

Manifestaciones clínicas y factores asociados a mortalidad por COVID-19 en receptores de trasplante renal en un centro colombiano

Clinical manifestations and factors associated with mortality from COVID-19 in kidney transplant recipients in a Colombian center

Dania V. Carreño-Barrera¹, Ma. Alejandra Lizarazo-Hernández², Iván D. Ortiz-Pulido², Carmenza Murcillo-Pianeta³, Juan P. Álzate-Granados⁴, William Fajardo-Cediel⁵ y David A. Castañeda-Millán^{6,7*}

¹Unidad de Urología, Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá; ²Unidad de Urología, Facultad de Medicina, Universidad El Bosque, Bogotá; ³Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Barranquilla; ⁴Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá; ⁵Unidad de Urología y Trasplante Renal, Fundación Clínica Shaio, Bogotá; ⁶Oficina de Investigación, Sociedad Colombiana de Urología, Bogotá; ⁷Grupo de Investigación e Innovación en Urología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Resumen

Objetivo: Los pacientes receptores de trasplante renal (TxR) tienen alta carga de comorbilidades y un riesgo aumentado de muerte por COVID-19. Nuestro objetivo es describir las manifestaciones y los desenlaces clínicos en un grupo de receptores de TxR con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y definir factores asociados a mortalidad. **Métodos:** Estudio de corte transversal que incluyó la revisión retrospectiva de registros clínicos de pacientes receptores de TxR y diagnóstico de COVID-19 entre marzo de 2020 y febrero de 2022 en un centro de alta complejidad en Bogotá (Colombia). Se ejecutó un análisis bivariante y multivariante para establecer asociaciones entre las variables de interés y el desenlace en mortalidad. **Resultados:** Se incluyeron un total de 94 casos. El 71,28% tenía un TxR, principalmente de donante cadavérico. Las manifestaciones clínicas incluyeron la tos en el 79,7%, fiebre en el 50% y disnea en el 42,55% de los casos. La tasa de mortalidad global fue del 18,09%. En el 54,9% se realizó un ajuste inmunosupresor, con interrupción completa del esquema hasta en el 74% de estos casos. **Conclusiones:** La tasa de mortalidad evidenciada en receptores de TxR con COVID-19 es mayor que la descrita en la población general. La severidad de la COVID-19 en este grupo poblacional implica de forma frecuente la necesidad de ajustes a la terapia inmunosupresora. Los factores asociados a mortalidad fueron la disnea, la necesidad de intubación orotraqueal y de estancia en unidad de cuidados intensivos.

Palabras clave: Trasplante de riñón. COVID-19. Donación de órganos.

Abstract

Objective: Kidney transplant (KTx) recipients have a high burden of comorbidities and are at increased risk of death from coronavirus disease 2019 (COVID-19). Our objective is to describe the clinical manifestations and outcomes in a group of KTx recipients with COVID-19 and to define factors associated with mortality. **Methods:** Cross-sectional study that included the retrospective review of clinical records of KTx recipients diagnosed with COVID-19 between March 2020 and February 2022 in a transplant center in Bogotá (Colombia). A bivariate and multivariate analysis was performed to establish associations between the variables of interest and the primary outcome (mortality). **Results:** Ninety-four cases were included. 71.28% had a KTx, mainly from a cadaveric donor. Clinical manifestations included cough in 79.7%, fever in 50%, and dyspnea in 42.55% of cases.

*Correspondencia:

David A. Castañeda-Millán
E-mail: dacastanedam@unal.edu.co

Fecha de recepción: 04-04-2023
Fecha de aceptación: 12-11-2023
DOI: 10.24875/RUC.23000050

Disponible en internet: 22-03-2024
Urol. Colomb. 2024;33(1):1-5
www.urologiacolombiana.com

0120-789X / © 2023 Sociedad Colombiana de Urología. 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/>).

The overall mortality rate was 18.09%. In 54.9% an immunosuppressive adjustment was made, with complete interruption of the scheme in up to 74% of these cases. **Conclusions:** The mortality rate evidenced in KTx recipients with COVID-19 is higher than in general population. The severity of the COVID-19 in this group frequently requires adjustments to immunosuppressive therapy. The factors associated with mortality were dyspnea, the need for orotracheal intubation and intensive care unit stay.

