RESPUESTA HUMORAL
LUEGO DE LA VACUNACIÓN PARA SARS-CoV-2
EN PACIENTES CON
TRASPLANTE RENAL Y RENO-PÁNCREAS

Ciclo de Metodología Científica II – 2021

Grupo N° 70

Autores:

Br. Daniella Cassinelli[1]

Br. Cecilia Coelho[1]

Br. Belén De Aramburu[1]

Br. Paulina González[1]

Br. Romina Moreno[1]

Br. Aldana Pippolo[1]

Orientadores:

Prof. Adj. Dra Mariana Seija[2]

Nefrólogo de Trasplante Dr. José Santiago[2]

Asist. Dr Federico Yandian[2]

Asist. Dra Ana Guerisoli[2]

Prof. Adj. Dra. Victoria Frantchez[3]

Departamentos e instituciones participantes:

- Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas
- Grupo de Trabajo Interinstitucional de desarrollo de kit de anticuerpos UdelaR-IPMon. Departamento de Fisiopatología, Hospital de Clínicas – Laboratorio de Genómica Funcional, Institut Pasteur de Montevideo.

[1] Ciclo de Metodología Científica II 2021 - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay

[2] Centro de Nefrología - Hospital de Clínicas - Facultad de Medicina - Universidad de la República, Uruguay

[3] Catedra de Enfermedades Infecciosas – Hospital de Clínicas - Facultad de Medicina – Universidad de la Republica, Uruguay

Índice de Contenidos

Resumen 4
Abstract 5
1. Introducción 6
1.1 Severidad de la infección por SARS-CoV-2 en receptores de trasplante renal 6
1.2 Vacunación en Uruguay contra SARS-CoV-2 6
1.3 Eficacia de las vacunas contra SARS-CoV-2 7
1.4 Inmunogenicidad de las vacunas contra SARS-CoV-2 8
1.5 Factores asociados a la inmunogenicidad de las vacunas en los pacientes con trasplante 10
1.6 Seguridad de las vacunas en la población con trasplante renal. 10
1.7 Dosis de refuerzo en pacientes con trasplante renal en Uruguay 11
1.8 Planteamiento del problema 11
2. Objetivos 12
2.1 Objetivo general 12
2.2 Objetivos específicos 12
3. Metodología 13
3.1 Diseño del estudio 13
3.2 Variables clínicas 13
3.3 Muestras biológicas 13
3.4 Determinación de anticuerpos 14
3.5 Análisis estadístico 15
3.6 Consideraciones éticas 15
4. Resultados 16
4.1 Características de la población de estudio 16
4.2 Respuesta humoral post segunda dosis según plataforma de vacuna 18
4.3 Seguridad: 18
4.4 Respuesta humoral post tercera dosis: 19
5. Discusión 23
Limitaciones 24
6. Conclusiones y perspectivas 25
7. Agradecimientos 26
8. Bibliografía 27
9. Anexos 31

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1 Principales características de las vacunas anti-SARS-CoV-2 7

Tabla 2. Resumen de los estudios realizados de determinación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en pacientes con trasplante renal vacunados con mRNA-BNT162b2. 9

Tabla 3. Características de la población de acuerdo a la seroconversión con 2 dosis de mRNA BNT162b2 o virus inactivado 17

Figura 1. Respuesta humoral post segunda dosis según plataforma vacunal. 18

Figura 2. Efectos adversos luego de la primera y segunda dosis de las vacunas a virus inactivados o mRNA- BNT162b2. 19

Figura 3. Respuesta humoral luego de la tercera dosis con mRNA BNT162b2 según plataforma vacunal utilizada en el esquema inicial. 20

Figura 4. Porcentaje de seroconversión tras la tercera dosis según la respuesta a la segunda dosis. 20

Figura 5. Titulos de de anticuerpos IgG anti- SARS-CoV-2 luego de segunda y tercera dosis de pacientes con seroconversión con esquema de 3 dosis. 21

Tabla 4. Características de la población de acuerdo a la seroconversión luego de 3 dosis de vacuna anti- SARS-CoV-2 22

Resumen

Introducción: Los pacientes con trasplante presentan riesgo elevado de formas graves de infección por SARS-CoV-2. La vacunación es crucial para disminuir dicho riesgo. Existe escasa evidencia de la respuesta inmunológica luego de la vacunación a virus inactivos en trasplante . El objetivo general del estudio fue evaluar la respuesta humoral de las vacunas contra SARS-CoV-2 en los pacientes con trasplante renal y reno-páncreas.

Materiales y métodos: Estudio de cohortes longitudinal y prospectivo. Se incluyeron pacientes con trasplante renal del Hospital de Clínicas, inoculados con dos dosis anti-SARS-CoV-2 entre abril-junio 2021 y que otorgaron su consentimiento informado. Se registraron variables clínicas y extrajo sangre luego de 40 días +/- 7 días de la segunda y de la tercera dosis de vacunas. La determinación de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 se realizó utilizando los kits "COVID-19 IgG ELISA UY 2.0" desarrollados por la Universidad de la República y el Institut Pasteur de Montevideo.

Resultados: Se incluyeron 133 participantes (esquema inicial dos dosis virus inaactivado [Sinovac] 79,4% y mRNA BNT162b2 [Pfizer] 20,6%). El 25,6% de los pacientes generó anticuerpos al mes de la segunda dosis, sin diferencias entre tipos de vacuna. Luego del primer esquema, los pacientes vacunados con Pfizer presentaron mayor título de anticuerpos [120,0 (6,0-369,0) vs 30,0 (13,0-78,0) BAU/ml], sin diferencias significativas. Las variables asociadas con seroconversión fueron mayor tiempo post-trasplante y tipo de inmunosupresión. Con la tercera dosis, un 36,7% adicional seroconvirtió y los niveles de anticuerpos aumentaron (10,6 (0 –52,8) vs 1815,5 (183–3115) BAU/ml, $p<0.05$).

Conclusiones: Se observó una baja seroconversión (25,6%) y bajos niveles de anticuerpos en los pacientes con trasplante renal luego de dos dosis en comparación con población general. Después de la dosis de refuerzo con mRNA BNT162b2, se logró reclutar un 36,7% adicional de pacientes y los niveles de anticuerpos se incrementan casi 10 veces.

Palabras claves: Trasplante renal, Virus inactivado CoronoVac, mRNA BNT162b2, COVID-19, Respuesta humoral, Vacunación anti-SARS-CoV-2.

Abstract

Introduction: Transplant patients are at high risk of severe forms due to SARS-CoV-2 infection. Vaccination is crucial to reduce the risk of infection and avoid them. There is little evidence of the immune response after vaccination to inactive viruses in kidney transplantation. The overall aim of the study was to evaluate the humoral response of vaccines against SARS-CoV-2 in patients with kidney and kidney-pancreas transplantation.

Materials and methods: Longitudinal and prospective cohort study. Patients with kidney transplant from the Hospital de Clínicas were included, inoculated with two anti-SARS-CoV-2 doses between April-June 2021 and who gave their informed consent. Clinical variables were recorded and blood was drawn after 40 days +/- 7 days after the second and third doses of vaccines. The determination of anti-SARS-CoV-2 IgG antibodies was carried out using the "COVID-19 IgG ELISA UY 2.0" kits developed by the University of the Republic and the Institut Pasteur de Montevideo.

Results: 133 participants were included (initial regimen with two doses Sinovac 79.4% and Pfizer 20.6%). 25.6% of the patients generated antibodies one month after the second dose, with no differences between types of vaccine. After the first scheme, patients vaccinated with Pfizer had a higher antibody titer [120.0 (6.0-369.0) vs 30.0 (13.0-78.0) BAU / ml], without significant differences. The variables associated with seroconversion were shorter post-transplant time and immunosuppression type. With the third dose, an additional 36.7% seroconverted and antibody levels increased significantly, (10,6 (0 –52,8) vs 1815,5 (183–3115) BAU/ml, $p<0.05$).

Conclusions: A decrease in seroconversion (25.6%) of transplanted patients was observed after two doses compared to the general population. After the booster dose, an additional 36.7% of patients were recruited and antibody levels increased upto 10 times.

Keywords: Kidney transplant, CoronoVac inactivated virus, mRNA BNT162b2, COVID-19, Humoral response, Anti-SARS-CoV-2 vaccination.

1. Introducción

1.1 Severidad de la infección por SARS-CoV-2 en receptores de trasplante renal

La pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2 ha originado más de 5.11 millones de muertes en el mundo hasta Noviembre de 2021. Los receptores de trasplante renal son pacientes que presentan elevado riesgo de consecuencias graves debido a la infección por SARS-CoV-2. La mortalidad reportada es de aproximadamente 20 a 30% según las series, y de hasta 40 % en los pacientes con trasplante renal en los primeros tres meses (1–10).

Dado que no existe un tratamiento antiviral específico, la vacunación contra el SARS-CoV-2 es crucial para disminuir el riesgo de infección y evitar las formas graves, en conjunto con las medidas preventivas de salud pública y una buena capacidad de testeo diagnóstico (11).

Numerosos ensayos clínicos de vacunas contra SARS-CoV-2 se han desarrollado en los últimos dos años. De los ensayos realizados hasta enero del 2021, los pacientes con enfermedad renal fueron excluidos del 78% de los ensayos de vacunas a virus inactivados y de todos los de virus atenuados. Sin embargo, dada la experiencia con otras vacunas, las disponibles contra SARS-CoV-2 son potencialmente seguras y eficaces en este grupo de pacientes. Existe un mayor número de ensayos que analizan la respuesta a la vacuna mARN en esta población y a partir de estos se concluye que en pacientes con trasplante renal y reno-páncreas la respuesta inmune luego de la administración de la vacuna es menor con respecto a la población general (12). Inclusive la población con trasplante renal, en comparación con pacientes en diálisis, tiene un menor porcentaje de seroconversión después de dos dosis de la vacuna (13).

