demostrando una respuesta de anticuerpos mayor con la vacuna de mRNA.<sup>50</sup>

Los factores más importantes que predijeron la ausencia de respuesta a anticuerpos tuvo que ver con la carga de inmunosupresión como la edad, el uso de triple terapia inmunosupresora que incluya Tacrolimus y/o micofenolato y el bajo recuento leucocitarios; factores que también han sido encontrados en otros trabajos. Un potencial sesgo de nuestro estudio fueron los criterios para recibir una u otra plataforma, que fue el determinado por las autoridades del Ministerio de Salud Pública. Por tanto, los pacientes del estudio recibieron la mayoría Coronavac y en una minoría BNT162b2 mRNA.



Otro potencial sesgo es la ausencia de determinación de anticuerpos previo a la vacunación.

Nuestros resultados sumaron a la evidencia de una baja respuesta de anticuerpos en los pacientes con trasplante renal con 2 plataformas de vacunas. Los resultados preliminares de este estudio fueron presentados en la Comisión Nacional Asesora de Vacunación del Ministerio de Salud Pública como insumo para mejorar el esquema de vacunación en este subgrupo de riesgo. Es así que se determinó por parte de las autoridades sanitarias la administración de DOSIS DE REFUERZO para mejorar la inmunogenicidad. En ese entonces, no se contaba con información de dosis de refuerzo combinando vacunas en trasplante renal.

El esquema que se decidió fue administrar 2 dosis de BNT162b2 mRNA a los que habían recibido el esquema de Coronavac; mientras que aquellos vacunados inicialmente con BNT162b2 mRNA administrar una tercera dosis del mismo esquema. 66 Este trabajo contribuyó al conocimiento de la respuesta inmune luego de las vacunas a virus inactivados contra SARS-CoV-2, en un momento histórico que no había información de ésta vacuna en trasplante renal.

## FASE 2. RESPUESTA HUMORAL LUEGO DE LAS DOSIS DE REFUERZO HOMÓLOGA O HETERÓLOGA.

Se midió la respuesta humoral luego de las dosis de refuerzo con esquema homólogo (3 dosis de ARNm BNT162b2) o heterólogo (2 dosis de Sinovac y 2 dosis de Pfizer).

Para esta etapa solo se incluyeron los pacientes que presentaban muestras disponibles luego de cada dosis de refuerzo (heterólogo n = 92; homólogo n = 17). Luego de 3<sup>o</sup> y 4<sup>o</sup> dosis se alcanzó una seroconversión cercana a 70% con ambos esquemas heterólogo y homólogo. Los niveles séricos de IgG anti-RBD variaron según el número de dosis necesarias para la seroconversión y dependieron del tipo de vacuna inicial. Los pacientes que tuvieron mayores niveles de anticuerpos fueron aquellos que presentaron seroconversión con 2 dosis, mientras que los pacientes con niveles más bajos de anticuerpos fueron aquellos que presentaron la seroconversión recién después de la 4<sup>o</sup> dosis,

Solo el grupo con seroconversión luego de 2 dosis alcanzó niveles mayores que los sujetos controles sanos (mediana 4659 vs 2638 BAU/mL, p<0.05). Las variables asociadas a la no seroconversión al final del esquema homólogo o heterólogo fueron la triple terapia inmunosupresora, el menor tiempo post-trasplante y la población de linfocitos B disminuidas especialmente los linfocitos B switched. 67

Durante el estudio, se reportaron 2 episodios de rechazo y 1 recurrencia de nefropatía IgA. Los 2 pacientes con rechazo pertenecían al grupo con mayores títulos de anticuerpos (seroconversión-2D, heterólogo: 17.413 y 3470 BAU/ml). Los resultados de este trabajo fueron reportados internacionalmente [67].