Keywords: Kidney transplantation. COVID-19. Tissue and organ procurement.

Introducción

El trasplante renal (TxR) es el tratamiento más efectivo en pacientes con insuficiencia renal terminal, ya que brinda un impacto positivo en la supervivencia y calidad de vida^{1,2}. En Colombia se reporta una prevalencia cruda de 77,6 casos por cada 100.000 habitantes de enfermedad renal crónica (ERC) estadio V³ y una prevalencia mayor de pacientes con algún tipo de terapia de reemplazo renal (86,45 casos por cada 100.000 habitantes). El donante cadavérico es la principal fuente de injertos para trasplante y las tasas de donación en Colombia tuvieron un comportamiento estable hasta el inicio de la pandemia de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)^{4,5}, sin embargo durante la pandemia se evidenció un impacto negativo en la donación de órganos a nivel mundial, que llevó a la reducción del 44% del TxR en Colombia^{6,7}. Se sabe que los pacientes receptores de TxR tienen un riesgo más alto de presentar COVID-19 complicada, dada la alta prevalencia de comorbilidades, el uso crónico de inmunosupresores y el contacto continuo con los centros de salud⁸. El 14,3% de los pacientes trasplantados en Colombia murieron secundario a infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), según datos del Sistema Nacional de Información sobre Donación y Trasplantes a julio de 2020⁹.

En el manejo del SARS-CoV-2 en pacientes receptores de TxR se han sugerido algunos esquemas de mantenimiento de terapias inmunosupresoras o modificaciones de estas, pero no hubo un consenso claro durante la pandemia. Un metaanálisis⁸ expuso la falta de información existente en los trabajos analizados sobre los regímenes de inmunosupresores durante la infección por SARS-CoV-2; posteriormente se identificaron factores como las comorbilidades, los síntomas y factores paraclínicos que orientaban hacia la presentación clínica agresiva de la enfermedad¹⁰. Al momento de elaboración de este manuscrito no se conocía una guía con evidencia sólida de primer nivel para el manejo adecuado de los regímenes inmunosupresores en paciente receptores de TxR con infección por SARS-CoV-2¹¹.

El objetivo de este trabajo es el de describir la presentación y los desenlaces clínicos en una muestra de pacientes receptores de TxR con infección por SARS-CoV-2 en una institución colombiana y definir factores asociados a mortalidad por COVID-19 en este grupo poblacional.

Materiales y métodos

Estudio retrospectivo analítico de tipo corte transversal, ejecutado mediante la revisión anonimizada y retrospectiva de registros clínicos de pacientes receptores de TxR con diagnósticos de infección sintomática por SARS-CoV-2 en una institución de Bogotá (Colombia) desde el inicio de la pandemia en marzo de 2020 hasta el mes de febrero de 2022. Se incluyeron todos los pacientes receptores de TxR con sospecha clínica de COVID-19 y que además tenían prueba confirmatoria (reacción en cadena de la polimerasa [PCR], antígeno o *film array*) positiva. Se ejecutó un análisis bivariante y multivariante aplicando el test de χ^2 para estimar asociaciones entre las variables de interés y se estimó la *odds ratio* (OR) para factores asociados a formas graves de la enfermedad o mortalidad por COVID-19.

La gravedad de la enfermedad se definió como leve para los pacientes que fueron tratados de forma ambulatoria, moderada para los pacientes que requirieron hospitalización y grave para los que requirieron soporte ventilatorio mediante intubación orotraqueal (IOT) o ingresaron a la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Resultados

Características de pacientes receptores de TxR con COVID-19

Desde junio de 2020 a febrero de 2022 se reportaron 94 casos de infección por SARS-CoV-2 en receptores de TxR (tres casos con datos incompletos, por lo que fueron excluidos del análisis). Las [tablas 1 y 2](#) muestran las características de la población de estudio.