Las Sociedades Científicas Nacionales elaboraron pautas de recomendación en las que establecen que este subgrupo de pacientes debe ser priorizado al momento de la vacunación. Estas recomendaciones están en consonancia con las dictadas por otros organismos y sociedades internacionales (14–18).

1.2 Vacunación en Uruguay contra SARS-CoV-2

En marzo de 2021 inició el Plan de Vacunación del Uruguay con dos plataformas vacunales: a virus inactivados CoronaVac® (De la empresa Sinovac) y BNT162b2 (De la empresa Pfizer-BioNTech). Las principales características de estas vacunas se describen en la *Tabla 1*. La vacuna BNT162b2 es una vacuna que utiliza la plataforma de ARN mensajero envuelto en una cubierta lipídica con

actividad adyuvante. La vacuna CoronaVac® consta de partículas virales enteras inactivadas (19–22).

El plan de vacunación inició por la población con alta exposición con CoronaVac® (Sinovac) y personal de salud con BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) y se continuó con CoronaVac® para la franja etaria de 18 a 70 años y BNT162b2 a los mayores de 70 años.

Tabla 1 Principales características de las vacunas anti-SARS-CoV-2 administradas en Uruguay.

PLATAFORMA VACUNAL	NOMBRE (Empresa)	VEHÍCULO	ADYUVANTE	EFICACIA (Ensayos de fase 3 para prevenir ingreso a CTI) (23)
mRNA BNT2b12	BNT162b2 (Pfizer-BioNTech)	Nanopartículas lipídicas que encapsulan mRNA	Sin adyuvantes. La cubierta lipídicatiene actividad adyuvante	97,8%
Virus inactivado	CoronaVac® (Sinovac)	Partículas virales enteras inactivadas	Hidróxido de aluminio	90,9%

CTI: Cuidados intensivos

Es así, que la población de pacientes con trasplante renal y reno-páncreas recibió los dos tipos de vacunas, recibiendo CoronaVac® aproximadamente el 90% de ellos.

1.3 Eficacia de las vacunas contra SARS-CoV-2

En los ensayos clínicos se determinó la eficacia de las vacunas como la capacidad de evitar el desarrollo de infecciones sintomáticas (cualquier tipo de síntoma) y se analizaron además el número de infecciones graves (24,25). La vacuna BNT162b2 demostró una eficacia para reducir las infecciones graves del 95.5% luego de la segunda dosis (26). Para CoronaVac® se obtuvo una eficacia para prevenir la enfermedad de 65,9% y una eficacia para prevenir ingreso a CTI de 90,3% (27).

Según el último informe emitido por el Ministerio de Salud Pública (MSP) en junio de 2021, realizado a partir de un estudio prospectivo observacional de cohortes, se determinó que la efectividad de las vacunas para la población general luego de dos dosis y catorce días fue de un 78.06% para Pfizer y 59.93% para Sinovac. En cuanto a la efectividad para reducir ingresos a CTI fue de un 97.80% para Pfizer y 90.87% para Sinovac. Por último, la efectividad para reducir fallecimientos fue de 96.16% Pfizer y 94.65% para Sinovac (23).

Con el surgimiento de las nuevas variantes virales se ha objetivado una menor eficacia clínica y experimental de las plataformas vacunales disponibles. La vacuna BNT162b2 demostró una

capacidad de prevenir la enfermedad sintomática frente a la variante delta de 88% (28).

1.4 Inmunogenicidad de las vacunas contra SARS-CoV-2

La eficacia de las vacunas para evitar infecciones se asoció a la inmunogenicidad de las mismas (29–32). La inmunogenicidad se refiere a la capacidad de las vacunas de desarrollar una respuesta inmune protectora frente al antígeno ya sea por el desarrollo de anticuerpos anti-SARS-CoV-2, así como la inmunidad mediada por linfocitos T específica. Los anticuerpos neutralizantes dirigidos específicamente contra la proteína S*pike* o su dominio RBD (*Receptor Binding Domain*) se consideran importantes para la neutralización y para el *clearance* viral (33).

La respuesta inmune tanto celular como humoral en los receptores de trasplante, se encuentra inhibida por el efecto de los fármacos inmunosupresores, lo que puede comprometer la eficacia de la vacuna. No se ha estudiado si esta disminución (que suele ser serológica, es decir, título de anticuerpos reducido) se correlaciona con una protección realmente disminuida; para poder evaluarlo serían necesarios grandes ensayos clínicos muy difíciles de realizar (34,35). Son pocos los reportes que incluyeron en su análisis el número de pacientes fallecidos por COVID-19 luego de la vacunación, pero de las series analizadas encontramos que las muertes se asociaron a pacientes sin seroconversión que se infectaron con COVID-19 luego de la vacunación (36–38).

A la fecha, se han publicado múltiples estudios que demuestran la disminuida inmunogenicidad (medida como anticuerpos circulantes contra SARS-CoV-2) de las vacunas en los pacientes con trasplante. Estos resultados concuerdan con las experiencias previas de la vacunación en pacientes con trasplante renal a otros virus, como influenza o hepatitis B (39–42). Aunque se debe destacar la amplia variabilidad de resultados, que van desde 36,4 a 60,6% de seroconversión (*Tabla 2*).

La gran mayoría de los reportes analizan vacunas con plataforma mRNA (Pfizer) (*Tabla 2*).

Al momento del inicio del estudio no había reportes sobre la respuesta a la vacuna a virus inactivado (Sinovac) en pacientes trasplantados.

Tabla 2. Resumen de los estudios realizados de determinación de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en pacientes con trasplante renal vacunados con mRNA-BNT162b2.

REVISTA	FECHA	TEST	EXTRACCIÓN (luego de 2° dosis)	n	SERO-CONVERSIÓN	MEDIA AC (BAU/ml)	POBLACIÓN
Clinical Microbiology andInfection (37)	03/05/2021	SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott©)	2 - 4 semanas	308	36,4 %	15,5	57.51 ±13.84[a] 17.2%[b] 7.08 ± 7.54[c]
MedRxiv (43)	14/07/2021	SARS-CoV-2 IgG II Quant (Abbott©)	31 ± 4 días	410	65,6%	58 (7,1-722)	N/A[a] 38,8 %[b] N/A[c]
Kidney International (44)	24/08/2021	Abbott Architect ®	1 mes	456	49,7%	N/A	61.4 ± 12[a] 17.3 %[b] 10.5 ± 8.5[c]
American Journalof Transplantation (45)	14/04/2021	LIAISON SARS-CoV-2S1 / S2 IgG (DiaSorinSpA)	10 - 20 días	136	37,50%	Mediana = 71,8 (RIQ 37,6–111,7)	58,6 ±12,7[a] 43,0 %[b] 59 ± 62.1[c]
The Lancet Regional Health(46)	22/07/2021	Euroimmun anti–SARS-CoV-2	4 - 5 semanas	103	42%	N/A	57,3 ± 13,7[a] 19.6 %[b] 9.9 ± 6.8[c]
American Journalof Transplantation (38)	14/07/2021	Abbott SARS-CoV-2	4 semanas	97	62,6%	N/A	N/A
Journal of the American Medical Association (36)	05/05/2021	EUROIMMU N	29 (28-31) días	396	54%	N/A	N/A
The Lancet Regional Health(47)	04/10/2021	Abbott SARS-CoV-2	31 (29-34) días	410	66%	Mediana=58 (RIQ 7,1-722)	60 (48-67) [d] 33,4% [b] N/A [c]

[a] Edad (años), media ± DE.
[b] % de pacientes con Diabetes Mellitus.
[c] Tiempo post trasplante (meses), media ± DE.
[d] Edad (años), mediana, RIQ.
N/A, no aplica; RIQ, rango intercuartil; DE, Desvío estándar

1.5 Factores asociados a la inmunogenicidad de las vacunas en los pacientes con trasplante

Existe en la actualidad una extensa cantidad de estudios que han analizado los factores asociados a la respuesta a la vacuna en la población de pacientes trasplantados. En su mayoría, el análisis es sobre población inoculada con vacunas a ARNm y concluyen que la respuesta a las vacunas en general depende de varios factores:

- Tiempo post trasplante: a menor tiempo post trasplante menor es la respuesta. La producción de anticuerpos es baja o inexistente en los primeros 6 meses post trasplante.
- Tipo de fármacos inmunosupresores: el uso de antiproliferativos como el Micofenolato, inhibidores de m-TOR y los inhibidores de la calcineurina, se han relacionado a una reducción en la producción de anticuerpos (34,35,39,40,48).
- Tipo de vacuna: las plataformas vacunales de mRNA generan mayor respuesta inmune humoral específica. Mientras que la respuesta de anticuerpos a las vacunas virales en los pacientes con trasplante disminuyó más rápidamente en el tiempo en comparación con sujetos no inmunosuprimidos (49–51).
- Grado de insuficiencia renal: cuanto mayor es el grado de insuficiencia, menor es la capacidad de respuesta inmune.
- La edad: a mayor edad se observa una menor respuesta inmunológica.

La triple terapia más utilizada en trasplantados (Micofenolato Mofetilo, Tacrolimus y Prednisona) altera la respuesta de los linfocitos B y T en número y función. La linfopenia se relacionó con mayor inmunosupresión en el post trasplante e infecciones oportunistas, lo que probablemente afectó también la respuesta a las vacunas (49–51).

1.6 Seguridad de las vacunas en la población con trasplante renal.

Las dos plataformas vacunales utilizadas en Uruguay han demostrado ser seguras en la población general. En cuanto a la población de este estudio, experiencias previas con vacunas a virus inactivado han demostrado su seguridad. Se considera que el beneficio de la vacunación supera cualquier riesgo teórico, a pesar de que los receptores de trasplantes de órganos sólidos fueron excluidos en gran parte de los ensayos clínicos (52).

