





Covid-19 en pacientes con trasplante hepático

Covid-19 in liver transplant patients

Marcia Samada Suárez ¹  

Kenia Valenzuela Aguilera ¹ 

Sheila Moret Vara ¹ 

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

Recibido: 12/9/2022
Aceptado: 18/10/2022

RESUMEN

Introducción. Los pacientes con trasplante hepático, debido al uso de inmunosupresores y a las comorbilidades que presentan, pueden tener mayor riesgo de presentar Covid-19, pero aún su incidencia y evolución son temas de debate.

Objetivo. Determinar el comportamiento de la Covid-19 en pacientes con trasplante hepático.

Métodos. Se realizó un estudio observacional, prospectivo y longitudinal en 17 pacientes con trasplante hepático del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, que adquirieron Covid-19 (infección confirmada mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa), entre marzo de 2020 y febrero de 2022: las principales variables del estudio fueron: edad, sexo, cuadro clínico, comorbilidades y mortalidad.

Resultados. De 69 pacientes con trasplante hepático, 17 (24,6 %) presentaron Covid-19, 9 (52,9 %) del sexo femenino y 10 (58,8 %) fueron menores de 60 años. En relación al cuadro clínico, 9 (52,9%) pacientes presentaron la forma no complicada de la enfermedad; de las comorbilidades, 94,1 % tenían hipertensión arterial, 23 % diabetes mellitus y 17 % disfunción renal. La mortalidad por Covid-19 fue de 11,7 %; los dos pacientes que fallecieron tenían hipertensión arterial, disfunción renal previa y edad mayor de 60 años.

Conclusiones. El comportamiento de la Covid-19 en los pacientes con trasplante hepático pudiera ser similar a la población general, con gran influencia de la edad y de las comorbilidades en la mortalidad.

Palabras clave: Covid-19; trasplante hepático; comorbilidades



ABSTRACT

Introduction. Patients with liver transplant, due to the use of immunosuppressants and the comorbidities they present, may have a higher risk of presenting Covid-19, but its incidence and evolution are still topics of debate.

Objective. To determine the behavior of Covid-19 in liver transplant patients.

Methods. An observational, prospective and longitudinal study was carried out in 17 liver transplant patients from the Surgical Medical Research Center, who acquired Covid-19 between March 2020 and February 2022. Patients who tested positive for SARS-CoV-2 (through the nucleic acid test) were considered COVID-19 positive. The main variables of the study were: age, sex, clinical picture, comorbidities and mortality.

Results. Of 69 patients with liver transplant, 17 (24.6%) had Covid-19, 9 (52.9%) were female and 58.8% were under 60 years of age. Regarding the clinical picture, 9 (52.9%) patients presented the uncomplicated form of the disease, of the comorbidities 94.1% had arterial hypertension, 23 % diabetes mellitus and 17 % renal dysfunction. Mortality from Covid-19 was 11.7 %, the two patients who died had arterial hypertension, previous renal dysfunction, and were older than 60 years.

Conclusions. The behavior of Covid-19 in liver transplant patients could be similar to the general population, with great influence of age and comorbidities on mortality.

Keywords: Covid-19; liver transplant; comorbidities.

Introducción

La enfermedad COVID-19 es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2), se identificó por vez primera en Wuhan, provincia de Hubei (China) en diciembre de 2019 y en enero de 2020 fue catalogada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una emergencia de salud mundial por su alta propagación.¹

El 11 de marzo de 2020 fue considerada como una pandemia y ese mismo día se confirma en Cuba el primer caso de COVID-19.

Las personas infectadas por este virus pueden estar asintomáticas o presentar signos y síntomas muy variados, con un espectro clínico que puede ir desde leve, definido por la OMS por la ausencia de neumonía o hipoxia, hasta grave, cuando se presenta como neumonía con hipoxemia, que en ocasiones puede progresar al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.¹

Desde el comienzo de la pandemia, un tema que se cuestiona es el papel de la inmunosupresión en los pacientes receptores de trasplantes de órganos sólidos, dentro de los que se incluye el trasplante hepático (TH), por la inmunosupresión son más susceptibles a infecciones graves, su



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



estado inmunológico más las comorbilidades que presentan pudieran influir en el mayor riesgo y gravedad de la Covid-19.²⁻⁴

La incidencia y evolución en este grupo de pacientes aún son temas de debate.

