

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Complicaciones de COVID-19 en pacientes receptores de trasplante renal: Una revisión de la literatura reciente

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico

Autores:

Joseline Paulette Jaramillo Zambrano

Kelvis Adrián Manzanilla Carrillo

Director:

Darío Aníbal Reinoso Barzallo

ORCID:  0000-0003-4198-0212

Cuenca, Ecuador

2024-05-15

Resumen

La COVID-19 no tiene predilección por grupos poblaciones específicos, sin embargo, existen ciertos factores predisponentes que aumentan la probabilidad de desarrollar un cuadro clínico severo, dentro de los cuales destacan personas mayores de 60 años y aquellas que padecen enfermedades subyacentes como hipertensión arterial, problemas cardíacos o pulmonares, diabetes, obesidad, cáncer e inmunosupresión. En este último grupo de pacientes se encuentran los receptores de trasplante renal, quienes por su compromiso inmunitario tienen mayor tasa de mortalidad y de complicaciones en comparación al resto de la población. El objetivo de esta revisión es describir las complicaciones generadas por el COVID-19 en los pacientes receptores de trasplante renal mediante la realización de una revisión bibliográfica acerca de las complicaciones del COVID-19 en receptores de trasplante renal a través de las bases de datos de PubMed y ScienceDirect, estableciendo criterios de calidad en base a SCImago Journal. En total se encontraron 351 artículos entre revisiones sistemáticas y metaanálisis entre los años 2020 y 2022, que posterior a aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 12 artículos para incluir en este trabajo de investigación. Luego de una revisión exhaustiva de los artículos y el análisis respectivo de cada uno se llegó a la conclusión de que las complicaciones de los pacientes receptores de trasplante renal infectados por COVID-19 incluyen SDRA (síndrome de dificultad respiratoria aguda), LRA (lesión renal aguda), coinfecciones, rechazo del injerto y complicaciones cardiovasculares, las cuales aumentan considerablemente la tasa de mortalidad en este grupo poblacional.

Palabras clave del autor: transplante de riñón, complicaciones, COVID-19



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

COVID-19 does not have a predilection for specific population groups, however, there are certain predisposing factors that increase the likelihood of developing severe clinical symptoms. These factors include people over 60 years old and those who have underlying medical conditions such as high blood pressure, heart or lung problems, diabetes, obesity, cancer, and immunosuppression. Patients who have received a kidney transplant are in this last group and have a higher mortality rate and more complications compared to the rest of the population due to their compromised immune system. The objective of this review is to describe the complications generated by COVID-19 in kidney transplant recipients by conducting a bibliographic review of COVID-19 complications in kidney transplant recipients through PubMed and ScienceDirect databases, establishing quality criteria based on SCImago Journal. In total, 351 articles were found between systematic reviews and meta-analyses between 2020 and 2022, and after applying inclusion and exclusion criteria, 12 articles were selected for inclusion in this research work. After an exhaustive review of the articles and the respective analysis of each one, we concluded that the complications of kidney transplant recipients infected with COVID-19 include ARDS (acute respiratory distress syndrome), AKI (acute kidney injury), coinfections, graft rejection, and cardiovascular complications, which considerably increase the mortality rate in this population group

Author Keywords: kidney transplant, complications, COVID-19



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Resumen	2
Abstract	3
Agradecimiento	8
Dedicatoria	9
Capítulo I.....	11
1. Introducción.....	11
1.1 Planteamiento del problema de investigación	12
1.2 Justificación	13
Capítulo II.....	15
2. Fundamento Teórico	15
2. 1 Patogénesis del SARS-CoV-2	15
2.2 Enfermedad renal crónica y trasplante renal	15
2. 3 SARS-CoV-2 y lesión renal	17
2.4 Terapia inmunosupresora en receptores de trasplante renal	18
2.5 SARS-CoV-2 e Inmunosupresión	20
2.6 Manifestaciones clínicas del COVID-19 en el contexto de Trasplante renal	21
2.7 Factores de riesgo para complicaciones por COVID-19 en receptores de trasplante renal.....	22
2.8 Complicaciones en pacientes trasplantados renales infectados por COVID-19	24
2.9 Mortalidad del COVID-19 en pacientes receptores de trasplante renal	29
2.10 Pronóstico de pacientes receptores de trasplante renal con COVID-19	31
2.11 Manejo clínico de pacientes receptores de trasplante renal con COVID-19	31
2.12 Vacunación contra COVID-19 en pacientes receptores de trasplante renal	33
Capítulo III.....	34
3. Objetivos	34
3.1 Objetivo General	34
3.2 Objetivos Específicos	34
Capítulo IV	35
4. Metodología.....	35
4.1 Tipo de Estudio.....	35
4.2 Estrategias de búsqueda	35
4.3 Proceso de selección de los artículos	35

4.4 Calidad de artículos revisados.....	35
4.5 Aspectos éticos.....	36
4.6 Síntesis de los resultados.....	36
4.7 Recursos materiales y humanos	36
Capítulo V	37
5. Resultados	37
5.1 Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección	37
5.2 Resultados de la revisión.....	38
Capítulo VI	71
6. Discusión.....	71
Capítulo VII	74
7. Conclusiones.....	74
8. Recomendaciones.....	74
Referencias.....	75
Anexos	81
Anexo A. Calidad de artículos revisados.....	81

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo.....	377
---	-----

Índice de tablas

Tabla 1. Datos de artículos seleccionados	388
Tabla 2. Resultados encontrados en los artículos seleccionados	422

Agradecimiento

Expresamos nuestro más profundo agradecimiento a nuestros padres y familiares, que han sido nuestra fortaleza e impulso para seguir adelante a pesar de las adversidades, ya que sin ellos no nos hubiese sido posible cursar esta carrera para poder servir a los demás. A nuestros amigos quienes se han convertido en nuestra familia y han compartido con nosotros desde el momento que iniciamos este largo camino.

A nuestro tutor de tesis, Dr. Darío Reinoso, quien, con su optimismo y energía constantes, nos brindó su apoyo con conocimientos en el área para desarrollar este trabajo de investigación.

Finalmente, y de manera especial expresamos nuestro agradecimiento a la Universidad de Cuenca y el personal docente que nos formó de la mejor manera posible durante todos los años de carrera para llegar a ser excelentes profesionales.

Dedicatoria

Este trabajo es dedicado a mis padres quienes me han apoyado y ayudado a seguir adelante, quienes siempre han estado conmigo en las buenas y malas, mi madre Prisilla que gracias a su apoyo he podido avanzar a lo largo de mi carrera a paso firme y me ha brindado su amor incondicional en cada momento, a mi padre Joselo quien siempre me ha ayudado a entrar en razón y a nunca rendirme, además de haberme dado los mejores consejos que una hija pueda tener.

A mis hermanos quienes me han apoyado a cada instante y han sido mi fuerza para nunca darme por vencida.

También a mi familia que se encuentra a la distancia, que con sus mensajes de aliento me impulsan cada día a ser mejor persona y futura profesional.

Joseline Paulette Jaramillo Zambrano

Dedicatoria

A mis padres que han sido mi soporte durante todos estos años, mi padre Kelvis, que siempre se ha sentido orgulloso de mí y ha sido un ejemplo a seguir como padre, hijo, persona y profesional, y mi madre Marlyn, quien nunca ha dudado de mis capacidades, me ha enseñado a siempre luchar por mis sueños con optimismo y a ser una mejor persona cada día.

A mi tía Belkis y mi hermana Stephany, quienes han sido pilares fundamentales en todos mis años de carrera, brindándome su apoyo incondicional en todo momento y confiando en mí en cada paso que doy.

A toda mi familia por su gran apoyo desde la distancia, que siempre han tenido la ilusión y el orgullo de tener un médico en la familia.

Kelvis Adrián Manzanilla Carrillo

Capítulo I

1. Introducción

La pandemia que tuvo lugar en el año 2019 por la nueva cepa de coronavirus (SARS-CoV-2) inició siendo una enfermedad zoonótica y posteriormente su transmisión en la población mundial fue por medio de aerosolización de fluidos respiratorios, por lo que ha llegado a afectar alrededor de 666 millones de personas alrededor del mundo, convirtiéndose en uno de los mayores problemas de salud pública en los últimos años (1–3).

La enfermedad por coronavirus (COVID-19) no tiene predilección por ciertos grupos poblacionales, sin embargo, existen factores de riesgo que incrementan la posibilidad de complicaciones asociadas y pronóstico desfavorable, como edad avanzada, enfermedades crónicas y depresión del sistema inmunitario (3).

Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), se evidencia una lista de condiciones médicas que predisponen a una presentación más grave de COVID-19 y consecuentemente peor evolución, dentro de las cuales se encuentra el trasplante de órganos sólidos (4). La reducción de los mecanismos de protección antiviral en estos pacientes está dada por las comorbilidades asociadas y el uso de la terapia inmunosupresora. Esta última genera incremento de la carga viral y prolonga el tiempo de evidencia de negatividad en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (5).

El trasplante renal se considera el tratamiento ideal y definitivo para los pacientes con enfermedad renal crónica por proporcionar mayor supervivencia y disminución de costos a largo plazo (6). Esto lo hace el principal tipo de trasplante llevado a cabo a nivel mundial y el segundo en nuestro país, lo cual refleja también la gran cantidad de pacientes que están en riesgo de posibles complicaciones por la terapia inmunosupresora de mantenimiento. En Ecuador, durante el año 2019, se realizó un total de 677 trasplantes; en tiempo de pandemia (2020) este número se vio disminuido en aproximadamente un 30% (n=207), sin embargo, debido a los mejores controles y consecuente disminución de casos de infección por SARS-CoV-2, actualmente se ha evidenciado un incremento del total de trasplantes realizados en un 65.33% (n=597) (7). Por tal motivo, es de suma importancia el estudio de las complicaciones en pacientes receptores de trasplante renal analizando detalladamente los riesgos y beneficios de esta modalidad de tratamiento ante las dificultades presentadas a causa de la pandemia por COVID-19.

El propósito de esta revisión se basa en recopilar información acerca del impacto de la COVID-19 en los pacientes receptores de trasplante renal, haciendo énfasis en las complicaciones que presentan estos pacientes como consecuencia de la infección.

1.1 Planteamiento del problema de investigación

Desde los inicios de la pandemia, se han llevado a cabo numerosas investigaciones de casos clínicos, series de casos y registros que han descrito el influjo del COVID-19 en trasplante renal (8).

De acuerdo a datos presentados por el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), los pacientes portadores de trasplante renal han sido considerados como grupo de alta vulnerabilidad a la infección por SARS-CoV-2, además de presentar una evolución desfavorable en comparación con la población general, esto debido al uso a largo plazo de fármacos inmunosupresores y comorbilidades relacionadas (4).

Hasan I, et al., en un artículo publicado en el 2021 por la Romanian Journal of Internal Medicine, plantea que “en esta población existe alta probabilidad de infección oportunista debido a la alta vulnerabilidad existente en este grupo, además deja en claro que es de suma necesidad conocer el impacto del SARS-CoV-2 en los receptores de trasplante renal para así lograr anticiparse a eventuales consecuencias” (3).

Dheir H, et al., plantea que, “existe mayor tasa de mortalidad y evolución clínica desfavorable en pacientes trasplantados renales que en el resto de la población, esto en consecuencia a la inmunosupresión manejada en estos pacientes y las comorbilidades asociadas que presentan” (2).

Monfared A, et al, expone “la alta vulnerabilidad que presentan los pacientes receptores de trasplante renal hacia factores promotores de lesión renal aguda (LRA) durante la infección por COVID-19, entre los cuales encontramos: rechazo agudo, farmacotoxicidad, alteraciones hemodinámicas, entre otras” (9).

Aunque la pandemia por COVID-19 está en sus etapas finales y el conocimiento sobre esta patología ha avanzado, aún existen diversas interrogantes en la comunidad médica, principalmente en este campo de investigación, por lo que es de suma importancia ampliar la información disponible sobre el impacto de esta infección en este grupo de pacientes,

específicamente las complicaciones que genera, para así evitar consecuencias graves, resultado del desconocimiento del mismo.

Por lo expuesto con anterioridad, se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuáles son las complicaciones que genera el COVID-19 en pacientes receptores de trasplante renal?

1.2 Justificación

El trasplante de órganos sólidos conlleva diversos beneficios clínicos, dentro de los cuales se destacan el aumento de la supervivencia a largo plazo y la optimización de la calidad de vida de los pacientes (10). Según el GODT (Global Observatory on Donation and Transplantation) en el año 2021 se realizaron alrededor de 169.902 trasplantes en el mundo, siendo 109.315 (64.3%) correspondientes a trasplante renal. Datos estadísticos nacionales demuestran que entre enero y octubre del 2022, se han realizado alrededor de 517 trasplantes, siendo el 25.14% (n=130) correspondientes a trasplantes renales con donante cadavérico y el 0.19% (n=1) con donante vivo (7,11)

Siendo el trasplante renal el principal tipo de trasplante realizado en el mundo y el segundo más prevalente a nivel nacional, sus beneficios para los pacientes y el ministerio de salud pública han sobresalido de manera significativa en el manejo de la enfermedad renal crónica, constituyendo una mejor terapia a largo plazo en comparación con el mantenimiento por diálisis. Los beneficios que trae consigo la terapia de reemplazo renal se ven reflejados en el ámbito clínico y económico; en este último a pesar de que en el periodo postrasplante inmediato los costos son elevados, decrecen a partir del segundo año, manteniéndose así por tiempo prolongado (6,10).

Debido a la inmunosupresión de mantenimiento y condiciones comórbidas presentes en pacientes receptores de trasplante renal, se establecen como un grupo poblacional con mayor susceptibilidad a complicaciones tanto propias de la terapia de reemplazo renal como aquellas ocasionadas por agentes externos (infecciones virales y bacterianas). Consecuentemente, los gastos económicos de mantenimiento terapéutico se ven incrementados, constituyendo un factor negativo para la inversión por parte del sector de salud pública (9,10).

