

COVID-19 en receptores de trasplante: reporte multicéntrico de la experiencia mexicana

COVID-19 in transplant recipients: multicentric report of Mexican experience

Mónica Sánchez-Cárdenas¹, Enzo Vásquez-Jiménez^{2,3}, Ricardo I. Velázquez-Silva¹, Mario Vilatobá-Chapa⁴, Benjamín Gómez-Navarro⁵, Lucio O. Sánchez-Macías⁶, José M. Rodríguez-Chagolla³, Ignacio García-Juárez⁷, Severo M. Abraham-Mancilla⁸, Luis E. Morales-Buenrostro¹, Idalia Parra-Ávila⁹ y César Flores-Gama^{2*}

¹Servicio de Nefrología del Trasplante, Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ²Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México; ³Departamento de Nefrología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México; ⁴Departamento de Trasplante, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ⁵Departamento de Nefrología, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jal.; ⁶Hospital San Javier, Guadalajara, Jal.; ⁷Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; ⁸Departamento de Trasplante, Unidad Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, Gto.; ⁹Departamento de Trasplante, Unidad Médica de Alta Especialidad, Instituto Mexicano del Seguro Social, Mérida, Yuc. México

Resumen

Antecedentes: Los receptores de trasplante de órgano sólido (RTOS) parecen estar en un riesgo particularmente alto de cuadros severos de infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) debido al uso crónico de medicamentos inmunosupresores y sus comorbilidades. Reportamos la primera descripción del curso clínico y desenlaces a corto plazo de los receptores de trasplante con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) confirmada en México. **Objetivo:** El objetivo de este trabajo es evaluar el curso clínico de estos pacientes. **Método:** Evaluamos de manera retrospectiva los RTOS (riñón e hígado) mayores de 18 años de edad, con diagnóstico confirmado de infección por SARS-CoV-2 provenientes de cinco centros de tercer nivel en México. **Resultados:** Se incluyeron 45 receptores de trasplante renal con una edad de 43 (intervalo intercuartílico [IQR]: 25-70) años. El ingreso hospitalario se requirió en 37 (75.5%) pacientes, de los cuales ocho (16.3%) fueron hospitalizados en la unidad de terapia intensiva. Se documentó lesión renal aguda en 33 (67%) pacientes. El tiempo de hospitalización fue de 8 (IQR: 6-12) días. Seis pacientes fallecieron (12.2%). Adicionalmente, 10 receptores de trasplante hepático fueron incluidos. Durante su evolución, 5 / 10 requirieron ingreso hospitalario; no se presentaron fallecimientos en este grupo de pacientes. **Conclusiones:** Los receptores de trasplante mostraron una alta tasa de mortalidad y complicaciones por la infección por SARS-CoV-2. Son necesarios más estudios para identificar los factores pronósticos y modalidades de tratamiento eficaces.

Palabras clave: COVID-19. SARS-CoV-2. Trasplante. Riñón. Hígado. Mortalidad. Inmunosupresión.

Abstract

Background: Solid Organ Transplant recipients (SOTR) appear to be at particular high risk for critical COVID-19 due to immunosuppressive drugs and comorbidities. We report the first description of clinical course and short-term outcomes of kidney and liver transplant recipients with confirmed COVID-19 in Mexico. **Objective:** The objective of this paper was

*Correspondencia:

César Flores-Gama
E-mail: cesarfloresgama@gmail.com
1405-9940 / © 2022 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-04-2021
Fecha de aceptación: 22-02-2022
DOI: 10.24875/ACM.21000113

Disponible en internet: 30-08-2023
Arch Cardiol Mex. 2023;93(Supl 6):66-74
www.archivoscardiologia.com

evaluate the clinical course of transplant patients with COVID-19 infection. **Methods:** We retrospectively evaluated SOTR (kidney and liver) over 18 years of age with confirmed diagnosis of COVID-19 from tertiary care centers in Mexico. **Results:** Data from 45 kidney transplant recipients were recorded. Median (IQR) age was 43 (IQR 25-70) years. Admission to hospital was required in 37 (75.5 %) patients, of which 8 (16.3%) were hospitalized at Intensive Care Unit (ICU). Acute kidney injury (AKI) stage was documented in 33 (67%) patients. The time of hospitalization was 8 (IQR 6-12) days. Six patients died (12.2%). Additionally, data from 10 liver transplant recipients were included. During their evolution, 5 / 10 required hospital admission and there were no deaths in this group. **Conclusions:** Transplant recipients show a higher fatality rate and complications from SARS-CoV-2 infection; more studies are needed to identify prognostic factors and effective anti-SARS-CoV-2 therapies.

Keywords: COVID-19. Transplant. Kidney. Liver. Mortality. Immunosuppression.

Introducción

La infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) es un problema de salud pública global debido a su rápida dispersión, progresión a enfermedad severa, mortalidad y la ausencia de tratamiento específico efectivo¹.

