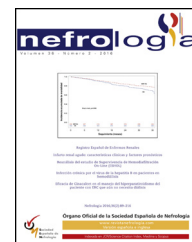




Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Carta al Director

Respuesta inmunológica humoral insuficiente a la 2.^a dosis de vacuna anti-COVID19 mRNA-1273 (Moderna) en pacientes portadores de trasplante renal

Suboptimal humoral immunological response to the 2nd dose of anti-COVID19 mRNA-1273 vaccine (Moderna) in kidney transplant patients

Sr. Director:

Desde el inicio de la vacunación contra el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*) varios grupos de investigadores han observado una débil respuesta inmunológica en pacientes portadores de trasplante de órgano sólido^{1,2}. Ello, y que algunos pacientes trasplantados hayan sufrido enfermedad COVID19 después de estar plenamente vacunados con 2 dosis, ha determinado que en algunos países se haya recomendado una 3.^a dosis de vacuna en estos pacientes^{3,4}.

Nosotros hemos estudiado de forma prospectiva la respuesta humoral a la vacuna mRNA-1273 (Moderna) en 73 pacientes portadores de trasplante renal mediante la determinación cuantitativa de anticuerpos IgG anti-Spike de SARS-CoV-2, analizados mediante quimioluminiscencia de micropartículas –sistema Alinity de Abbott–. (v. ref.+ >50 UA/ml), inmediatamente antes de la 2.^a dosis y a las 8 semanas de su administración. Los resultados se compararon con la respuesta a la misma vacuna mRNA-1273 administrada a 30 pacientes en hemodiálisis (HD), 12 en diálisis peritoneal (DP), 21 prediálisis (pre-D), y 47 controles, trabajadores sanos del hospital.

Dado su carácter prospectivo, el estudio fue aprobado por el Comité de Ensayos Clínicos con medicamentos (CEIm) de la institución, Gerencia de Asistencia Sanitaria de Ávila.

Los pacientes trasplantados tenían una edad media $60,12 \pm 10,4$ y el tiempo de trasplante fue de 123 a 11.888 días y el 56,1% eran varones. Cuatro pacientes que habían sufrido infección previa por SARS-CoV-2 y 3 pacientes que tuvieron contacto estrecho con alta sospecha de infección, presentaron títulos muy elevados: $40.374,6 \pm 55.211,5$ UA/ml

y se excluyeron del análisis. La respuesta a la 1.^a dosis de vacuna definida por niveles de $IgG > 50$ UA/ml fue solo en el 16,4% (11 pacientes) con un título medio de Ac IgG anti-Spike de $270,8 \pm 322,0$ (mediana: 172,9; $r = 52,6-19.650,3$). El 79,8% presentaban niveles inferiores a 50 UA/ml, y 21 (28,7%) presentaban anergia ($0 < 1$ UA/ml). Ocho pacientes en HD, uno en DP y 2 pre-D habían sufrido infección clínica por SARS-CoV-2 y todos ellos desarrollaron una respuesta potente de Ac anti-Spike a la primera dosis de vacuna (pacientes en HD: 42.181 ± 22.798 ; DP: $35.418,4$ UA/ml; pre-D: $36.934,3 \pm 35026,7$). Del resto el 90,9% de pacientes en HD, el 72,7% de DP y el 78,9% desarrollaron respuesta de $Ac > 50$ UA/ml. con cifras medias de $377,5 \pm 350,4$ UA/ml (mediana: 314,9) en HD; $1.176,5 \pm 1823,8$ (mediana: 646,7) en DP y $1158,3 \pm 1431,1$ (mediana: 683,6) en pre-D, con diferencias significativas frente a trasplantados ($p = 0,004$). Los pacientes trasplantados con < 50 UA/ml de IgG anti-Spike tenían más edad, $63,7 \pm 9$ vs. $58,5 \pm 10$ ($p = 0,1$), más linfopenia 1.568 ± 731 vs. 2.060 ± 680 ($p = 0,05$); y existía una correlación entre IgG anti-Spike y linfocitos: $R = 0,32$ ($p = 0,007$); también se apreció una cierta correlación negativa con tacrolimus, $R = -0,24$, y prednisona, $R = -0,14$, sin llegar a la significación estadística ($p = 0,1$). A las 8 semanas de la 2.^a dosis de mRNA-1273, se realizó nueva determinación de anticuerpos; 35 pacientes trasplantados presentaron ya niveles > 50 UA/ml, (53,03 vs. 100% de pacientes en HD, DP, pre-D y los controles sanos) (fig. 1). El título de Ac anti-Spike también fue inferior al resto de los grupos: media $1.544,11 \pm 4.279,58$ UA/ml (IC 95%: 2.576,58-511,6) vs. $4.000,3 \pm 5.567,2$ (IC 95%: 6.683,62-1.317,03) en HD; $3.709,3 \pm 2.889,6$ (IC 95%: 5.650,61-1.768,03) en DP; $7.288,4 \pm 7.849,1$ (IC 95%: 12.031,6-2.545,2) en pre-D; y significativamente inferiores a los de los controles sanos: media $16.226,3 \pm 11.319,8$ (IC 95%: 19.462,5-2.545,2) (fig. 2). No se evi-