Se debe destacar que se trata de la primera experiencia en humanos con vacunas a ARNm por lo que no se conocen sus efectos a largo plazo.

1.7 Dosis de refuerzo en pacientes con trasplante renal en Uruguay

Se han estudiado varias estrategias en las vacunas para estos pacientes con el fin de mejorar la inmunogenicidad de las mismas, como dosis más altas, dosis de refuerzo o vacunas con adyuvantes (42,44,48,49). En el caso de la vacunación con SARS-CoV-2 se ha basado en administrar dosis de refuerzo, mayoritariamente terceras dosis. (44,53)

En Uruguay, los resultados preliminares con dos dosis de vacunas del presente estudio en conjunto con los datos de los otros dos centros de trasplante: Hospital Evangélico e Italiano; y datos de Trasplante hepático fueron presentados en la Comisión de Vacunas del Ministerio de Salud Pública. Esto sumado a los resultados internacionales (44), permitió que se aprobara la administración de dosis de refuerzo a los pacientes trasplantados. El mismo consistió en administrar una tercera dosis de mRNA BNT162b2 Pfizer en pacientes previamente vacunados con esta plataforma y, para aquellos pacientes vacunados con CoronaVac®, la administración de dos dosis de mRNA BNT162b2 Pfizer.

1.8 Planteamiento del problema

Al momento de inicio de este estudio existía poca información acerca de la inmunogenicidad de las vacunas anti-SARS-CoV-2 en la población con trasplante renal a nivel mundial. Por lo ya expuesto, se presumía que esta sería menor que en inmunocompetentes. Dado que la mayoría de las publicaciones en pacientes con trasplante son con la plataforma de mRNA, resulta importante evaluar lo que ocurrió con el esquema de vacunación utilizado en los pacientes trasplantados en el curso de la pandemia en Uruguay. Por lo que en este estudio, nos planteamos conocer la seroconversión en los pacientes con trasplante posterior a la vacunación, los factores asociados, así como tener una primera aproximación del mantenimiento en el tiempo de los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en un grupo seleccionado de individuos.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Evaluar la respuesta humoral de las vacunas contra SARS-CoV-2 en los pacientes con trasplante renal y reno-páncreas.

2.2 Objetivos específicos

1. Comparar la seroconversión de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 en los pacientes con trasplante renal y reno-páncreas luego de la vacunación a los 40 días del esquema con dos dosis de Pfizer y Sinovac.
2. Evaluar factores clínicos asociados a la seroconversión de anticuerpos anti-SARS-CoV-2.
3. Estudiar el perfil de seguridad de la vacuna en la población de estudio.
4. Determinar la seroconversión y el título de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 luego de la tercera dosis en vacunados inicialmente con Pfizer y cambio a plataforma Pfizer en los vacunados inicialmente con Sinovac.

3. Metodología

3.1 Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohortes longitudinal y prospectivo. Fueron incluidos pacientes con trasplante renal o reno-páncreas en seguimiento en el Centro de Trasplante del Hospital de Clínicas que hayan recibido las 2 dosis de vacuna anti SARS-CoV-2 entre abril y junio 2021 habiendo otorgado consentimiento informado. Se excluyeron los individuos que no otorgaron su consentimiento informado y aquellos que presentaron hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 positivo previo.

Previo a la inclusión en el estudio y extracción de la muestra de sangre, se les explicó a los pacientes telefónicamente el motivo del estudio y se les envió la información por medios electrónicos. El día que concurrieron a la extracción, realizaron la firma del consentimiento informado. Las muestras biológicas obtenidas se codificaron y los datos personales y médicos fueron mantenidos en forma confidencial.

3.2 Variables clínicas

Como variables clínicas se registraron edad, sexo, raza, índice de masa corporal, creatininemia al momento de la extracción, el tipo de trasplante (renal/reno-páncreas), el tiempo de trasplante; así como el tipo de inmunosupresión tanto de inducción como de mantenimiento y el tratamiento de rechazo. Se estimó el filtrado glomerular (FG) a partir de la creatinina sérica con la fórmula CKD-EPI. Se evaluó la presencia de comorbilidades tales como: enfermedades autoinmunes, diabetes, hepatitis, infecciones oportunistas en los 6 meses previos y posteriores a la vacunación.

Se valoraron antecedentes de síntomas respiratorios en los meses previos a la vacunación y/o contacto con caso confirmado de COVID-19. En el momento de inclusión al estudio se realizó un cuestionario acerca de los efectos secundarios luego de la primera, segunda y tercera dosis de la vacuna, estos fueron: dolor, hinchazón y enrojecimiento local, fatiga, cefalea, fiebre, adenopatías, escalofríos, prurito, artralgias y mialgias.

3.3 Muestras biológicas

Las extracciones se realizaron luego de 40 +/- 7 días de la segunda dosis y la siguiente luego de 40 +/- 7 días de la tercera dosis. Se extrajeron muestras de 8 ml de sangre venosa periférica mediante

venopunción, 1 tubo en Vacutainer™ con gel y activador de la coagulación y otro tubo con EDTA. Las muestras de sangre se extrajeron en el Hospital de Clínicas y se utilizaron para la detección de anticuerpos.

3.4 Determinación de anticuerpos

Para la determinación de anticuerpos se utilizaron los *kits* de ELISA desarrollados por la Universidad de la República, el Institut Pasteur de Montevideo y la empresa ATGen ("COVID-19 IgG ELISA UY 2.0"), el cual fue registrado y autorizado por el Ministerio de Salud Pública del Uruguay (*Anexo*). Este desarrollo técnico se llevó a cabo 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.

Las placas de estos *kits* fueron sensibilizadas con el fragmento *Receptor Binding Domain* (RBD) de la proteína *Spike* del SARS-CoV-2, permitiendo evidenciar anticuerpos de tipo IgG específicos contra RBD presentes en las muestras séricas con una alta especificidad (96,15%) y sensibilidad (97,67%) luego de catorce días del inicio de los síntomas.
Mediante controles de la técnica incluidos en el *kit*, se calculó un valor umbral (*cut-off*) de 10 BAU/ml, el cual fue utilizado para interpretar los resultados. De esta manera, los resultados posibles fueron positivo, negativo o indeterminado (en este último caso fue necesario repetir el procedimiento por duplicado). Los ensayos serológicos fueron llevados a cabo por personal con experiencia en su realización, de acuerdo con la cartilla técnica que acompaña al *kit* (*Anexo*).

El listado con el número de muestra y su resultado correspondiente fue enviado a los coordinadores del estudio. Para el análisis se consideraron dos grupos: aquellos con anticuerpos detectables anti-SARS-CoV-2 y aquellos en que los que no se pudo poner de manifiesto la presencia de anticuerpos luego del esquema completo con dos dosis.
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.

3.5 Análisis estadístico

El análisis estadístico fue ejecutado con el paquete estadístico SPSS 21. Para evaluar la normalidad de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con distribución nomal se expresaron como media y desvío estándar; mientras que las variables con distribución no normal se expresaron como mediana y rango intercuartil según correspondiera. Las variables cualitativas se valoraron con el número absoluto y el porcentaje y se analizaron utilizando tablas de contingencia y el estadístico χ 2 (o test de Fisher según estuviera indicado). Para la comparación de los diferentes grupos de variables cuantitativas se utilizaron test de Student (dos muestras independientes) o ANOVA (en caso de comparaciones múltiples) con la corrección de Bonferroni. Para el análisis de variables con distribución no normal se empleó el test de U-Mann-Whitney (en caso de 2 grupos) o Kruskal–Wallis (en caso de comparaciones múltiples). Para la comparación de muestras pareadas se utilizó prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas. Se consideró como significativo un valor $p < 0.05$.

3.6 Consideraciones éticas

En cuanto a las consideraciones éticas, el protocolo se registró en el Registro/Autorización de Proyectos de Investigación en Seres Humanos del Ministerio de Salud Pública (MSP), Nro. 3535533, el mismo fue aceptado y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas. A todos los participantes se les solicitó consentimiento informado.

La confidencialidad de los participantes se mantuvo durante todo el estudio. Los responsables del proyecto asignaron a cada participante un número de identificación que fue utilizado para etiquetar los cuestionarios y las muestras clínicas. Para asegurar la privacidad de la información recabada, solo los responsables tuvieron acceso a la tabla que relaciona el número de identificación con el participante.

Los responsables comunicaron en forma individual a cada participante el resultado del estudio llevado a cabo. Se les explicó que estos resultados fueron en el contexto de la investigación y que aún se desconocía su trascendencia clínica en cuanto a la eficacia. Como ya fue mencionado, la participación en el presente estudio fue totalmente voluntaria, pudiendo los participantes optar por retirarse del mismo cuando lo desearan sin necesidad de ningún tipo de justificación.

4. Resultados

4.1 Características de la población de estudio

Se incluyeron un total de 133 pacientes con trasplante renal y reno-páncreas que fueron vacunados contra el SARS-CoV-2 en el periodo de marzo-octubre 2021, de los cuáles 99 (74,4%) no presentaron seroconversión. El 25,6% de los pacientes presentó respuesta humoral luego de dos dosis de vacunas. No hubo diferencias entre los grupos en la edad sexo, raza y comorbilidades. El 90,9% tenían trasplante renal, la mayoría de los pacientes fueron sexo masculino (54,9%) y caucásicos (96,2%). La media de edad fue similar entre ambos grupos 49,4 y 49,3 ± 13 años. La mediana de tiempo postrasplante fue de 51 (24-94) meses (*Tabla 3*).