## FASE 3 TERCERA ESTUDIO DE LAS POBLACIONES DE LINFOCITOS B Y T LUEGO DE LA DOSIS DE REFUERZO HOMÓLOGA/HETERÓLOGA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Se estudiaron las poblaciones de linfocitos B y T según de la primera seropositividad detectada de IgG contra el SARS-CoV-2. Se dividieron en 3 grupos según el momento de la primera seropositividad detectada de IgG contra el SARS-CoV-2: no respondedores (NR, n=23), respondedores a dosis de refuerzos o boosters (BR, n=41) y respondedores a 2 dosis (2DR, n=24). Se recogieron muestras de sangre periférica 30 días después de la segunda dosis y después del último refuerzo heterólogo u homólogo. Se utilizó un tubo de orientación PID EuroFlow estandarizado (PIDOT) y un análisis automatizado supervisado para el monitoreo inmunológico de los subconjuntos celulares después de los refuerzos. El grupo NR tuvo un uso más frecuente de micofenolato que los grupos de respondedores (NR: 96%, BR: 80%, 2DR: 42%, p=0,000). Las células B de memoria switched en el grupo 2DR fueron más elevadas en comparación con los grupos BR y NR (mediana de 30, 17 y 10 células/ $\mu$ l, respectivamente, p=0,017). El recuento absoluto de células CD8 de memoria central/memory terminal también fue mayor en el grupo 2DR en comparación con los grupos BR y NR (166, 98 y 93 células/ $\mu$ l, respectivamente, p=0,041). El resto de las poblaciones de células T estudiadas no mostraron una diferencia estadística. (Manuscrito en elaboración)

## Conclusiones y recomendaciones

### FASE 1: RESPUESTA HUMORAL LUEGO DE 2 DOSIS DE VACUNAS A VIRUS INACTIVADO O BNT162B2 MRNA

La respuesta de anticuerpos a la vacunación con dos dosis (Coronavac o Pfizer) en pacientes con trasplante renal fue notablemente baja, alcanzando solo un 29%, en comparación con el 100% observado en individuos sanos. Además, la cantidad de anticuerpos producidos en los pacientes con trasplante renal fue aproximadamente diez veces menor que en el grupo de control.

Estos resultados se comunicaron en tiempo real a todos los participantes del estudio, junto con un resumen de los hallazgos más significativos. La fase 1 del estudio proporcionó datos fundamentales para las discusiones de las autoridades nacionales en la determinación del esquema de vacunación a seguir para este grupo de alto riesgo. En julio de 2021, la Comisión Nacional Asesora de Vacunaciones del Ministerio de Salud Pública planificó la administración de dosis de refuerzo.

En una colaboración exitosa entre la Asociación de Trasplantados del Uruguay, el Ministerio de Salud Pública y el Fondo Nacional de Recursos, se coordinó de manera eficiente y se llevó a cabo la administración rápida de estas dosis de refuerzo a todos los receptores de trasplantes.

## FASE 2. RESPUESTA HUMORAL LUEGO DE LAS DOSIS DE REFUERZO HOMÓLOGA O HETERÓLOGA.

La administración de dosis de refuerzo resultó en una mejora significativa en la respuesta de anticuerpos, logrando una seroconversión del 70% con ambos esquemas. Sin embargo, al finalizar la vacunación homóloga y heteróloga, el 30% de los pacientes aún permanecieron sin desarrollar anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (seronegativos). Identificamos que la falta de respuesta estuvo asociada con la utilización de una triple terapia inmunosupresora, menor tiempo desde el trasplante y un menor número de linfocitos B, especialmente en estadios terminales de maduración

Nuestros resultados proporcionaron evidencia adicional de respuesta humoral heterogénea entre los receptores de trasplante renal después de 4 dosis de vacunación heteróloga o 3 dosis de ARNm homólogo. Aunque al momento de finalizar dicho estudio, existía información de respuesta a la tercera y cuarta dosis vacunales, hasta donde sabemos, es el primer trabajo que estudia la respuesta inmune tras 4 dosis de vacunas contra el SARS-CoV-2 administradas a cada paciente trasplantado renal sin considerar el estado de seroconversión.

