



Sección 13

doi: 10.35366/94972

COVID-19 en receptores de trasplantes: comparación de severidad entre receptores y sus familiares con convivencia estrecha



COVID-19 in transplant recipients: comparison of severity between recipients and their relatives with close coexistence

Vanessa Lerma-Sánchez,* Mónica Sánchez-Cárdenas,* María Rodríguez-Armida,† Carlos A Nava-Santana,† Noemí del Toro-Cisneros,† Lluvia Aurora Marino-Vazquez,* Luis Eduardo Morales-Buenrostro*

* Área de Nefrología del Trasplante.

† Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

RESUMEN

Introducción: Dada su inmunidad disminuida, se podría esperar que los receptores de trasplantes tengan una evolución desfavorable tras el contagio por SARS-CoV-2. Por otro lado, se ha descrito que la carga viral inhalada por cada individuo, el bajo nivel socioeconómico e incluso la hipertensión arterial sistémica (HLA, por sus siglas en inglés), podrían correlacionarse con el grado de severidad del cuadro clínico. Lo anterior cobra relevancia en el caso de los grupos de personas con contacto estrecho, como los miembros de una misma familia que comparten vivienda. **Objetivo:** Comparar la evolución clínica y los desenlaces de un grupo de receptores de trasplante renal y sus familiares, tras la infección por COVID-19. **Métodos:** Estudio comparativo, retrospectivo. A través de la revisión del expediente electrónico y seguimiento telefónico, se obtuvo información clínica de la evolución y desenlace de parejas infectadas de manera simultánea por COVID-19 (receptor de trasplante-familiar estrecho). **Resultados:** Fueron capturados los datos de nueve parejas. En cuatro casos, el receptor de trasplante tuvo mayor edad que su familiar y en cinco casos tuvo mayor comorbilidad. En cuanto a severidad del cuadro, en seis casos se presentó evolución clínica similar al comparar la severidad del cuadro entre el receptor y su familiar. Se presentó un fallecimiento en el grupo de familiares, sin defunciones en el grupo de receptores de trasplante. **Conclusiones:** Presentamos una serie de casos comparativos con COVID-19 donde, a pesar de mayor comorbilidad y estar bajo inmunosupresión, no se observó peor pronóstico en el grupo con trasplante renal.

Palabras clave: Trasplante, inmunosupresión, COVID-19, convivencia estrecha.

ABSTRACT

Introduction: Due to their compromised immunity, transplant recipients could be expected to have an unfavorable clinical course after SARS-CoV-2 infection. On the other hand, it has been described that the viral load inhaled by each individual, the low socioeconomic level and even the HLA, could be correlated with the degree of severity of the clinical picture. This becomes relevant in the case of people with close contact as members of the same family who share a home. **Objective:** To compare the clinical evolution and outcomes of a group of kidney transplant recipients and their relatives, after COVID-19 infection. **Methods:** It is a comparative and retrospective study. Through the review of the electronic file and phone follow-up, clinical information was obtained of the evolution and outcome of couples infected simultaneously by COVID-19 (transplant recipient-close relative). **Results:** Data from nine pairs were captured. In four cases, the transplant recipient was older than their relative and in five cases the recipient had greater comorbidity. In relation to the severity of the condition, in six cases there were similar clinical evolution between the recipients and their relatives. There was one death in the group of family members, without deaths in the group of transplant recipients. **Conclusions:** We present a series of comparative cases with COVID-19, where despite greater comorbidity and immunosuppression, no worse prognosis was observed in the kidney transplant group.

Keywords: Transplantation, immunosuppression, COVID-19, close coexistence.



INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias virales son una causa importante de morbilidad y mortalidad después del trasplante de órganos sólidos (TOS) y el trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH).^{1,2} En Wuhan, China, en diciembre del 2019, una nueva cepa de coronavirus ocasionó un síndrome respiratorio agudo con resultados fatales, por lo que a este virus se le denominó SARS-CoV-2 en febrero de 2020 por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus. A medida que se propagó rápidamente, se notificaron brotes y grupos de casos.^{3,4} En México, donde el número de casos confirmados se van acumulando día con día, los pacientes con trasplante de órganos sólidos se están infectando y comienzan a desarrollar la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).⁵

En la literatura actual, hay datos limitados sobre COVID-19 en receptores de trasplante de órganos sólidos.³ Dada su inmunidad disminuida, especialmente la respuesta de células T, se podría esperar que los receptores de trasplantes tuvieran una evolución desfavorable tras el contagio de infecciones bacterianas y virales. Sin embargo, en los reportes internacionales de COVID-19 en receptores de trasplante, no se ha observado de manera homogénea tales desenlaces catastróficos previamente esperados. Al considerar que una buena parte de la base patogénica de la afección multisistémica descrita por el actual coronavirus se basa en crear estados de hiperinflamación, el estado de inmunosupresión crónica en el que se encuentran estos pacientes, podía resultar irónicamente protector.