Los receptores de trasplante de órgano sólido (RTOS) parecen tener un riesgo particularmente alto de desarrollar enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) grave debido al uso de medicamentos inmunosupresores, sus comorbilidades y, quizás, el retraso en el diagnóstico debido al desarrollo de síntomas menos típicos^{2,3}. Desde el primer caso registrado en trasplante en México, la información sobre sus manifestaciones clínicas, el manejo hospitalario o ambulatorio, el ajuste de inmunosupresores, el seguimiento y desenlaces, al inicio fue escasa^{4,5}.

El 1 de abril de 2020, el Centro Nacional de Trasplantes recomendó suspender de manera temporal todos los programas de trasplante a nivel nacional, con excepción de los trasplantes de órgano sólido considerados como urgentes; lo anterior se determinó en el contexto de la sobrecarga de los sistemas de salud causado por la pandemia por COVID-19 y en un intento de reducir el riesgo de la transmisión o infección post-trasplante por SARS-CoV-2.

Reportamos la primera descripción del curso clínico y desenlaces a corto plazo de los receptores de trasplante renal y hepático, con infección confirmada por SARS-CoV-2, identificados en diferentes hospitales de México durante la primera ola de la pandemia.

Material y métodos

Diseño del estudio y selección de pacientes

Evaluamos de manera retrospectiva a los RTOS mayores de 18 años de edad, con diagnóstico confirmado

de infección por SARS-CoV-2 de seis centros hospitalarios de tercer nivel en México; los casos fueron capturados entre el 21 de marzo y el 24 de octubre del 2020.

Los RTOS tenían infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante el análisis por reacción en cadena de la polimerasa reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR) realizada en especímenes respiratorios, analizados de manera local en cada centro y confirmados por el laboratorio central nacional. Se llevó a cabo una valoración radiológica por medio de radiografía o tomografía de tórax. Solo un caso tenía RT-PCR negativa, pero contaba con cuadro clínico, resultados de laboratorio y manifestaciones radiológicas típicas, por lo que fue incluido en el estudio.

Este estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética e investigación local, con número de registro NMM-3427-20-20-1; además, el estudio fue llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Screening y triaje

Después de que la emergencia sanitaria fue declarada, la mayoría de los hospitales de tercer nivel en México fueron convertidos, total o parcialmente, a centros dedicados a la atención de pacientes con infección por SARS-CoV-2. Todos ellos diseñaron un espacio específico designado exclusivamente para la evaluación de pacientes sospechosos de infección; aquellos con taquipnea (frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto), disnea de reposo o al esfuerzo, fiebre persistente por más de tres días, síntomas respiratorios evidentes o taquicardia (frecuencia cardíaca superior a los 100 latidos por minuto) fueron referidos al servicio de urgencias, en donde se llevó a cabo la toma de hisopado nasofaríngeo por personal capacitado.

Los pacientes con síntomas leves recibieron tratamiento ambulatorio y fueron vigilados por el equipo de

Nefrología-Trasplantes. Aquellos con inestabilidad hemodinámica, hipoxemia, lesión renal aguda (LRA) o pobre soporte social fueron referidos para hospitalización en sala general o en la unidad de terapia intensiva (UTI), según la gravedad de cada caso.

Manejo del paciente

El uso de terapia antiviral, antibióticos, medicamentos antimaláricos, vasopresores o ventilación mecánica invasiva (VMI) fue determinado a criterio del equipo multidisciplinario tratante. El ajuste de los fármacos inmunosupresores fue coordinado por el equipo de Nefrología-Trasplantes.

Seguimiento de los pacientes ambulatorios y vigilancia tras el alta hospitalaria

El manejo ambulatorio o posterior al egreso hospitalario fue monitorizado de manera estrecha en cada paciente por parte del equipo de Nefrología-Trasplantes utilizando contacto telefónico. En aquellos pacientes en los que la terapia inmunosupresora fue modificada o retirada durante el evento agudo, el equipo de Nefrología-Trasplantes ajustó la medicación, incluyendo la titulación del inhibidor de calcineurina.

Captura de datos

Toda la información fue recolectada en una base de datos electrónica. Los datos demográficos, historia del trasplante, terapia inmunosupresora usual, ajustes a la inmunosupresión, terapia antiviral, comorbilidades, complicaciones, resultados de laboratorio y evolución intrahospitalaria fueron obtenidos del expediente clínico electrónico de cada centro.

Análisis estadístico

En cuanto a la estadística descriptiva, utilizamos frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y mediana con rango intercuartílico (IQR) para las variables continuas. Para la comparación entre grupos utilizamos la prueba exacta de Fisher. Las variables continuas fueron analizadas por medio de la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como significativo y todos los test fueron bilaterales. Todos los análisis fueron realizados con SPSS versión 24.9 (IBM, Armonk, NY, EE.UU.).