En los últimos años, el SARS-CoV-2, debido a características propias que lo hacen más transmisible y con alta mortalidad generó una de las crisis más grandes por la que el mundo pudo atravesar. Debido a su afección a personas con comorbilidades mayoritariamente, se

determinaron diversos factores de riesgo relacionados con la severidad y evolución de la misma, dentro de los cuales se destacan a los pacientes receptores de trasplante renal (2,3).

Esta investigación se enfoca en realizar una revisión bibliográfica actualizada respecto a las complicaciones generadas por la infección por SARS-CoV-2 en pacientes receptores de trasplante renal, profundizando en los conocimientos ya establecidos, ya que se considera una temática poco estudiada en nuestro medio, ampliando así la información enfocada en el curso clínico, características fundamentales, modalidades de manejo y tratamiento, y a su vez actualizar los conocimientos en la comunidad médica.

Por todo lo expuesto anteriormente, se considera que este es un tema de suma importancia tanto para los profesionales médicos como para el sistema de salud público, ya que debido a las dificultades que se han presentado por la pandemia es necesario su actualización constante para el correcto abordaje diagnóstico y terapéutico de este grupo poblacional.

Capítulo II

2. Fundamento Teórico

2. 1 Patogénesis del SARS-CoV-2

El término Coronavirus (CoV) refiere a un grupo de patógenos causantes de infecciones de carácter zoonótico letal. Presentan una morfología de corona en su superficie que la diferencia de otros grupos virales (12,13).

El SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2) al ser un virus de ARN monocatenario y es estructuralmente idéntico al SARS-CoV-1 explica la similitud de la patogenia del COVID-19. La expresión de la glicoproteína spike en la envoltura del SARS-CoV-2 permite la unión a la ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) con mayor afinidad que el SARS-CoV-1. La ACE2 al expresarse de manera abundante en el epitelio respiratorio conforma uno de los sitios de afección más frecuente de este patógeno. Posterior a la unión, el virus ingresa a las células del huésped y las infecta evadiendo la respuesta inmune innata del mismo (12,13).

El SARS-CoV-2 genera daño en el epitelio de revestimiento respiratorio dando como resultado daño celular y disminución de la función ciliar. Posteriormente se produce inflamación severa de este tejido como consecuencia de una liberación abundante de citoquinas. A medida que avanza este proceso y el tejido alveolar es infectado por completo, la función de este epitelio disminuye y los síntomas del SDRA (síndrome de distrés respiratorio agudo) aparecen (12,13).

2.2 Enfermedad renal crónica y trasplante renal

Ammirati et al., definen a la enfermedad renal crónica (ERC) como “un síndrome clínico ocasionado por una afección definitiva de la función y/o estructura renal, siendo esta de evolución progresiva, lenta e irreversible” (14).

Se pueden identificar a los pacientes adultos con ERC cuando presentan una tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min/1,73 m² durante un tiempo mayor o igual a tres meses, pero con evidencia de lesión de la estructura renal (14).

Dentro de las etiologías más frecuentes de la ERC se encuentran la diabetes mellitus (DM) y la hipertensión arterial (HTA), representando estas incluso más de la mitad de los casos. De igual manera, se tiene registro que “un alto índice de masa corporal (≥ 30 kg/m²), enfermedad cardiovascular, antecedentes familiares de ERC, raza negra, alcoholismo crónico, medicamentos y otras patologías sistémicas también se han asociado fuertemente al desarrollo de ERC en la población general” (15).

Los pacientes con ERC deben ser manejados y controlados minuciosamente mediante la ralentización de la progresión de la enfermedad y el tratamiento de las enfermedades relacionadas como anemia, trastornos minerales y óseos, trastornos hidroelectrolíticos, acidosis metabólicas y enfermedades cardiovasculares. De igual manera se debe tener en cuenta la preparación del paciente para la terapia de sustitución renal y el establecimiento de una rutina de vacunación, primordialmente contra el virus de la hepatitis B (14).

El trasplante renal es una de las alternativas de tratamiento para los pacientes con ERC avanzada y se considera la terapia de elección en la mayoría de los casos ya que mejora la calidad de vida y la supervivencia frente a la terapia de sustitución renal mediante diálisis (16).

Es importante tener en cuenta los problemas que conlleva la lista de espera de los pacientes candidatos, la evaluación apropiada previa al trasplante, el uso adecuado de la inmunoterapia y el manejo de las enfermedades infecciosas (6).

Según la AJKD (American Journal of Kidney Diseases), existe la posibilidad de realizar dos tipos de trasplante renal, ya sea mediante la donación de un riñón proveniente de un donante vivo o fallecido. Las donaciones mediante riñones de donantes vivos pueden ser llevadas a cabo ya sea mediante donación dirigida, una donación no dirigida o por un programa de intercambio en el cual un riñón de donante es intercambiado por otro más compatible. Por otra parte, los riñones provenientes de donantes fallecidos son evaluados mediante el KDPI (índice de perfil de donantes de riñón), el cual tiene en cuenta factores como HTA, DM, origen étnico y edad del donante (16).

Una parte esencial en todo este proceso es la terapia inmunosupresora que debe instaurarse en los pacientes receptores de trasplante renal. Esta inmunosupresión suele iniciarse en el hospital donde se llevará a cabo el trasplante y debe continuarse durante la vida del aloinjerto. Los pacientes reciben un tratamiento de inducción con un agente depletor de linfocitos T (timoglobulina) o un inhibidor de la interleucina 2 (basiliximab) (16).

2. 3 SARS-CoV-2 y lesión renal

Debido a la presencia de ACE2 en otros órganos, además del SDRA, la enfermedad por COVID-19 puede generar lesión renal, cardíaca, gastrointestinal, sanguínea y nerviosa (13).

La infección renal por COVID-19 causa IRA (insuficiencia renal aguda) además de otras alteraciones en la función normal de este órgano. A pesar de que este trastorno es poco común en la infección por SARS-CoV-2, existen informes que muestran una prevalencia del 3-9% en pacientes con COVID-19 (12,13).

Aunque el daño renal por SARS-CoV-2 está descrito, aún no se conoce a detalle como este órgano está implicado en la enfermedad por COVID-19, aun así, se han descrito diversos mecanismos posibles de su afección:

1. La presencia de ACE2 en el epitelio renal permite la unión del SARS-CoV-2 y como consecuencia generar una cascada inflamatoria, vasoconstricción y fibrosis en este tejido provocando finalmente daño directo a nivel celular, alteración y activación de vías de metabolismo catabólico que ocasionan trastornos electrolíticos severos. Este mecanismo se ha propuesto gracias al aislamiento del virus e identificación de ARN en orina y tejido renal respectivamente (12,13).
2. El aumento de la respuesta inmune e inflamatoria generada en el huésped plantea la presencia de mediadores nocivos circulantes que interactúan con el epitelio renal conduciendo a un estado proinflamatorio que a larga data produce disfunción y lesión endotelial (12,13).
3. El estado procoagulante causado por la infección severa por SARS-CoV-2 tiene como resultado evidente afección vascular lo que lleva a coagulopatías como necrosis a nivel glomerular y tubular, trombosis, isquemia y daño irreversible del tejido renal (12,13).
4. La ausencia de estabilidad hemodinámica, nefrotóxicos, equipos de soporte vital básico y estados de sepsis presentes en pacientes gravemente enfermos o en UCI constituyen factores adicionales que contribuyen a la lesión renal por infección por SARS-CoV-2 (12).

2.4 Terapia inmunosupresora en receptores de trasplante renal

2.4.1 Inhibidores de la calcineurina (CNI):

Estos incluyen al tacrolimus y a la ciclosporina, los cuales se unen a sus receptores citoplasmáticos (ciclofilina y proteína fijadora de tacrolimus), y de esta manera inhiben la calcineurina y evitan que se expresen citocinas de la proliferación de los linfocitos (16).

A pesar del gran uso de los inhibidores de la calcineurina en los receptores de trasplante renal, estos medicamentos tienen un amplio perfil de toxicidad, resultando en muchos casos intolerable para los pacientes. Entre los efectos secundarios renales destacan nefrotoxicidad, fibrosis intersticial crónica, microangiopatía inducida por CNI, hipertensión y retención de sodio e hiperpotasemia; por otra parte, estos fármacos también pueden causar manifestaciones no renales como alopecia asociada con tacrolimus e hipertrichosis asociada con ciclosporina (16)

De igual manera existen numerosos fármacos que interactúan con los CNI, que, en su gran mayoría se deben a la inducción o inhibición del sistema hepático del citocromo P450. Dentro de los grupos más representativos responsables de estas interacciones destacan los barbitúricos, la rifampicina, la carbamazepina y la fenitoína (16).

2.4.2 Corticosteroides

Inhiben el factor nuclear kB, que es necesario para la expresión de citocinas que activan a los linfocitos T. Se suelen administrar dosis altas de metilprednisolona inmediatamente luego del trasplante, y se da una dosis de mantenimiento de 5 mg de prednisona al día o incluso puede considerarse la suspensión de los esteroides, dependiendo del riesgo inmunológico de los pacientes (16).

Dentro de los efectos secundarios por una dosificación alta incluyen osteoporosis, hiperlipidemia, osteonecrosis, deterioro de cicatrización de heridas, intolerancia a la glucosa, y efectos psicopatológicos (16).

2.4.3 Otros fármacos inmunosupresores

El micofenolato mofetilo es utilizado en pacientes receptores de trasplante renal porque su metabolito activo (ácido micofenólico) inhibe la proliferación de células T de manera

específica y limita la unión de los linfocitos a las células endoteliales vasculares, lo que a su vez evita que estas células entren en los lugares de rechazo (16).

La azatioprina, otro medicamento inmunosupresor, puede ser utilizado en pacientes que no toleran los efectos secundarios gastrointestinales ocasionados por el micofenolato o como una alternativa antes del embarazo (16).

Los inhibidores mTOR (sirolimus y everolimus) se unen a la misma proteína que el tacrolimus pero inhiben la TOR en lugar de la calcineurina; sus efectos secundarios incluyen deterioro de cicatrización de heridas, úlceras bucales dolorosas, edema, neumonía/neumonitis, hiperlipidemia, diarrea, entre otros (16).

El belatacept es usado en aquellos pacientes con bajo riesgo inmunológico; en varios estudios a largo plazo han mostrado una mejora de la función renal pero más incidencia de rechazo celular de alto grado (16).

Monfared et al, determinó en su estudio con 24 pacientes receptores de trasplante renal que “las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron fiebre y tos”. La disnea, en este estudio, fue significativamente menor en los pacientes receptores de trasplante renal que en el grupo control, mientras que no hubo diferencia significativa entre los dos grupos de estudio respecto a síntomas gastrointestinales como la diarrea (9).

Kremer et al., en un metaanálisis junto con la AJT (American Journal of Transplantation) determinó que “la edad fue un factor de riesgo importante en los pacientes receptores de trasplante renal, en los que la mortalidad aumentó con la edad media informada de los pacientes y fue más baja en los estudios con una edad media <50 años (proporción estimada de muertes: 24%, IC 95%: 9-30%). Aquellos estudios con una edad media entre 50 y 60 años tuvieron tasas de mortalidad más altas (proporción estimada de muertes: 24%, IC 95%: 21-28%) y los que contaban con una edad media mayor o igual a 60 años tuvieron las más elevadas tasas de mortalidad (proporción estimada de muertes: 27%, IC 95%: 21-34%)” (17).

En esta misma investigación, la lesión renal aguda tuvo una incidencia más baja en los estudios con una edad media <50 años (incidencia de 41%, IC 95%: 45-63%) (9).

2.5 SARS-CoV-2 e Inmunosupresión

Durante la época de epidemias, los pacientes que han recibido trasplantes se vuelven especialmente vulnerables a las infecciones. Aún no se ha determinado si los medicamentos inmunosupresores afectan el desarrollo del COVID-19, desde la infección con el virus SARS-CoV2 hasta la neumonía y, finalmente, al SDRA (18).

La respuesta inmune puede ser el principal impulsor de la lesión pulmonar debido a COVID-19 y la inmunosupresión puede ser protectora, según la “Asociación Estadounidense para el Estudio de Enfermedades Hepáticas” (AASLD). Los autores concluyeron que esto podría deberse a un posible efecto protector de una respuesta inmunológica más débil, lo que podría resultar en una presentación menos severa de la enfermedad y, por ende, un posible subregistro de casos. No obstante, tener un sistema inmunológico debilitado fue identificado como un factor de riesgo para sufrir enfermedades respiratorias graves (18).

Los receptores de trasplantes tienen un mayor riesgo de COVID-19 grave que la población general, pero no está claro si tienen un mayor riesgo de contraer la infección. Los datos indican que la pandemia de COVID-19 ha afectado lamentablemente a la población trasplantada de manera más profunda que los brotes anteriores de SARS y MERS, especialmente en países con alta incidencia de COVID-19 y altas tasas de mortalidad (18).

Varios estudios han examinado el efecto de los inhibidores de calcineurina (CNI) ciclosporina (CyA) y tacrolimus (TAC) y sus derivados no inmunosupresores en la replicación del coronavirus, tanto in vitro como in vivo. Estos medicamentos se utilizan en pacientes trasplantados principalmente como agentes de inducción y antirrechazo. Los CNI bloquean la transcripción de varios genes que codifican las citocinas clave involucradas en los mecanismos inmunológicos, como la interleucina-2. Además, varios virus requieren ciclofilinas para su replicación, lo que significa que la inhibición de la ciclofilina por parte de CyA puede bloquear la replicación de coronavirus de todos los géneros, incluido el SARS-CoV. De manera similar, el TAC inhibe fuertemente el crecimiento de varios coronavirus humanos. A pesar de esto, aún no existe evidencia clínica clara sobre el impacto real de los fármacos inmunosupresores en la práctica clínica, y las recomendaciones se basan más en el sentido común que en la evidencia (18,19).

2.6 Manifestaciones clínicas del COVID-19 en el contexto de Trasplante renal

La COVID-19 puede presentarse con diferentes grados de gravedad en la población en general, desde infecciones leves o asintomáticas que se resuelven por sí solas hasta enfermedades graves que requieren ventilación crítica y pueden ser mortales. De manera similar, en los RTR (receptores de trasplante renal) que contraen la enfermedad, puede haber una variedad de síntomas y gravedad, desde infecciones leves o sin síntomas hasta una falla multiorgánica que puede ser fatal. Se ha observado que los síntomas pueden aparecer en cualquier momento entre 1 día y 3 semanas antes del diagnóstico (20).