Por otro lado, se ha descrito que la carga viral inhalada por cada individuo podría correlacionarse con el grado de severidad del cuadro clínico a desarrollarse de manera posterior; de igual manera, se ha postulado que puede influir el bajo nivel socioeconómico e incluso el HLA. Lo anterior cobra relevancia en el caso de los grupos de personas con contacto estrecho, miembros de una misma familia y en una misma vivienda, que podrían potencialmente exponerse a cargas virales al menos comparables, compartir el mismo nivel socioeconómico e, incluso, compartir alelos HLA.⁶ Con base en nuestras observaciones clínicas y las reportadas a nivel internacional, cada vez es más clara la evidencia de que ni todos los pacientes receptores de trasplante en inmunosupresión crónica tienen desenlaces catastróficos, ni todos los pacientes considerados previamente sanos tienen evoluciones benignas, particularmente interesante en los grupos de pacientes unidos por lazos familia-

res y en contacto estrecho, con potencial carga viral equiparable.

El objetivo del presente trabajo es comparar un grupo de receptores de trasplante y sus familiares que presentaron de manera simultánea COVID-19, con énfasis en su evolución y desenlaces.

MÉTODOS

Estudio comparativo, retrospectivo. Del registro de receptores de trasplante que desarrollaron COVID-19 del instituto, se seleccionaron los casos donde un familiar que viviera en la misma casa hubiera presentado COVID-19 de manera simultánea. A través del expediente clínico complementado con una llamada telefónica, se obtuvo información clínica de la evolución y desenlace para su comparación entre ambos sujetos. Por el bajo número de pacientes, sólo utilizamos estadística descriptiva acorde al tipo de variable.

RESULTADOS

Describiremos un caso de trasplante renal y otro de trasplante hepático, con sus respectivos familiares que requirieron hospitalización y motivaron este estudio. Además, se obtuvo la información clínica de otros siete casos. Los puntos más relevantes de la totalidad de pacientes incluidos se presentan en la [Tabla 1](#).

Receptor de trasplante renal y su familiar

Receptor. Hombre de 70 años, receptor de trasplante renal donador cadavérico en el 2014. Adicionalmente, es portador de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipidemia en buen control metabólico. Con una adecuada evolución postrasplante, no ha presentado eventos inmunológicos o infecciosos mayores y se encuentra en inmunosupresión de mantenimiento con triple droga (tacrolimus con niveles entre 7 y 9 ng/mL, micofenolato de mofetilo y prednisona). La función de su injerto se ha mantenido estable con una tasa de filtrado glomerular entre 70-80 mL/min/1.73 m².

El 19 de abril del 2020 presentó mal estado general, fatiga, somnolencia y cefalea, nunca fiebre. Debido al contacto con paciente confirmado para COVID-19, acudió a valoración tres días después del inicio de síntomas, en buenas condiciones generales, saturando 88% al aire ambiente, con buena respuesta tras aporte de oxígeno por puntas nasales. La tomografía simple de tórax fue compatible con neumonía por COVID-19 con 30-50% de ocupación del parénquima y la reac-

ción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2 se reportó positiva, por lo que se decidió hospitalizar. Nunca presentó disfunción del injerto (creatinina máxima 1.1 mg/dL); dentro de los reactantes de inflamación descritos en COVID, se registró únicamente elevación de dímero D (628 ng/mL) y una PCR en 20.7 mg/dL. Dentro del ajuste inmunosupresor, se suspendió temporalmente el uso de antimetabolito y se ajustó el esteroide a dosis de estrés (prednisona 20 mg/día). Presentó evolución clínica favorable y 11 días después fue egresado con inmunosupresión de mantenimiento completa, asintomático y sin dependencia de oxígeno en casa.

