

¿Qué efectos sobre la mortalidad puede generar la infección por COVID-19 en pacientes en hemodiálisis durante el primer año de su infección?

Carriazo S, Mas-Fontao S, Seghers C, Cano J, Goma E, Avello A, et al. Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study. *Clin Kidney J.* 2021;15:432-41.

Análisis crítico: **Gustavo Useche-Bonilla¹, Juan Casas-Todoli²**

¹Centro de Diálisis Diaverum Nefroclub. Valencia

²Sección de Nefrología. Hospital Comarcal Francesc de Borja. Gandía. Valencia

NefroPlus 2022;14(2):68-71

© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional prospectivo unicéntrico, no aleatorizado ni enmascarado.

■ Asignación

- Sobre la base del diagnóstico de infección por coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave 2 (SARS-CoV-2).

■ Enmascaramiento

- Ninguno.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados de la Unidad de Hemodiálisis del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y de su centro asociado Centro de Diálisis Santa Engracia, Fundación Renal Íñigo Álvarez de Toledo, de Madrid.

■ Pacientes

- Población de 200 pacientes en total (58 y 142, respectivamente). Se seleccionó a 56 pacientes con infección por SARS-CoV-2 confirmada por PCR (n = 37) o por anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (n = 19). Posteriormente se compararon las características de los pacientes fallecidos con las de aquellos que se mantuvieron vivos al final del seguimiento. Grupo I (fallecidos) = 20. Grupo II (supervivientes) = 36.

■ Intervención

Seguimiento clínico y paraclínico (determinación de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2) a los 3, 6, 9 y 12 meses desde la fecha inicial de la infección.

■ Variables de resultado

Variable primaria

Muerte por todas las causas, clasificándolas según ocurrieron durante la primera hospitalización o después de esta. Como parte del análisis de sensibilidad se definieron las muertes tempranas como aquellas que ocurren en los primeros 30 días después del diagnóstico.

Variable secundaria 1

Compuesto de hospitalización por cualquier causa y eventos que requirieron intervención terapéutica a pesar de que no requirieron hospitalización.

Variable secundaria 2

Evolución de los anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 después de desarrollar COVID-19.

■ Análisis estadístico

Se evaluó la normalidad de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente se usaron las pruebas de la U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis para comparaciones duales y múltiples. El análisis del tiempo hasta la muerte se realizó con la prueba *log-rank* de curvas Kaplan-Meier y *hazard ratio*. Se usó el programa/lenguaje R para el análisis.

■ Promoción y conflicto de intereses

No se recibieron fondos externos para este estudio, si bien los equipos investigadores de los autores reciben fondos de investigación del Ministerio de Economía, Industria y Competitividad: FIS/Fondos FEDER, ERA-PerMed-JTC2018 y S.E.N., Comunidad de Madrid en Biomedicina.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

No se registraron diferencias de edad, género, comorbilidades o tiempo en diálisis entre los grupos de pacientes con y sin COVID-19.

La mediana de edad global fue de 67,5 años, con el 70,5% de pacientes masculinos y una mediana de tiempo en diálisis de 30,4 meses (rango intercuartílico [RIQ]: 14,7-73,8).

Respecto a los pacientes fallecidos frente a los supervivientes, el grupo I tenía un mayor porcentaje de fumadores (el 45 frente al 39%), mediana de edad mayor (76,5 frente a 64,5 años) y menor tiempo en diálisis (25,5 frente a 43,5 meses), por lo que la edad fue la única diferencia significativa a nivel estadístico.

Variable primaria

La mortalidad en los pacientes con COVID-19 fue del 35,7% y en el grupo de pacientes no infectados fue del 14,6%. En los análisis univariante y multivariantes, tres factores presentaron una mayor asociación con muerte: el diagnóstico por PCR, niveles elevados de proteína C-reactiva al inicio de la infección y niveles bajos de hemoglobina (tablas 1 y 2).