Resultados

Características de los receptores de trasplante renal

Los datos de 49 receptores de trasplante renal fueron capturados. Los pacientes tenían 43 (IQR: 25-70) años y el 55% eran hombres. La principal causa de enfermedad renal que los llevó a trasplante era desconocida (26 pacientes, 77%). Las comorbilidades más frecuentes fueron sobrepeso u obesidad en 32 pacientes (65%), hipertensión en 27 (55%) pacientes y diabetes *mellitus* en 13 (26%) pacientes; 34 casos (69%) correspondían a trasplante proveniente de donador vivo. De manera global, el tiempo desde el trasplante al diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 fue de 72 (IQR: 40-192) meses, solo cuatro (8%) receptores se encontraban dentro de su primer año postrasplante.

La mayoría de los pacientes (86%) recibía inmunosupresión de mantenimiento con tres fármacos basado principalmente en tacrolimús, micofenolato de mofetilo y prednisona en 32 (65%) casos. Solo 4 (8%) pacientes tenían historia de tratamiento antirrechazo durante el último año. Una mujer se encontraba en la semana 38 de embarazo al momento del diagnóstico y sus inmunosupresores de mantenimiento eran tacrolimús, azatioprina y prednisona. Otras características basales se muestran en la [tabla 1](#).

Presentación clínica

El tiempo desde el inicio de síntomas hasta una prueba positiva por PCR para SARS-CoV-2 fue 7 (IQR: 3.5-9) días. Los síntomas más comunes de presentación fueron astenia (82%), mialgias y/o artralgias (57%), cefalea (61%) y tos (55%). Solo 16 (33%) receptores presentaron síntomas gastrointestinales (diarrea).

Al ingreso, el 44% de los pacientes presentaron hipoxemia y taquipnea; ningún paciente registró hipotensión arterial al momento de admisión hospitalaria. La creatinina fue de 1.9 (IQR: 1.5-3.1) mg/dl, el 70% tenía linfopenia (conteo de linfocitos $< 1 \times 10^3/\mu\text{l}$), el 47% tenía valores de ferritina elevados (valor de referencia 30-336 ng/ml), el 76% registró elevación de los valores de proteína C reactiva (valor de referencia < 3 mg/dl) y el 50% tenía elevación de dímero D (valor de referencia < 500 ng/ml). Las características clínicas y los valores de laboratorio al ingreso se muestran en la [tabla 2](#).

La valoración por imagen de tórax se encontró disponible en 40 (82%) pacientes al momento de la presentación inicial y se registró afección pulmonar en 36 / 40 (90%) casos.

Tabla 1. Características clínicas basales de los receptores de trasplante renal y hepático estudiados (n = 59)

Características	Receptores de trasplante renal				Receptores de trasplante hepático
	Ambulatorios (n = 12)	Hospitalizados (n = 29)	UTI (n = 8)	Total riñón (n = 49)	Total hígado (n = 10)
Edad en años, mediana (IQR)	43 (29.2-49)	45 (34-53.5)	43 (34-53.7)	43 (34-52.5)	50 (43-53)
Sexo masculino, n (%)	6 (50)	15 (51.7)	6 (75)	27 (55.1)	6 (60)
Etiología de la enfermedad renal/hepática, n (%)					
Desconocida	9 (75)	23 (79.3)	6 (75)	38 (77)	NA
Nefritis lúpica	1 (8.3)	0	2 (25)	3 (6.1)	NA
Nefropatía diabética	2 (16.7)	4 (13.8)	0	6 (12.2)	NA
Infección por hepatitis C	0	0	0	0	3 (30)
Comorbilidad, n (%)					
Diabetes	2 (16.7)	10 (34.5)	1 (12.5)	13 (26.5)	6 (60)
Hipertensión arterial	6 (50)	14 (48.3)	7 (87.5)	27 (55.1)	1 (10)
Cardiomiopatía*	0	3 (10.3)	1 (12.5)	4 (8.1)	0
Índice de masa corporal, kg/m ² , n (%)					
Sobrepeso	6 (50)	8 (27.6)	5 (62.5)	19 (38.8)	4 (40)
Obesidad	1 (8.3)	11 (37.9)	1 (12.5)	13 (26.5)	2 (20)
Tipo de trasplante, n (%)					
Donador vivo	8 (66.7)	22 (75.8)	4 (50)	34 (69.3)	5 (50)
Inmunosupresión de mantenimiento, n (%)					
Prednisona	12 (100)	28 (96.6)	8 (100)	48 (97.9)	4 (40)
Tacrolimús	11 (91.7)	22 (75.9)	6 (75)	39 (79.5)	10 (10)
Ciclosporina	0	3 (10.3)	1 (12.5)	4 (8.1)	0 (0)
Micofenolato de mofetilo	8 (66.7)	23 (79.3)	8 (100)	39 (79.5)	0 (0)
Azatioprina	3 (25)	5 (17.2)	0	8 (16.3)	0 (0)
Meses desde el trasplante, mediana (IQR)	56.5 (12.7-261)	82 (56-204)	51.5 (23.2-174)	72 (40-192)	54 (24-72)
Niveles basales de tacrolimús, ng/ml, mediana (IQR)	7.4 (4.9-10.7)	9.0 (7.8-9.3)	8.4 (6.3-9.2)	9.0 (6.3-9.4)	5.8 (4.0-7.0)
Historia de rechazo y tratamiento [†]	0	3 (8.8)	1 (12.5)	4 (8.3)	0 (0)
Creatinina basal, mg/dl, mediana (IQR)	1.2 (0.9-1.73)	1.6 (1.29-2.0)	1.37 (1.0-2.4)	1.4 (0.96-1.8)	0.9 (0.8-1.2)

