

COVID-19 en pacientes trasplantados renales, en lista de espera y en evaluación para trasplante. Experiencia en un hospital público en Argentina

COVID-19 in renal transplant patients, on the waiting list and under evaluation for transplantation. Experience in a public hospital in Argentina

Marcelo Fabián Taylor, María Cecilia Ureña, Mónica Torres, Andrea Martinoia, Julio Martín Ciappa, Germán Alejo Mir

RESUMEN

Objetivos: Evaluar frecuencia de hisopado, casos positivos y tasa de letalidad por SARS-CoV-2 en pacientes trasplantados, en lista de espera o en evaluación en un Hospital Público de la Argentina. **Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de los pacientes de la unidad (trasplantados, en lista de espera o en evaluación para trasplante) hasta el 30 de septiembre de 2020. Se buscó en forma individualizada cada paciente en el SINTRA, en bases de datos de pacientes de una unidad de trasplante y en el sistema SISA, para buscar: realización de hisopados, porcentaje de positividad de los mismos, mortalidad general y aquella vinculada a SARS-CoV-2. Se consideró edad, sexo, tiempo en diálisis, condición de diabético, hipertensión y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se realizó análisis estadístico mediante Student, Mann Whitney y Chi cuadrado según correspondiere. **Resultados:** Durante 2020, estuvieron en seguimiento, en la Unidad de Trasplante Renal, un total de 1513 pacientes entre trasplantados renales en seguimiento (n=515), pacientes en lista de espera renal (n= 413) y pacientes en evaluación para trasplante (n=585). Se registraron un total de 103 casos positivos de COVID-19, sobre 477 hisopados realizados (positividad del 32,51%). La tasa de letalidad global fue del 21,88%, variando según el paciente estuviera en lista de espera

(22,73%), en evaluación de trasplante (30%) o trasplantado (35,48%). Estas diferencias no alcanzaron significación estadística. **Conclusiones:** Se presenta un análisis descriptivo de los efectos de la pandemia sobre nuestra población. Es importante notar que nuestro centro atiende un porcentaje elevado de pacientes de bajos recursos y un área geográfica extensa, por lo cual los resultados pueden haber sido sesgados por estas características. En nuestra población trasplantada se observó un incremento de 10 veces la letalidad observada en la población general. La presencia de un mayor grado de inmunosupresión y factores de riesgo (diabetes, edad, hipertensión) podrían explicar lo observado.

PALABRAS CLAVE: trasplante renal; lista de espera; evaluación para trasplante; COVID-19; coronavirus; síndrome respiratorio agudo severo; SARS-CoV-2

ABSTRACT

Objectives: Assess frequency of swabbing, positive and lethality rate cases of SARS-CoV-2 in transplant patients on the waiting list or evaluation in a Public Hospital of Argentina. **Methods:** A retrospective analysis was carried out of the patients in the unit (transplanted, on the waiting list or under evaluation for transplantation) until September 30, 2020. Each patient was searched individually in the SINTRA, in databases of patients

Unidad de Trasplante Renal, Centro Regional de Ablación e Implante Sur (CRAI Sur), CÚCAI-BA, Ministerio de Salud, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Correspondencia:
Dr. Marcelo Fabián Taylor
ORCID: 0000-0003-1332-3282
marcelofabiantaylor@yahoo.com.ar

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 21-10-2020
Corregido: 14-11-2020
Aceptación: 06-01-2021

of a transplant unit and in the SISA system, to find: swabbing, percentage of tests positivity, general mortality and that related to SARS-CoV-2. Age, sex, time on dialysis, diabetic condition, hypertension and chronic obstructive pulmonary disease were considered. Statistical analysis was performed using Student, Mann Whitney and Chi square as appropriate. **Results:** During 2020, a total of 1,513 patients were under follow-up in the Kidney Transplant Unit, including kidney transplants under follow-up (n=515), patients on the renal waiting list (n=413) and patients under evaluation for transplantation (n=585). A total of 103 positive cases of COVID-19 were registered, out of 477 swabs performed (positivity of 32.51%). The overall case fatality rate was of the 21.88%, varying according to the patient was on the waiting list (22.73%) in transplant evaluation (30%) or transplanted (35.48%). These differences did not reach statistical significance. **Conclusions:** A descriptive analysis of the effects of the pandemic on our population is presented. It is important to note that our center cares for a high percentage of low-income patients and a large geographic area, so the results may have been biased by these characteristics. In our transplanted population, a 10-fold increase in mortality observed in the general population was observed. The presence of a higher degree of immunosuppression and risk factors (diabetes, age, hypertension) could explain what was observed.