Los pacientes que han recibido un trasplante de riñón parecen presentar patrones de síntomas similares al de la población general. Dimitrios et al. en su revisión señala que “el síntoma más común reportado fue la fiebre, experimentada por el 84,5% de los pacientes, seguida de la tos (64%) y la hipoxia (54%)”. Otros síntomas menos frecuentes, pero que también se informaron, incluyeron malestar musculoesquelético, como artralgias y mialgias y malestar gastrointestinal, como diarrea y dolor abdominal; se cree que el uso frecuente de micofenolato mofetilo (MMF), un medicamento inmunosupresor que a menudo se receta después de un trasplante, puede influir en esta presentación, ya que uno de sus efectos secundarios conocidos es la diarrea (21,22).

Durante la hospitalización o en el momento del ingreso, la mayoría de los pacientes con COVID-19 también sufrió linfopenia e inmunosupresión que se asocia a esta. En los pacientes trasplantados renales, la linfopenia es una característica general y se desconoce si es un efecto viral o no (21).

Se han propuesto dos mecanismos posibles que pueden causar linfopenia durante la infección por COVID-19. El primero es que el virus infecte directamente los linfocitos o los órganos linfáticos, lo que puede resultar en su disfunción o muerte. El segundo es que la regulación positiva de las citocinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral- α y la IL-6, puede inducir directamente la apoptosis de los linfocitos. La linfopenia se correlacionó con peores resultados en pacientes con COVID-19, incluyendo un aumento de la mortalidad y el ingreso en la “Unidad de cuidados intensivos” (UCI) (21).

La proteína C reactiva se encontró elevada en la mayoría de los pacientes al igual que otros marcadores inflamatorios como la interleucina-6 (IL-6), la ferritina y la procalcitonina (21).

Al final del ingreso, más de la mitad de los pacientes había IRA, que en su mayoría se resolvió sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes necesitaron terapia de reemplazo renal o desarrollaron enfermedad renal crónica en el seguimiento. También se observó hiponatremia moderada, que se cree que puede deberse a una hipersecreción de la hormona antidiurética como resultado de la inflamación (21).

En cuanto a los hallazgos radiográficos, la mayoría de los pacientes presentaron opacidades en vidrio deslustrado bilaterales en la Rx simple y TAC de tórax. Otras anomalías radiográficas menos comunes incluyeron opacidades unilaterales y cambios intersticiales septales (21).

2.7 Factores de riesgo para complicaciones por COVID-19 en receptores de trasplante renal

Se ha evidenciado que aquellos pacientes trasplantados renales, vacunados o no contra el COVID-19, que presentaron un curso severo de la enfermedad fue debido a factores, como: el sexo masculino, HTA sistémica, la inmunodepresión generada por el tratamiento de mantenimiento recibido y el deterioro de la función del injerto (23,24)

La disminución en los niveles de linfocitos que se presenta tanto en la población general que ha sido infectada con COVID-19 como en pacientes que han recibido un trasplante renal está relacionada con el curso gravedad de la enfermedad y la generación de complicaciones (3,23).

Grzejszczak et al. indica que “un recuento disminuido de plaquetas, PCR, PCT, Dímero D, LDH, CK y creatinina elevados son indicadores de mal pronóstico en pacientes trasplantados renales infectados con COVID-19” (23).

Adicionalmente Touyz et. al “establece como factores de riesgo para un curso grave de COVID-19 y complicaciones a nivel cardiovascular: el estrés fisiológico consecuencia de un estado hipóxico, la hipotensión y taquicardia encontrada en estos pacientes; el desarrollo de síndromes coronarios agudos o arritmias; la infiltración directa del SARS-CoV-2; los efectos inflamatorios sistémicos desarrollados y coagulopatías”. Además, “la presencia de enfermedad coronaria preexistente y factores de riesgo cardiovasculares como la diabetes, la obesidad y enfermedad renal crónica se asocian con un mayor riesgo de infección grave y mortalidad por COVID-19” (25).

El hecho de estancias hospitalarias prolongadas y de encontrarse infectado por SARS-CoV-2 ya implican un riesgo alto de infecciones oportunistas y de complicaciones mayores en la persona inmunocomprometida (23).

Además del tratamiento inmunosupresor, unos de los factores principales para generar complicaciones en pacientes trasplantados renales son los ingresos a “Unidades de Cuidados Intensivos” (UCI), haber recibido intubación, sufrir fracaso en el injerto con tratamiento tardío de diálisis, recibir dosis altas y un tratamiento prolongado con dexametasona y antibióticos de amplio espectro, también destacan la presencia de un catéter venoso central o sonda Foley, recibir transfusiones de sangre y padecer caquexia (23).

No detectar la infección por COVID-19 en pacientes trasplantados de manera oportuna aumenta en gran medida el riesgo de desarrollar una grave supresión inmunológica e infecciones posteriores a la cirugía. También hay que destacar que aquel donador al que no se le detectó la infección por SARS-CoV-2 puede contagiar a múltiples receptores, diseminando de esta manera el virus de manera incontrolada, por lo que se recomienda establecer protocolos de detección rigurosos para los receptores y donantes de trasplante, con el fin de identificar portadores del SARS-CoV-2 y contribuir a la reducción de su transmisión (26).

Actualmente se conoce que los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos responden de manera menos efectiva a la vacunación, lo cual se evidencia mediante la ausencia de capacidad neutralizante contra la infección en esta población, es decir que no cuentan con la capacidad del anticuerpo neutralizante del SARS-CoV-2 de prevenir la invasión viral celular mediante la inhibición de sus efectos bioquímicos, consecuentemente estos pacientes poseen una respuesta inmunitaria baja ante la infección por COVID-19 lo que genera una mayor predisposición a complicaciones futuras (23).

Nacif et. al deja en claro que “aún existe escasa información acerca de la evolución y factores de riesgo presentes en pacientes trasplantados renales que ingresan a hospitalización por infección por SARS-CoV-2, por lo que recomienda mejorar el análisis mediante seguimiento prolongado y evaluaciones constantes a esta población” (26).

2.8 Complicaciones en pacientes trasplantados renales infectados por COVID-19

2.8.1 Complicaciones infecciosas

Las infecciones representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes que han recibido un trasplante renal además de las complicaciones cardiovasculares y cánceres (23,27).

Durante el primer periodo después del trasplante renal, es común que ocurran infecciones como las relacionadas con heridas, ITU (infecciones del tracto urinario) o neumonía. Entre el primer y sexto mes posteriores al trasplante, se pueden diagnosticar infecciones causadas por microorganismos oportunistas o reactivación de virus inactivos o latentes. En etapas posteriores, durante el tratamiento de mantenimiento de inmunosupresión, infecciones típicas como las ITU o la neumonía causada por patógenos comunes en la comunidad, son más frecuentes (23).

Una de las complicaciones encontradas en pacientes trasplantados renales es la coinfección que puede ser tanto viral, bacteriana o fúngica; Enfocándonos principalmente en aquellas de carácter bacteriano, se evidenció que un 7% de los pacientes presentaban infecciones bacterianas concomitantes, principalmente aquellos que necesitaron ingreso a UCI; los microorganismos bacterianos aislados con mayor frecuencia fueron *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. En cuanto a las coinfecciones virales, se encontró que aproximadamente el 3% de los pacientes presentaban una coinfección viral siendo el virus de la gripe A y el VSR (virus sincitial respiratorio) los más comúnmente aislados. Se han registrado casos de coinfección por hongos de origen exógeno tales como: *Cándida*, *Aspergillus*, *Pneumocystis*, *Cryptococcus neoformans*, histoplasmosis y mucormicosis como consecuencia de la alteración de la microbiota normal debido al estado de inmunocompromiso e hiperglicemia generada por el uso de corticoides, tratamiento antibiótico y el uso de ventilación mecánica por largos periodos de tiempo. Debido a la coinfección fúngica, la estancia hospitalaria y mortalidad en estos pacientes se ha visto aumentada (27,28).

Se describe que debido al daño pulmonar existente por la infección de SARS-CoV-2 se facilitaría la coinfección fúngica, además de que la corticoterapia y el uso de anticuerpos monoclonales en estos pacientes generará la reactivación de microorganismos latentes en el huésped o aumentaría la probabilidad de infección de origen ambiental o nosocomial (28).

Los pacientes trasplantados renales conforman un grupo de riesgo importante para la adquisición de infecciones por *Pneumocystis jirovecii*, pero aún se dificulta determinar si estas infecciones son el resultado de las comorbilidades presentes en este grupo o se deben a la terapia brindada para el control de la infección por COVID-19 (28).

Estados de hiperglicemia, hiperferritinemia, cetoacidosis o neutropenia encontrados en pacientes trasplantados infectados por SARS-CoV-2 generan condiciones propicias para la adquisición de mucormicosis; aunque este tipo de infecciones sea raro y de difícil diagnóstico, su presencia incrementa significativamente la tasa de mortalidad ya que provoca trombosis y hemorragias, además de necrosis a varios tejidos tales como: orbitario, pulmonar, gastrointestinal y cerebral (28).

Pacientes trasplantados renales con COVID-19, que se encuentran con ventilación mecánica y catéter venoso central, que tienen estancia hospitalaria prolongada o sonda vesical, se han visto asociados a un incremento en las tasas de infección por *Candida albicans*; estos pacientes se manifiestan con lesiones a nivel de la mucosa labial y bucal, encías, lengua, paladar blando y duro, además de compromiso de la orofaringe (27,28).

La aspergilosis pulmonar de carácter invasivo, la aspergilosis broncopulmonar y traqueobronquial y el aspergiloma generados por especies de *Aspergillus* se presenta en estos pacientes debido a la pérdida de los cilios pulmonares consecuencia de la infección por SARS-CoV-2 a este epitelio (28).

2.8.2 Complicaciones Cardiovasculares

Es relevante resaltar que la COVID-19 ha mostrado una estrecha relación con graves complicaciones cardiovasculares, como la tendencia a la formación excesiva de coágulos, trastornos del ritmo cardíaco, eventos coronarios agudos, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y miocardiopatías, condición que afecta a 1 de cada 4 pacientes aproximadamente (25,29).

En pacientes trasplantados renales, la tasa de mortalidad por complicaciones cardiovasculares es 20 veces más alta en comparación con las personas de la población general (29).

La base del mecanismo de afección cardiovascular en pacientes trasplantados con COVID-19 es de naturaleza compleja. El virus SARS-CoV-2 emplea una proteína estructural

denominada spike que al unirse al receptor ACE2 permite el ingreso a células del huésped tales como: células de revestimiento pulmonar, intestinal, vasos sanguíneos y otros tejidos. Una vez que el virus penetra en las células, la expresión de ACE2 se reduce, lo que limita los efectos protectores del receptor. Esta disminución tiene efectos negativos directos en el sistema cardiovascular, ya que promueve la inflamación, el remodelamiento y lesiones miocárdicas, así como trastornos de la función cardíaca. También se ha observado que la disminución de ACE2 promueve el ingreso de macrófagos en el tejido cardíaco, lo que contribuye aún más a la inflamación. Estos cambios alteran el equilibrio entre ACE2 y angiotensina-2, reduciendo los efectos cardioprotectores de esta última (29).

A su vez cabe destacar que los pacientes con COVID-19 presentan niveles séricos elevados de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6. El incremento de la interleucina-6 (IL-6) es un indicador clínico de morbilidad cardiovascular en casos de COVID-19. Las citocinas asociadas con COVID-19, como IL-6, IL-17 y TNF- α , inducen inflamación y generan estrés oxidativo en las células que conforman el músculo liso endotelial y vascular, lo que contribuye al desarrollo de enfermedades micro y macrovasculares; además del factor inflamatorio, un incremento rápido de citocinas puede ser cardiotóxico, lo que resulta en alteraciones en la conducción cardíaca, fibrilación auricular, desarrollo de fibrosis e IC, fenómenos que se observan en la fase aguda de casos graves de COVID-19. En conjunto, estos efectos crean un ciclo perjudicial de inflamación y disfunción miocárdica, lo cual conduce a consecuencias cardiovasculares tanto a corto como a largo plazo (25,29).

Se ha observado una asociación significativa entre los pacientes trasplantados hospitalizados por COVID-19 y las complicaciones trombóticas tanto arteriales como venosas, las cuales incluyen el infarto agudo de miocardio, ECV isquémico, TEP (tromboembolia pulmonar) y venosa. Los análisis bioquímicos de coagulación han mostrado anormalidades en casi el 100% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, siendo estos trombocitopenia leve y elevación del Dímero D; además, se han descrito otras anomalías protrombóticas, como niveles elevados de FDP (productos de degradación de fibrinógeno), anticuerpos antifosfolípidos y factor VIII, así como niveles reducidos de proteína S, proteína C y antitrombina (25,30).

A pesar de los avances significativos que se ha visto en las últimas décadas, las complicaciones cardiovasculares siguen siendo la causa principal de muerte en RTR en los primeros 10 años después del trasplante. Hasta el momento, no se ha realizado ningún estudio que evalúe si los RTR tienen un riesgo mayor de mortalidad por causas cardiovasculares después de contraer COVID-19 en comparación con la población sin

trasplante, pero existen estudios realizados donde se ha descrito la presencia de componentes virales en las células endoteliales, inflamación difusa endotelial y muerte celular inflamatoria en varios órganos, incluido el injerto (29).

2.8.3 Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA)

Aunque existen pocos estudios comparativos acerca de las complicaciones por SDRA debido a infección por SARS-CoV-2 en pacientes trasplantados renales y en la población general, se ha evidenciado que la población trasplantada renal tiene tendencia hacia un mayor riesgo de experimentar insuficiencia respiratoria progresiva, principalmente en aquellos tratados con tacrolimus (31,32).