En los pacientes con seroconversión la mediana de tiempo post trasplante fue mayor (67 (39-122) vs 49 (20-85) meses, p=0,022), y hubo una mayor proporción de pacientes que recibía Everolimus, (26,5% vs 4,1%, p=0,000) (*Tabla 3*).

En relación al tratamiento con antiproliferativos, en el grupo con seroconversión, hubo una mayor proporción bajo tratamiento con Azatioprina (17,6% vs 3%, p=0,001) y sin antiproliferativos (23,5% vs 10,1%, p=0.001). Sin embargo, la mayoría de los pacientes que no seroconvirtieron estaban bajo tratamiento con Micofenolato (86,9% vs 58,8%, p=0,001) (*Tabla 3*).

A propósito de los inhibidores de la calcineurina, se observó una mayor proporción de pacientes que seroconvirtieron recibiendo Ciclosporina (17,6% vs 4%, p=0,001) o sin recibir este tipo de fármacos (8,8% vs 0%, p=0,001). La mayoría de los pacientes que no presentaron seroconversión estaban bajo tratamiento con Tacrolimus (96% vs 58,8%, p= 0,001).

En cuanto a los factores asociados a la respuesta de anticuerpos en la población de estudio. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la generación de anticuerpos y las siguientes variables: sexo, raza, edad, Índice de Masa Corporal (IMC), comorbilidades, rechazo de trasplante, FG y tipo de vacuna. Es de destacar que se halló una media de FG mayor en los pacientes que seroconvirtieron y una media de creatininemia y de IMC menores en este mismo grupo, sin diferencias significativas (*Tabla 3*).

Tabla 3. Características de la población de acuerdo a la seroconversión con 2 dosis de mRNA BNT162b2 o virus inactivado

	Seroconversión			
	No	**Si**	**Total**	**Valor p**
N (%)	**99 (74,4%)**	**34 (25,6%)**	**133 (100%)**	
Sexo femenino, n (%)	47 (47,6%)	13 (38,2%)	60 (45,1%)	0.350
Edad (años), media ± DE	49,42 ± 12,85	49,24 ± 13,78	49,38 ± 13,04	0.383
Raza caucásica, n (%)	95 (95%)	33 (97,1%)	128 (96,2%)	0.771
IMC (Kg/m^2), media ± DE	26,5 ± 4,89	25 ± 4,29	26,19 ± 4,78	0.201
Tipo de trasplante, n (%) **Renal** **Reno-páncreas**	89 (89,9%) 10 (10,1%)	32 (94,1%) 2(5,9%)	121 (91%) 12 (9%)	0.459
Tiempo post trasplante (meses) mediana (RIQ)	49 (20-85)	67 (39-122)	51 (24-94)	0.022
Rechazo 3 meses previos, n (%)	3 (3%)	0 (0%)	3 (2,26%)	0.305
Creatinina (mg/dl), media ± DE	1,61 ± 0,71	1,49 ± 0,74	1,58 ± 0,72	0.82
FG (ml/min/1,72 m^2), media ± DE	52,3 ± 21,9	58,9 ± 21,7	54,01 ± 22,01	0.985
DM n (%)	38 (38,4%)	10 (29,4%)	48 (36,1%)	0.347
Hepatitis n (%)	4 (4%)	1 (2,9%)	5 (3,76%)	0.771
ACV n (%)	4 (4%)	1 (2,9%)	5 (3,76%)	0.771
IAM n (%)	9 (9,1%)	3 (8,8%)	12 (9,02%)	0.963
AOC n (%)	2 (2%)	0 (0%)	2 (1,5%)	0.404
Antiproliferativos, n (%) **No** **Micofenolato** **Azatioprina**	10 (10,1%) 86 (86,9%) 3 (3%)	8(23,5%) 20 (58,8%) 6 (17,6%)	18 (13,53%) 106 (79,7%) 9 (6,77%)	0.001
Inhibidores Calcineurina, n (%) **No** **Tacrolimus** **Ciclosporinas**	0 (0%) 95 (96%) 4 (4%)	3 (8,8%) 20 (58,8%) 6 (17,6%)	3 (2,26%) 115 (86,47%) 10 (7,52%)	0.001
Everolimus, n (%)	4 (4,1%)	9 (26,5%)	13 (9,77%)	0.000
Timoglobulina, n (%)	4 (4%)	0 (0%)	4 (3%)	0.234
Tipo vacuna, n (%) **Virus inactivado (CoronaVac®)** **mRNA (BNT162b2)**	84 (84,8%) 15 (15,2%)	27 (79,4%) 7 (20,6%)	111 (83,46%) 22 (16,54%)	0.542

*Seroconversión: desarrollo de IgG contra el RBD de SARS-CoV-2 luego de la vacunación con dos dosis.
**No seroconversión: ausencia de anticuerpos IgG contra el RBD de SARS-CoV-2 luego de la vacunación con dos dosis. IMC, Índice de masa corporal; FG, Filtrado Glomerular estimado utilizado CKD EPI Formula; DM, Diabetes Mellitus; ACV, Accidente cerebro-vascular; IAM, Infarto agudo de miocardio; AOC, Arteriopatía obstructiva crónica. RIQ, Rango intercuartil; DE, Desvío estándar.

4.2 Respuesta humoral post segunda dosis según plataforma de vacuna

Del total de pacientes, 111 (83,4%) fueron vacunados con Sinovac y 22 (16,6%) recibieron la vacuna Pfizer (*Tabla 3*).De toda la población, 25,6% generó anticuerpos al mes de la segunda dosis.

De estos, 79,4% fue vacunado con Sinovac y un 20,6% con Pfizer, sin diferencias significativas. Del total de pacientes vacunado con Pfizer (n=22), 7 de ellos seroconvirtieron (32%); del total de pacientes que recibieron Sinovac (n=111), 27 lograron la seroconversión (24.3%) (*Figura 1A*).

En los pacientes vacunados con Pfizer la mediana fue de 120,0 (6,0-369,0) BAU/ml y en pacientes vacunados con Sinovac fue de 30,0 (13,0-78,0) BAU/ml. No se observaron diferencias estadísticamente significativas (*Figura 1B*).

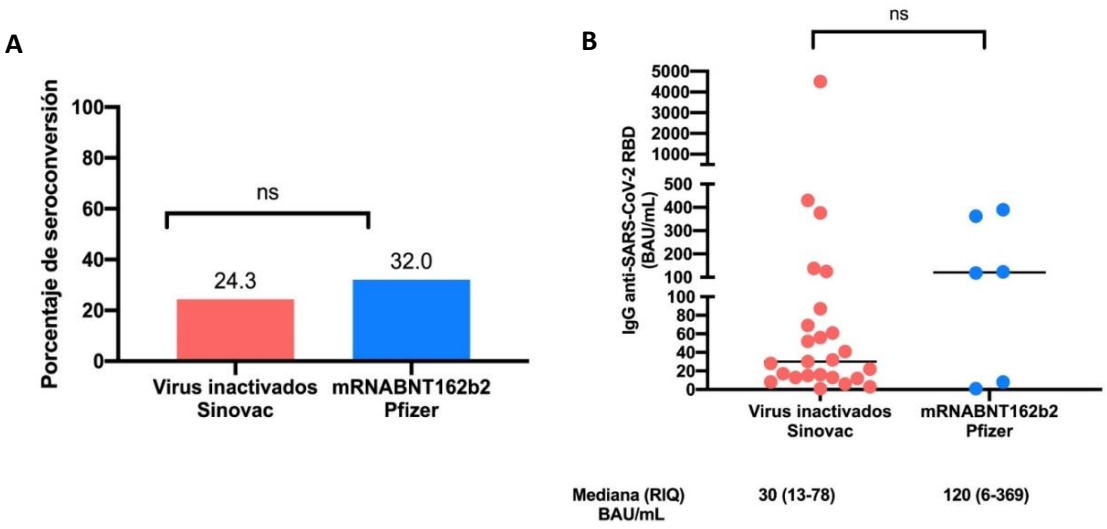

Figura 1. Respuesta humoral post segunda dosis según plataforma vacunal.
A) Seroconversión según el tipo de vacuna. B) Título de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 RBD según tipo de vacuna . Binding Antibody Units, BAU/ml. Antígeno recombinante de la espícula S1, RBD; RIQ, Rango intercuartil. Ns, no significativo, * $p < 0.05$.

4.3 Seguridad:

Del total de la serie, 61 pacientes tuvieron al menos un efecto adverso (EA) en alguna de las primeras dos dosis, de los cuales 13 (59,1%) fueron vacunados con Pfizer y 48 (43,24%) con Sinovac. El más frecuente fue el dolor en el sitio de punción, presentando mayor incidencia en pacientes vacunados con Pfizer. No se registraron efectos adversos graves.

Los 63 pacientes (56,8%) que no presentaron síntomas fueron todos vacunados con Sinovac.