*Historia de enfermedad cardíaca isquémica.

[†]Historia de rechazo agudo o tratamiento de este en los últimos 12 meses.

UTI: unidad de terapia intensiva; IQR: rango intercuartílico.

Manejo y evolución

Tras la valoración inicial, 12 (24%) pacientes no requirieron hospitalización y recibieron manejo ambulatorio con seguimiento telefónico estrecho. La admisión hospitalaria fue requerida en 37 (76%) pacientes, de los cuales 8 (22%) ingresaron a la UTI y 29 (78%) fueron hospitalizados en sala general. Tras su admisión, 6 / 37 (16%) pacientes recibieron VMI. La información sobre la evolución hemodinámica y ventilatoria está en la [tabla 3](#).

La presencia de LRA fue documentada en 33 (67%) pacientes; la recuperación de la función renal fue completa en 23 / 33 (69%) y parcial en 5 / 33 (15%). De los pacientes con LRA, 6 / 33 (19%) requirieron terapia de remplazo renal; dos de ellos murieron, mientras que cuatro tuvieron recuperación completa de la función renal.

Se prescribieron antibióticos en 13 (38%) pacientes por infección bacteriana sospechosa o confirmada. Cuatro (8%) pacientes recibieron terapia antiviral debido a la sospecha inicial de infección por citomegalovirus o influenza. Dos (4%) pacientes fueron tratados con voriconazol por sospecha de infección fúngica secundaria.

La paciente embarazada finalizó su embarazo mediante una cesárea sin complicaciones de un producto de 38 semanas de gestación.

En los pacientes hospitalizados, 33 / 37 (89%) tuvieron ajuste de su terapia inmunosupresora de mantenimiento. El reinicio de la terapia inmunosupresora habitual se alcanzó 6.5 (3-10) días después del egreso. La descripción del manejo inmunosupresor se encuentra desglosada en la [tabla 3](#).

Tabla 2. Presentación clínica de la infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) en los receptores de trasplante (n = 59)