Aunque este síndrome respiratorio es frecuente en la población trasplantada y tiene efectos negativos significativos, se necesitan investigaciones más exhaustivas para respaldar la idea de que los receptores de trasplante de órganos, que están bajo inmunosupresión crónica, presentan una mayor susceptibilidad al desarrollo de SDRA en comparación con la población general (31).

2.8.4 Lesión renal aguda

La lesión renal aguda (LRA) es una complicación frecuente en pacientes afectados por COVID-19 y está asociada con un aumento en las tasas de ingreso y mortalidad en unidades de cuidados intensivos (UCI). La incidencia de lesión renal aguda es mayor en pacientes hospitalizados en UCI debido a COVID-19 en comparación con aquellos ingresados por razones distintas. Aproximadamente, un tercio de los pacientes complicados con lesión renal aguda no logra una recuperación funcional completa (31,32).

El virus SARS-CoV-2 tiene un impacto directo en los túbulos renales, lo que ocasiona citotoxicidad y daño tubular agudo, resultando en la aparición de insuficiencia renal aguda en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos de edad avanzada y con comorbilidades (13,33).

Los pacientes que han recibido un trasplante renal cuentan con valores de creatinina sérica basal disponibles durante las consultas de seguimiento regulares. Por lo tanto, la lesión renal aguda (LRA) generalmente puede identificarse mediante los cambios en estos parámetros después de ser admitidos con COVID-19 (34).

Las estimaciones de prevalencia de LRA, caracterizada por un aumento en los niveles de creatinina en sangre, disminución en la diuresis o ambas, alteraciones en la TFG y aumento de la microalbuminuria, en receptores de trasplantes infectados con SARS-CoV-2 oscilan entre el 75 y el 83%, que es más alta comparada con otros pacientes hospitalizados con COVID-19. El hallazgo de estos parámetros indica mal pronóstico en este grupo de pacientes (33,34).

Estudios previos han reportado tasas de incidencia y mortalidad de LRA de aproximadamente 5% y 15%, y entre el 60% y 90% respectivamente (33).

En comparación con pacientes en general, los receptores de trasplantes hospitalizados con COVID-19 tenían 3,5 veces más riesgo de llegar a requerir diálisis (34).

Hay que tener en consideración que si evaluamos la incidencia de lesión renal aguda (LRA) por COVID-19 en la población general y en pacientes que han recibido un trasplante renal, los datos disponibles no indican de manera concluyente un aumento de la misma en pacientes trasplantados. Sin embargo, es importante interpretar esta afirmación con precaución, ya que se requiere más información, especialmente en el caso de los pacientes trasplantados renales (31,32).

2.8.5 Rechazo del aloinjerto

Actualmente no se tiene conocimiento sobre si el COVID-19 puede actuar como un inmunomodulador y desencadenar de esta manera un rechazo agudo. Sin embargo, puede ser que el síndrome de liberación de citoquinas asociado con COVID-19 en conjunto con la reducción en los medicamentos inmunosupresores puedan predisponer a los pacientes receptores de trasplante renal a un rechazo agudo (35).

En pacientes que han recibido un trasplante de riñón, se emplean esquemas de inmunosupresión que incluyen diferentes medicamentos, como inhibidores de calcineurina (CNI), azatioprina, micofenolato mofetilo, inhibidores de la rapamicina en mamíferos, prednisona y belatacept. La combinación de fármacos más frecuentemente observada es la de tacrolimus junto con micofenolato y prednisolona. En la gestión de la COVID-19, se ha tomado la decisión de suspender el uso de micofenolato en la mayoría de los casos en pacientes con trasplante renal. Esto se debe a que estos medicamentos suprimen la respuesta de los linfocitos T, que son necesarios para generar una respuesta inmune contra el virus SARS-CoV-2 (36,37).

En primeros estudios realizados en época de pandemia se encontró que existe una tasa variable de pérdida de injerto que varía del 4 al 12% en esta población, resultado del incremento de complicaciones a nivel microtrombótico relacionado con el uso de inhibidores de calcineurina para el tratamiento de la infección por COVID-19; adicionalmente la disminución de la inmunosupresión posterior a la infección puede causar rechazo agudo del injerto y alosensibilización. Entre los receptores de trasplantes, vivos 28 días después del comienzo de los síntomas de COVID-19, el 19 % exhibió un deterioro crónico del injerto; del 30% que fue sometido a biopsia, se observó un rechazo agudo en el 35% y daño tubular en todos los casos, según una importante investigación realizada en un solo centro de São Paulo, Brasil (34).

En un estudio realizado a 18 pacientes con trasplante renal con COVID-19 de un solo centro de la ciudad de Nueva York en los que se realizó una biopsia de injerto previo al mes de mayo 2021, se evidenció que el 33% presentaba rechazo vascular en el primer mes posterior a la positividad para SARS-CoV-2, a su vez también se encontró coinfección por Citomegalovirus y Poliomavirus BK después de la infección por SARS-CoV-2, además de la predisposición de estos pacientes de desarrollar anticuerpos específicos nuevos del donante (34).

Cabe destacar que los estudios observacionales llevados a cabo en un solo centro están sujetos a un sesgo de selección, consecuencia de la variación al momento de la toma de decisiones, disponibilidad y momento realización de exámenes como biopsias o pruebas anti-HLA, por lo que debe abordar con prudencia su interpretación (34).

Hasta ahora no se ha demostrado de manera concluyente el impacto directo de la supresión del sistema inmunológico en la respuesta al virus. Es interesante observar que, a pesar de la práctica común de reducir la inmunosupresión durante la infección, no se ha observado un aumento en la tasa de rechazo agudo en los receptores de trasplante de riñón con COVID-19, ni tampoco se ha incrementado la incidencia de anticuerpos contra el antígeno leucocitario humano. Esto podría deberse a la activación de un programa transcripcional antiinflamatorio en los linfocitos, aunque aún no se conocen con claridad los mecanismos moleculares subyacentes (38).

2.9 Mortalidad del COVID-19 en pacientes receptores de trasplante renal

Es posible que los estudios iniciales sobre la pandemia subestimaran la cantidad de personas infectadas con el virus SARS-CoV-2 debido a las pruebas limitadas realizadas en aquellos

con síntomas leves o asintomáticos. Por otro lado, las tasas de resultados adversos, como la muerte, pueden haber sido sobreestimadas. Por ejemplo, un estudio de un solo centro que se enfocó en receptores de trasplantes encontró una disminución en la tasa de mortalidad relacionada con COVID-19 del 32 % al 15 % después de incluir casos identificados mediante pruebas serológicas. A pesar de esto, como las tasas de seroconversión en receptores no hospitalizados aún no son bien conocidas, la tasa de mortalidad podría seguir siendo una sobreestimación (34,39).

Se han elaborado numerosos informes globales que reportan que las tasas de mortalidad de los receptores de trasplante renal que fueron hospitalizados y que contrajeron COVID-19 han sido elevadas, llegando incluso a un 20-30%. En países como Italia, esta tasa de mortalidad fue de 33%, a causa de problemas respiratorios, mientras que un registro francés reportó una tasa de 30%. En los meses de marzo y junio de 2020, la infección por SARS-CoV-2 fue la causante de más del 44% de las muertes en pacientes receptores renales, mientras que en los meses de febrero y mayo de 2020 aumentó a 45% en los ingresados a cuidados intensivos, según un reporte de la Asociación Renal Europea. En contraste, la tasa de mortalidad en pacientes receptores de trasplante renal que no necesitaron hospitalización y que se infectaron con COVID-19 fue mucho más baja, del 3%, aunque sí superó la tasa de mortalidad de la población general (40).

Se observan claras disparidades en las tasas de mortalidad entre las personas en lista de espera y los receptores de trasplantes, con los Estados Unidos registrando una mayor mortalidad entre las personas en espera, mientras que en Europa y el Reino Unido se reporta una mayor mortalidad entre los receptores de trasplantes (35).

Por lo mencionado anteriormente, ha sido de suma importancia determinar si los receptores de trasplantes tienen mayor riesgo de muerte que aquellos en listas de espera, para así informar si se debe reanudar o continuar la actividad de trasplante. Es por ello que se debía tener muy en cuenta el aumento inicial del riesgo de infección en la fase aguda (semanas y meses) después de la cirugía, ya que varios estudios han reportado una mortalidad mayor al 30% en los receptores de durante la fase aguda posterior al trasplante, que podría ser consecuencia de: 1) la agresividad de la inmunosupresión en ese período y 2) mayor frecuencia de las interacciones asistenciales médicas en la etapa temprana del postrasplante (34,41).

Debido a la mortalidad alta en los pacientes receptores de trasplante renal asociada con la infección por COVID-19, la toma de decisiones sobre si se debe continuar o no con los

programas de trasplante debían estar guiados por datos locales de muy alta calidad sobre los riesgos de infección en unidades de diálisis y en los hospitales. Durante la pandemia, se podía optar por continuar los programas de trasplante siempre y cuando los receptores pudieran estar protegidos en la comunidad, tengan respuestas de anticuerpos eficaces tras la vacunación y estén disponibles terapias antirretrovirales efectivas (34).

A pesar de que la donación en vida se vio prácticamente suspendida al comienzo de la pandemia, se ha retomado desde entonces, aunque no ha logrado alcanzar los niveles anteriores a la crisis sanitaria. Las tasas de trasplante de órganos de donantes han continuado aumentando en el sistema de asignación de Estados Unidos a pesar de que ha habido un incremento significativo en la cantidad de órganos descartados, lo cual indica una mayor selectividad tanto de órganos como de pacientes (35).

2.10 Pronóstico de pacientes receptores de trasplante renal con COVID-19

El pronóstico de los pacientes receptores de trasplante renal infectados con COVID-19 puede ser grave, ya que tienen un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad en comparación con la población general. Sin embargo, algunos estudios han informado resultados favorables en pacientes con enfermedad leve o moderada. Es importante tener en cuenta que el pronóstico puede variar según la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente, la presencia de comorbilidades y otros factores (34).

Toapanta N. et al, destaca que “La edad avanzada representa un factor de riesgo relevante e implica un incremento de la tasa de mortalidad en individuos que han recibido un trasplante renal y han sido infectados por el SARS-CoV-2, la carga viral plasmática y la presencia de biomarcadores inflamatorios más altos como proteína C reactiva, interleucina-6 (IL-6), dímero D o suero lactato deshidrogenasa”. Además, “la lesión renal aguda (IRA) es una complicación común en pacientes con COVID-19 y se asocia con un aumento de la admisión y la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos (UCI)”. Por lo tanto, es importante que los pacientes receptores de trasplante renal infectados con COVID-19 reciban una atención médica adecuada y oportuna para mejorar su pronóstico (40).

2.11 Manejo clínico de pacientes receptores de trasplante renal con COVID-19

El manejo de los pacientes receptores de trasplante renal infectados por COVID-19 es complejo y debe ser individualizado. En cuanto a los agentes antivirales, se están

investigando rápidamente y muchos se están utilizando actualmente en entornos aprobados o experimentales en la población general. En cuanto al manejo de los agentes inmunosupresores en los receptores de trasplante renal, los médicos de trasplante generalmente han extrapolado la evidencia en el manejo de otras infecciones potencialmente mortales en RTR a COVID-19, lo que implica una reducción de la inmunosupresión general. El objetivo principal del manejo de la inmunosupresión en los receptores de trasplante de órganos sólidos es un equilibrio entre el riesgo de rechazo y las complicaciones de la inmunosupresión excesiva, como el empeoramiento de las complicaciones y superinfecciones de COVID-19. Los receptores de trasplante renal con COVID-19 deben reducir su manejo de IS en función de factores como la edad, el tiempo transcurrido desde el trasplante, la gravedad de la enfermedad y la presencia de comorbilidades (35).

El manejo de la inmunosupresión en pacientes receptores de trasplante renal infectados por COVID-19 se divide en dos etapas: terapia de inducción inmunosupresora inicial y terapia de mantenimiento inmunosupresora. Durante la terapia de mantenimiento, se administran varios tipos de medicamentos que tienen como objetivo suprimir el rechazo de órganos extranjeros. Actualmente, la mayoría de los centros de trasplante de órganos utilizan regímenes de triple medicamento para tratar a los pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos para suprimir el rechazo crónico, incluyendo corticosteroides, CNIs (inhibidores de la calcineurina) y MPAs (ácidos micofenólicos). Además, los inhibidores de la mTOR, la azatioprina, el antagonista del receptor de IL-2, los anticuerpos policlonales y los anticuerpos monoclonales son medicamentos inmunosupresores que se pueden aplicar a pacientes que reciben trasplantes de órganos sólidos (20).

Cuando los receptores de trasplante renal tienen COVID-19 asintomático o leve, el tratamiento con corticosteroides como inmunosupresor puede tener un impacto negativo en la recuperación del paciente. Sin embargo, cuando COVID-19 progresa a una situación grave, todavía se recomienda continuar el tratamiento con corticosteroides, y la administración de corticosteroides de corta duración y alta dosis tendrá un buen efecto terapéutico en COVID-19 grave y prevenir el rechazo del injerto. Los CNIs son inmunosupresores económicos y fácilmente disponibles que tienen un impacto menos negativo en el curso de COVID-19, por lo que se recomienda reducir o suspender otros medicamentos inmunosupresores antes que los CNIs en pacientes con COVID-19 sintomático (20).

2.12 Vacunación contra COVID-19 en pacientes receptores de trasplante renal

Se han reportado múltiples informes que indican que los pacientes con trasplante renal muestran una respuesta inmune limitada a la vacuna contra el SARS-CoV-2. Según algunos investigadores, entre el 89% y el 98% de los receptores de trasplante renal continúan sin desarrollar anticuerpos después de recibir la primera dosis, y entre el 52% y el 94% permanecen seronegativos incluso después de la administración de la segunda dosis (22).