Variabes secundarias

Respecto al compuesto de eventos, de los 36 pacientes supervivientes, 14 presentaron al menos un evento compuesto durante el periodo de seguimiento, 4 eventos isquémicos, 3 hemorrágicos, 2 insuficiencias cardíacas descompensadas, 1 fibrilación auricular,

Tabla 1. Mortalidad al año de seguimiento

Variable	Univariante		Multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad	1,04 (1,00-1,07)	0,028	1,02 (0,98-1,06)	0,252
Diagnóstico por PCR	3,02 (0,88-10,39)	0,079	5,18 (1,3-20,65)	0,02
Hemoglobina (g/dl)	0,66 (0,49-0,90)	0,008	0,62 (0,45-0,86)	0,005
Proteína C-reactiva	1,07 (1,02-1,12)	0,003	1,10 (1,03-1,16)	0,002

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*). Traducida de Sol Carriazo, Sebastian Mas-Fontao, Clara Seghers, Jaime Cano, Elena Goma, Alejandro Avello, et al., "Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study", *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, núm. 3, pp. 432-441, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

Tabla 2. Mortalidad a los 3 meses de seguimiento

Variable	Univariante		Multivariable	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad	1,04 (1,00-1,08)	0,063	1,02 (0,97-1,07)	0,443
Diagnóstico por PCR	3,31 (0,74-14,82)	0,117	9,11 (1,53-54,28)	0,015
Hemoglobina (g/dl)	0,67 (0,47-0,95)	0,025	0,61 (0,41-0,90)	0,013
Proteína C-reactiva	1,09 (1,04-1,14)	< 0,001	1,14 (1,06-1,22)	< 0,001

HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; PCR: reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*). Traducida de Sol Carriazo, Sebastian Mas-Fontao, Clara Seghers, Jaime Cano, Elena Goma, Alejandro Avello, et al., "Increased 1-year mortality in haemodialysis patients with COVID-19: a prospective, observational study", *Clinical Kidney Journal*, 2022, vol. 15, núm. 3, pp. 432-441, con autorización de Oxford University Press en representación de la European Renal Association.

1 calcifilaxis, 1 descompensación hidrópica, 1 artritis y 1 pancreatitis. No se comparan los eventos compuestos entre pacientes infectados y no infectados.

Respecto a los anticuerpos IgG se evidenció un descenso progresivo en el número de pacientes que permanecían con títulos positivos durante el seguimiento, presentando el mayor descenso entre los meses 6 y 12. Algunos de los pacientes negativizaron y luego volvieron a ser positivos (1 vacunado y re infectado, 1 vacunado y 1 no vacunado en el que se desconoce si ocurrió reinfección). Otros pacientes (3) nunca presentaron anticuerpos, incluso después de ser vacunados.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que la COVID-19 aumenta la mortalidad de los pacientes en hemodiálisis, no solo en la hospitalización inicial, si no hasta los primeros 3 meses de la infección. La respuesta IgG anti-SARS-CoV-2 en estos pacientes fue subóptima y corta.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se ha constatado que los pacientes en hemodiálisis (tanto en hospital como en centro de diálisis), así como los trasplantados renales, son un colectivo especialmente vulnerable frente a la COVID-19 por varios factores: por la inmunodepresión inherente a su enfermedad renal y al tratamiento dialítico, por el mayor número de comorbilidades que presentan y por estar más expuestos a enfermedades asociadas a los cuidados de la salud por el hecho de acudir varias veces por semana a un centro sanitario para recibir su terapia de sustitución renal.

Dado que la COVID-19 se ha convertido en una nueva patología con la que tendremos que convivir desde ahora, este tipo de estudios prospectivos serán necesarios para entender mejor los efectos a largo plazo de la enfermedad. Este estudio observacional funciona como una primera aproximación a esta idea, corroborando que la mortalidad por COVID-19 es elevada en pacientes en hemodiálisis comparados con la población general, pero que no solo se limita al ingreso hospitalario inicial, pues los primeros 90 días postinfección son el periodo de mayor riesgo de mortalidad.

Dado su carácter unicéntrico, cuenta con una población limitada de pacientes, por lo que ciertos resultados sufren de poca precisión cuando se evalúan los rangos intercuartílicos.

Consideramos que los resultados de este estudio son de gran interés para diseñar estudios multicéntricos con cohortes de mayor tamaño que puedan confirmar los hallazgos que se han señalado.

Otro punto que cabe señalar es la dificultad para establecer hasta qué punto situaciones sociosanitarias específicas influyen en la evolución de la COVID-19 y en su mortalidad.

Asimismo, debemos tener en cuenta que el seguimiento evolutivo de los niveles de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 plantea algunas limitaciones desde el punto de vista clínico. La respuesta inmunitaria frente a la COVID-19 es compleja ya que involucra tanto a la inmunidad humoral como a la inmunidad celular, por lo que intervienen procesos difícilmente medibles. La cuantificación de IgG sería, por tanto, una simplificación de la respuesta inmunitaria global.