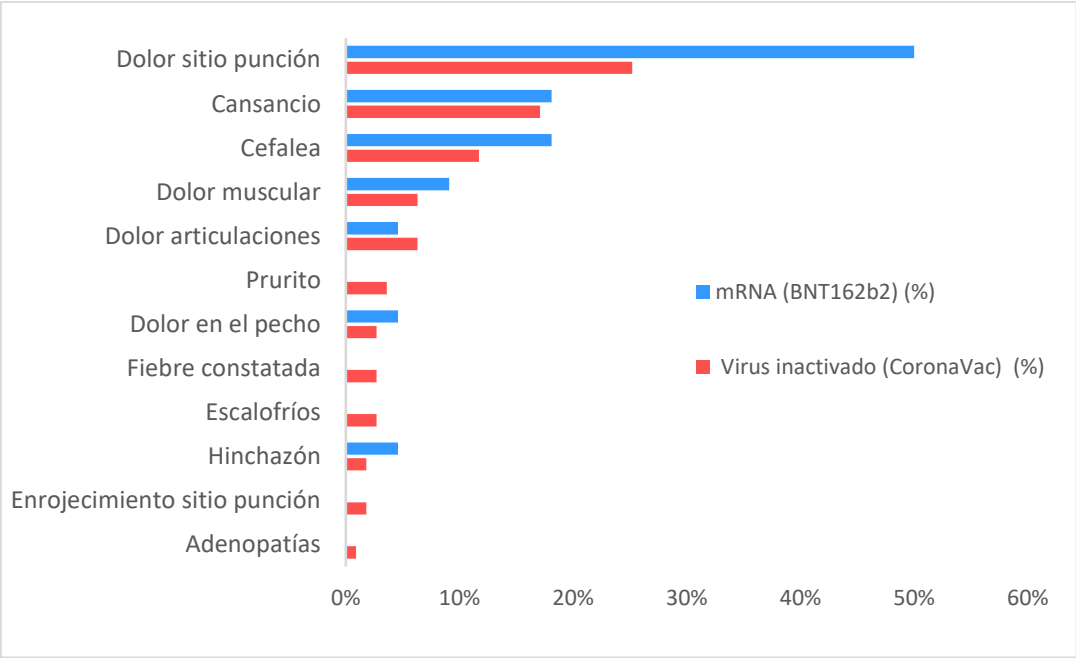

Figura 2. Efectos adversos luego de la primera y segunda dosis de las vacunas a virus inactivados o mRNA- BNT162b2.

4.4 Respuesta humoral post tercera dosis:

De toda la población estudiada se obtuvo la muestra post tercera dosis de 46 pacientes. De estos, 26 (56,5%) desarrollaron anticuerpos, siendo la media de 2395,30 ± 693,08 BAU/ml. Al distinguir según la plataforma vacunal administrada con el primer esquema de vacunación, la mediana de anticuerpos de los pacientes vacunados con Sinovac fue de 2453 (132-3115) BAU/ml y para quienes recibieron Pfizer fue de 603 (250-1194) BAU/ml. La diferencia entre estas dos medianas no fue significativa (*Figura 3*).

De los pacientes que no habían logrado seroconversión luego de dos dosis de vacuna, 11 de ellos (36,7%) presentaron seroconversión tras la dosis de refuerzo (*Figura 4*) y 15 aumentaron la titulación de anticuerpos desde una mediana inicial de 52,8 (28,1-123,8) BAU/ ml a 3111 (2437-3811) BAU/ml luego de la tercera dosis.

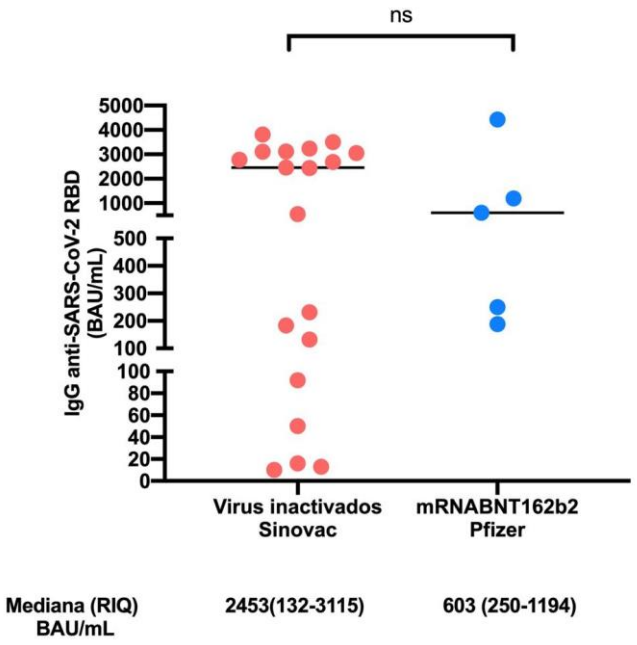

Figura 3. Respuesta humoral luego de la tercera dosis con mRNA BNT162b2 según plataforma vacunal utilizada en el esquema inicial.

El esquema inicial fue de dos dosis de vacuna a virus inactivados Coronavac o dos dosis de mRNA BNT126b2b. La dosis de refuerzo fue con mRNA BNT162b2. BAU/ml, Binding Antibody Units; RIQ, Rango intercuartil. Ns, no significativo, * $p < 0.05$.

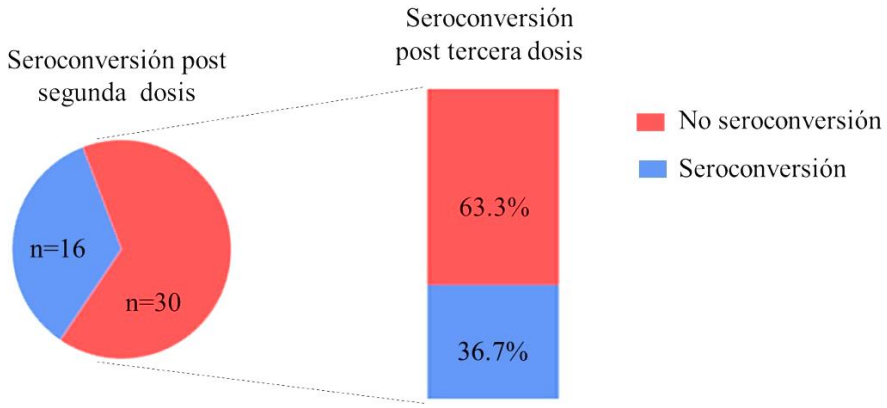

Figura 4. Porcentaje de seroconversión tras la tercera dosis según la respuesta a la segunda dosis.

El esquema inicial fue de dos dosis de vacuna a virus inactivados Coronavac o dos dosis de mRNA BNT126b2b. La dosis de refuerzo fue con mRNA BNT162b2.

La titulación de anticuerpos presentó una mediana que aumentó de 10,6 (0 – 52,8) BAU/ml tras el primer esquema de vacunación a 1815,5 (183 – 3115) BAU/ml tras la tercera dosis (*Figura 5*).

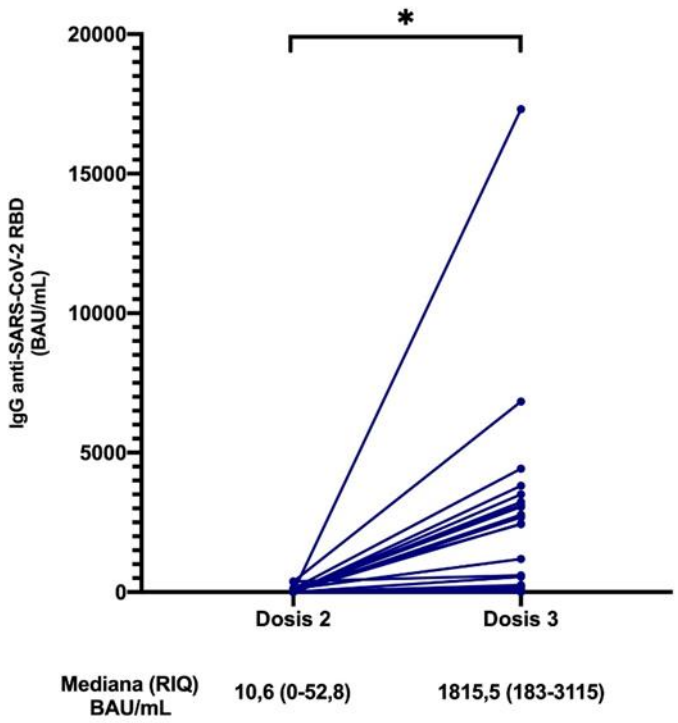

Figura 5. Titulos de de anticuerpos IgG anti- SARS-CoV-2 luego de segunda y tercera dosis de pacientes con seroconversión con esquema de 3 dosis.

Se administró tercera dosis de mRNA (BNT162b2) a los pacientes luego de un esquema inicial con 2 dosis de Virus inactivado (CoronaVac®) o mRNA (BNT162b2). BAU/ml, Binding Antibody Units; RIQ, Rango intercuartil. * p< 0,05

La única variable estadísticamente significativa asociada a la seroconversión luego de las tres dosis de vacuna fue el grado de insuficiencia renal medido como una creatinina sérica menor (1,28 vs 1,48 mg/dl, p=0,037) y un mayor filtrado glomerular (63,96 vs 48,83 ml/min/1,72m^2, p=0,013), (*Tabla 4*).