En un estudio clínico realizado por Tau N. y colaboradores, se realizó un seguimiento a 2350 receptores de trasplante renal que fueron vacunados con al menos una dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech SARS-CoV-2 (BNT152b2). Durante este seguimiento, se identificó que 25 receptores de trasplante renal resultaron positivos para el virus SARS-CoV-2 mediante la prueba de PCR en un plazo de 14 días después de recibir la primera dosis de la vacuna. De estos casos, doce pacientes requirieron hospitalización debido a una enfermedad crítica grave, siete fallecieron en el hospital y cuatro de ellos habían recibido ambas dosis de la vacuna. Estos hallazgos indican que hay una notable deficiencia en el desarrollo de anticuerpos después de la vacunación en los receptores de trasplante renal, y también se observa un aumento en la morbilidad y mortalidad por COVID-19 en esta población. Por lo tanto, se considera esencial reforzar la vigilancia y seguimiento de los receptores de trasplante renal incluso después de haber sido vacunados (36).

Capítulo III

3. Objetivos

3.1 Objetivo General

Describir las complicaciones generadas por la COVID-19 en los pacientes receptores de trasplante renal.

3.2 Objetivos Específicos

- Realizar una búsqueda bibliográfica exhaustiva sobre las complicaciones de la COVID-19 en pacientes receptores de trasplante renal.
- Describir las características y curso clínico del COVID-19 en pacientes receptores de trasplante renal.
- Identificar los factores predisponentes para desarrollar complicaciones en pacientes receptores de trasplante renal con COVID-19.

Capítulo IV

4. Metodología

4.1 Tipo de Estudio

Se presenta un estudio cualitativo de tipo narrativo en el que se realizó una revisión bibliográfica de las complicaciones del COVID-19 en receptores de trasplante renal, la cual tiene como objetivo el analizar, sintetizar, comparar y contrastar información actual sobre el tema planteado, permitiendo su estudio detallado dentro de la población ecuatoriana.

4.2 Estrategias de búsqueda

Los filtros utilizados fueron todas las edades, ambos sexos, idiomas inglés y español, con fecha de publicación dentro de los últimos 3 años, que sean artículos completos y gratis, y relacionados con la especie humana.

La búsqueda de información se realizó a través de artículos indexados en la base de datos de PubMed y ScienceDirect a través del uso de palabras claves como: "COVID-19", "kidney transplant", "complications".

4.3 Proceso de selección de los artículos

Se seleccionaron principalmente artículos de tipo revisiones sistemáticas, meta-análisis y guía de práctica clínica, incluyendo aquellos que proporcionen información relacionada con el tema a investigar y excluyendo aquellos no relacionados con el mismo, así como trabajos de tesis, boletines y blogs.

De igual manera, se revisó páginas web como: CDC (Centers for Disease Control and Prevention), GODT (Global Observatory on Donation and Transplantation) e INDOT (Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos) del Ecuador para recopilación de datos estadísticos a nivel nacional e internacional.

Se manejó Zotero como gestor de referencias bibliográficas para agilizar la recopilación de información y evitar la duplicación de bibliografías seleccionadas.

4.4 Calidad de artículos revisados

Se utilizó la herramienta Scimago Institution Rankings para evaluar la calidad y el impacto de las revistas que proporcionaron los artículos. Se tuvieron en cuenta los cuartiles de las

revistas en el año de publicación de cada artículo citado, así como el factor SJR, que evalúa la calidad de las publicaciones basándose en las citas recibidas y el prestigio de la revista, lo cual representa una medida de la influencia científica.

La clasificación según los cuartiles (Q1, Q2, Q3 y Q4) toma en cuenta el factor SJR de cada subdisciplina y divide las revistas en cuartiles de 25%. En esta investigación, de los 12 artículos incluidos, 7 se encuentran en ranking Q1, 2 artículos en Q2 y 3 artículos en Q4.

En los resultados de esta investigación, se presenta en el anexo 1 la información sobre el factor SJR y el cuartil de la revista de cada artículo utilizado.

4.5 Aspectos éticos

Este estudio, debido a su diseño y naturaleza, no representa un riesgo ni desventaja para la población general. Las revisiones bibliográficas son estudios cualitativos, los cuales están basados en bases digitales de acceso universal, por lo cual no es necesaria la autorización por parte del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca para ser llevado a cabo.

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.

4.6 Síntesis de los resultados

Las revisiones bibliográficas son estudios de carácter cualitativo, los mismo que no necesitan ser sometidos a análisis estadísticos, a pesar de eso, se crearon matrices que simplifican el análisis de los estudios elegidos. Se elaboró una matriz de información que contiene datos detallados de los artículos seleccionados, así como una matriz de resumen que incluye información relevante de cada estudio.

4.7 Recursos materiales y humanos

4.7.1 Recursos humanos

- Joseline Paulette Jaramillo Zambrano
- Kelvis Adrián Manzanilla Carrillo
- Dr. Darío Aníbal Reinoso Barzallo

4.7.2 Recursos materiales

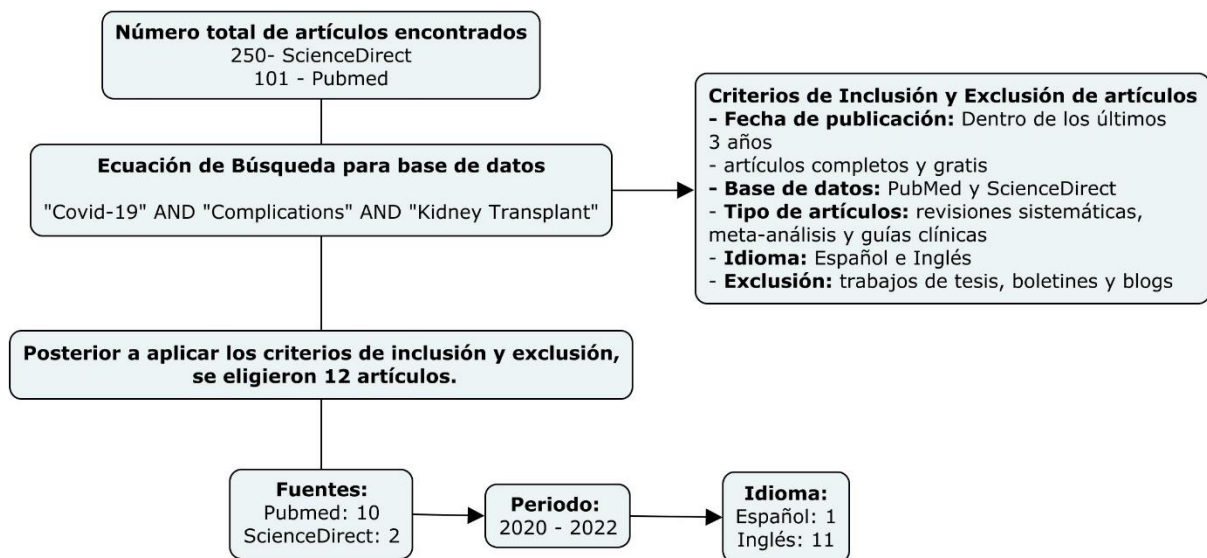
- Entre los que incluye: internet, impresiones, útiles de oficina y computadoras.

Capítulo V

5. Resultados

5.1 Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección

Figura 1: Diagrama de flujo



Elaborado por: Autores

Durante la etapa inicial de búsqueda, se encontró 351 artículos en las dos bases de datos descritas.

A partir de estos, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para seleccionar 12 artículos que serían sometidos a una evaluación más exhaustiva. La totalidad de los mismos se incluyó en el trabajo actual.

5.2 Resultados de la revisión

Tabla 1. Datos de artículos seleccionados

Número	Título	DOI	Tipo de estudio	Autores	Año de publicación	Idioma	Revista
1	Predictors of disease severity and outcome of hospitalized renal transplant recipients with COVID-19 infection: a systematic review of a globally representative sample	DOI: 10.2478/rjim-2020-0034	Revisión sistemática	Hasan I, et al	2021	Inglés	Romanian Journal of Internal Medicine
2	Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected	DOI: 10.1016/j.ijid.2020.03.017	Revisión sistemática y metaanálisis	Yang J, et al	2020	Inglés	International Journal of Infectious Diseases

	with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis						
3	COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review	DOI: 10.6061/clinics/2020/e1983	Revisión sistemática	Nacif LS, et al	2020	Inglés	Clinics
4	Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis	DOI: 10.1016/j.jinf.2020.05.046	Revisión sistemática y metaanálisis	Lansbury L, et al	2020	Inglés	Journal of Infection
5	COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies	DOI: 10.1002/14651858.CD013879.	Revisión sistemática	Pellicori P, et al	2021	Inglés	Cochrane Database of Systematic Reviews
6	Ocurrencia de lesión renal aguda en pacientes adultos hospitalizados con COVID-	DOI: 10.1016/j.nefro.2021.09.002	Revisión sistemática y metaanálisis	Passoni R, et al	2022	Español	Nefrología

	19: revisión sistemática y metaanálisis						
7	The Management of Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients with COVID-19 Disease: An Update and Systematic Review of the Literature	DOI: 10.3390/medicina57050435	Revisión sistemática	Angelico R, et al	2021	Inglés	Medicina
8	A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: Lessons to be learned	DOI: 10.1111/ajt.16742	Revisión sistemática y metaanálisis	Kremer D, et al	2021	Inglés	American Journal of Transplantation
9	The Impact of COVID-19 on Kidney Transplant Recipients in Pre-	DOI: 10.3390/jcm10194533	Revisión sistemática y metaanálisis	Jayant K, et al	2021	Inglés	Journal of Clinical Medicine

	Vaccination and Delta Strain Era: A Systematic Review and Meta-Analysis						
10	Coronavirus disease 2019 in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis	DOI: 10.11622/smedj.2021171	Revisión sistemática y metaanálisis	Ho Q, et al.	2021	Inglés	Singapore Medical Journal
11	Clinical outcome in solid organ transplant recipients affected by COVID-19 compared to general population: a systematic review and meta-analysis	DOI: 10.1016/j.cmi.2022.02.039.	Revisión sistemática y metaanálisis	Gatti M, et al.	2022	Inglés	Clinical Microbiology and Infection
12	A Systematic Review of COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: A Universal Effort to Preserve Patients' Lives and Allografts	DOI: 10.3390/jcm9092986	Revisión sistemática	Marinaki S, et al.	2020	Inglés	Journal of Clinical Medicine

Fuente: Datos informativos de artículos seleccionados

Elaborado por: Autores

Tabla 2. Resultados encontrados en los artículos seleccionados

Número	Título	Fuente de datos	Población de estudio	Objetivos	Resultados
1	Predictors of disease severity and outcome of hospitalized renal transplant recipients with COVID-19 infection: a systematic review of a globally representative sample	Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos indexados en Medline (Ovid) y PubMed (NLM)	Se revisaron 288 citas únicas, de las cuales se seleccionaron 57 artículos para su inclusión en la revisión. Entre estos, se reportaron 149 casos de COVID-19 en trasplantados renales. La edad media fue de 53 años, con un rango que iba desde 21 hasta 80 años. Se observó que la mayoría de los	Identificar los factores relacionados con la gravedad y mortalidad del COVID-19 en pacientes trasplantados renales.	La hipertensión arterial (HTA) fue la comorbilidad más comúnmente reportada, presente en el 71% de los casos. Le siguieron la diabetes mellitus, con una prevalencia del 30%, y la cardiopatía, presente en el 21% de los casos. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la edad ($P = 0,15$), género ($P =$

			pacientes eran hombres, representando el 75% del total de casos. Además, se encontró que el 81% de los mismos presentaban al menos una comorbilidad.		0,66), presencia de comorbilidades ($P > 0,05$) e inmunosupresión de base entre los pacientes con enfermedad leve/moderada y aquellos con enfermedad grave. A pesar de que la proporción de pacientes que presentaron linfopenia fue similar entre los grupos, se observó que los que cursaban con enfermedad grave presentaban niveles más elevados de PCR ($P = 0,005$),
--	--	--	---	--	---

					LDH ($P = 0,0004$), ferritina ($P = 0,05$), dímero D ($P = 0,008$) y creatinina sérica al momento de la presentación ($P < 0,001$). En general, aproximadamente el 34% de los casos requirieron ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). De todos los biomarcadores inmunológicos analizados, solo se encontró una correlación significativa con el pronóstico: el nivel de LDH. Se observó que el 68% de los pacientes fallecidos
--	--	--	--	--	---

					presentaban niveles elevados de LDH en comparación con el 29% de los pacientes hospitalizados o que fueron dados de alta ($p = 0,001$).
2	Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis	Se realizó una investigación exhaustiva empleando las bases de datos EMBASE, Web of Science y PubMed	Se analizaron un total de 1,576 pacientes, la edad media fue de 49.6 años y 890 participantes eran hombres (56.5%)	Examinar la frecuencia de comorbilidades en pacientes afectados por el síndrome respiratorio agudo severo causado generado por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y evaluar el riesgo de complicaciones en pacientes en estado de gravedad en	Las condiciones médicas más frecuentes fueron la hipertensión arterial, que afectaba al 21.1% de los participantes (IC del 95%: 13.0-27.2%), y la diabetes, presente en el 9.7% de los casos (IC del 95%: 7.2-12.2%). Le seguían la patología cardiovascular, con

				comparación con aquellos que no presentan un cuadro grave de la enfermedad.	una prevalencia del 8.4% (IC del 95%: 3.8-13.8%), y la enfermedad respiratoria, que afectaba al 1.5% de los participantes (IC del 95%: 0.9-2.1%). Se encontró heterogeneidades significativas entre la hipertensión y patología cardiovascular ($p = 0.000$), pero no en diabetes ($p = 0.209$) y enfermedad respiratoria ($p = 0.872$). Se detectó un mayor riesgo de
--	--	--	--	--	--

					hipertensión (OR 2,36, IC del 95%: 1,46-3,83), enfermedad respiratoria (OR 2,46, IC del 95%: 1,76-3,44) y patología cardiovascular (OR 3,42, IC del 95%: 1,88-6,22) en el grupo de pacientes en estado grave.
3	COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review	Se empleó MEDLINE-PubMed, EMBASE, Cochrane y Web of Science como base de datos	En el análisis de pacientes con trasplante renal (TR) y COVID-19, se incluyeron un total de catorce artículos. De estos, siete eran informes o series de casos, cinco	Reunir y analizar los datos disponibles sobre el abordaje terapéutico de la infección por COVID-19 en pacientes con Trasplante de órganos sólidos.	Se obtuvo una tasa de prevalencia y mortalidad de infección por COVID-19 en pacientes trasplantados renales de 60.87% y 0% en menores de 60 años con una $p = 0.501$ y