Aquellos pacientes que lograron la seroconversión después de 2 dosis alcanzaron niveles de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 comparables a los del grupo control sano, a diferencia de aquellos que lo lograron después de la tercera o cuarta dosis, quienes presentaron niveles más bajos de anticuerpos. Estas diferencias en la respuesta inmunitaria dependen del uso de micofenolato y del tiempo transcurrido desde el trasplante renal. Esta estrategia de estratificación según el número de dosis para lograr la seroconversión podría utilizarse para personalizar los refuerzos en estos pacientes. La vacunación heteróloga parecía inducir una respuesta humoral mejorada en comparación con la vacunación homóloga, aunque dichas diferencias no fueron significativa. Sin embargo, se necesitan estudios futuros con grupos de mayor tamaño estratificados por la magnitud de la respuesta humoral para resolver este debate.

La administración de dosis de refuerzo se asoció a una menor mortalidad en este grupo de pacientes [70]. La información de este trabajo sirvió para guiar a los clínicos en el manejo de los pacientes, sabiendo que hasta un 30% de los pacientes permanecían seronegativos; por lo que permitió modular la inmunosupresión en el curso de la enfermedad COVID-19. Además, con los resultados de este trabajo se recomendó una quinta dosis de refuerzo en ésta población. (<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/preguntas-frecuentes-vacunacion-covid-19/preguntas-frecuentes-13>)

## FASE 3 TERCERA ESTUDIO DE LAS POBLACIONES DE LINFOCITOS B Y T LUEGO DE LA DOSIS DE REFUERZO HOMÓLOGA/HETERÓLOGA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Se observó una asociación entre las células B de memoria switched en la sangre periférica y la respuesta humoral tras la vacunación contra el SARS-CoV-2 y las dosis de refuerzo. Estas últimas aumentaron los niveles de IgG anti-SARS-CoV-2, así como las células T CD8 memoria central memory/transitional memory. Es importante destacar que las células T CD8+ pueden seguir desempeñando un papel protector aun cuando los títulos de anticuerpos disminuyan. Por otro lado, la ausencia de seroconversión después de las dosis de refuerzos estuvo asociada con el uso de micofenolato y una menor cantidad de células B de memoria switched y células T CD8 CM/TM en la sangre periférica. Esta información sobre los compartimentos de células B y T podría ser de gran utilidad para planificar un esquema de vacunación más efectivo en receptores de trasplante renal, basado en la respuesta del sistema inmunológico.

## AGRADECIMIENTOS

Al Comité de evaluación y seguimiento que nos permitió el cambio en los objetivos iniciales del proyecto, permitiéndonos adaptarnos al cambio en las prioridades asistenciales y de investigación de la población de trasplante renal, respetando el espíritu inicial del llamado FONDO Sectorial Salud: ? Objetivo sanitario del proyecto: Mejorar la calidad de los procesos asistenciales de salud

- Problema crítico que se plantea atender: "Morbimortalidad por enfermedades no transmisibles (ENT), en particular contribuir al conocimiento y a la generación de herramientas para el monitoreo de la respuesta inmune en el post-trasplante renal".
- Los beneficiarios potenciales de los resultados: Población de trasplantados renales
- Institución Proponente: Universidad de la República / Facultad de Medicina - UdelaR /Hospital de Clínicas
- Institución Participante: Ministerio de Salud Pública / Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Células, Tejidos y Órganos / Laboratorio de Inmunogenética. A las que se sumaron INU-Hospitao Italiano y Hospital Evangélico.

Nos gustaría agradecer especialmente al Dr. Otto Pristch, quien falleció durante la finalización de dicho trabajo, por ser un importante mentor, consejero y pieza clave en este trabajo y en la vinculación entre la Academia y el Sistema Nacional de Salud en la lucha contra la pandemia de COVID-19 en Uruguay.

Agradecemos a Gabriela López, Mónica Lemos, Lorena Somariva, Eliana López, Soledad Fumero,Álvaro Morra,Carla Orihuela, Rosalía Rodríguez, Gonzalo Acuña, Victoria Rabaza, Nancy Perg, Rossana Cordero, Cristina Reisfeld, Paula Olivera, Paola Montero, Cecilia Nogueira, Catheryn Nalerio, Sergio Orihuela, Lilián Curi, Ema Bugstaller por su participación activa sin cuyo trabajo no se hubiera podido concretar este estudio.