Por último, hay que tomar en cuenta que la incorporación de las vacunas contra SARS-CoV-2 a la práctica clínica desempeña un papel fundamental en la prevención de las formas más graves de la enfermedad y en la reducción de la mortalidad en los pacientes en hemodiálisis, como al parecer señalan los resultados del estudio SENCOVAC¹.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Se trata de un estudio de potencia estadística modesta cuyo correcto diseño y desarrollo han permitido demostrar el mayor riesgo que corren los pacientes en hemodiálisis que contraen la COVID-19, así como ciertos factores que se asociaron a mayor mortalidad. Estos hallazgos son de utilidad para diseñar estudios más amplios que profundicen más en el tema.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Hemodiálisis

Tema: COVID-19

Tipo de artículo: Estudio observacional

Palabras clave: Anticuerpos anti-SARS-CoV-2. Enfermedad renal crónica. COVID-19. Hemodiálisis. Mortalidad. Resultados

NIVEL DE EVIDENCIA: 2b

GRADO de RECOMENDACIÓN: B

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.)

■ NOTAS METODOLÓGICAS

En este estudio se han examinado *parámetros analíticos* como la ferritina, PCR, linfocitos y otros, que son, la mayoría de ellos, marcadores de inflamación. Podría ser de gran interés ampliar el análisis del fósforo sérico y parámetros de nutrición (albúmina) como predictores de mortalidad, en caso de que se dispusiera de estos datos.

Llama la atención que el diagnóstico de COVID-19 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) no solo presente el *hazard ratio* (HR) más elevado. También su rango intercuartílico es muy amplio y cruza el límite de la unidad en el análisis univariante, lo que sugiere una baja precisión, ya sea porque se requiere un mayor tamaño muestral o porque en realidad es un efecto de alguna otra variable no cuantificada en el estudio, como la carga viral, la respuesta inflamatoria global del organismo o algún otro proceso no cuantificable directamente.

Asimismo, se han escogido los *anticuerpos IgG antiproteína spike (S) del SARS-CoV-2* como marcador global de la respuesta inmunitaria. Este parámetro serológico no permite diferenciar entre el paciente vacunado y el paciente que ha superado la enfermedad.

En este sentido, la determinación de los anticuerpos antiproteína nucleocápside (N) es útil para discriminar entre unos y otros, lo que puede ayudar a identificar al paciente vacunado que durante el seguimiento presenta elevación de los títulos de anticuerpos tras contraer la COVID-19 (incluso en su variante asintomática).

■ NOTAS CLÍNICAS

Cabe destacar la marcada heterogeneidad de los eventos que se registraron durante el seguimiento tanto en el grupo de supervivientes como en los no infectados. Es un hecho que la población en diálisis cada vez incluye pacientes de mayor edad y con mayor número de comorbilidades.

Además, si bien la COVID-19 pudo haber influido directamente en el mayor número de eventos, no debemos olvidar que durante la primera oleada de COVID-19 fue necesario interrumpir el seguimiento en consultas externas o reconvertirlas a consultas no presenciales, lo que pudo desembocar en un peor control de las patologías crónicas de estos pacientes y en el consiguiente mayor número de descompensaciones en los meses posteriores.

De las implicaciones clínicas de este estudio, podríamos rescatar el efecto de los niveles de hemoglobina como factor de protección. Los pacientes fallecidos contaban con una mediana menor de hemoglobina que los supervivientes (10,3 g/dl frente a 11,5 g/dl; $p = 0,013$), sin una diferencia significativa en las dosis de agentes estimulantes de eritropoyetina (las medianas parecieran indicar que sí, pero luego los rangos intercuartílicos son amplios y dispares). El control de la anemia en estos pacientes es una actividad a la que estamos acostumbrados y podría favorecer la supervivencia de nuestros pacientes en caso de infección.

Habría sido interesante la comparación de la variable compuesta hospitalización más eventos de intervención terapéutica entre los pacientes supervivientes de la COVID-19 y aquellos que no sufrieron la enfermedad, ya que esta podría sugerir consecuencias crónicas de la enfermedad y otros puntos de interés en estudios posteriores.

Conflicto de intereses

Los Dres. Juan Casas-Todolí y Gustavo Useche-Bonilla declaran que no tienen conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Quiroga B, Soler MJ, Ortiz A, Bernat A, Muñoz Díaz AB, Jarava Mantecón CJ, et al.; SENCOVAC collaborative network. Loss of humoral response 3 months after SARS-CoV-2 vaccination in the CKD spectrum: the multicentric SENCOVAC study. *Nephrol Dial Transplant*. 2022 Apr 25;37:994-9. doi: 10.1093/ndt/gfac007.