Tabla 4. Características de la población de acuerdo a la seroconversión luego de 3 dosis de vacuna anti- SARS-CoV-2

	Seroconversión			
	No	**Si**	**Total**	**Valor p**
N (%)	**20 (43,5%)**	**26 (56,5%)**	**46 (100%)**	
Sexo femenino, n (%)	8 (40%)	9 (34,6%)	17 (37%)	0.708
Edad (años), media ± DE	50,1 ± 13,04	47,58 ± 13,86	48,67 ± 13,42	0.591
Raza caucásica, n (%)	20 (100%)	26 (100%)	46 (100%)	-
IMC (Kg/m^2), media ± DE	27 ± 4,98	25,87 ± 4,31	26,36 ± 4,60	0.415
Tipo de trasplante, n (%) **Renal** **Reno-páncreas**	19 (95%) 1 (5%)	23 (88,5%) 3 (11,5%)	42 (91,3%) 4 (8,7%)	0.435
Tiempo post trasplante (meses), mediana (RIQ)	51 (30-84)	44 (23-144)	49 (23-100)	0.807
Rechazo 3 meses previos, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Creatinina (mg/dl), mediana (RIQ)	1,48 (1,36 - 1,67)	1,28 (1,09 - 1,52)	1,36 (1,18-1,66)	0.037
FG (ml/min/1,72 m^2), media ± DE	48,83 ± 17,10	63,96 ± 21,37	57,37 ± 20,84	0.013
DM n (%)	8 (40%)	8 (30,8%)	16 (34,8%)	0.515
Hepatitis n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
ACV n (%)	1 (5%)	0 (0%)	1 (2,2%)	0.249
IAM n (%)	1 (5%)	5 (19.2%)	6 (13,0%)	0.155
AOC n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Antiproliferativos, n (%) **No** **Micofenolato** **Azatioprina**	3 (15%) 16 (80%) 1 (5%)	5 (19,2%) 17 (65,4%) 4 (15,4%)	8 (17,4%) 33 (71,7%) 5 (10,9%)	0.455
Inhibidores Calcineurina, n (%) **No** **Tacrolimus** **Ciclosporinas**	0 (0%) 19 (95%) 1 (5%)	3 (11,5%) 21 (80,8%) 2 (7,7%)	3 (6,5%) 40 (87%) 3 (6,5%)	0.26
Everolimus, n (%)	1 (5,3%)	6 (23,1%)	7 (15,2%)	0.103
Timoglobulina, n (%)	0 (0,0%)	2 (7,7%)	2 (4,4%)	0.205
Esquema de vacunación inicial 2 dosis, n (%) **Virus inactivado (CoronaVac®)** **mRNA (BNT162b2)**	0 (0%) 20 (100%)	0 (0%) 26 (100%)	46 (100%)	-

Se administró tercera dosis de mRNA (BNT162b2) a los pacientes luego de un esquema inicial con 2 dosis de Virus inactivado (CoronaVac®) o mRNA (BNT162b2) IMC, Índice de masa corporal; FG, Filtrado Glomerular; DM, Diabetes Mellitus; ACV, Accidente cerebro-vascular; IAM, Infarto agudo de miocardio; AOC, Arteriopatía obstructiva crónica. RIQ, Rango intercuartil; DE, Desvío estándar; BAU/ml, Binding Antibody Units.

En cuanto a los EA luego de la tercera dosis, un paciente desarrolló una pericarditis vinculada a la vacuna mRNA luego de haber recibido el esquema completo de Sinovac.

5. Discusión

Al momento de iniciado este estudio existían escasos trabajos a nivel mundial que analizaran la respuesta humoral a las vacunas anti-SARS-CoV2 en población de trasplantados para vacunas mRNA y ninguna para virus inactivados. Si bien actualmente ya se han publicado trabajos internacionales sobre el tema, a nivel nacional este trabajo forma parte de un estudio multicéntrico en conjunto con el Hospital Evangélico e Italiano y se trata del primer y único estudio en pacientes con trasplante renal y reno-páncreas, en colaboración con la Asociación de Trasplantados del Uruguay (54,55).
El principal hallazgo de este estudio fue una baja seroconversión (25,6%) en esta población con dos dosis de vacunas , en contraposición a lo que ocurre con individuos inmunocompetentes donde la respuesta es del 100%, lo que va en concordancia con hallazgos en series internacionales (24,26,56).

En un estudio realizado en el Institut Pasteur, Montevideo, UdelaR, se cuantificó la respuesta humoral tras dos dosis de ambas plataformas vacunales en la población general, donde se encontró una mediana de anticuerpos de 398 (209-335) BAU/ml con Sinovac y 2638 (2608-3808) BAU/ml con Pfizer. Si se compara con la mediana de anticuerpos del presente estudio, 120,0 (6,0-369,0) BAU/ml para Pfizer y 30,0 (13,0-78,0) BAU/ml para Sinovac, se objetiva una respuesta francamente disminuida en la población de pacientes trasplantados. Cabe destacar que hasta el momento se desconoce el título de anticuerpos protector, sin embargo, algunos autores sugieren una titulación ≥ 264 BAU/ml para COVID-19 severo (57). Si se considera ese nivel, luego de un esquema con dos dosis de vacunas, hubo una muy baja proporción de pacientes que lo alcanzó; sin embargo, se logran estos niveles con la dosis de refuerzo.

Las variables asociadas a la no seroconversión fueron el menor tiempo post transplante, la inmunosupresión con Tacrolimus y/o Micofenolato, descritas también por otros autores (36,58). Esto puede ser debido a una mayor inmunosupresión en este subgrupo de pacientes. El tratamiento con Everolimus o el uso de Azatioprina como antiproliferativo, se asoció a una mayor seroconversión, lo que podría explicarse por su menor potencia inmunosupresora.

Al momento de publicación de esta investigación solo se ha encontrado un estudio que compare las plataformas vacunales de Sinovac y Pfizer realizado en población general (59). En este, se observó una seroconversión luego de 5-9 semanas de la segunda dosis de 68,5% para Sinovac y de 95,7% para

Pfizer, evidenciando una menor respuesta antigénica para Sinovac estadísticamente significativa. Sin embargo en el presente trabajo, al comparar la seroconversión entre plataformas vacunales, no se observa una diferencia estadísticamente significativa (*Figura 1*). Esto se puede deber a la baja proporción de pacientes vacunados con Pfizer (16,5%) en el primer esquema vacunal y las características ya descritas de la población en estudio.

Los resultados preliminares de esta investigación sirvieron como insumo a la Comisión de Vacunas del MSP para la planificación de la vacunación anti-SARS-CoV-2 en la población de inmunodeprimidos. El 27 de Junio de 2021 se define una tercera y cuarta dosis en la población que había recibido Sinovac y una tercera dosis para los pacientes con esquema de Pfizer.
En la investigación se objetivó un aumento significativo en el número de pacientes que respondió a la tercera dosis en comparación con los que respondieron a la segunda (56,5% vs 25,6%).
La administración de la tercera dosis logra reclutar 36,7% más de pacientes (*Figura 4)*.
Estos hallazgos concuerdan con otros autores, como *Masset et al.* en Julio 2021 donde reclutan un 40% más de pacientes (44).
En aquellos pacientes que ya habían seroconvertido con las primeras dos dosis, tras la administración de una tercera se observa un aumento significativo del recuento de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (52,8 a 3111 BAU/ml). En series analizadas por otros autores se hallan resultados similares. *Bertrand et al.* en Setiembre 2021, observa una mediana inicial de 217,1 BAU/mL (120,2-443,8) y una mediana tras la tercera dosis de 2238,3 BAU/mL (1934,4-7220,6) ($p<0.0001$) para pacientes vacunados con Pfizer. Estos niveles de seroconversión se aproximan a los de la población general, lo que refleja un aumento en la inmunogenicidad (60).

Limitaciones

Si bien este estudio permitió comparar la tasa de seroconversión de las distintas plataformas vacunales, contamos con un n bajo para la población vacunada con Pfizer, así como pacientes que recibieron la tercera dosis, lo que no permite realizar otras comparaciones. No se estudiaron otras formas de inmunogenicidad como la respuesta celular.

6. Conclusiones y perspectivas

Se constató una respuesta humoral disminuida luego de dos dosis con ambas plataformas de vacunas en los pacientes con trasplante renal. El porcentaje de seroconversión fue bajo de 25,6% y con bajo título de anticuerpos en comparación a la población general. Estos resultados comunicados a la Comisión de Vacunas del MSP sirvieron como insumo para la planificación de las dosis de refuerzo.

Entre los pacientes que no habían tenido seroconversión, la tercera dosis logró que un 36,7% más de pacientes desarrollaran anticuerpos; así como un aumento del título de anticuerpos, de hasta casi 10 veces más, comparables a los inmunocompetentes luego de dos dosis. A su vez, la combinación de plataformas vacunales determinó una mayor respuesta en comparación con aquellos que solo recibieron la plataforma Pfizer; aunque sin diferencias significativas.

Los principales factores asociados con la seroconversión fueron la inmunosupresión, el tiempo post trasplante y el filtrado glomerular. El tipo de vacuna se asoció a diferencias en el título de anticuerpos, aunque no de manera significativa.

Los resultados de este estudio indican que los dos tipos de vacuna anti-SARS-CoV-2 parecen ser seguras, y son necesarias dosis de refuerzo en los pacientes trasplantados para asegurar una respuesta humoral en la mayoría de los pacientes. Aún se desconoce si existe un nivel de anticuerpos que asegure la protección frente a la enfermedad grave. En este estudio la determinación de anticuerpos se realizó utilizando las unidades recomendadas por la Organización Mundial de la Salud, por lo que será de utilidad en el futuro para generar información en ese sentido.
Dado los hallazgos de este estudio, se recomienda que los pacientes con trasplante renal continúen con el uso de las medidas no farmacológicas para evitar la infección COVID-19 basada en el uso de tapaboca, distanciamiento físico e higiene de manos.

7. Agradecimientos

Los autores del presente estudio agradecen en primera instancia a los pacientes ya que sin su participación no hubiese sido posible llevarlo a cabo.

A la Dra. Mariana Seija referimos especial agradecimiento por su voluntad, enseñanzas y gran disposición para guiar al equipo durante el proyecto. Al Dr. José Santiago por su orientación durante la recolección y análisis de datos.

Asimismo, agradecer al Centro de Nefrología del Hospital de Clínicas y Licenciadas de Enfermería del mismo por la buena disposición y colaboración en la recolección de datos, así como personal de enfermería y de laboratorio por la extracción, recibimiento y análisis de las muestras.

Al Grupo interinstitucional de Desarrollo de anticuerpos por el desarrollo, suministro de los kits y especialmente a Otto Pritsch, Sergio Bianchi y Florencia Rammauro por la determinación de anticuerpos cruciales para la realización del trabajo.

A los extraccionistas del Laboratorio Clínico que apoyaron las extracciones de sangre,

Finalmente, agradecemos a la Facultad de Medicina de la Universidad de la República del Uruguay por brindarnos la posibilidad de desarrollar un proyecto de esta estirpe durante nuestra formación académica.