También queremos expresar nuestro agradecimiento a Cecilia Canessa por brindar acceso al laboratorio.

Por último, agradecemos a la Asociación de Trasplantados del Uruguay (ATUR) por su compromiso con el papel de la ciencia para mejorar la calidad de vida de los receptores de trasplantes renales, especialmente a Carlos Perez, Oscar Silveira y Aldana Marrero por su participación en la redacción del consentimiento informado

## Referencias bibliográficas

1. Crespo M, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, et al. COVID-19 in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20(10):2883-2889. doi:10.1111/ajt.16096
2. Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: A single-center case series from Spain. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1849-1858. doi:10.1111/ajt.15929
3. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3140-3148. doi:10.1111/ajt.16185
4. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1800-1808. doi:10.1111/ajt.15941
5. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: Results of the ERACODA collaboration. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(11):1973-1983. doi:10.1093/ndt/gfaa261
6. DAT3911/1.1 – Joint OTDT & BTS guidance on SARS- CoV-2 vaccination in adult solid organ and islet transplant wait-listed patients and adult living donor transplant recipients. Sociedad Británica de Trasplante. <https://nhsbtdeb.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/21654/dat3911.pdf>.
7. Craig-Schapiro R, Salinas T, Lubetzky M, et al. COVID-19 outcomes in patients waitlisted for kidney transplantation and kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020. doi:10.1111/ajt.16351
8. Crespo M, Mazuecos A, Rodrigo E, et al. Respiratory and Gastrointestinal COVID-19 Phenotypes in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation.* 2020;104(11):2225-2233. doi:10.1097/TP.0000000000003413
9. Yi SG, Rogers AW, Saharia A, et al. Early experience with COVID-19 and solid organ transplantation at a US high-volume transplant center. *Transplantation.* 2020;104(11):2208-2214. doi:10.1097/TP.0000000000003339
10. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, et al. Results from the ERA-EDTA Registry indicate a high mortality due to COVID-19 in dialysis patients and kidney transplant recipients across Europe. *Kidney Int.* 2020;98(6):1540-1548. doi:10.1016/j.kint.2020.09.006
11. Azzi Y, Parides M, Alani O, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney Int.* 2020;98(6):1559-1567. doi:10.1016/j.kint.2020.10.004
12. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, et al. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. *Clin Infect Dis.* August 2020. doi:10.1093/cid/ciaa1097
13. Elias M, Pievani D, Randoux C, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients: Disease incidence and clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(10):2413-2423. doi:10.1681/ASN.2020050639
14. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, et al. Mortality analysis of COVID-19 infection in chronic kidney disease, haemodialysis and renal transplant patients compared with patients without kidney disease: a nationwide analysis from Turkey. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(12):2083-2095. doi:10.1093/ndt/gfaa271
15. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. *Nephrol Dial Transplant.* 2021;36(1):87-94. doi:10.1093/ndt/gfaa314
16. Bartoletti M, Bussini L, Bavaro DF, Cento V. What do clinicians mean by epidemics' preparedness. *Clin Microbiol Infect.* June 2023. doi:10.1016/j.cmi.2023.05.030
17. Glenn DA, Hegde A, Kotzen E, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of COVID-19 Vaccines in Patients With Kidney Disease. *Kidney Int Reports.* 2021;6(5):1407-1410. doi:10.1016/j.ekir.2021.02.011
18. Silvariño R, Ferreira A, Seija M, et al. Recomendaciones sobre la vacunación contra SAR S-CoV-2/COVID-19 en pacientes con enfermedad renal crónica y trasplante renal. *Nefrol Latinoam.* 2021;18(1):1-9. doi:10.24875/NEFRO.M21000011
19. British Transplantation Society. British Transplantation Society Position Statement on Vaccination against COVID-19 in Solid Organ and Islet Transplant Recipients (Adults, Children and Young People).; 2021.
20. Federación de Asociaciones Científico Médicas Españolas. Recomendaciones FACME Para La Vacunación Frente a COVID-19 En Grupos de Potencial Riesgo. Administración de La Vacuna Frente a COVID-19 En Pacientes Candidatos y Receptores de Trasplantes de Órganos Sólidos. España; 2021.
21. Guidance on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) for Transplant Clinicians.; 2020. [https://tts.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=749&Itemid=140&s=08](https://tts.org/index.php?option=com_content&view=article&id=749&Itemid=140&s=08).
22. Vaccination Considerations for Persons with Underlying Medical Conditions | CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/underlying-conditions.html>. Accessed February 4, 2021.
23. Silvariño R, Boggia J, Seija M, Baccino C, San Román S, Luzardo L, López M, Frantchez V, Ferreira A, Otatti G,