Familiar (esposa). De manera simultánea, su esposa inició con el desarrollo de síntomas. Se trata de una mujer de 66 años, portadora de diabetes mellitus, artritis reumatoide, dislipidemia y osteoporosis, en buen control metabólico; tratada con metotrexato y leflunomida. Inició su padecimiento con la presencia de náuseas, vómito importante, evacuaciones diarreicas, tos seca, notable ataque al estado general y fiebre

persistente de 39 °C. A su llegada a urgencias saturó 86% al aire ambiente, taquicárdica, en malas condiciones generales. Tomografía con afección mayor a 50%, RT-PCR positiva para SARS-CoV-2. Dentro de los paraclínicos: linfopenia, marcada elevación del dímero D (3,221 ng/mL) y elevación de ferritina (406 ng/dL) no presente previamente. Durante su estancia hospitalaria, presentó evolución tórpida; falleció siete días después por distrés respiratorio agudo secundario a SARS-CoV-2.

Receptor de trasplante hepático y su familiar

Receptor. Mujer de 64 años de edad, receptora de trasplante hepático en febrero del 2018 por infección por hepatitis C. Portadora de diabetes mellitus, hipertensión arterial e hipotiroidismo, con buen control metabólico. Buena evolución postrasplante, inmunosupresión de mantenimiento con tacrolimus y prednisona. El 21 de marzo acudió por odinofagia, rinorrea y tos seca, con historia de fiebre, diarrea y malestar general. A su

Tabla 1: Casuística de receptores de trasplante y su familiar con neumonía por COVID-19.

| Parejas | Edad (años) | Comorbilidades | Cuadro clínico | Hospitalización | Días de enfermedad* | Defunción |
|--------------------------|-------------|------------------------|----------------|-----------------|---------------------|-----------|
| <i>Cuadros leves</i> | | | | | | |
| Renal 1 | 46 | DM2 /HAS | Leve | No | 7 | No |
| Familiar 1 | 70 | HAS | Leve | No | 4 | No |
| Renal 2 | 52 | Ninguna | Leve | No | 4 | No |
| Familiar 2 | 42 | Ninguna | Leve | No | 7 | No |
| Renal 3 | 37 | HAS | Leve | No | 4 | No |
| Familiar 3 | 22 | Ninguna | Leve | No | 4 | No |
| Renal 4 | 58 | Ninguna | Leve | No | 5 | No |
| Familiar 4 | 32 | Ninguna | Leve | No | 5 | No |
| Renal 5 | 43 | Ninguna | Leve | No | 3 | No |
| Familiar 5 | 68 | HAS/Donador | Leve | No | 8 | No |
| <i>Cuadros moderados</i> | | | | | | |
| Renal 6 | 48 | HAS | Moderado | Sí | 15 | No |
| Familiar 6 | 50 | Donador | Leve | No | 20 | No |
| Renal 7 | 64 | DM2/HAS | Leve | Sí | 5 | No |
| Familiar 7 | 63 | Ninguna | Moderado | Sí | 8 | No |
| Hígado 8 | 64 | DM2/HAS/hipotiroidismo | Moderado | Sí | 6 | No |
| Familiar 8 | 41 | Ninguna | Moderado | Sí | 5 | No |
| <i>Cuadro grave</i> | | | | | | |
| Renal 9 | 70 | DM2/HAS | Moderado | Sí | 11 | No |
| Familiar 9 | 66 | DM2/HAS/AR | Severo | Sí | 10 | Sí |

Casos leves = fiebre, tos, diarrea, cefalea. Casos moderados = requerimiento de oxígeno, hospitalización, saturación < 90%. Casos graves = requerimiento de intubación orotraqueal, cuidados intensivos, falla orgánica múltiple.

* Ya sea manejo intrahospitalario o evolución ambulatoria.

DM2 = diabetes mellitus tipo 2, HAS = hipertensión arterial sistémica, AR = artritis reumatoide.

llegada a urgencias se le encontró en buenas condiciones generales, hemodinámicamente estable y sin datos de respuesta inflamatoria sistémica. Tomografía computarizada de tórax sugerente y RT-PCR positivo para COVID-19. Dentro de sus paraclínicos se le encontró con linfopenia (713/uL) y elevación de dímero D (687.7 ng/mL) como únicos marcadores de severidad. Tras cuatro días de hospitalización, fue egresada asintomática manteniendo su inmunosupresión habitual.

Familiar (hijo). Hombre de 41 años de edad, previamente sano. Un día posterior al ingreso de su madre a nuestro instituto, acudió a valoración por una semana de evolución con cefalea, fiebre persistente, tos seca y odinofagia. Se le encontró taquicárdico, febril y en moderadas condiciones generales. Saturación 93% aire ambiente. Su tomografía de tórax mostró patrón en vidrio despulido, asociado a engrosamiento septal, con distribución bilateral, asimétrica y generalizada (afeción severa); posteriormente, se obtuvo hisopado para COVID-19 positivo. Sus paraclínicos no mostraron elevación de reactantes de fase aguda. Se procedió a hospitalización manteniéndose hemodinámicamente estable, con egreso a casa cuatro días después por mejoría.