Tabla 1. Caracterización de la población de estudio

Sexo	%
Hombres	72,34
Mujeres	27,66
Tiempo desde el TxR a la infección por COVID-19	
≤ 1 año	1,06
1-3 años	14,89
3-5 años	2,13
> 5 años	81,91
Tipo de injerto renal	
Cadavérico	71,28
Vivo	28,72
Número de TxR	
1 TxR	95,74
2 TxR	4,26
Esquema inmunosupresor al momento del diagnóstico	
Protocolo libre de corticosteroide	43,61
Estándar (ICN + micofenolato de mofetilo + corticosteroide)	39,36
Otros	17,03

ICN: inhibidor de la calcineurina; TxR: trasplante renal.

Tabla 2. Función renal basal de la población de estudio

Variable	Promedio	DE
Edad	52,76 años	11,69
Creatinina basal	1,49 mg/dl	0,6
TFG	55,94 ml/min	21,74

DE: desviación estándar; TFG: tasa de filtración glomerular.

La edad promedio fue de 52,76 años, el 72,34% eran hombres y el 27,66% mujeres. El 1,06% de los pacientes había recibido el TxR hacía menos de un año, el 14,89% entre 1 y 3 años, el 2,13% entre 3 y 5 años y el 81,91% hacía más de 5 años. El 71,28% de los pacientes había recibido el TxR con injerto de donante cadavérico. La mayoría de los pacientes se encontraban en esquema de inmunosupresión libre de corticosteroides (43,62%) o en triple régimen inmunosupresor con inhibidor de calcineurina, antimetabolito y corticosteroide (39,36%). El 76,6% eran hipertensos, el 19,15% diabéticos, el 5,32% tenía historia clínica de cáncer y el 3,19% tenían enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) u obesidad.

La presentación clínica de la COVID-19 incluyó la presencia de tos en el 79,79%, fiebre en el 50%, disnea en el 42,55% y diarrea en el 34,04% de los casos.

Se alcanzó la confirmación paraclínica en el 97,87% de los casos; en el 89,36% se realizó confirmación diagnóstica con RT-PCR, en el 5,32% con antígeno para SARS-CoV-2, en el 2,13% con *film array* y en el 1,06% con otras técnicas. El 65,96% de los pacientes requirió manejo intrahospitalario, el 24,47% manejo en UCI, el 22,34% ventilación mecánica asistida y la mortalidad registrada fue del 18,09%. De acuerdo con el tiempo desde el trasplante se registró una mortalidad del 100%, 35,71%, 50% y 12,99% para los pacientes que padecieron COVID-19 con menos de un año desde el TxR, entre 1-3 años, entre 3-5 años y más de 5 años respectivamente.

El 53,19% de los pacientes requirió ajustes en su manejo inmunosupresor, de los cuales el 39,36% requirió el retiro completo del manejo inmunosupresor debido a la gravedad de la enfermedad.

Identificación de factores de riesgo para infección y/o muerte por SARS-CoV-2

Los factores asociados a necesidad de ventilación mecánica invasiva fueron: la edad ($p = 0,003$), la disnea ($p = 0,0001$), la fiebre ($p = 0,001$), la tos ($p = 0,04$), la necesidad de hospitalización ($p = 0,0001$), el desarrollo de lesión renal aguda (LRA), la necesidad de UCI y de ajuste inmunosupresor ($p = 0,0001$).

Los factores asociados a requerimiento de estancia en UCI fueron: la edad ($p = 0,05$), la disnea ($p = 0,0001$), la fiebre ($p = 0,031$), la necesidad de hospitalización ($p = 0,0001$), el desarrollo de LRA y de ajuste inmunosupresor ($p = 0,0001$).

Los factores asociados a mortalidad fueron: la edad ($p = 0,03$), el tiempo desde el TxR menor a 5 años ($p = 0,017$), antecedente de EPOC/patología pulmonar ($p = 0,02$), antecedente de ICC ($p = 0,026$), la presencia de disnea al momento del diagnóstico ($p = 0,001$), la necesidad de manejo intrahospitalario ($p = 0,001$), el desarrollo de LRA durante la hospitalización ($p = 0,001$), la necesidad de UCI, de IOT y de ajuste en el esquema de inmunosupresión ($p = 0,001$).