- Parnizzari P, Miller D, Yandian F, Guerisoli A, Miranda V, Fernández S, González X, Noboa A, Villegas N, Gauronas P, Nin M, Nin N, Larre Borges NO. Recomendaciones para la actuación clínica y organización asistencial durante la pandemia por SARS-CoV-2 en nefrología. *Rev Medica del Uruguay*. 2020;36(2):219-238. doi:https://doi.org/10.29193/RMU.36.2.13
24. Silvairiño R, Ferreira A, Seija M, et al. Recomendaciones sobre la vacunación contra SARS-CoV-2 / COVID-19 en pacientes con enfermedad renal y trasplante renal. *Rev Medica del Uruguay*. 2021;37(2):1-9.
  25. Hladunewich M a, Cattran D, Beck LH, et al. A pilot study to determine the dose and effectiveness of adrenocorticotrophic hormone (H.P. Acthar® Gel) in nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(8):1570-1577. doi:10.1093/ndt/gfu069
  26. Heldman MR, Limaye AP. SARS-CoV-2 Vaccines in Kidney Transplant Recipients: Will They Be Safe and Effective and How Will We Know? *J Am Soc Nephrol*. March 2021:ASN.2021010023. doi:10.1681/ASN.2021010023
  27. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(April):195-197. doi:10.1038/s41577-021-00526-x
  28. Rapaka RR, Hammershaimb EA, Neuzil KM. Are some COVID vaccines better than others? Interpreting and comparing estimates of efficacy in trials of COVID-19 vaccines. *Clin Infect Dis*. 2021;0(0):1-14. doi:10.1093/cid/ciab213
  29. Blasi F, Gramegna A, Sotgiu G, et al. SARS-CoV-2 vaccines: A critical perspective through efficacy data and barriers to herd immunity. *Respir Med*. 2021;180(January):106355. doi:10.1016/j.rmed.2021.106355
  30. Stark K, Günther M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. *Lancet*. 2002;359(9310):957-965. doi:10.1016/S0140-6736(02)08028-5
  31. Phadke VK, Scanlon N, Jordan SC, Rouphael NG. Immune Responses to SARS-CoV-2 in Solid Organ Transplant Recipients. *Curr Transplant Reports*. 2021. doi:10.1007/s40472-021-00322-5
  32. Kotton CN. Immunization after kidney transplantation - What is necessary and what is safe? *Nat Rev Nephrol*. 2014;10(10):555-562. doi:10.1038/nrneph.2014.122
  33. Duchini A, Goss JA, Karpen S, Pockros PJ. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: Current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):357-364. doi:10.1128/CMR.16.3.357-364.2003
  34. Arora S, Kipp G, Bhanot N, Sureshkumar KK. Vaccinations in kidney transplant recipients: Clearing the muddy waters. *World J Transplant*. 2019;9(1):1-13. doi:10.5500/wjt.v9.i1.1
  35. Vink P, Torrell JMR, Fructuoso AS, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: A phase 3, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis*. 2020;70(2):181-190. doi:10.1093/cid/ciz177
  36. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody response to 2-dose sars-cov-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2021;325(21):2204-2206. doi:10.1001/jama.2021.7489
  37. Danthu C, Hantz S, Dahlem A, et al. Humoral Response after SARS-Cov-2 mRNA Vaccine in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol*. 2021;32(9):ASN.2021040490. doi:10.1681/asn.2021040490
  38. Miele M, Busà R, Russelli G, et al. Impaired anti-SARS-CoV-2 humoral and cellular immune response induced by Pfizer? BioNTech BNT162b2 mRNA vaccine in solid organ transplanted patients. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2919-2921. doi:10.1111/ajt.16702
  39. Marinaki S, Adamopoulos S, Degiannis D, et al. Immunogenicity of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2913-2915. doi:10.1111/ajt.16607
  40. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021;21(8):2719-2726. doi:10.1111/ajt.16615
  41. Hall VG, Ferreira VH, Ierullo M, et al. Humoral and cellular immune response and safety of two-dose SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. August 2021:ajt.16766. doi:10.1111/ajt.16766
  42. Herrera S, Colmenero J, Pascal M, et al. Cellular and humoral immune response after mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in liver and heart transplant recipients. *Am J Transplant*. August 2021:ajt.16768. doi:10.1111/ajt.16768
  43. Broseta JJ, Rodríguez-Espinosa D, Rodríguez N, et al. Humoral and Cellular Responses to mRNA-1273 and BNT162b2 SARS-CoV-2 Vaccines Administered to Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis*. 2021. doi:10.1053/j.ajkd.2021.06.002
  44. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, et al. Reduced humoral response to mRNA SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients without prior exposure to the virus. *Am J Transplant*. 2021;(March):1-8. doi:10.1111/ajt.16615
  45. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int*. 2021;99(6):1487-1489. doi:10.1016/j.kint.2021.03.014
  46. Sattler A, Schrezenmeier E, Weber UA, et al. Impaired humoral and cellular immunity after SARS-CoV2 BNT162b2 (Tozinameran) prime-boost vaccination in kidney transplant recipients. *J Clin Invest*. 2021;2(14). doi:10.1172/jci150175
  47. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, et al. Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol*. 2021;6(60):1-15. doi:10.1126/sciimmunol.abj1031