	Receptores de trasplante renal				Receptores de trasplante hepático
	Ambulatorios (n = 12)	Hospitalizados (n = 29)	UTI (n = 8)	Total riñón (n = 49)	Total hígado (n = 10)
Días del inicio de síntomas al diagnóstico, mediana (IQR)	7 (3-7)	7 (3-9)	7 (5.5-10.2)	7 (3.5-9)	5 (4-8)
Síntomas de presentación, n (%)					
Fiebre	10 (83.3)	25 (86.2)	6 (75)	41 (83.7)	8 (80)
Cefalea	7 (58.3)	18 (62.1)	5 (62.5)	30 (61.2)	7 (70)
Tos seca	3 (25)	18 (62.0)	7 (87.5)	28 (57.1)	8 (80)
Disnea	1 (8.3)	19 (65.5)	8 (100)	28 (57.1)	1 (10)
Mialgias/artralgias	6 (50)	17 (58.6)	5 (62.5)	28 (57.1)	7 (70)
Diarrea	3 (17.6)	14 (41.2)	0	17 (34.6)	1 (10)
Signos vitales al ingreso, mediana (IQR)					
Frecuencia cardíaca por minuto	104 (70-115)	90 (77-96)	111 (94-136)	93 (78.5-112)	87 (80-95)
Frecuencia respiratoria por minuto	18 (18-20)	24 (19-30)	29 (22-33)	24 (18-30)	16 (15-20)
Presión arterial media, mmHg	98 (87-104)	93 (83-96)	99 (91-111)	95 (86-100)	87 (80-90)
Saturación de oxígeno, %	93 (92-93)	88 (86-93)	83 (76-85)	89 (84-93)	93 (89-95)
Temperatura, °C	36.3 (36-36.7)	36.8 (36.3-37.3)	36.5 (36.3-37.9)	36.7 (36.2-37.0)	37.9 (36.6-38.5)
Valores de laboratorio al ingreso, mediana (IQR)					
Creatinina, mg/dl	1.6 (1.4-1.9)	2.2 (1.5-2.8)	4.4 (1.7-6.3)	1.9 (1.5-3.1)	1.0 (0.8-1.1)
Nitrógeno ureico, mg/dl	26.8 (20.3-28)	34.2 (20.6-46.7)	66.6 (41.2-89.5)	29.9 (21.5-50.2)	25 (15-35)
Leucocitos totales, x 10 ³ /μl	6.0 (3.7-6.3)	6.8 (5.0-9.5)	12.5 (9.2-14.7)	6.5 (5.1-9.8)	4.4 (2.8-6.5)
Linfocitos, x 10 ³ /μl	0.7 (0.3-1.4)	0.6 (0.4-0.7)	0.4 (0.2-0.5)	0.6 (0.4-0.8)	1.2 (0.8-1.7)
Ferritina, ng/ml	415 (88-689)	439 (284-537)	553 (315-666)	439 (277-618)	750 (247-1081)
Dímero D, ng/ml	704 (358-1128)	506 (246-630)	1382 (381-2210)	583 (256-980)	688 (661-870)
Proteína C reactiva, mg/dl	4.3 (1.1-6.4)	26.9 (17.6-66.6)	30.6 (25.7-65.2)	25.7 (6.8-31)	4.2 (1.8-7.5)
Fibrinógeno, mg/dl	485 (401-613)	594 (485-668)	708 (414-743)	591 (414-704)	403 (335-409)
Alanina aminotransferasa, U/l	20 (14-26)	22 (12-40)	41 (28-53)	23 (14-38)	21 (15-31)
Aspartato aminotransferasa, U/l	22 (16-25)	30 (20-47)	30 (15-52)	26 (20-41)	26 (17-79)
Involucro pulmonar por tomografía de tórax, n (%)	8 (66.6)	25 (86.2)	7 (87.5)	40 (81.6)	10 (100)
Sin involucro pulmonar/leve (< 20%)	7 (58.3)	3 (10.3)	1 (12.5)	11 (22.4)	8 (80)
Moderado (20-50%)	1 (8.3)	15 (51)	0	16 (32.6)	0 (0)
Severo (> 50%)	0	7 (24.1)	6 (75)	13 (26.5)	2 (20)
Lesión renal aguda, n (%)*	3 (25)	22 (75)	8 (100)	33 (67)	1 (10)
Estadio 1	3 (25)	10 (34.5)	1 (12.5)	14 (28.6)	1 (10)
Estadio 2	0	7 (24.1)	0	7 (14.3)	0 (0)
Estadio 3	0	5 (17.2)	7 (87.5)	12 (24.5)	0 (0)
Días de hospitalización, mediana (IQR)	0	8 (5-10)	12.5 (7.5-29.7)	8 (6-12)	6 (4-10)

*El desarrollo de lesión renal aguda se definió por medio de los criterios de *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO).
UTI: unidad de terapia intensiva; IQR: rango intercuartílico.

Desenlaces

La mortalidad se presentó en 6 / 49 (12%) pacientes. La mortalidad en los pacientes de la UTI ocurrió en 3 / 8 (38%) pacientes. El tiempo de hospitalización fue 8 (IQR: 6-12) días. Hasta el último seguimiento, 38 / 43 (88%) pacientes fueron egresados y 5 / 43 (12%) permanecían hospitalizados.

Receptores de trasplante hepático

Los datos de 10 receptores de trasplante hepático fueron capturados. La edad de estos pacientes fue de 50 (43-53) años, con una mediana de tiempo postrasplante de 54 (24-72) meses. De estos pacientes, 6 / 10 tenían diabetes *mellitus* y seis tenían sobrepeso u obesidad. Durante su evolución, 5 / 10 requirieron ingreso hospitalario en sala general, ninguno ingresó a la UTI

Tabla 3. Manejo clínico durante el cuadro de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en receptores de trasplante (n = 59)