KEYWORDS: renal transplant; waiting list; transplant evaluation; COVID-19; coronavirus; severe acute respiratory syndrome; SARS-CoV-2

INTRODUCCIÓN

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión de Salud de Wuhan informó sobre grupos de personas con neumonía que estaban vinculados epidemiológicamente a un mercado de mariscos y animales vivos en Wuhan, China.⁽¹⁾ La etiología se identificó como un nuevo coronavirus, con un supuesto origen zoonótico. El virus se denominó coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2) y la enfermedad fue denominada enfermedad por coronavirus (COVID-19).⁽²⁾

El 5 de marzo de 2020 se registró en nuestro país el primer caso importado de la enfermedad,

registrándose el 24 del mismo mes, el primer caso de transmisión comunitaria.⁽³⁾

La población con insuficiencia renal crónica con requerimiento dialítico representa una población de riesgo particular debido a la multiplicidad de factores de riesgo de enfermedad severa, dado que muy frecuentemente presentan factores que se asocian a peor pronóstico en la infección por el virus como diabetes mellitus, hipertensión arterial, edad avanzada, cardiopatía isquémica, antecedente de accidente cerebro vascular y obesidad.⁽⁴⁻⁵⁾

Los pacientes inmunodeprimidos y, entre ellos los trasplantados, constituyen un grupo de riesgo especial.

OBJETIVOS

Presentar los hallazgos observados durante los primeros 6 meses de pandemia COVID-19 en nuestro país durante el corriente años, en una población de pacientes con insuficiencia renal crónica en evaluación para trasplante, en lista de espera y con trasplante renal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo sobre la población en evaluación y seguimiento en nuestra unidad entre pacientes en evaluación de trasplante, en lista de espera y trasplantados renales desde el comienzo de la pandemia hasta el 30 de septiembre de 2020. Se diferenció la población en diálisis entre aquellos en lista de espera renal (LER) y en evaluación pretrasplante, teniendo en cuenta que aquellos en LER constituyen un grupo seleccionado de pacientes más jóvenes, con bajo porcentaje de diabéticos y obesos, constituyendo a priori, en un grupo de menor riesgo de complicaciones severas de la enfermedad que los que se encuentran en evaluación.

Se realizó una revisión individualizada de todos nuestros pacientes en el sistema SINTRA sobre registro de afección por COVID-19 y se contrastó con los hallazgos en sistema SISA.

Se analizó la realización de hisopados para búsqueda de SARS-CoV-2 en esta población, registrando totalidad de hisopados, porcentaje de positividad, tasa de letalidad y características de edad, tiempo en diálisis y tiempo desde el trasplante si correspondiera, sexo, condición de diabético hipertenso o portador de patología pulmonar crónica (EPOC) de la población afectada. Se analizó además un análisis de factores de riesgo.

Se consideraron medidas de tendencia central (media y mediana) y dispersión (desvío estándar y rango intercuartílico) según correspondiera luego de realizar test de normalidad (Schapiro Wilk por tamaño muestral). La diferencia estadísticamente significativa se consideró como aquella con un valor de p inferior a 0,05, utilizando test de Student, Mann Whitney o χ^2 según correspondiere.

RESULTADOS

En el transcurso del año 2020, estuvieron en seguimiento en la unidad un total de 1513 pacientes, 515 pacientes trasplantados renales en seguimiento, 413 en LER y 585 en evaluación para trasplante. Los resultados de los hisopados realizados, se resumen en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Hisopados realizados

	N	Total de hisopados	% de Pacientes hisopados	Hisopados positivos	% de positividad
Pacientes trasplantados	515	88	16,4%	31	35,22%
Pacientes en lista de espera	413	78	22,33%	22	25,56%
Pacientes en evaluación	585	133 ⁽¹⁾	22,74%	50	37,59%
TOTAL	1513	299		103	34,44%

⁽¹⁾ p 0,02 entre pacientes en evaluación vs pacientes trasplantados. Sin diferencias significativas en el resto de los números evaluados

Según lo recabado, en nuestra población el porcentaje de positividad es inferior al reportado al cierre del actual informe (30-09-2020) a nivel nacional en población general (36,36% vs 41,57%).⁽⁷⁾ El porcentaje de hisopados de nuestra población osciló entre el 16% (entre trasplantados) y 22 % en pacientes en LER y en evaluación. Esta diferencia se estima relacionada con la mayor movilización de pacientes en diálisis que deben concurrir a tratamiento versus los trasplantados a los cuales

se los ha contactado mayoritariamente en forma no presencial durante la pandemia. La diferencia en cantidad de hisopados fue significativamente mayor entre los pacientes en diálisis (p=0,02) respecto de pacientes trasplantados. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto del porcentaje de positividad. Las características generales de los grupos afectados por COVID 19 se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Población afectada por COVID-19 según grupos