El análisis multivariante y la estimación de OR permitió definir los factores asociados a necesidad de:

- IOT: fiebre (OR: 6,09; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 1,86-19,91; $p = 0,003$).
- Estancia en UCI: fiebre (OR: 2,94; IC95%: 1,08-8,05; $p = 0,03$), disnea (OR: 17; IC95%: 4,54-35,79; $p = 0,0001$) y necesidad de IOT (OR: 46; IC95%: 4,59-47,34; $p = 0,0001$).
- Mortalidad: disnea (OR: 15,6; IC95%: 3,30-35,43; $p = 0,001$), necesidad de IOT (OR: 28,03; IC95%:

7,35-68,9; $p = 0,0001$) y necesidad de UCI (OR: 14,4; IC95%: 4,23-48,92; $p = 0,0001$).

Es preciso resaltar que el uso de corticosteroides durante el manejo hospitalario se asoció con la supervivencia tras el cuadro de COVID-19 ($p = 0,007$).

Discusión

Los pacientes con TxR son una población vulnerable a la infección por SARS-CoV-2 como consecuencia de sus comorbilidades, el uso crónico de inmunosupresores y la severidad de la presentación de la infección por SARS-CoV2 que se ha descrito en este grupo poblacional.

La frecuencia de los síntomas predominantes al momento del diagnóstico en nuestra población no fue diferente a la descrita en la literatura¹². De forma similar a otros estudios nacionales e internacionales, nuestra experiencia demuestra una tasa mayor de mortalidad por COVID-19 en receptores de TxR comparado con la registrada en la literatura para la población general¹¹⁻¹⁵.

De forma similar a lo descrito por Villanego et al.¹⁶, se encontró una asociación significativa entre la ventana de tiempo corta desde la recepción del trasplante y el riesgo de mortalidad por COVID-19 en esta población; y se confirmó la asociación de factores como la LRA, la necesidad de UCI y el requerimiento de IOT con la mortalidad en receptores de TxR con COVID-19¹⁷.

Llama la atención la proporción de pacientes que inició con diarrea como síntoma principal del cuadro clínico (34%), este fenómeno ya se había descrito en la literatura y se había postulado como factor con potencial riesgo para mortalidad¹⁸; sin embargo en nuestra experiencia no fue posible establecer algún tipo de asociación con significancia estadística o clínica.

Durante la pandemia el manejo inmunosupresor en este grupo poblacional fue bastante debatido; en general los grupos asistenciales tuvieron que tomar decisiones que implicaban el riesgo de rechazo del injerto o el desarrollo de un cuadro clínico por COVID-19 con mayor severidad clínica¹⁹. En nuestra experiencia, la necesidad de suspender completamente la inmunosupresión se relacionó con una presentación mucho más grave de la enfermedad y se asoció con el desenlace de mortalidad ($p = 0,0001$). El uso de la dexametasona es la única medicación que ha probado reducir la mortalidad por COVID-19 en pacientes que reciben soporte respiratorio²⁰; llama la atención que, de forma similar en nuestra muestra, el uso de corticosteroides dentro

del manejo intrahospitalario se asoció con la supervivencia tras el cuadro de COVID-19 ($p = 0,007$).

Este estudio tiene limitaciones derivadas de su diseño, así como del método para extraer y procesar la información clínica; sin embargo sus resultados son bastante relevantes para confirmar que en la población receptora de TxR en Colombia el impacto en términos de mortalidad y severidad clínica de la COVID-19 es bastante mayor que el descrito en la población general. Permite aportar al conocimiento de las consecuencias que tuvo la pandemia por COVID-19 en grupos poblacionales de riesgo en Colombia y también demuestra que el trabajo en redes colaborativas permitirá potenciar la producción de conocimiento científico con aplicación clínica en nuestro país.

Conclusiones

La tasa de mortalidad evidenciada en receptores de TxR que padecen COVID-19 es mayor que la descrita en la población general. La severidad de la enfermedad por COVID-19 en este grupo poblacional es mayor e implica de forma frecuente la necesidad de ajustes a la terapia inmunosupresora de base. La disnea, la LRA, la necesidad de manejo en UCI y de IOT fueron factores asociados a mortalidad en nuestro grupo de estudio.