48. Benotmane I, Gautier-Vargas G, Cognard N, et al. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Kidney Int.* 2021;99(6):1498-1500. doi:10.1016/j.kint.2021.04.005
49. Korth J, Jahn M, Dorsch O, et al. Impaired Humoral Response in Renal Transplant Recipients to SARS-CoV-2 Vaccination with BNT162b2 (Pfizer-BioNTech). *Viruses.* 2021;13(5):756. doi:10.3390/v13050756
50. Predecki M, Thomson T, Candice L, Clarke PM, Gleeson S, Cardoso De Aguiar R, Edwards H, Lewis S, Jaid D, Cox A, Pickard G, Lightstone L, Thomas D, McAdoo SP, Kelleher P, Willicombe M in collaboration with the OSC. Comparison of humoral and cellular responses in kidney transplant recipients receiving BNT162b2 and ChAdOx1 SARS-CoV-2 vaccines. medRxiv. doi:https://doi.org/10.1101/2021.07.09.21260192
51. Benotmane I, Gautier G, Perrin P, et al. Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA.* 2021;326(11):1063. doi:10.1001/jama.2021.12339
52. Yi SG, Knight RJ, Graviss EA, et al. Kidney Transplant Recipients Rarely Show an Early Antibody Response Following the First COVID-19 Vaccine Administration. *Transplantation.* 2021;Publish Ah. doi:10.1097/tp.0000000000003764
53. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, et al. Immunogenicity of a Single Dose of SARS-CoV-2 Messenger RNA Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA.* March 2021. doi:10.1001/jama.2021.4385
54. Chavarot N, Leruez-Ville M, Scemla A, et al. Decline and loss of anti-SARS-CoV-2 antibodies in kidney transplant recipients in the 6 months following SARS-CoV-2 infection. *Kidney Int.* 2021;99(2):486-488. doi:10.1016/j.kint.2020.12.001
55. Wilder-Smith A, Mulholland K. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385(10):946-948. doi:10.1056/NEJMe2111165
56. Wijtvlit V, Ledeganck K, Peeters B, Hellemans R, Abramowicz D. SARS-CoV-2 breakthrough infections in vaccinated kidney transplant recipients: an issue of concern. *Clin Kidney J.* July 2021. doi:10.1093/ckj/sfab106
57. Ducloux D, Colladant M, Chabannes M, Bamoulid J, Courivaud C. Factors associated with humoral response after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in kidney transplant patients. *Clin Kidney J.* July 2021. doi:10.1093/ckj/sfab125
58. Bertrand D, Hanoy M, Edet S, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and in-centre and satellite centre haemodialysis patients. *Clin Kidney J.* 2021;14(9):2127-2128. doi:10.1093/ckj/sfab100
59. Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R, et al. Antibody Responses after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *N Engl J Med.* March 2021;NEJMc2102051. doi:10.1056/NEJMc2102051