			correspondencias, una guía de práctica clínica, un editorial. Se describió un total de 23 casos de TR con COVID-19. La mediana del tiempo transcurrido desde el trasplante fue de 4 años, con un rango de 0.25 a 30.1 años.		de 39.13% y 44.44% en mayores de 60 años con una $p = 0.039$ respectivamente.
4	Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis	Se llevaron a cabo búsquedas exhaustivas en múltiples bases de datos, incluyendo Medline, Embase, Cochrane Library, CINAHL y LILACS, con el fin de identificar estudios	Los resúmenes de los 141 estudios restantes fueron evaluados y se seleccionaron 74 para una revisión completa del texto. En esta etapa, se excluyeron otros 44 estudios, lo que	El objetivo de este estudio fue analizar la prevalencia y carga de coinfecciones en pacientes diagnosticados con COVID-19	Se encontró que aproximadamente el 7% de los pacientes presentaban coinfección bacteriana (IC 95%: 3-12%, $I^2=92,2\%$). Se observó una mayor proporción de

		relevantes publicados entre el enero y abril de 2020.	resultó en la inclusión de 30 estudios para su análisis. En conjunto se obtuvo una población de 3834 pacientes		coinfecciones en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) (14%, IC 95%: 5-26, I2=74,7%). Las bacterias más comúnmente identificadas fueron <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . En cuanto a las coinfecciones virales, se encontró que aproximadamente el 3% de los pacientes presentaban una coinfección viral (IC 95%: 1-6, I2=62,3%),
--	--	---	--	--	---

					siendo el virus de la gripe A y el VSR los más comunes. Se identificaron coinfecciones fúngicas, donde <i>Candida albicans</i> fue la más común, seguida de <i>Aspergillus flavus</i> y <i>fumigatus</i> y <i>Candida glabrata</i>. En un estudio se informó como predictor de muerte en adultos mayores a las coinfecciones bacterianas (cociente de riesgos instantáneos [CRI]
--	--	--	--	--	---

					7,01 [IC 95%: 3,65-13,5; p<001])
5	COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies	Se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos electrónicas en el periodo diciembre 2019 hasta Julio 2020. Las bases de datos incluidas fueron el Cochrane, Embase, MEDLINE, EU Clinical Trial Register y ClinicalTrials.gov	De un total de 5464 estudios, 220 estudios únicos que fueron incluidos en la revisión. Juntos conforman una población de 1, 320,488 pacientes. La edad promedio o mediana de los participantes en estos estudios varió aproximadamente de 30 a 78 años. Se observó un leve predominio de	El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de comorbilidades cardiovasculares en casos sospechosos o confirmados de COVID-19 en diferentes entornos. Además, se evaluaron las complicaciones cardiovasculares y los eventos clínicos posteriores en personas con COVID-	La prevalencia media ponderada (PMP) para enfermedad cardiovascular fue 23,5% en 102 estudios que la informaron. Entre las comorbilidades cardiovasculares notificadas con mayor frecuencia, se encuentran la hipertensión (PMP: 36,1%), la diabetes tipo II (PMP: 22,1%) y la cardiopatía isquémica (PMP:

			hombres en la muestra.	19 presunto o confirmado.	10,5%). Se observó que la prevalencia de estas comorbilidades aumentaba con la edad. La incidencia de eventos cardiovasculares se evidenció en aquellos participantes infectados con COVID-19 que fueron hospitalizados, lo cual representa una proporción pequeña. No obstante, se han reportado casos de eventos agudos, incluyendo algunos fatales, en la comunidad, asociados con
--	--	--	------------------------	---------------------------	---

					COVID-19 (227 casos). El PMP para infarto agudo de miocardio fue del 1,7% (rango: 0% a 3,6%) en comparación con el PMP para Accidente cerebrovascular que fue del 1,2% (rango: 0% a 9,6%). la prevalencia ponderada de tromboembolia venosa fue del 7,4% (rango: 0% a 46,2%), siendo similar la prevalencia de Embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda (TVP) con 4,3% y
--	--	--	--	--	---

					6,1% respectivamente. La fibrilación auricular fue frecuente, al igual que la insuficiencia cardíaca (IC) con una prevalencia ponderada media del 11,1% y 6.5% respectivamente.
6	Ocurrencia de lesión renal aguda en pacientes adultos hospitalizados con COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis	Se realizó una búsqueda en línea que abarcó cinco bases de datos: PubMed, Web of Science, Embase, Lilacs (Biblioteca Latinoamericana y del Caribe de Ciencias de la Salud) y Scopus.	Inicialmente se identificaron 462 estudios relevantes, de los cuales se eliminaron 259 debido a duplicaciones. Luego de revisar los títulos y resúmenes de los estudios restantes, se procedió a leer	Determinar la frecuencia de la lesión renal aguda (LRA) en pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19.	La incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA) fue del 9,2% (IC 95%: 4,6% - 13,9%) en pacientes hospitalizados con una $p = 0.005$. En la unidad de cuidados intensivos (UCI), la incidencia de IRA fue del 32,6% (IC

			completamente 75 publicaciones que cumplieran con los criterios de selección predefinidos. De estas, se seleccionaron 30 publicaciones para formar parte de esta revisión sistemática, y de ellas, 28 fueron incluidas en el análisis conjunto (metaanálisis). Estos estudios incluyeron un total de 18,043 pacientes adultos con infección por COVID-19.		95%: 8,5% - 56,6%), con un $p = 0.06$. Al analizar la incidencia de IRA en relación con otras complicaciones encontradas, en pacientes con SDRA, la incidencia de IRA fue del 4,3% (IC 95%: 1,8% - 6,8%; $I^2 = 91,2\%$), mientras que en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda (ICA), la incidencia de IRA fue del 9,3% (IC 95%: 1,8% - 16,9%; $I^2 = 79,3\%$), en pacientes con infección secundaria la incidencia fue del 31,6% (IC 95%: 12,3%
--	--	--	--	--	---

					- 51,0%; I2 = 57,9%), en pacientes que presentaban sepsis/shock fue del 4,7% (IC 95%: 2,1% - 7,4%; I2 = 92%).
7	The Management of Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients with COVID-19 Disease: An Update and Systematic Review of the Literature	Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas de MEDLINE, PubMed y Embase	Se seleccionaron 71 artículos en los cuales se identificaron 554 receptores de trasplante renal con infección confirmada por SARS-CoV-2 en quienes se informó el manejo de la terapia inmunosupresora	Examinar cómo se manejan los medicamentos inmunosupresores en pacientes receptores de TR que están infectados con SARS-CoV-2, con el objetivo de proporcionar recomendaciones prácticas para la administración de terapia IS en estos pacientes	Al momento de la detección del virus, la inmunosupresión se basaba en inhibidores de la calcineurina (ICN) (n=502, 90.61%), incluyendo tacrolimus (n=453, 81.76%), ciclosporina A (n=28. 5.05%) o CNI no especificado (n=21, 3.79%), fármacos antimetabolitos (n=461, 83.2%) e inhibidores objetivo de rapamicina

					en mamíferos (mTOR) (n=48, 8.66%). Al momento de la detección del SARS-CoV-2, 399 (72.02%) pacientes mantenían terapia con corticoesteroides. En 422 (76,21%) pacientes, la función del trasplante renal se mantuvo estable, mientras que 49 (8,84%) experimentaron pérdida del injerto y 8 (1,44%) desarrollaron lesión renal aguda. En general, hubo 121 (21,84%) receptores de trasplante de riñón que
--	--	--	--	--	--

					fallecieron debido a COVID-19. De estos, 53 (43,8%) pacientes fallecieron con un injerto renal funcionante, 41 (33,8%) pacientes fallecieron con un injerto renal no funcionante y dos (1,65%) pacientes fallecieron con insuficiencia renal que no requirió diálisis. En un 21% (17,35%) de los casos, no se proporcionó información detallada sobre el estado del injerto en el momento del fallecimiento.
--	--	--	--	--	---

8	A systematic review and meta-analysis of COVID-19 in kidney transplant recipients: Lessons to be learned	Base de datos de COVID-19 de la Organización mundial de la Salud que incluye 25 fuentes bibliográficas y de literatura gris como Medline, PubMed Central, Embase, CAB Abstracts, Global Health, entre otros.	Se incluyeron 74 estudios con 5559 receptores de trasplante renal con COVID-19, de los cuales el 64% eran hombres con edad media de 58,2 años y media de 73 meses después del trasplante	Analizar la mortalidad y la lesión renal aguda en receptores de trasplante renal que han contraído COVID-19. El estudio busca determinar la proporción de mortalidad y la incidencia de lesión renal aguda en esta población específica, además de identificar factores de riesgo y analizar posibles tratamientos	El riesgo de mortalidad entre los receptores de trasplante renal con COVID-19 es del 23% (IC 95%: 21%-27%), y la incidencia de lesión renal aguda es del 50% (IC 95%: 44%-56%). Estos riesgos son altos y se mantienen independientemente del sexo, la edad y las comorbilidades, lo que destaca la necesidad de acelerar los programas de vacunación para los receptores de trasplante renal. El 86% de los pacientes receptores
---	---	--	--	--	--

					de trasplante renal informados en los estudios fueron hospitalizados; de estos pacientes, el 25% requirió tratamiento en cuidados intensivos y el 23% (IC 95%: 21%-27%) falleció. Sin embargo, hubo un importante índice de heterogeneidad en este metaanálisis (I^2 : 72%)
9	The Impact of COVID-19 on Kidney Transplant Recipients in Pre-Vaccination and Delta Strain Era: A Systematic Review and Meta-Analysis	Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica sistemática de artículos indexados en las bases de datos de PubMed, EMBASE, MedRxiv,	Se incluyeron 48 estudios que informaron un total de 3137 pacientes con trasplante renal con COVID-19 de 12 países diferentes ubicados en	Realizar un meta-análisis de los resultados clínicos publicados sobre el COVID-19 en receptores de trasplante renal, investigando las	La hipertensión arterial tuvo una prevalencia de 83% (IC 95%, 17-28%), la diabetes mellitus se registró en un 34% (IC 95%, 29-40%). Según 14 estudios la prevalencia de

		Cochrane, Crossref, Scopus y registros de ensayos clínicos.	América del Norte, Europa y Asia	características clínicas y las comorbilidades más comunes al ingreso hospitalario. Además, se pretendía también evaluar las tasas de complicaciones, así como la necesidad de ventilación invasiva y diálisis	obesidad fue de 36% (IC 95%, 26-46%), tabaquismo positivo 15% (IC 95%, 10-20%), enfermedad pulmonar crónica 15% (IC 95%, 5-24%) y malignidad 8% (IC 95%, 6-11%) La manifestación clínica más predominante fue la fiebre, la cual se encontró en el 77% (IC 95%, 72-81%) de los pacientes, seguida de tos en un 65% (IC 95%, 61-69%), disnea 48% (IC 95%, 42-53%) y síntomas gastrointestinales en un 29% (IC 95%, 25-34%)
--	--	---	----------------------------------	---	--

					La proporción combinada de fallecimientos en el hospital relacionados con COVID-19 fue del 21% (IC 95%, 19-24%) para pacientes hospitalizados y una mortalidad de 53% (IC 95%, 44-63%) en los pacientes ingresados en UCI ($p<0.0001$). Se requirió ingreso a UCI en el 26% (IC 95%, 22-30%) de los receptores de trasplante renal hospitalizados con COVID-19 y hubo una prevalencia de 58% (IC 95%, 48-69%) en
--	--	--	--	--	--

					SDRA y de 48% (IC 95%, 43-53%) para LRA. La prevalencia combinada de ventilación mecánica fue de 24% (IC 95%, 20-28%) y de diálisis de 22% (IC 95%, 16-29%)
10	Coronavirus disease 2019 in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis	Se emplearon bases de datos como EMBASE, SCOPUS, CENTRAL, Web of Science y Pubmed para efectuar una búsqueda sistemática de información relevante	Se incluyeron 23 estudios con 1373 casos de receptores de trasplante renal diagnosticados de COVID-19	Examinar las características clínicas, de laboratorio y radiológicas, así como los resultados clínicos de los pacientes receptores de trasplante renal con COVID-19	Los síntomas encontrados más frecuentes fueron fiebre con un 74% (IC 95%: 65.3-81.1%), tos en un 63.3% (IC 95%: 56.5-69.6%) y disnea con 47.5% (IC 95%: 39.6-55.6%). También se registró diarrea con una prevalencia de 29.7%

					(IC 95%: 23.6-36.5%) y síntomas gastrointestinales en un 33.2% (IC 95%: 25.3-42.2%). La tasa de mortalidad registrada fue de 21.1% (IC 95%: 15.3-28.4%), mientras que en el meta-análisis de 13 estudios (n=412) se reflejó una tasa de enfermedad crítica de 27.7% (IC 95%: 21.5-34.8%)
11	Clinical outcome in solid organ transplant recipients affected by COVID-19 compared to general population: a	Se ejecutó una búsqueda exhaustiva de artículos en las bases de datos de PubMed y Scopus	Se identificó un total de 3501 estudios potenciales, de los cuales se seleccionaron 31	Comparar el resultado clínico de los receptores de "trasplante de órganos sólidos" (SOT) con	En pacientes receptores de "trasplante de órganos sólidos" (SOT) se evidenció un aumento

	systematic review and meta-analysis		estudios que cumplían con los criterios de inclusión. Entre estos, se reportaron 590 375 pacientes de los cuales 5759 eran receptores de SOT y 584.616 correspondían a la población en general. La mediana de edad varió entre 38 a 65.5 años con predominio masculino (83%)	COVID-19 con el de la población en general.	significativo del riesgo de desarrollar “insuficiencia renal aguda” (LRA) con un OR de 2,50 e IC del 95%, 1,81–3,45 ($p < 0,001$), requerir ingreso en la “unidad de cuidados intensivos” (UCI) con un OR DE 1,56; IC del 95%, 1,03–2,36 ($p < 0,001$), empleo de ventilación mecánica con un OR del 1,38 e IC del 95%, 0,91–2,09 ($p < 0,001$), “insuficiencia respiratoria grave” con un OR del 1,35; IC del 95%, 0,89–2,04 ($p = 0,002$), riesgo de infecciones secundarias con un OR
--	--	--	--	---	--

					de 1,12; IC del 95%, 0,35–3,52 ($p < 0,001$) y necesidad de uso vasopresores con un OR de 0,84; IC del 95%, 0,43–1,63 ($p < 0,001$) comparado con la población sin trasplante. No se observó una asociación significativa con el aumento de ingresos a hospitalización con un OR de 0,99; IC del 95%, 0,57–1,70 ($p = 0,17$),) comparado con la población sin trasplante.
12	A Systematic Review of COVID-19 Infection in	Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva	Se revisaron 328 estudios, de las cuales	Analizar los datos proporcionados por	La incidencia de infecciones