	Receptores de trasplante renal				Receptores de trasplante hepático
	Ambulatorios (n = 12)	Hospitalizados (n = 29)	UTI (n = 8)	Total riñón (n = 49)	Total hígado (n = 10)
Terapias experimentales, n (%)					
Fármacos antimaláricos*	0	3 (10.3)	4 (50)	7 (14.2)	1 (10)
Tocilizumab	0	1 (3.4)	1 (12.5)	2 (4.0)	0 (0)
Azitromicina	2 (16.6)	7 (24.1)	1 (12.5)	10 (20.4)	3 (30)
Ivermectina	0	1 (3.4)	1 (12.5)	2 (4.0)	0 (0)
Lopinavir/ritonavir	0	1 (3.4)	1 (12.5)	2 (4.0)	0 (0)
Mantenimiento de la inmunosupresión usual, n (%)	10 (83.3)	4 (13.8)	0	14 (28.5)	7 (70)
Retirada de inmunosupresión [†] , n (%)	0	12 (41.4)	5 (62.5)	17 (34.7)	0
Inmunosupresión reducida					
Retirada de antimetabolito	1 (8.3)	5 (17.2)	1 (12.5)	7 (14.3)	2 (20)
Reducción de dosis de antimetabolito	0	6 (20.7)	1 (12.5)	7 (14.3)	0
Reducción de dosis de antimetabolito y de inhibidor de calcineurina	1 (8.3)	2 (6.9)	0	3 (6.1)	1 (10)
Reducción de dosis de inhibidor de calcineurina	0	0	1 (12.5)	1 (2.0)	0
Soporte respiratorio, n (%)					
No oxígeno	12 (100)	2 (6.9)	0	14 (28.5)	2 (0)
Cánula nasal	0	18 (62.1)	0	18 (36.7)	7 (70)
Mascarilla con reservorio	0	9 (31.0)	2 (25)	11 (22.4)	1 (10)
Ventilación mecánica	0	0	6 (75)	6 (12.2)	0 (0)

*Uso de hidroxiclороquina o cloroquina.

[†]Uso solamente de prednisona.

UTI: unidad de terapia intensiva.

y cinco recibieron manejo ambulatorio. El manejo inmunosupresor habitual se mantuvo en 7 / 10 pacientes. No se presentaron fallecimientos en este grupo. La información acerca de los receptores de trasplante hepático se muestra en las [tablas 1-3](#).

Discusión

México es actualmente el cuarto país con mayor número de muertes por COVID-19 en el mundo; con una alta tasa de mortalidad (10%) que supera la de países como España (3.2%), EE.UU. (2.6%) y Brasil (2.9%)⁶. Esta alta mortalidad puede asociarse con una alta carga de comorbilidades presentes en México, como diabetes *mellitus*, hipertensión y obesidad; adicionalmente, podría existir sesgo de selección, ya que solo los casos severos son analizados y diagnosticados⁷.

En el registro nacional de RTOS, hasta la fecha del estudio fueron reportados 259 casos con sospecha o infección confirmada por SARS-CoV-2, de los cuales un 25.3% murieron; dicha base de datos contiene poca información clínica disponible⁸. En nuestro estudio

reportamos 49 casos de receptores de trasplante renal con infección confirmada por SARS-CoV-2, con una mortalidad del 12.2%; además, reportamos 10 casos de receptores de trasplante hepático, sin fallecimientos. Consideramos que la mortalidad en los receptores de trasplante es similar a la de otros reportes y parecida a la mortalidad en población mexicana no trasplantada, debido a que los receptores de trasplante en nuestro país suelen ser muy jóvenes y se encuentran familiarizados con el aislamiento, el uso de mascarillas, lavado de manos y seguimiento médico estrecho posterior al trasplante^{7,9}.

En los RTOS la frecuencia de hospitalización y mortalidad es mayor a lo reportado en la población general, similar a lo encontrado en nuestra cohorte y en otros grupos internacionales; el ingreso reportado a la UTI es muy variable (9-57%), probablemente por la heterogeneidad en los criterios de admisión de cada centro^{10,11} (Tabla 4).

Tradicionalmente, se ha considerado que el uso de inmunosupresión de manera crónica en los RTOS los predispone a cuadros clínicos más severos y pobres

Tabla 4. Características, manejo y desenlaces en los receptores de trasplante de órgano sólido con infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) reportados en diferentes cohortes