Un estudio demostró que los pacientes con inmunosupresión crónica por el trasplante tienen una mayor probabilidad de adquirir el virus, pero una menor probabilidad de desarrollar enfermedad grave.⁵

El objetivo del presente estudio fue determinar el comportamiento de la Covid-19 en pacientes con trasplante hepático del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo y longitudinal en pacientes con TH que adquirieron Covid-19 entre marzo del 2020 y febrero de 2022.

Se incluyeron todos los pacientes que tuvieron infección confirmada por SARS CoV-2 mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa de una muestra nasofaríngea. La muestra quedó constituida por 17 pacientes.

La información fue tomada de la historia clínica de cada paciente y del resumen del ingreso domiciliario u hospitalario por Covid-19.

Se confeccionó una base de datos con las siguientes variables: edad (se agruparon en ≤ 60 años y mayores de 60 años), sexo, tiempo de trasplantado, inmunosupresores que utilizaban antes de contraer la infección, forma clínica de presentación y comorbilidades.

Las formas clínicas se clasificaron según las reconocidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en: enfermedad no complicada (mínimamente sintomática), infección no complicada de las vías respiratorias bajas (neumonía ligera) y neumonía grave.¹

Como comorbilidades se tomaron en cuenta diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA), disfunción renal, cardiopatía isquémica (CI), neoplasias de novo.

Las variables se relacionaron según el estado del paciente en vivo y fallecido.

Los datos fueron procesados por el paquete estadístico SPSS. Versión 25.0 sobre Windows. Se utilizaron medidas descriptivas de resumen (porcentajes, medias y desviaciones estándar de acuerdo al tipo de variable). Para la realización del estudio se respetaron las bases éticas de las investigaciones en seres humanos correspondientes con la Declaración de Helsinki.⁶



Resultados

Desde el inicio de la pandemia, 17(24,6%) pacientes con trasplante hepático de un total de 69 han presentado la enfermedad, el primer paciente se diagnosticó en abril de 2021. (Figura 1)

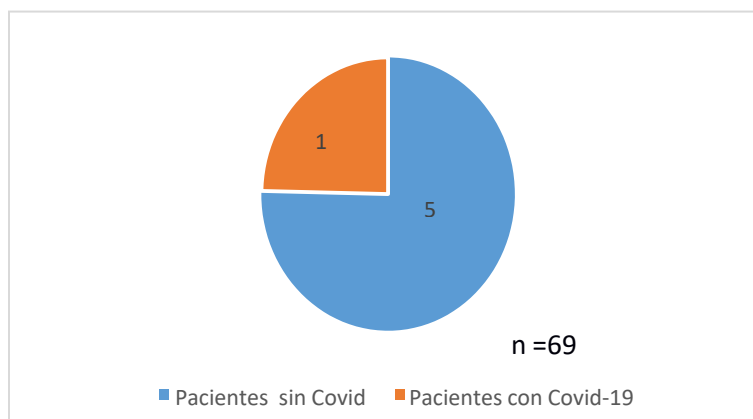


Figura 1. Frecuencia de Covid-19 en pacientes con trasplante hepático

De los 17 pacientes, 9 (52,9 %) fueron del sexo femenino y 8 (47,1 %) del masculino, fallecieron dos pacientes del sexo masculino a consecuencia de la enfermedad. Hubo ligero predominio de los pacientes menores de 60 años (58,8 %), los dos pacientes fallecidos eran mayores de 60 años. (Tabla 1)

El menor tiempo entre el trasplante hepático y la Covid-19 fue en un paciente que presentaba tres años de trasplantedo, 16 (94,1%) tenían más de tres años que incluyó a los dos fallecidos. (Tabla 1)