Financiamiento

Ninguna financiación declarado por los autores.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

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 la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento

informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

- Dudley C, Harden P. Renal Association Clinical Practice Guideline on the Assessment of the Potential Kidney Transplant Recipient. *Nephron Clin Pract.* 2011;118(Suppl 1):c209-c224.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 1999;341(23):1725-30.
- Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo, Cuenta de Alto Costo (CAC). Contenidos mínimos para la conformación de programas para la atención integral de pacientes con trasplante renal. Bogotá D.C.: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo; 2021.
- World Health Organization. Global observatory on donation and transplantation. International Report on Organ Donation and Transplantation Activities Executive summary 2017 [Internet]. World Health Organization [consultado: marzo de 2022]. Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/download/2017-activity-data-report>
- Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplantes. Newsletter Trasplante Iberoamérica 2018 [Internet]. Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplantes [consultado: marzo de 2022]. Disponible en: http://www.ont.es/publicaciones/Documents/NEWSLETTER%20IBEROAMERICA-2017_baja.pdf
- Red Nacional de Donación y Trasplantes. Infografía primer semestre 2019-2020 [Internet]. Colombia: Red Nacional de Donación y Trasplantes [consultado: marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/Direcciones/RedesSaludPublica/DonacionOrganosYTejidos/Estadisticas/infografia-primer-semestre-2019-2020.pdf>
- Ahn C, Amer H, Anglicheau D, Ascher NL, Baan CC, Battsetset G, et al. Global transplantation COVID report March 2020. *Transplant.* 2020;2020:1974-83.
- Kremer D, Pieters TT, Verhaar MC, Berger SP, Bakker SJL, van Zuilen AD, et al. A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: Lessons to be learned. *Am J Transplant.* 2021;21:3936-45.
- Arias-Murillo YR, Benavides-V CA, Salinas-N MA, Osorio-Arango K, Plasas-Sierra C, Cortés JA. SARS-CoV2/COVID-19 infection in transplant recipients and in patients on the organ transplant waiting list in Colombia. *Transplant Proc.* 2021;53(4):1237-44.
- Udomkarnjananon S, Kerr SJ, Townamchai N, Susantitaphong P, Tulvatana W, Praditpornsilpa K, et al. Mortality risk factors of COVID-19 infection in kidney transplantation recipients: a systematic review and meta-analysis of cohorts and clinical registries. *Sci Rep.* 2021;11(1):20073.
- Gandolfini I, Delsante M, Fiaccadori E, Zaza G, Manenti L, Antoni AD, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2020;20(7):1941-3.
- Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2020;382:2475-7.
- Toapanta N, Torres I, Sellarés J, Chamoun B, Serón D, Moreso F. Kidney transplantation and Covid-19 renal and patient prognosis. *Clin Kidney J.* 2021;14(Suppl 1):i21-i29.
- Kumar N, Rana R, Rana DS, Gupta A, Sachdeva MP. SARS-CoV-2 in kidney transplant recipients: A systematic review. *Transplantology.* 2022;3(1):33-48.
- Kute VB, Bhalla AK, Guleria S, Ray DS, Bahadur MM, Shingare A, et al. Clinical profile and outcome of COVID-19 in 250 kidney transplant recipients: A multicenter cohort study from India. *Transplantation.* 2021;105(4):851-60.
- Villanego F, Mazuecos A, Pérez-Flores IM, Moreso F, Andrés A, Jiménez-Martín C, et al. Predictors of severe COVID-19 in kidney transplant recipients in the different epidemic waves: Analysis of the Spanish Registry. *Am J Transplant.* 2021;21:2573-82.
- Caillard S, Chavarot N, Francois H, Matignon M, Greze C, Kamar N, et al. Is COVID-19 infection more severe in kidney transplant recipients? *Am J Transplant.* 2021;21:1295-303.
- Choudhary D, Kenwar D, Sharma A, Bhalla A, Singh S, Singh MP, et al. Risk factors for mortality in kidney transplant recipients with COVID-19: a single centre experience and case-control study. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):241.
- Montero C, Torres F, Benavidez C, Garcia P, Jimenez S, Yomayusa N et al. Impact of immunosuppression regimen on COVID-19 mortality in kidney transplant recipients: Analysis from a Colombian transplantation centers registry. *Nefrologia (Engl Ed).* 2023 Jan 19:S2013-2514(23)00002-0. doi: 10.1016/j.nefro.2022.09.006. Online ahead of print.
- The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704.