Región	Europa		Norteamérica			
País, (n)	Reino Unido ¹⁹ (n = 7)	España ¹⁵ (n = 802)	EE.UU. ¹⁴ (n = 90)	EE.UU. ¹³ (n = 54)	EE.UU. ¹⁶ (n = 36)	México (n = 59)
Sexo masculino, n (%)	4 (57)	65%	53 (59)	38 (70)	26 (72)	33 (55.9)
Edad, años*	54 (45-69)	61 (52-70)	57 (46-68)	57 (29-83)	60 (32-77)	45 (36-53)
Años postrasplante*	1.5 (0.08-31)	5.2 (1.7-11.5)	6.6 (2.8-10.6)	4.7 (0.3-35)	N/D	5.4 (3.0-13)
Primer año postrasplante, n (%)	1 (14)	24 (3)	3 (13)	13%, 18%	N/D	4 (6.7)
Días del inicio de síntomas a prueba positiva	N/D	N/D	4 (2-7)*	8.2 ± 6.0 [†]	8.2 ± 6.0 [†]	7 (3-9)
Comorbilidad, n (%)		N/D				
Diabetes	3 (43)		41 (46)	16 (30)	25 (69)	19 (32.2)
Hipertensión arterial	6 (86)		58 (64)	50 (93)	34 (94)	28 (47.5)
Obesidad	N/D		5 (6)	N/D	N/D	15 (25.4)
Evolución, n (%)						
Casos leves	2 (28)	N/D	22 (24)	15 (28)		17 (28.8)
Ingreso hospitalario	5 (71)	608 (76)	68 (76)	39 (72)	8 (22)	34 (57.6)
Ingreso a la UTI	4 (57)	73 (9)	23 (26)		28 (78)	8 (13.6)
Ajustes de inmunosupresión, n (%)	6 (85)	88%	(n = 68)			38 (64.4)
Retirada ICN/AP	1 (14)					20 (33.8)
Retirada/reducción de esteroide	0		3/43 (7)	0		0
Retirada/reducción ICN	2 (28)		10/56 (18)	17 (33)	6/28 (21)	2 (3.4)
Retirada/reducción AP	6 (85)		42/48 (88)	39 (72)	24/28 (86)	16 (27.1)
Terapias experimentales, n (%)			(n = 68)			
Azitromicina	0	58.4%	45 (66)	12 (22)	13/28 (46)	13 (24.1)
Inhibidor de proteasa	0	37%	2 (3)	2 (4)		2 (3.7)
Hidroxiclороquina	0	89.7%	62 (91)	32 (62)	24/28 (86)	8 (13.5)
Esteroides adicionales	0	46%	16 (24)	5 (9)		12 (20.3)
Tocilizumab	0	18%	14 (21)	2 (4)	2/28 (7)	2 (3.7)
Desenlaces, n (%)						
Lesión renal aguda	4 (57)	N/D	N/D	21 (39)	6 (21)	34 (57.6)
Terapia de remplazo renal	2 (28)	N/D	N/D	3 (8)	6/28 (21)	4 (6.7)
Intubación	2 (28)	89 (11)	24 (34)	12 (22)	11/28 (39)	6 (10.1)
Recuperación	2 (29)	401 (50)	37 (54)	40 (74)	10/2 (36)	48 (81.3)
Mortalidad	1 (14)	185 (23-32)	16 (24)	3 (6)	10/36 (28)	6 (10.1)
Mortalidad en UTI	N/D	N/D	12/23 (52)			3/8 (37.5)

*Mediana, rango intercuartílico.

[†]Media, desviación estándar.

N/D: no dato; UTI: unidad de terapia intensiva; ICN: inhibidor de calcineurina; AP: antiproliferativo.

desenlaces; sin embargo, en los registros clínicos disponibles al momento no se han encontrado claras diferencias clínicas en relación con la población no trasplantada¹². En la población postrasplante, los factores de riesgo vinculados con peores desenlaces son la edad avanzada, la hipertensión, la diabetes *mellitus* y el desarrollo de síndrome de dificultad respiratoria aguda^{10,13-15}.

En nuestra cohorte, los síntomas de presentación más frecuentes fueron fiebre, astenia, mialgias, artralgias, cefalea y tos, similar a lo descrito en otras series de RTOS. En el contexto de uso de terapia

inmunosupresora de manera crónica, podría esperarse una mayor frecuencia de síntomas atípicos. Por ejemplo, en las cohortes de RTOS, el desarrollo de diarrea fue ligeramente más común (31-39%) en relación con la población general; en nuestro estudio, la presencia de diarrea se registró en el 32.7% de los casos^{13,14,16,17}.

En la población no trasplantada, la incidencia de LRA varía del 15 al 29% y el 5% de los pacientes requiere terapia de remplazo renal; sin embargo, en los RTOS la incidencia descrita es mayor^{3,4,18}. En nuestro estudio, 33 / 49 (67.3%) de los receptores de trasplante renal

tuvieron LRA; de los cuales 12 / 33 (36.3%) desarrollaron LRA 3, y de ellos solo cuatro requirieron terapia de remplazo renal. No puede subestimarse la capacidad de recuperación renal en la gran mayoría de los pacientes que desarrollaron LRA que mostró nuestra cohorte. Es interesante que la frecuencia de LRA en los RTOS parece ser superior en relación con la población no trasplantada; algunos mecanismos involucrados pueden ser: a) menor reserva renal funcional (un riñón único y disfunción crónica del injerto); b) uso de medicamentos nefrotóxicos (inhibidores de calcineurina); c) cuadros inflamatorios más severos, y d) posiblemente el desarrollo posterior de rechazo debido a la disminución de la inmunosupresión. Se requieren más estudios para aclarar la asociación entre insuficiencia renal y COVID-19, así como su pronóstico a largo plazo.