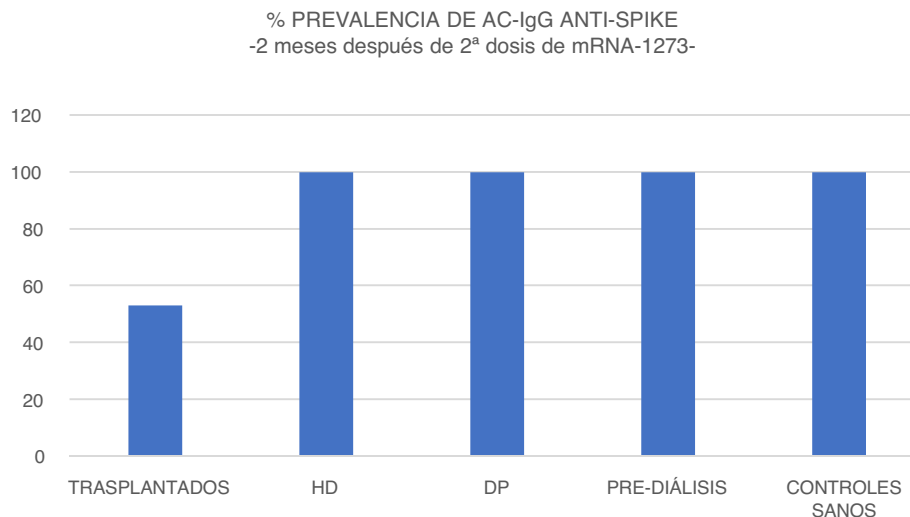


Figura 1 – Porcentaje de pacientes y controles que desarrollaron Ac anti-Spike SARS-CoV 2, a un título superior a 50 UA/ml, las 8 semanas de la administración de la 2.ª dosis de vacuna mRNA-1273 (Moderna).