	Kidney Transplant Recipients: A Universal Effort to Preserve Patients' Lives and Allografts	de artículos indexados en PubMed, Scopus, Web of Science y Cochrane.	se seleccionaron 63 artículos para su inclusión en la revisión. Entre estos, se reportaron 420 casos de receptores de trasplante renal infectados con COVID-19 La edad media fue de 55 años, con un rango que iba desde 21 hasta 80 años. El estudio tuvo una población con predominio masculino (67%)	estudios sobre adultos "receptores de trasplante de riñón" (KTx) con diagnóstico confirmado de infección por COVID-19.	secundarias en el estudio varió desde el 0.27% hasta el 1.67%. De la totalidad de la cohorte, el 93% requirieron hospitalización. La duración media fue de 16 días, con un rango que varió entre 1 y 100 días. De los 391 pacientes que requirieron hospitalización, el 30% (118) fueron ingresados en la "unidad de cuidados intensivos" (UCI). 7% de los pacientes se manejaron con "ventilación mecánica no invasiva" (VNI), mientras que el
--	--	--	--	--	--

					23% requirió “ventilación mecánica invasiva” (VMI). Se reportó el “síndrome de distrés respiratorio agudo” (SDRA) en el 45% de los pacientes (175/391). Además, el 44% de los pacientes (150/345) desarrollaron “insuficiencia renal aguda” (IRA), y de ellos, el 23% requirió “terapia de reemplazo renal” (TRR). La tasa de mortalidad fue del 22%, con 93 de los 420 pacientes fallecidos
--	--	--	--	--	---

Fuente: Datos informativos de artículos seleccionados

Elaborado por: Autores

En cuanto a los factores de riesgo para aumento de complicaciones y mayor mortalidad en pacientes trasplantados renales se obtuvo que no se encontró diferencia significativa en cuanto a la edad ($P = 0,15$), género ($P = 0,66$), presencia de comorbilidades ($P > 0,05$) e inmunosupresión de base con el hecho de desarrollo de un curso más grave de la enfermedad, pero se evidenció que la tasa de mortalidad de pacientes con edad avanzada (>60 años) era muchos más alta (44.44% versus 0%) que aquellos menores de 60 años ($p = 0.039$) (3,26) .

Pacientes con PCR ($P = 0,005$), ferritina ($P = 0,05$), LDH ($P = 0,0004$), creatinina sérica ($P < 0,001$) y dímero D ($P = 0,008$) elevados requirieron ingreso a UCI, lo que aumentaban el número de muertes por complicaciones en estos pacientes. A su vez se encontró que la presencia de comorbilidades como la hipertensión (IC del 95%: 13.0-27.2%) y patología a nivel cardiovascular (IC del 95%: 3.8-13.8%) pueden considerarse como factores de riesgo ($p = 0.000$) para el desarrollo de una condición grave de infección por COVID-19 y por ende ser más propensos a complicaciones relacionadas (3,24) .

En lo que respecta a complicaciones, se encontró que las coinfecciones de carácter bacteriano se observaban en mayor proporción que aquellas virales o fúngicas, siendo los microorganismos mayormente aislados: *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*, virus de la gripe A, VSR (Virus Sincitial Respiratorio) y *Candida albicans*; además se evidenció que las infecciones bacterianas concurrentes aumentaban la probabilidad de mortalidad en pacientes de edad avanzada hospitalizados ($p < 001$) (27).

Se observaron predominantemente complicaciones orgánicas de naturaleza cardiovascular (PMP: 23.5%) durante el análisis, entre las cuales se encontraba: IAM (PMP: 1.7%), ACV (PMP: 1.2%), patología tromboembólica (PMP:7.4%), EP (PMP: 4.3%), TVP (PMP:6.1%), Fibrilación auricular (FA) (PMP: 11.1%) e insuficiencia cardíaca (IC) (PMP:6.5%). Estas patologías se asociaron con la presencia de comorbilidades de base y estancia hospitalaria prolongada. A estas complicaciones le siguen aquellas de carácter renal y respiratorio, siendo la incidencia de IRA (Insuficiencia renal Aguda) aquella que predominaba tanto en pacientes hospitalizados ($p = 0.005$) con en aquellos ingresados a UCI ($p = 0.06$). El SDRA (Síndrome de dificultad respiratoria aguda) y presencia de sepsis o shock fueron complicaciones que se observaron en un mínimo número de pacientes de acuerdo al análisis realizado. Otra complicación importante que se destacó fue la pérdida del injerto renal a causa de la infección por COVID-19, observándose en un 8.84% (30,32,37,42)

La tasa de mortalidad de los receptores de trasplante renal con COVID-19 se reportó en un 23% (IC del 95%: 21-27%), la cual se mantenía independientemente del sexo, edad y

comorbilidades, pero aumentaba en los casos ingresados a la unidad de cuidados intensivos, alcanzando un 53% (IC del 95%: 44-63%). Un estudio adicional que abarcó 1373 casos reveló una tasa de mortalidad ligeramente inferior, aunque aún cercana, de aproximadamente el 21.1% (IC del 95%: 15.3-28.4%) (17,39,41).

El 26% (IC del 95%, 22-30%) de los pacientes que recibieron trasplante renal y que fueron hospitalizados con COVID-19 necesitaron ser ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos datos podrían no reflejar con precisión el verdadero nivel de atención requerida en la UCI debido a las restricciones existentes durante la pandemia global. Asimismo, la tasa de mortalidad para los pacientes hospitalizados que necesitaron ventilación mecánica fue del 68% (IC del 95%, 58-79%) (39).

También se llevó a cabo una comparación por grupos para determinar si existe asociación entre la mortalidad y el SDRA, demostrando así un riesgo significativamente mayor de mortalidad en pacientes con SDRA con COVID-19 frente a pacientes sin SDRA (OR= 19.59; IC del 95%: 6.64-57.78) y un riesgo significativamente mayor también en los receptores de trasplante renal con ventilación mecánica después de COVID-19 (OR= 3.80; IC del 95%: 2.35-6.14). De igual manera, los pacientes que recibieron atención en UCI tuvieron un riesgo de mortalidad significativamente mayor (OR= 13.39; IC del 95%: 7.27-24.68) (39,43).

Con respecto a las manifestaciones clínicas, se encontraron: fiebre (77%, IC del 95%: 72-81%), tos (65%, IC del 95%), disnea (48%, IC del 95%: 42-53%) y síntomas gastrointestinales (29%, IC del 95%: 25-34%). Se ha señalado también que niveles más altos de marcadores inflamatorios conllevan a mayor gravedad y peor pronóstico en pacientes con COVID-19. El porcentaje de pacientes con linfocitopenia (<1000 células/mm³) y niveles elevados de PCR (>5 mg/dl) agrupados fue del 79% (IC del 95%, 70-89%) y del 60% (IC del 95%, 35-84%), respectivamente. Se observó una prevalencia combinada de evidencia radiológica de neumonía en el 81% (IC del 95%, 74-88%) de los pacientes (39).

Capítulo VI

6. Discusión

La presente investigación fue realizada con la intención de describir las complicaciones que surgen en los pacientes receptores de trasplante renal debido al COVID-19, haciendo uso de la evidencia disponible hasta la actualidad. También se buscó identificar los síntomas clínicos presentes en este grupo de poblacional y los factores que aumentan la probabilidad de desarrollar complicaciones y, en consecuencia, incrementar la tasa de mortalidad.

Se evidenció en nuestra revisión que los pacientes receptores de trasplante renal que contraen COVID-19 muestran manifestaciones clínicas similares a los de la población general infectada por el virus (41). Los hallazgos de los estudios incluidos en esta revisión coinciden en que los síntomas más comúnmente encontrados fueron fiebre (IC 95%: 72-81%), tos (IC 95%: 61-69%) y disnea (IC 95%: 42-53%). De igual manera, la presencia de síntomas gastrointestinales (IC 95%: 25-34%), también tuvo una prevalencia importante entre los pacientes incluidos en estos estudios (39,41).

Se observó también, en la revisión sistemática de Hasan et al., que la disnea, la evidencia radiológica de afectación pulmonar bilateral, el uso de IECA/ARB, niveles altos de LDH ($p=0.0004$), PCR ($p=0.005$), ferritina ($p=0.05$) y dímero D ($p=0.008$) tenían relación con la severidad de la enfermedad, mientras que la edad y comorbilidades no tenían asociación ($p > 0.05$) (3). En contraste, Yang et al. y Nacif et al., demuestran que la edad ($p=0.039$) y las comorbilidades como hipertensión y enfermedad cardiovascular ($p=0.000$) sí predisponen a una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad crítica (24,26). De igual manera, en la revisión sistemática de Kremer, et al., la tasa de mortalidad estimada aumentó con la edad media informada de los pacientes incluidos y fue más baja en pacientes con edad media menor a 50 años ($p<0.001$) (17).

Jayant et al. encontró que la prevalencia combinada del SDRA y LRA en pacientes con infección por COVID-19 fue del 58% y el 48%, respectivamente (39). Por otro lado, según Kremer et al., la prevalencia de LRA fue del 38.9%, mientras que en la revisión de Marinaki et al. se informó que el 45% de los pacientes receptores de trasplante renal infectados por COVID-19 presentaron SDRA (17,43).

Aunque no se han realizado estudios de revisión sistemática y metaanálisis que demuestren las complicaciones cardiovasculares causadas por COVID-19 en pacientes receptores de trasplante renal, hay información disponible sobre estas complicaciones en pacientes hospitalizados con inmunosupresión. Según Pellicori et al., se han identificado varias

complicaciones cardiovasculares frecuentes, entre las que se destacan el infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, tromboembolia venosa, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Además, se encontró una prevalencia aún mayor de fibrilación auricular e insuficiencia cardíaca congestiva en comparación con las complicaciones mencionadas anteriormente (30).

Lansbury et al. en su revisión destaca la presencia de coinfecciones bacterianas (IC 95%: 3-12%, I²=92.2%), fúngicas y virales (IC 95%: 1-6%, I²=62.3%) predominantemente en aquellos pacientes que requerían ingreso a UCI (27). De igual manera, Gatti et al., señala un aumento significativo de desarrollo de infecciones secundarias en pacientes receptores de trasplante (OR=1.12; IC 95%: 0.35-3.52) ($p<0.001$) (42).

Se reportaron casos de rechazo y fracaso del injerto renal en dos estudios incluidos en nuestra revisión. En la revisión sistemática de Angelico et al. se evidenció que en 76.17% de los casos el injerto se mantuvo funcional y el 8.84% de pacientes tuvieron pérdida del injerto, necesitando terapia de reemplazo renal (37). Por otra parte, Kremer et al., señala 9 casos (0.16%) de rechazo de injerto, así como 48 casos de fracaso del mismo (0.86%), aunque dejan claro que es posible que estos datos hayan sido susceptibles a sesgos de información (17).

La tasa de mortalidad debido a COVID-19 en los pacientes receptores de trasplante renal no difirió significativamente entre los estudios revisados, oscilando entre 21.84% y 23% ($p<0.001$) (3,17,37,43) a pesar de tener variación significativa en el número de pacientes analizados en los estudios incluidos en sus respectivas metodologías. El riesgo de mortalidad, según Jayant et al., aumentaba significativamente en los casos complicados con SDRA que requerían ventilación mecánica (OR=3.80) y en aquellos que recibían atención en la unidad de cuidados intensivos (OR=13.39) (39).

A pesar de la búsqueda exhaustiva de datos, revisión y análisis de los mismos, es importante destacar que existen limitaciones en nuestro estudio dada la reciente aparición de la enfermedad por COVID-19. Es probable que el acceso a datos precisos y completos se vea comprometido, así como el control riguroso de todas las variables que puedan generar confusión al momento de presentar la información. Además, la falta de representatividad de las muestras de la mayoría de los estudios incluidos y la ausencia de seguimiento a largo plazo podrían limitar la generalización de los resultados.

En los estudios incluidos en nuestra revisión se identificó la posibilidad de presentar sesgos de publicación, de selección y de información, que deben ser considerados por la posibilidad

de afectar la confiabilidad y validez de los resultados. Adicionalmente, se observó una considerable heterogeneidad tanto en las características de las poblaciones estudiadas como en los diseños de las investigaciones, por lo que es de suma importancia la prudencia al momento de extrapolar los resultados presentados en nuestro estudio a poblaciones específicas como la población ecuatoriana.