	Trasplantados (Grupo 1)	Pacientes en LER (Grupo 2)	Pacientes en evaluación (Grupo 3)	Valor de p
Edad	53,28 ± 13,82	45,53 ± 11,47	56,44 ± 12,83	G1 vs G2 0,04 G2 vs G3 0,03
Tiempo en diálisis	8,06 ± 4,25	6,11 (3.58-10.65)	1,87 (1,1-3,59)	G1 vs G3 0,00 G2 vs G3 0,00
Sexo Femenino	29,03% (9/31)	59,09% (13/22)	48% (24/50)	G1 vs G2 0,037
HTA	80,64% (25/31)	72,72% (16/22)	94% (47/50)	G2 vs G3 0,037
DM	22,58% (7/31)	22,72% (5/22)	50% (25/50)	G1 vs G3 0,014 G2 vs G3 0,031
EPOC	25,8% (8/31)	27,27% (6/22)	22% (11/50)	NS

HTA= Hipertensión Arterial, DM= Diabetes Mellitus, EPOC= Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Se aprecia que los pacientes en evaluación y trasplantados son significativamente más añosos, con mayor frecuencia de diabetes e HTA (Al menos respecto de los pacientes en LER) que los que se encuentran en lista de espera y trasplantados.

De los 31 trasplantados con COVID-19, 9 de ellos (29,03%) tuvieron formas leves y fueron manejados en forma ambulatoria, 9 (29,03%)

formas moderadas con internación en sala general y 13 de ellos (41,94%) con formas graves que requirieron internación en terapia intensiva. Al cierre del estudio de los 13 casos severos, 11 habían fallecido y otros dos aún se encontraban en asistencia respiratoria mecánica.

Respecto de la mortalidad observada los datos se reflejan en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Fallecimientos observados (letalidad)

	N	Total de fallecidos en 2020	Mortalidad global	Total COVID-19 Pos	Fallecidos por COVID-19	Tasa de letalidad
Trasplantados	515	21	4,07%	31	11	35,48%
Pacientes en Lista de espera	413	21	5,08%	22	5	22,73%
Pacientes en evaluación	585	54	9,23%	50	15	30%

LER: Lista de espera renal. Valores de p no significativo respecto de mortalidad en los distintos grupos estudiados. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la letalidad por COVID-19 entre los grupos

El 6,01% de los trasplantados, el 5,3% de los pacientes en LER y el 8,03 % de los pacientes en evaluación tuvieron hisopado positivo.

Las tasas de letalidad fueron las observadas en **Tabla 2** para cada una de las poblaciones. Considerando la letalidad indicada en la población general al cierre del estudio (2,9%), la observada en nuestra población es alrededor de 10 veces superior.⁽⁷⁾

Tal como se sintetiza en la **tabla 4** se apreció una tendencia estadísticamente no significativa a mayor edad y porcentaje de diabetes entre la población fallecida tanto en LER, en evaluación como trasplantada. No se apreciaron diferencias respecto del tiempo en diálisis.

Los pacientes fallecidos fueron más añosos en todos los grupos estudiados y particularmente significativos en pacientes en evaluación y en pacientes trasplantados. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos en lista de espera. Se observó una proporción significativamente mayor de mujeres e hipertensos entre los fallecidos en evaluación para trasplante, pero estas diferencias no se encontraron en los otros grupos (trasplantados o en LER).

El menor tiempo en diálisis observable en

aquellos pacientes en evaluación se explicaría por su reciente ingreso en tratamiento sustitutivo para definir su aptitud para ser incorporados o no en lista de espera.

Tomados los datos en forma global, es decir, sin considerar la condición de trasplante o no en toda la población evaluada solamente la diabetes (valor de $p=0,004$) resultó en una mayor diferencia de mortalidad significativa. No se lograron hallar diferencias con significación estadística entre el resto de las variables (condición de trasplantado o no, HTA, EPOC, sexo) en los diferentes grupos estudiados

Cabe mencionar que en el período referido se registraron 17 trasplantados que perdieron el injerto, de los cuales tres de ellos contrajeron COVID-19 (incluidos en el grupo de trasplantados). La pérdida de dichos injertos no se correlacionó directamente con la infección, dado que eran pacientes que arrastraban nefropatía crónica del implante y mal cumplimiento de tratamiento inmunosupresor en todos los casos. De esos tres pacientes, dos fallecieron por esa causa.