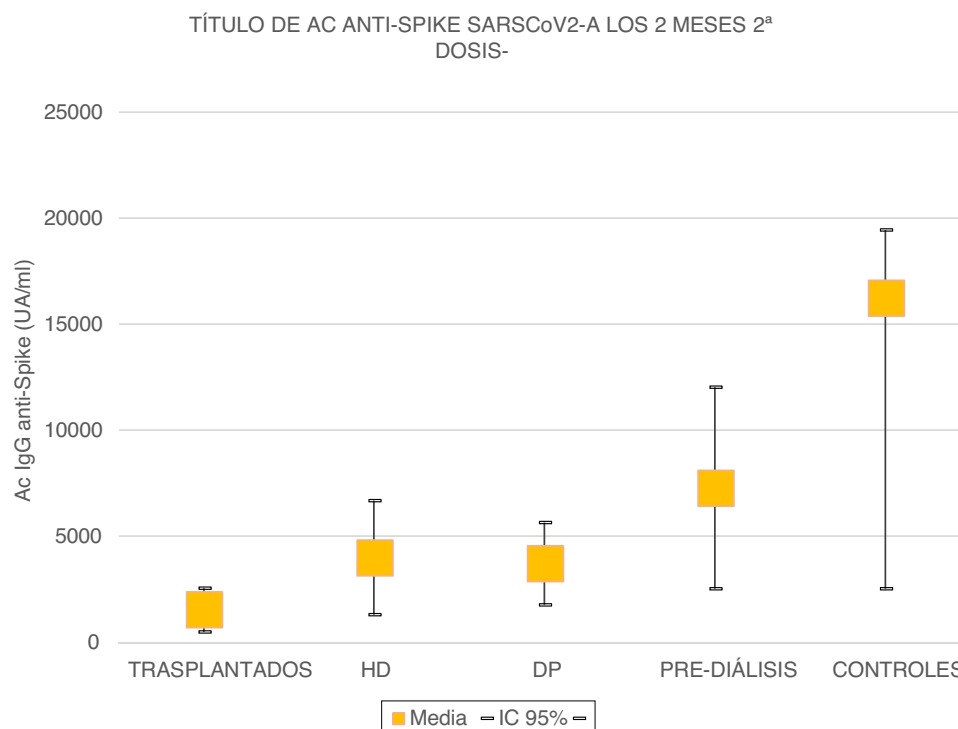


Figura 2 – Título de anticuerpos anti-Spike SARS-CoV 2 de pacientes y controles a las 8 semanas de la 2.ª dosis de vacuna mRNA-1273 (Moderna). Media e IC al 95%.

denció ningún evento serio después de la 1.ª o 2.ª dosis, ni ningún fenómeno de rechazo o variación de la creatinina sérica. En el periodo de seguimiento, ningún paciente ni control presentó infección COVID19, a pesar de tener un bajo título de anticuerpos, quizás en relación con cierto grado de inmunidad celular⁵.

Este estudio muestra que la inmunización, en pacientes trasplantados, conseguida con la 2.ª dosis de vacuna

mRNA-1273 (Moderna) mejora considerablemente, pero sin llegar a una prevalencia al menos del 70% en esta población, con títulos de Ac anti-IgG anti-Spike sensiblemente inferiores a los controles y al resto de grupos de pacientes con ERCA. Dado que una gran proporción de pacientes trasplantados permanecen en riesgo de sufrir COVID-19, se debería proporcionar otra 3.ª dosis de vacuna lo antes posible, como ya se está realizando en otros países⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boyarsky BJ, Werbel WA, Avery RK, Tobian AAR, Massie A, Segey DL, et al. Antibody response to 2-dose SARS-CoV-2 mRNA vaccine series in solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2021;325:2204–6.
2. Marion O, del Bello A, Abravanel F, Couat C, Faguer S, Esposito L, et al. Safety and immunogenicity of anti-SARS-CoV-2 messenger RNA vaccines in recipients of solid organ transplants. *Ann Intern Med*. 2021;25:M21–1341, <http://dx.doi.org/10.7326/M21-1341>.
3. Wadei HM, Gonwa TA, Leoni JC, Shah SZ, Aslam N, Speicher LL. COVID-19 infection in solid organ transplant recipients after SARS-CoV-2 vaccination. *Am J Transplant*. 2021;23, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.16618>.
4. DGS-Urgent. Vaccins contre la Covid-19: modalités d'administration des rappels. 2021 [consultado 3 Jul 2021]. Disponible en: https://www.mesvaccins.net/textes/gs_urgent_n43_vaccination_modalites_d_administration_des_rappels.pdf
5. Anft M, Blazquez-Navarro A, Stervbo U, Skrzypczyk S, Witzke O, Wirth R, et al. Detection of pre-existing SARS-Cov-2-reactive T cells in unexposed renal transplant patient. *J Nephrol*. 2021;34:1025–37.
6. Kamar N, Abravanel F, Marion O, Izopet J, del Bello A. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med*. 2021;38:661-662. doi: 10.1056/NEJMc2108861.

Jesús Martín-García *, Gilda Carreño Cornejo, Rosario Manzanedo Bueno, Consolación Rosado Rubio, David Menéndez González, Dolores Barreda Grande y Carmen Felipe Fernández

Sección de Nefrología, Complejo asistencial de Ávila, Ávila, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmarting@senefro.org (J. Martín-García).

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.07.012>