8. Bibliografía

1. Crespo M, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, Llinàs-Mallol L, Montero MM, Villar-García J, et al. COVID-19 in elderly kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2020 Oct;20(10):2883–9.
2. Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. Am J Transplant. 2020;20(11):3140–8.
3. Hilbrands LB, Duivenvoorden R, Vart P, Franssen CFM, Hemmelder MH, Jager KJ, et al. COVID-19-related mortality in kidney transplant and dialysis patients: Results of the ERACODA collaboration. Nephrol Dial Transplant. 2020 Nov;35(11):1973–83.
4. Craig-Schapiro R, Salinas T, Lubetzky M, Abel BT, Sultan S, Lee JR, et al. COVID-19 outcomes in patients waitlisted for kidney transplantation and kidney transplant recipients. Am J Transplant. 2020;
5. Crespo M, Mazuecos A, Rodrigo E, Gavela E, Villanego F, Sánchez-Alvarez E, et al. Respiratory and Gastrointestinal COVID-19 Phenotypes in Kidney Transplant Recipients. Transplantation. 2020;104(11):2225–33.
6. Jager KJ, Kramer A, Chesnaye NC, Couchoud C, Sánchez-Álvarez JE, Garneata L, 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 Dec;98(6):1540–8.
7. Azzi Y, Parides M, Alani O, Loarte-Campos P, Bartash R, Forest S, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. Kidney Int. 2020 Dec;98(6):1559–67.
8. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. Coronavirus Disease 2019 in Solid Organ Transplant: A Multicenter Cohort Study. Clin Infect Dis. 2020 Aug;
9. Elias M, Pievani D, Randoux C, Louis K, Denis B, Delion A, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients: Disease incidence and clinical outcomes. J Am Soc Nephrol. 2020 Oct;31(10):2413–23.
10. Ozturk S, Turgutalp K, Arici M, Odabas AR, Altiparmak MR, Aydin Z, 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 Dec;35(12):2083–95.
11. Alberto Ortiz, Mario Cozzolino, Danilo Fliser, Denis Fouque, Dimitrios Goumenos, Ziad A Massy, Alexander R Rosenkranz, Ivan Rychlık, Maria Jose Soler, Kate Stevens, Roser Torra, Serhan Tuglular, Christoph Wanner, Ron T Gansevoort, Raphaël Duivenvoorden, C RTG. Chronic kidney disease is a key risk factor for severe COVID-19: a call to action by the ERA-EDTA. Nephrol Dial Transplant. 2021 Jan;36(1):87–94.
12. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- research that is available on the COVID-19 resource centre - including this for unrestricted research re-use a. 2020;(January):19–21.
13. Kolb T, Fischer S, Müller L, Lübke N, Hillebrandt J, Andrée M, et al. Impaired immune response to SARS-CoV-2 vaccination in dialysis patients and in kidney transplant recipients. Kidney360. 2021;10.34067/KID.0003512021.

14. Silvariño R, Ferreiro A, Seija M, Boggia J, Luzardo L, Otatti G, 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.
15. 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.
16. 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.
17. Guidance on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) for Transplant Clinicians. 2020.
18. Vaccination Considerations for Persons with Underlying Medical Conditions | CDC.
19. 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. 2021;32(5):1021–4.
20. Teijaro JR, Farber DL. COVID-19 vaccines: modes of immune activation and future challenges. Nat Rev Immunol. 2021;21(April):195–7.
21. 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 Mar;0(0):1–14.
22. Blasi F, Gramegna A, Sotgiu G, Saderi L, Voza A, Aliberti S, et al. SARS-CoV-2 vaccines: A critical perspective through efficacy data and barriers to herd immunity. Respir Med. 2021 Apr;180(January):106355.
23. Informe de efectividad vacunal en Uruguay al 30 de Junio. Montevideo; 2021.
24. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. 2021;21(2):181–92.
25. Wu Z, Hu Y, Xu M, Chen Z, Yang W, Jiang Z, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in healthy adults aged 60 years and older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. Lancet Infect Dis. 2021;3099(20):1–9.
26. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. N Engl J Med. 2020 Dec;383(27):2603–15.
27. Jara A, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. N Engl J Med. 2021;385(10):875–84.
28. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. N Engl J Med. 2021;385(7):585–94.
29. Widge AT, Rouphael NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. N Engl J Med. 2021 Jan;384(1):80–2.
30. Anderson EJ, Rouphael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. N Engl J Med. 2020;383(25):2427–38.
31. Wajnberg A, Amanat F, Firpo A, Altman DR, Bailey MJ, Mansour M, et al. Robust neutralizing antibodies to SARS-CoV-2 infection persist for months. Science (80-). 2020;370(6521):1227–30.

32. Bradley T, Grundberg E, Selvarangan R, LeMaster C, Fraley E, Banerjee D, et al. Antibody Responses after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. N Engl J Med. 2021 Mar;NEJMc2102051.
33. Poland GA, Ovsyannikova IG, Kennedy RB. SARS-CoV-2 immunity: review and applications to phase 3 vaccine candidates. Lancet. 2020;396(10262):1595–606.
34. Stark K, Günther M, Schönfeld C, Tullius SG, Bienzle U. Immunisations in solid-organ transplant recipients. Lancet. 2002;359(9310):957–65.
35. 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.
36. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie AB, Segev DL, 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):2204–6.
37. Rozen-zvi B, Yahav D, Agur T, Zingerman B, Ben-zvi H, Atamna A, et al. Antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccine among kidney transplant recipients : a prospective cohort study. 2020;(January).
38. Villanego F, Cazorla JM, Vigara LA, Garcia T, Trujillo T, Montiel N, et al. Protecting kidney transplant recipients against SARS-CoV-2 infection: A third dose of vaccine is necessary now. Am J Transplant. 2021;
39. 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):357–64.
40. Vink P, Torrell JMR, Fructuoso AS, Kim SJ, Kim S Il, Zaltzman J, 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):181–90.
41. Phadke VK, Scanlon N, Jordan SC, Rouphael NG. Immune Responses to SARS-CoV-2 in Solid Organ Transplant Recipients. Curr Transplant Reports. 2021;
42. Krueger KM, Ison MG, Ghossein C. Practical Guide to Vaccination in All Stages of CKD, Including Patients Treated by Dialysis or Kidney Transplantation. Vol. 75, American Journal of Kidney Diseases. W.B. Saunders; 2020. p. 417–25.
43. Prendecki M, Thomson T, Clarke CL, Martin P, Gleeson S, De Aguiar RC, et al. Comparison of humoral and cellular responses in kidney transplant recipients receiving BNT162b2 and ChAdOx1 SARS-CoV-2 vaccines. medRxiv [Internet]. 2021;2021.07.09.21260192. Available from: internal-pdf://0100855215/Prendecki-2021-Comparison of humoral and cellu.pdf%0Ahttp://medrxiv.org/content/early/2021/07/14/2021.07.09.21260192.abstract https://www.medrxiv.org/content/medrxiv/early/2021/07/14/2021.07.09.21260192.full.pdf
44. Masset C, Kerleau C, Garandeau C, Ville S, Cantarovich D, Hourmant M, et al. A third injection of BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in kidney transplant recipients improves the humoral immune response. Kidney Int [Internet]. 2021; Available from: https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.08.017
45. Grupper A, Rabinowich L, Schwartz D, Schwartz IF, Ben-Yehoyada M, Shashar M, 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):2719–26.
46. Stumpf J, Siepmann T, Lindner T, Karger C, Schwöbel J, Anders L, et al. The Lancet Regional Health - Europe Humoral and cellular immunity to SARS-CoV-2 vaccination in renal transplant versus dialysis patients : A prospective , multicenter observational study using mRNA-1273 or BNT162b2 mRNA vaccine. Lancet Reg Heal - Eur [Internet].

2021;9:100178. Available from: https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100178
47. Prendecki M, Thomson T, Clarke CL, Martin P, Gleeson S, De Aguiar RC, et al. Immunological responses to SARS-CoV-2 vaccines in kidney transplant recipients. Lancet. 2021;398(10310):1482–4.
48. Kotton CN. Immunization after kidney transplantation - What is necessary and what is safe? Nat Rev Nephrol. 2014;10(10):555–62.
49. Dujardin A, Lorent M, Foucher Y, Legendre C, Kerleau C, Brouard S, et al. Time-dependent lymphocyte count after transplantation is associated with higher risk of graft failure and death. Kidney Int. 2021;
50. Freitas GRR, Da Luz Fernandes M, Agena F, Jaluul O, Silva SC, Lemos FBC, et al. Aging and end stage renal disease cause a decrease in absolute circulating lymphocyte counts with a shift to a memory profile and diverge in treg population. Aging Dis. 2019;10(1):49–61.
51. Freiwald T, Büttner S, Cheru NT, Avaniadi D, Martin SS, Stephan C, et al. CD4+ T cell lymphopenia predicts mortality from Pneumocystis pneumonia in kidney transplant patients. Clin Transplant. 2020;34(9):1–10.
52. Glenn DA, Hegde A, Kotzen E, Walter EB, Kshirsagar A V., Falk R, et al. Systematic review of safety and efficacy of COVID-19 vaccines in patients with kidney disease. Kidney Int Reports [Internet]. 2021;7–10. Available from: https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.02.011
53. Stumpf J, Tonnus W, Paliege A, Rettig R, Steglich A, Gembardt F, et al. Cellular And Humoral Immune Responses after Three Doses of BNT162b2 mRNA SARS-Cov-2 Vaccine in Kidney Transplant. Transplantation. 2021;Publish Ah(11):267–9.
54. Bruminhent J, Setthaudom C, Chaumdee P, Boongird S, Kiertiburanakul S, Malathum K, et al. SARS-CoV-2-specific Humoral and Cell-mediated Immune Responses after Immunization with Inactivated COVID-19 Vaccine in Kidney Transplant Recipients (CVIM 1 Study). Am J Transplant. 2021;
55. Eren Sadioğlu R, Demir E, Evren E, Aktar M, Şafak S, Artan AS, et al. Antibody response to two doses of inactivated SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac) in kidney transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2021;(September):1–7.
56. Benotmane I, Gautier-Vargas G CN, Olagne J, Heibel F B-PL. Low immunization rates among kidney transplant recipients who received 2 doses of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. 2021.
57. Caillard S, Thaunat O. COVID-19 vaccination in kidney transplant recipients. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2021;0123456789:19–21. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/s41581-021-00491-7
58. Danthu C, Hantz S, Dahlem A, Duval M, Ba B, Guibbert M, et al. Humoral Response after SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in a Cohort of Hemodialysis Patients and Kidney Transplant Recipients. J Am Soc Nephrol. 2021;32(9):2153–8.
59. Sauré D, O'Ryan M, Torres JP, Zuniga M, Santelices E, Basso LJ. Dynamic IgG seropositivity after rollout of CoronaVac and BNT162b2 COVID-19 vaccines in Chile: a sentinel surveillance study. Lancet Infect Dis. 2021;3099(21).
60. Bertrand D, Hamzaoui M, Lemée V, Lamulle J, Hanoy M, Laurent C, et al. Antibody and T Cell Response to SARS-CoV-2 Messenger RNA BNT162b2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients and Hemodialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2021;32(9):2147–52.