Resultados de las nueve parejas

Adicionalmente, fueron incluidos los datos de siete parejas (nueve parejas totales). La mediana de edad en el grupo de receptores de trasplante fue de 52 años (32-70 años) y en grupo de familiares 50 años (22-70).

De los receptores, 4/9 requirieron manejo hospitalario (44.4%) con una media de días de hospitalización de 9.25 ± 4.6 . En los familiares, 3/9 (33.3%) requirieron hospitalización con una estancia media de 7.3 ± 3.0 días; en este grupo, se presentó un ingreso a la terapia intensiva con fallecimiento posterior.

En los pacientes ambulatorios receptores de trasplantes, la enfermedad tuvo una evolución media de 4.8 ± 1.6 días; en los familiares se presentó una evolución más prolongada con una media de 6.5 ± 6.0 días.

De manera general, en tres de los familiares (33.3%) y seis de los receptores se encontraba alguna comorbilidad. De los pacientes con comorbilidad 5/9 fueron hospitalizados (55.5%). Sólo dos casos sin comorbilidad requirieron hospitalización (2/9, 22%).

Comparativa de grupos. Para las nueve parejas evaluadas, en cuatro casos el receptor de trasplante tuvo mayor edad que su familiar, en dos casos fue más joven y en tres hubo una diferencia menor de cinco años.

Respecto a la comorbilidad, en cinco casos el receptor de trasplante tuvo mayor comorbilidad que su familiar,

en tres era semejante y sólo en uno el familiar tuvo mayor comorbilidad. Del total, cuatro receptores y tres de sus familiares fueron hospitalizados, sin mostrar mayor estancia el grupo de pacientes receptores de trasplante.

Al comparar la severidad del cuadro, en seis casos fue similar entre el receptor y su familiar, en uno fue mayor en el receptor y en dos fue más severo en el familiar, uno de los cuales corresponde al único sujeto que murió y único con cuadro severo de COVID-19.

DISCUSIÓN

Si los receptores de trasplante están potencialmente expuestos a la misma carga viral que sus familiares, de estado socioeconómico similar, con edad mayor o semejante a sus familiares y mayor comorbilidad en general, ¿por qué presentan evoluciones semejantes? ¿En realidad el antecedente de trasplante renal es un factor de riesgo para peor pronóstico en COVID-19?

Contrario a lo que se esperaba inicialmente, informes donde reportan las comorbilidades y mortalidad de receptores de trasplante de órganos sólidos en los diferentes centros de Trasplante a nivel internacional, se ha planteado la hipótesis de que los pacientes inmunodeprimidos pueden no ser un grupo con mayor riesgo de complicaciones, en el contexto de las infecciones por coronavirus comparados con la población general.

Presentamos aquí una serie de casos comparativos con COVID-19 donde, a pesar de mayor comorbilidad y estar bajo inmunosupresión, no se observó peor pronóstico en el grupo con trasplante renal; de manera relevante, el único caso con cuadro clínico severo que falleció fue un familiar.

Se conoce ampliamente que la administración a largo plazo de inmunosupresión en receptores de trasplantes de órganos sólidos puede aumentar el riesgo de infección, aunque no hay evidencia clínica de un aumento de la morbilidad/mortalidad en las infecciones del tracto respiratorio causadas por coronavirus.

La evidencia ha confirmado que la principal fuente de infección de SARS-CoV-2 es la transmisión de persona a persona en hogares u hospitales. Adicionalmente, la propagación interurbana de este nuevo coronavirus es posible, por lo que se justifican medidas de control sanitario estrictas como base para controlar la epidemia.⁷ En los casos que presentamos, los síntomas clínicos iniciales y el tiempo de inicio de la enfermedad fueron casi idénticos. Sin embargo, en el familiar que murió, la neumonía asociada a COVID-19 se comportó con progresión rápida.

En general, los síntomas en pacientes inmunodeprimidos no difieren con la población general; no obstante, se ha reportado una mayor frecuencia de diarrea y afectación gastrointestinal, que son manifestaciones bien conocidas en las infecciones por coronavirus en animales y humanos.⁸ La infección bacteriana secundaria y otras complicaciones tampoco se han reportado con mayor frecuencia en el caso de pacientes bajo inmunosupresión.⁹ Las condiciones comórbidas, como hipertensión y diabetes, fueron altamente prevalentes en nuestra población, lo cual concuerda con factores de riesgo documentados en otras series de casos.