Capítulo VII

7. Conclusiones

- No existe diferencia significativa en la presentación clínica de los pacientes receptores de trasplante renal infectados por SARS-CoV-2 con respecto a la población general, siendo las manifestaciones más frecuentes fiebre, tos, disnea y síntomas gastrointestinales
- La edad avanzada, presencia de comorbilidades como hipertensión y patología cardiovascular, marcadores inflamatorios, creatinina y dímero D elevados predisponen a un curso grave de la enfermedad y, por ende, aumentar la susceptibilidad al desarrollo de complicaciones
- Las complicaciones de los pacientes receptores de trasplante renal infectados por COVID-19 incluyen SDRA, LRA, coinfecciones, rechazo del injerto y complicaciones cardiovasculares, las cuales aumentan considerablemente la tasa de mortalidad en este grupo poblacional

8. Recomendaciones

- Se sugiere llevar a cabo más estudios que identifiquen y analicen los factores de riesgo y posibles complicaciones consecuencia de la infección por COVID-19 en receptores de trasplante renal, tomando en consideración la epidemiología de la población ecuatoriana, con el objetivo de recopilar información que permita la prevención y manejo adecuado de estos pacientes ante un posible rebrote.
- Los sistemas de salud deben priorizar la vigilancia estricta y control riguroso de los pacientes trasplantados renales que presenten comorbilidades que incrementen el riesgo de complicaciones de este grupo poblacional, ya que puede constituir un problema de salud pública a largo plazo

Referencias

1. Mathieu E. Coronavirus (COVID-19) Cases [Internet]. Our World in Data. 2023 [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/covid-cases#citation>
2. Dheir H, SiPahi S, Yaylaci S, ÇetiN ES, Genç AB, FıRat N, et al. Clinical course of COVID-19 disease in immunosuppressed renal transplant patients. Turk J Med Sci [Internet]. 30 de abril de 2021 [citado 16 de abril de 2023];51(2):428-34. DOI: <https://doi.org/10.3906/sag-2007-260>
3. Hasan I, Rashid T, Suliman S, Amer H, Chirila RM, Mai ML, et al. Predictors of disease severity and outcome of hospitalized renal transplant recipients with COVID-19 infection: a systematic review of a globally representative sample. Rom J Intern Med [Internet]. 1 de marzo de 2021 [citado 16 de abril de 2023];59(1):10-42. DOI: <https://doi.org/10.2478/rjim-2020-0034>
4. Science Brief: Evidence Used to Update the List of Underlying Medical Conditions Associated with Higher Risk for Severe COVID-19 [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html>
5. Klomp SD, Meziyerh Soufian, Vissers Maurits FJM, Moes DJAR, Arends EJ, Onno Teng YK, et al. Increased Tacrolimus Exposure in Kidney Transplant Recipients With COVID-19: Inflammation-Driven Downregulation of Metabolism as a Potential Mechanism [Internet]. 2022 [citado 16 de abril de 2023]: 35:10269. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9148963/pdf/ti-35-10269.pdf>
6. Augustine J. Kidney transplant: New opportunities and challenges. Cleve Clin J Med [Internet]. febrero de 2018 [citado 16 de abril de 2023];85(2):138-44. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.85gr.18001>
7. Dirección Técnica de Provisión y Logística. Informe estadístico técnico 2019-2020-2021-2022 [Internet]. Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células. 2022 [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.donaciontrasplante.gob.ec/indot/estadisticas-indot/>
8. Pascual J. Trasplante renal después de una COVID-19. Nefrología [Internet]. marzo de 2021 [citado 16 de abril de 2023];41(2):91-4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.01.001>

9. Monfared A, Akhondzadeh L, Mousazadeh M, Jafari A, Khosravi M, Lebadi M, et al. COVID-19 in renal transplant recipients and general population: a comparative study of clinical, laboratory, and radiological features, severity, and outcome. *Viol J* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 16 de abril de 2023];18(1):243. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01713-x>
10. Łabuś A, Niemczyk M, Czyżewski Ł, Fliszkiewicz M, Kulesza A, Mucha K, et al. Costs of Long-Term Post-Transplantation Care in Kidney Transplant Recipients. *Ann Transplant* [Internet]. 7 de mayo de 2019 [citado 16 de abril de 2023]; 24:252-9. DOI: <https://doi.org/10.12659/AOT.914661>
11. Global Data [Internet]. Global Observatory on Donation and Trasplantation. 2020 [citado 16 de abril de 2023]. Disponible en: <http://www.transplant-observatory.org/data-charts-and-tables/chart/>
12. Soliman NA. COVID-19 infection and the kidneys: Learning the lesson. *J Infect Public Health* [Internet]. julio de 2021 [citado 16 de abril de 2023];14(7):922-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.05.010>
13. Mohamadi Yarijani Z, Najafi H. Kidney injury in COVID-19 patients, drug development and their renal complications: Review study. *Biomed Pharmacother* [Internet]. octubre de 2021 [citado 16 de abril de 2023];142:111966. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111966>
14. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Médica Bras* [Internet]. 2020 [citado 16 de abril de 2023];66:s03-s09. DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>
15. Charles C, Ferris AH. Chronic Kidney Disease. *Prim Care Clin Off Pract* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 16 de abril de 2023];47(4):585-95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2020.08.001>
16. Voora S, Adey DB. Management of Kidney Transplant Recipients by General Nephrologists: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis* [Internet]. junio de 2019 [citado 16 de abril de 2023];73(6):866-79. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.01.031>
17. 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* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 16 de abril de 2023];21(12):3936-45. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.16742>

18. Lai Q, Spoleitini G, Bianco G, Graceffa D, Agnes S, Rossi M, et al. SARS-CoV2 and immunosuppression: A double-edged sword. *Transpl Infect Dis* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 16 de abril de 2023];22(6). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13404>
19. Daoud A, Alqassieh A, Alkhader D, Posadas Salas MA, Rao V, Fülöp T, et al. Immunosuppression in kidney transplant recipients with COVID-19 infection – where do we stand and where are we heading? *Ren Fail* [Internet]. 1 de enero de 2021 [citado 16 de abril de 2023];43(1):273-80. DOI: <https://doi.org/10.1080/0886022X.2021.1876730>
20. Kataria A, Yakubu I, Winstead R, Gowda M, Gupta G. COVID-19 in Kidney Transplantation: Epidemiology, Management Considerations, and the Impact on Kidney Transplant Practice. *Transplant Direct* [Internet]. agosto de 2020 [citado 16 de abril de 2023];6(8):e582. DOI: <https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001031>
21. Moris D, Kesseli SJ, Barbas AS. Kidney transplant recipients infected by COVID-19: Review of the initial published experience. *Transpl Infect Dis* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 16 de abril de 2023];22(6). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tid.13426>
22. DeFelice G, Vijay A. Coronavirus-19 infection in kidney transplant recipients: A comprehensive review. *Indian J Urol* [Internet]. 2022 [citado 27 de mayo de 2023];38(2):110. DOI: https://doi.org/10.4103/iju.iju_430_21
23. Grzejszczak P, Płuciennik A, Kumor-Kisielevska A, Kurnatowska I. Multiple Post-SARS-COV2 Infectious Complications in Kidney Transplant Recipient. *Medicina (Mex)* [Internet]. 29 de septiembre de 2022 [citado 27 de mayo de 2023];58(10):1370. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58101370>
24. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* [Internet]. mayo de 2020 [citado 27 de mayo de 2023];94:91-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>
25. Touyz RM, Boyd MOE, Guzik T, Padmanabhan S, McCallum L, Delles C, et al. Cardiovascular and Renal Risk Factors and Complications Associated With COVID-19. *CJC Open* [Internet]. octubre de 2021 [citado 27 de mayo de 2023];3(10):1257-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2021.05.020>

26. Nacif LS, Zanini LY, Waisberg DR, Pinheiro RS, Galvão F, Andraus W, et al. COVID-19 in solid organ transplantation patients: A systematic review. *Clinics* [Internet]. 2020 [citado 27 de mayo de 2023];75:e1983. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e1983>
27. Lansbury L, Lim B, Baskaran V, Lim WS. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. agosto de 2020 [citado 27 de mayo de 2023];81(2):266-75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.05.046>
28. Akhtar N, Khurshid Wani A, Kant Tripathi S, Prakash A, Amin-ul Mannan M. The role of SARS-CoV-2 immunosuppression and the therapy used to manage COVID-19 disease in the emergence of opportunistic fungal infections: A review. *Curr Res Biotechnol* [Internet]. 2022 [citado 27 de mayo de 2023]; 4:337-49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crbiot.2022.08.001>
29. Loutradis C, Pitoulis AG, Pagkopoulou E, Pitoulis GA. Cardiovascular complications after COVID-19 in chronic kidney disease, dialysis and kidney transplant patients. *Int Urol Nephrol* [Internet]. julio de 2022 [citado 27 de mayo de 2023];54(7):1551-63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-021-03059-3>
30. Pellicori P, Doolub G, Wong CM, Lee KS, Mangion K, Ahmad M, et al. COVID-19 and its cardiovascular effects: a systematic review of prevalence studies. Cochrane Heart Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 11 de marzo de 2021 [citado 27 de mayo de 2023];2022(4). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013879>
31. Toapanta N, Torres IB, Sellarés J, Chamoun B, Serón D, Moreso F. Kidney transplantation and COVID-19 renal and patient prognosis. *Clin Kidney J* [Internet]. 26 de marzo de 2021 [citado 30 de mayo de 2023];14(Supplement_1):i21-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfab030>
32. Passoni R, Lordani TVA, Peres LAB, Carvalho ARDS. Occurrence of acute kidney injury in adult patients hospitalized with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Nefrología* [Internet]. julio de 2022 [citado 30 de mayo de 2023];42(4):404-14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.09.002>
33. Dadson P, Tetteh CD, Rebelos E, Badeau RM, Moczulski D. Underlying Kidney Diseases and Complications for COVID-19: A Review. *Front Med* [Internet]. 23 de noviembre de 2020 [citado 30 de mayo de 2023]; 7:600144. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.600144>

34. Mahalingasivam V, Su G, Iwagami M, Davids MR, Wetmore JB, Nitsch D. COVID-19 and kidney disease: insights from epidemiology to inform clinical practice. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. agosto de 2022 [citado 30 de mayo de 2023];18(8):485-98. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00570-3>
35. Geetha D, Kronbichler A, Rutter M, Bajpai D, Menez S, Weissenbacher A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the kidney community: lessons learned and future directions. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. noviembre de 2022 [citado 30 de mayo de 2023];18(11):724-37. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00618-4>
36. Tau N, Yahav D, Schneider S, Rozen-Zvi B, Abu Sneineh M, Rahamimov R. Severe consequences of COVID-19 infection among vaccinated kidney transplant recipients. *Am J Transplant* [Internet]. agosto de 2021 [citado 30 de mayo de 2023];21(8):2910-2. DOI: <https://doi.org/10.1111/ajt.16700>
37. Angelico R, Blasi F, Manzia TM, Toti L, Tisone G, Cacciola R. The Management of Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients with COVID-19 Disease: An Update and Systematic Review of the Literature. *Medicina (Mex)* [Internet]. 30 de abril de 2021 [citado 30 de mayo de 2023];57(5):435. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57050435>
38. Cantarelli C, Angeletti A, Perin L, Russo LS, Sabiu G, Podestà MA, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 in dialysis and kidney transplantation. *Clin Kidney J* [Internet]. 22 de septiembre de 2022 [citado 30 de mayo de 2023];15(10):1816-28. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfac174>
39. Jayant K, Reccia I, Bachul PJ, Al-Salmay Y, Pyda JS, Podda M, et al. The Impact of COVID-19 on Kidney Transplant Recipients in Pre-Vaccination and Delta Strain Era: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 30 de septiembre de 2021 [citado 30 de mayo de 2023];10(19):4533. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm10194533>
40. Khairallah P, Aggarwal N, Awan AA, Vangala C, Airy M, Pan JS, et al. The impact of COVID-19 on kidney transplantation and the kidney transplant recipient – One year into the pandemic. *Transpl Int* [Internet]. abril de 2021 [citado 3 de junio de 2023];34(4):612-21. DOI: <https://doi.org/10.1111/tri.13840>
41. Ho Q, Sultana R, Lee T, Thangaraju S, Kee T, Htay H. Coronavirus disease 2019 in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Singapore Med J* [Internet]. 24 de octubre de 2021 [citado 3 de junio de 2023]; Disponible en: <http://www.smj.org.sg/sites/default/files/RA-2021-099-epub.pdf>

42. Gatti M, Rinaldi M, Bussini L, Bonazzetti C, Pascale R, Pasquini Z, et al. Clinical outcome in solid organ transplant recipients affected by COVID-19 compared to general population: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. agosto de 2022 [citado 3 de junio de 2023];28(8):1057-65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.039>

43. Marinaki S, Tsiakas S, Korogiannou M, Grigorakos K, Papalois V, Boletis I. A Systematic Review of COVID-19 Infection in Kidney Transplant Recipients: A Universal Effort to Preserve Patients' Lives and Allografts. *J Clin Med* [Internet]. 16 de septiembre de 2020 [citado 3 de junio de 2023];9(9):2986. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9092986>

Anexos

Anexo A. Calidad de artículos revisados

Autor	Año	Revista	SJR	RANKING	DOI
Gatti M, et al.	2022	Clinical Microbiology and Infection	3.587	Q1	10.1016/j.cmi.2022.02.039
Kremer D, et al.	2021	American Journal of Transplantation	3.311	Q1	10.1111/ajt.16742
Lansbury L, et al.	2020	Journal of Infection	1.946	Q1	10.1016/j.jinf.2020.05.046
Pellicori P, et al.	2021	Cochrane Database of Systematic Reviews	1.412	Q1	10.1002/14651858.CD013879
Yang J, et al.	2020	International Journal of Infectious Diseases	1.287	Q1	10.1016/j.ijid.2020.03.017
Jayant K, et al.	2021	Journal of Clinical Medicine	1.040	Q1	10.3390/jcm10194533
Marinaki S, et al.	2020	Journal of Clinical Medicine	1.040	Q1	10.3390/jcm9092986
Nacif LS, et al.	2020	Clinics	0.618	Q2	10.6061/clinics/2020/e1983
Angelico R, et al.	2021	Medicina	0.536	Q2	10.3390/medicina57050435
Passoni R, et al.	2022	Nefrología	0.438	Q3	10.1016/j.nefro.2021.09.002
Hasan I, et al.	2021	Romanian Journal of	0.386	Q3	10.2478/rjim-2020-0034

		Internal Medicine			
Ho Q, et al.	2021	Singapore Medical Journal	0.376	Q3	10.11622/smedj.2021171

Fuente: Datos informativos de artículos seleccionados

Elaborado por: Autores