9. Anexos

Elisa GTI en formato kit, “COVID-19 IgG ELISA UY 2.0”.

UDELAR, Institut Pasteur, ATGen, Uruguay

Consentimiento Informado

Por favor, lea este documento con atención, en él se le brinda información importante sobre el estudio de investigación al que ha sido invitado

ESTAMOS INVITANDO A TODOS LOS PACIENTES TRASPLANTADOS RENALES Y RENOPÁNCREAS DEL HOSPITAL DE CLÍNICAS.

Por medio del presente formulario se le invita a participar de un proyecto de investigación titulado Anticuerpos anti SARS-CoV-2 en pacientes con trasplante renal y reno-páncreas luego de la vacunación y su persistencia en el tiempo.Estudio de factores clínicos e inmunológicos asociados a la seroconversión

El grupo que llevará a cabo el proyecto está conformado por investigadores del Centro de Nefrología, de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Grupo Interdisciplinario UdeLAR-Institut Pasteur Montevideo, Laboratorio Citometría de Fluj,o Departamento Básico de Medicina y estudiantes de sexto año de Facultad de Medicina.

INTEGRANTES DE EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Centro de Nefrología: Prof Agdo Marcelo Nin, Dra Rossana Astesiano (Nefróloga R de trasplante), Dr José Santiago (Nefrólogo R de Trasplante),Prof Adj Dra. Mariana Seija, Asistente Dra. Paula Parnizari, Asistente Dra. Verónica Miranda, Asistente Dr. Federico Yandian, Asistente Dra. Ana Guerisoli, Residente Dr. Javier Noboa, Prof Dr. Oscar Noboa. Lic Lorena Somariva, Lic Gabriela Lopez, Lic Mónica Lemos, Lic Elisna Lopez, Lic Soledad Fumero

Cátedra de Enfermedades infecciosas: Dra Victoria Frantchez, Dra Sofía Griot

Grupo de Trabajo Interinstitucional de desarrollo de kit de anticuerpos UdeLaR-IPMon: Prof Agdo Fisiopatología-Institut Pasteur Montevideo Dr Sergio Bianchi. Asistente de Departamento de Inmunobiología - Institut Pasteur Montevideo : MSc Florencia Rammauro, Prof Departamento de Inmunobiología - Institut Pasteur Montevideo Dr Otto Pritch

Departamento Básico de Medicina. Laboratorio de Citometría de Flujo, Prof Dra Daniela Lens, Lic Andreína Brugnini, Lic Natalia Trías.

Estudiantes de Metodología Científica: Br. Daniella Cassinelli, Br. Cecilia Coelho, Br Belén de Aramburu, Br. Paulina González, Br. Romina Moreno, Br. Aldana Pippolo

1. ¿Cuál es la razón de este estudio?

A la fecha de inicio de este estudio, la enfermedad COVID 19 no tiene tratamiento específico contra el virus. Por eso la vacunación es lo recomendado desde el punto de vista médico para disminuir la infección y las formas graves de la enfermedad en todos los pacientes trasplantados renales y renopáncreas luego del primer mes. La toma de medicamentos inmunosupresores puede hacer que la respuesta del organismo a la vacuna sea diferente a las personas que no toman esta medicación. Existen muchas formas de protección del organismo frente al virus luego de darse las vacunas. En este estudio se medirá algunas de ellas que son los anticuerpos en la sangre contra el virus y el número de algunas células que participan de la defensa del organismo dada por las vacunas y que factores pueden hacer que los pacientes puedan generar anticuerpos contra el virus.

2. ¿Qué se realizará en este estudio?

Se extraerá sangre en el Hospital de Clínicas luego de la vacuna, en 3 ocasiones a lo largo de un año (a los 40 días y a los 5 y 10 meses luego de la segunda dosis). Con esta sangre se medirán los anticuerpos frente a la vacunación y se estudiarán los linfocitos que son los glóbulos blancos encargados de defendernos de las infecciones. Además, en cada extracción se realizará una encuesta acerca de sus antecedentes de infección COVID tipo de vacuna y síntomas relacionados a la vacuna . Los datos se codificarán y serán mantenidos en estricta confidencialidad. El material sólo se utilizará con los fines de dicha investigación. No podrá ser utilizado con otros motivos, ni con motivos legales.

NO SE CAMBIARÁ EL TRATAMIENTO INDICADO POR SU MÉDICO EN ESTE ESTUDIO.

Esto no influirá en las decisiones terapéuticas.

¿Tiene riesgos? El riesgo es el de cualquier punción para extracción de sangre: Un pequeño sangrado y tal vez un hematoma.

Compensación: No se dará ninguna compensación económica por participar.

¿Qué beneficio obtiene usted?

Podrá conocer si tiene o no tiene anticuerpos después de la vacunación. Dado el contexto de pandemia, y que la información es cambiante momento a momento, aún no sabemos que tipo de protección genera el tener o no tener anticuerpos. Sin embargo, dado el ritmo con el que se genera información en la pandemia por COVID-19, es probable que vaya surgiendo información es este sentido. Es por tanto que los resultados de esta investigación aportarán al país y al mundo conocimiento sobre cómo se comporta la población de trasplantados del Uruguay luego de la vacunación. Los datos obtenidos podrían ayudar a tener una mejor comprensión de cómo se comporta su inmunidad. Usted tiene derecho a preguntar por los resultados del estudio en cualquier momento y al finalizar el estudio el equipo de investigación le hará saber los resultados de esta.

¿Qué se hará con los resultados?

Se analizarán y comunicarán los resultados de la investigación sin que figure su nombre ni identificación. En todo momento se preservará su identidad de acuerdo a la legislación vigente (Ley Nº 18331).

Derecho a retirarse del estudio

La participación es libre y voluntaria, por lo que el participante tendrá el derecho de negarse a participar o de retirarse de la investigación en cualquier momento sin dar explicaciones. No habrá ningún tipo de sanción o represalia, ni afectará de ninguna forma la calidad de atención que habitualmente recibe del equipo de salud tratante.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR DE LA INVESTIGACIÓN MÉDICA:

Anticuerpos anti SARS-CoV-2 en pacientes con trasplante renal y reno-páncreas luego de la vacunación y su persistencia en el tiempo.Estudio de factores clínicos e inmunológicos asociados a la seroconversión

Yo ……. en el día de hoy …… he leído la información para el paciente, se me ha explicado y he entendido el objetivo del estudio, en el que acepto participar. Se me ha explicado y he entendido qué se hará durante el estudio, los beneficios potenciales del mismo, así como que no determina riesgos para mi salud. Cualquier complicación médica que surja será atendida por el equipo asistencial.

Sé que mis datos personales serán utilizados con la más estricta confidencialidad. También se me explicó que soy libre de salir del estudio cuando así lo considere, sin que esta decisión influya en la calidad de la asistencia que habitualmente recibo.

Autorización para la realización del estudio, marque la casilla correspondiente

☐ ***Sí** acepto participar en la realización del estudio*

☐ ***No** acepto a participar del estudio*

Nombre……

Dirección……

Teléfono……

Firma del paciente……*-Fecha*……

Nombre del investigador: …… ……

Firma: ……*Fecha*……

Nombre del investigador: ……

Firma: ……*Fecha*……

Comprobante de solicitud de registro en el Ministerio de Salud Pública

Ministerio de Salud Pública	**Dirección General de la Salud** **División Evaluación Sanitaria** Solicitud de registro/autorización de proyectos de investigación en seres humanos

Montevideo, 05-04-2021.

Constancia de Solicitud de Registro de Proyecto

El presente documento hace constar que el proyecto: Anticuerpos anti SARS-CoV-2 en pacientes con trasplante renal y reno-páncreas luego de la vacunación y su persistencia en el tiempo. Estudio de factores clínicos e inmunológicos asociados a la seroconversión fue ingresado el día 05-04-2021, bajo el Nro. 3535533 con los siguentes datos:

Datos del investigador coordinador del proyecto

Nombre: Mariana Seija
Documento de identidad: cedula : 30934643
Institución a la cual pertenece: Centro de Nefrología
Función en el proyecto: Investigadora coordinadora entre las distintos integrantes del proyecto.
Correo electrónico: mariana.seija@gmail.com
Teléfono de contacto: 099370368

"Esta constancia no implica la aprobación del protocolo registrado ni la autorización para su realización"