60. Benotmane I, Gautier -Vargas G, Cognard N, et al. Weak anti-SARS-CoV-2 antibody response after the first injection of an mRNA COVID-19 vaccine in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2021;(Iii):124658. doi:10.1016/j.kint.2021.03.014
61. Dujardin A, Lorent M, Foucher Y, et al. Time-dependent lymphocyte count after transplantation is associated with higher risk of graft failure and death. *Kidney Int.* 2021. doi:10.1016/j.kint.2020.08.010
62. Prieto J, Rammauro F, López M, et al. Low Immunoglobulin G Antibody Levels Against Severe Acute Respiratory Disease Coronavirus 2 After 2?Dose Vaccination Among Liver Transplantation Recipients. *Liver Transplant.* 2022;28(5):891-894. doi:10.1002/lt.26400
63. Linskens E, Diks AM, Neirinck J, et al. Improved Standardization of Flow Cytometry Diagnostic Screening of Primary Immunodeficiency by Software-Based Automated Gating. *Front Immunol.* 2020;11(November). doi:10.3389/fimmu.2020.584646
64. Van Dongen JJM, Van Der Burg M, Kalina T, et al. EuroFlow-based flowcytometric diagnostic screening and classification of primary immunodeficiencies of the lymphoid system. *Front Immunol.* 2019;10(JUN):1-21. doi:10.3389/fimmu.2019.01271
65. Seija M, Rammauro F, Santiago J, et al. Comparison of antibody response to SARS-CoV-2 after two doses of inactivated virus and BNT162b2 mRNA vaccines in kidney transplant. *Clin Kidney J.* 2022;15(3):527-533. doi:10.1093/ckj/sfab291
66. Barros-Martins J, Hammerschmidt SI, Cossmann A, et al. Immune responses against SARS-CoV-2 variants after heterologous and homologous ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 vaccination. *Nat Med.* 2021;(Exc 2155). doi:10.1038/s41591-021-01449-9
67. Seija M, Rammauro F, Noboa J, et al. Humoral Response to Heterologous SARS-CoV-2 Vaccination in Kidney Transplant Patients Is Heterogeneous and Dose Dependent. *Kidney Int Reports.* May 2022. doi:10.1016/j.ekir.2022.05.005
68. Schuller M, Pfeifer V, Kirsch AH, et al. B Cell Composition Is Altered After Kidney Transplantation and Transitional B Cells Correlate With SARS-CoV-2 Vaccination Response. *Front Med.* 2022;9(February):1-14. doi:10.3389/fmed.2022.818882
69. Turner JS, O'Halloran JA, Kalaidina E, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines induce persistent human germinal centre responses. *Nature.* 2021;596(7870):109-113. doi:10.1038/s41586-021-03738-2
70. M. Nin, G.Gonza?lez, E. Burgstaller, M.Seija, R. Astesiano, J. Santiago, G. Acun?a, R. Rodri?guez, N. Orihuela, J.Cabrera, L.Manzo, R.Cordero, P.Parnizari, A.Guerisoli, V.Miranda , F.Yandian, L.Cun?etti, C.Zulberti, A?.Morra, D.Machado, N.Perg,

A.Rodrigue SO. REGISTRO DE INFECCIÓN POR COVID-19 EN TRASPLANTE RENAL EN URUGUAY. In: XII COngreso Uruguayo de Nefrología 2021.

### **Licenciamiento**

Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. (CC BY-NC-ND)