En el período de estudio un total de 18 pacientes recibieron tratamiento anti-rechazo, hallándose por tanto con un máximo nivel de inmunodepresión.

De ellos, cuatro contrajeron infección por SARS-Cov-2, falleciendo dos (50% de letalidad). Cabe mencionar que, en el actual contexto de pandemia, a todos nuestros pacientes se les realiza hisopado

para SARS CoV2 y se requiere de su negatividad previo a instaurar tratamiento anti-rechazo.

CONCLUSIONES

Tabla 4 Diferencias de características clínicas COVID-19 fallecidos vs no fallecidos

Variable	Pacientes en LER		Pacientes en evaluación de Tx		Trasplantados	
	Fallecidos	No Fallecidos	Fallecidos	No Fallecidos	Fallecidos	No Fallecidos
N	5	17	16	34	11	21
Edad	54,35 ± 11,58	43,11 ± 10,44	61,84 ± 11,47	53,38 ± 12,68 ⁽¹⁾	57,08 ± 15,5	48,96 ± 12,75 ⁽¹⁾
% Femenino	60% (3/5)	58,82% (10/17)	68,75% (11/16)	38,23% ⁽¹⁾ (13/34)	36,36% (4/11)	23,8% (5/21)
% Diabetes (n)	40% (2/5)	17,64% (3/17)	68,75% (11/16)	41,17% (14/34)	36,36% (4/11)	14,28% (3/21)
Tiempo en Diálisis	7,58 ± 4,14	7,38 ± 4,09	1,96 (1,46-4,85)	1,7 (1,01-3,33)	8,08 ± 4,35	8,56 ± 3,46
% HTA	80% (4/5)	76,47% (13/17)	93,75% (15/16)	41,17% ⁽²⁾ (14/34)	81,81 % (9/11)	76,19% (16/21)
% EPOC	20% (1/5)	29,41% (5/17)	25% (4/16)	20,58% (7/34)	27,27 % (3/11)	23,08 % (5/21)

(1) p<0,05 Entre fallecidos y no fallecidos del mismo grupo (2) p<0,001 entre fallecidos y no fallecidos del mismo grupo

Reportamos datos observacionales de nuestra población de pacientes que incluye una amplia distribución geográfica, la mitad de ellos sin cobertura social, siendo por tanto de por sí más vulnerables.

Observamos que los pacientes fallecidos presentaban mayor edad, y mayor frecuencia de diabetes en concordancia con lo reportado internacionalmente.⁽⁸⁻⁹⁾

En nuestra población se observó una tasa de infección por COVID-19 entre el 5% (pacientes trasplantados) y el 8% (grupo de pacientes en evaluación), con una tasa de positividad de los hisopados en promedio del 34,44%.

La tasa de letalidad observada en nuestra población fue alrededor de 10 veces mayor que entre la población general. A pesar de la mayor letalidad observada entre trasplantados por sobre los pacientes en lista de espera o en evaluación estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Es importante destacar que la mortalidad más

elevada por la enfermedad se observó en aquellos que contrajeron la enfermedad cerca de un tratamiento anti-rechazo, alcanzando el 50%. Al ser un número muy pequeño de pacientes (cuatro pacientes, dos fallecidos) no pudo realizarse un análisis estadístico

El número limitado de la muestra es una limitante de peso para sacar mayores conclusiones

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.; China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-33. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
- 2) World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (consulta: 15/09/2020).
- 3) Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus

- COVID-19. Información epidemiológica, marzo 2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios/reportes/marzo2020> (consulta: 15/09/2020).
- 4) Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-62. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 - 5) Yang J, Hu J, Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(1):257-61. doi: 10.1002/jmv.26237.
 - 6) Columbia University Kidney Transplant Program. Early description of Coronavirus 2019 Disease in kidney transplant recipients in New York. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31(6):1150-6. doi: 10.1681/ASN.2020030375.
 - 3) Argentina. Ministerio de Salud. Nuevo coronavirus COVID-19. Información epidemiológica, septiembre 2020. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/informes-diarios/septiembre-de-2020> (consulta: 2/10/2020).
 - 4) Dong Y, Mo X, Hu Y, et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*. 2020;145(6):e20200702. doi: 10.1542/peds.2020-0702.
 - 5) Crespo M, Pérez-Sáez MJ, Redondo-Pachón D, Llinàs-Mallol L, Montero MM, Villar-García J, et al. COVID-19 in elderly kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020;20(10):2883-9. doi: 10.1111/ajt.16096.