Vinay Nair y colaboradores realizaron un estudio en 10 pacientes receptores de trasplante renal infectados con COVID-19 en Área de Cuidados Intensivos; ellos concluyen que la inmunosupresión no pareció reducir la incidencia de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) o muerte. Tampoco encontraron diferencias en la presentación clínica con respecto a personas sin trasplante renal. Por sus conclusiones, sugieren que este grupo de pacientes deben ser monitorizados de cerca en el marco de una inmunosupresión baja.¹⁰

La inmunidad mediada por células T tiene un papel fundamental en el control de la replicación viral y determinación de potenciales desenlaces en infecciones virales como COVID-19. Con base en ello, suele optarse por la disminución o suspensión total del uso de antimetabolito durante el cuadro agudo de la infección, a pesar de la ausencia de guías formales que dirijan el ajuste de inmunosupresión en estos casos.¹¹

Las muertes por COVID-19 suelen estar asociadas con distrés respiratorio agudo, en donde el mecanismo fisiopatológico potencial esté mediado por la liberación incontrolada de citocinas, estado conocido como tormenta de citocinas.^{12,13} Con base en ello, cada vez más grupos de trabajo alrededor del mundo consideran el uso de inmunosupresión como potencialmente benéfica en el contexto de hiperinflamación.¹³

CONCLUSIONES

Se requieren estudios más amplios para comprender completamente el riesgo real de mortalidad en receptores de trasplante con COVID-19. Aunque el limitado número de pacientes estudiado al momento no permite afirmar de manera absoluta que la historia natural de la infección por SARS-CoV-2 es semejante en los receptores de trasplantes, consideramos que existe evidencia suficiente para, al menos, dudar de la creencia universal de evolución catastrófica o peor pronóstico en receptores de trasplante.

REFERENCIAS

- Lo MS, Lee GM, Gunawardane N, Burchett SK, Lachenauer CS, Lehmann LE. The impact of RSV, adenovirus, influenza, and parainfluenza infection in pediatric patients receiving stem cell transplant, solid organ transplant, or cancer chemotherapy. *Pediatr Transplant*. 2013; 17 (2): 133-143.
- Wolfroth A, Porcher R, Legoff J, Peffault de Latour R, Xhaard A, de Fontbrune FS et al. Viral respiratory infections diagnosed by multiplex PCR after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: long-term incidence and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20 (8): 1238-1241.
- Paulsen GC, Danziger-Isakov L. Respiratory Viral Infections in Solid Organ and Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017; 38 (4): 707-726.
- Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Degli AA et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020; 20 (7).
- Haidar G, Singh N. Viral infections in solid organ transplant recipients: novel updates and a review of the classics. *Curr Opin Infect Dis*. 2017; 30 (6): 579-588.
- García-Silva R, Hernández-Dono S, Mena L, Granados J. Mexican human leukocyte antigen alleles might predict clinical outcome in sars-cov-2 infected patients. *Rev Invest Clin*. 2020; 72 (3): 178-179.
- Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020; 395 (10223): 514-523.
- Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. *Gastroenterology*. 2003; 125 (4): 1011-1017.
- Ning L, Liu L, Li W, Liu H, Wang J, Yao Z et al. Novel coronavirus (SARS-CoV-2) infection in a renal transplant recipient: Case report. *Am J Transplant*. 2020; 20 (7): 1864-1868.
- Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair G, Abate M, Bhaskaran M et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020; 20 (7).
- Uematsu J, Sakai-Sugino K, Kihira-Nakanishi S, Yamamoto H, Hirai K, Kawano M et al. Inhibitions of human parainfluenza virus type 2 replication by ribavirin and mycophenolate mofetil are restored by guanosine and S-(4-nitrobenzyl)-6-thioinosine. *Drug Discov Ther*. 2019; 13 (6): 314-321.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033-1034.
- Zhou D, Dai SM, Tong Q. COVID-19: a recommendation to examine the effect of hydroxychloroquine in preventing infection and progression. *J Antimicrob Chemother*. 2020; 75 (7): 1667-1670.

Correspondencia:

Dr. Luis Eduardo Morales Buenrostro

Área de Nefrología del Trasplante. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Vasco de Quiroga Núm. 15, Col. Belisario Domínguez Sección XVI, 14080, Alcaldía Tlalpan, CDMX.

E-mail: luis_buenrostro@yahoo.com