El manejo de la terapia inmunosupresora en los receptores de trasplante con infección por SARS-CoV-2 ha sido muy heterogénea. Las principales maniobras sugeridas han sido disminuir o retirar los fármacos antiproliferativos. En cuadros clínicos moderados, la dosis de inhibidor de calcineurina suele reducirse al 50% y llegar a niveles de tacrolímús de 4-6 ng/dl; en casos severos, la terapia inmunosupresora puede retirarse por completo de manera temporal manteniendo dosis altas de esteroide^{4,5,19}. En nuestro estudio, el 89% de los pacientes tuvieron ajustes en la inmunosupresión, principalmente se les suspendió el antiproliferativo y se disminuyó la dosis del inhibidor de calcineurina, manteniendo el uso de esteroides; en contraste, en los pacientes ambulatorios solo el 16.6% de los casos tuvieron cambios en su inmunosupresión habitual. En otros contextos clínicos se ha descrito el rol potencial de la medicación inmunosupresora en regular la respuesta inflamatoria sistémica, de manera que el paciente inmunocomprometido podría desarrollar una condición menos agresiva debido al bloqueo de la producción masiva de citocinas^{20,21}.

Finalmente, una limitación de nuestro estudio es el tamaño de la muestra, insuficiente para la clara identificación de factores de riesgo vinculados con desenlaces desfavorables. Es importante la participación con iniciativas internacionales en afán de recopilar el mayor número de RTOS con infección por SARS-CoV-2 como sea posible.

En conclusión, similar a otros reportes internacionales, los receptores de trasplante tienen una alta mortalidad tras la infección por SARS-CoV-2; se requieren más estudios colaborativos para la clara identificación de los factores pronóstico vinculados, así como terapias específicas efectivas.

Agradecimientos

Los autores agradecen al personal médico y no médico involucrado en la atención de los pacientes con COVID-19.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Bibliografía

- Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(6):669-77.
- Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair J, Abat M, Bhaskaran M, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1819-25.
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-62.
- Zhong Z, Zhang Q, Xia H, Wang A, Liang W, Zhou W, et al. Clinical characteristics and immunosuppressant management of coronavirus disease 2019 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1916-21.
- Zhang H, Chen Y, Yuan Q, Xia QX, Zeng XP, Peng JT, et al. Identification of Kidney Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019. *Eur Urol.* 2020;77(6):742-7.
- World Health Organization. Weekly update on COVID-19 - 23 October 2020 [Internet]. World Health Organization; 2020 [acceso: 24 / 10/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---29-march-2022>
- Salud Datos Abiertos - Dirección General de Epidemiología. Vol 2020. México: Secretaría de Salud; 2020. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/753706/Cierre_Datos_abiertos_hist_ricos_2020.pdf
- Boletín informativo especial Centro Nacional de Trasplantes: Casos reportados con COVID-19 en personas receptoras de trasplante [Internet]. Gobierno de México: Centro Nacional de Trasplantes [última actualización: 24 de octubre del 2020]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cenatra/documentos/boletin-informativo-especial-trasplantes-y-covid-19>
- Sterne JA, White IR, Carlin JB, Spratt M, Royston P, Kenward MG, et al. Multiple imputation for missing data in epidemiological and clinical research: potential and pitfalls. *BMJ.* 2009;338:b2393.
- Coll E, Gayoso J, Martínez JR, Domínguez-Gil B. Informe casos COVID-19 en pacientes trasplantados [Internet]. España: Ministerio de Sanidad, Organización Nacional de Trasplantes; 18 de mayo de 2020. Disponible en: https://www.seden.org/files/news/INFORME%20CASOS%20COVID%2019%20EN%20PACIENTES%20TRASPLANTADOS%202018%20MAYO_b5f4.pdf

11. Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int.* 2020;97(6):1076-82.
12. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020;323(20):2052-9.
13. Lubetzky M, Aull M, Craig-Shapiro R, Lee JB, Lee JR, Sultan S, et al. Kidney allograft recipients diagnosed with coronavirus disease-2019: A single center report [Internet]. medRxiv; 8 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.04.30.20086462v2>
14. Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Initial report from the US epicenter. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1800-8.
15. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Paredes M, Hemmige V, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2020;382(25):2475-7.
16. Mejia-Vilet JM, Cordova-Sanchez BM, Fernandez-Camargo D, Mendez-Perez RA, Morales-Buenrostro LE, Hernandez-Gilsoul T. Derivation of a score to predict admission to intensive care unit in patients with COVID-19: The ABC-GOALS Score [Internet]. medRxiv; 30 de mayo de 2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.12.20099416v2>
17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20.
18. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81.
19. Program CUKT. Early description of coronavirus 2019 disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1150-6.
20. Marx D, Moulin B, Fafi-Kremer S, Benotmane I, Gautier G, Perrin P, et al. First case of COVID-19 in a kidney transplant recipient treated with belatacept. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1944-6.
21. Willicombe M, Thomas D, McAdoo S. COVID-19 and calcineurin inhibitors: Should they get left out in the storm? *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(6):1145-6.