El tratamiento inmunosupresor de tacrolimus y micofenolato predominó en 11 (64,6 %) pacientes hasta el momento de enfermarse con la Covid, uno de los fallecidos tenía sólo micofenolato por la insuficiencia renal crónica. (Tabla 1)

Tabla 1. Comportamiento de la edad, sexo, tiempo del trasplante y tratamiento inmunosupresor en pacientes trasplantados de hígado con Covid-19

Variable	Vivos	Fallecidos	Total
Sexo			



Femenino	9 (52,9)	0 (0)	9 (52,9)
Masculino	6 (35,3)	2 (11,8)	8 (47,1)
Edad			
≤60 años	10 (58,8)	0 (0)	10 (58,8)
>60 años	5 (29,4)	2 (11,8)	7 (41,2)
Tiempo de TH			
≤3 años	1 (5,9)	0 (0)	1 (5,9)
>3años	14 (82,3)	2 (11,8)	16 (94,1)
Inmunosupresión			
Tacrolimus	3 (17,7)	0 (0)	3 (17,7)
Micofenolato	0 (0)	1 (5,9)	1 (5,9)
Tacrolimus+ micofenolato	10 (58,8)	1 (5,9)	11 (64,6)
Ciclosporina A+ micofenolato	2 (11,8)	0 (0)	2 (11,8)

En relación con las formas clínicas de la Covid-19, predominó la enfermedad no complicada en 9 (52,9 %) pacientes, seguida por la neumonía leve en 5 (29,4 %) De los tres pacientes que presentaron neumonía grave dos fallecieron. (Tabla 2)

La comorbilidad que predominó fue la HTA en 16 (94,1 %) pacientes, en 4 (23,5 %) la DM y en 3 (17,7%) la disfunción renal, no se reportaron otras comorbilidades. Los dos pacientes fallecidos eran hipertensos y presentaban disfunción renal, además de presentar más de 60 años. (Tabla 2)

Tabla 2. Comportamiento de las formas clínicas de la Covid-19 y las comorbilidades en pacientes con trasplante hepático.

Variables	Vivos	Fallecidos	Total
	n (%)	n (%)	n (%)
<i>Formas clínicas</i>			
Enfermedad no complicada	9 (52,9)	0 (0)	9 (52,9)
Neumonía leve	5 (29,4)	0 (0)	5 (29,4)
Neumonía grave	1 (5,9)	2 (11,8)	3 (17,7)
<i>Comorbilidades</i>			
HTA	14 (82,3)	2 (11,8)	16(94,1)
DM	4 (23,5)	0 (0)	4 (23,5)
Disfunción renal	1 (5,9)	2 (11,8)	3 (17,7)

Discusión

El comportamiento de la edad y el sexo de la Covid- 19 en los pacientes con THes similar a los estudios realizados en la población cubana, en un análisis de mortalidad y comorbilidad realizado en Cuba por León y col.⁷ que incluyeron 5 490 pacientes con Covid-19 mayores de 18



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



años, los pacientes recuperados estuvieron mayoritariamente en los menores de 60 años, el porcentaje de fallecidos se incrementó a medida que el grupo etario fue superior, con diferencia significativa. El sexo masculino predominó en los fallecidos, pero sin diferencia significativa.

El total de pacientes de este estudio tenían lo menos tres años de trasplantados, en un metaanálisis realizado por Kulkarni A y col.⁴ reportan que, al evaluar la mortalidad basada en el tiempo de trasplantado hasta la infección, no hubo diferencia entre los infectados dentro de un año vs después de un año, concluyen que el momento de la infección por COVID-19 en relación con el tiempo del trasplante no afectó la mortalidad.

Kulkarni y col.⁴ también reportan que la mayoría de los pacientes tenían como tratamiento inmunosupresor antes de la infección el tacrolimus y el micofenolato, que fue modificado en más del 55,9%. En el presente trabajo también predominó el uso de estos medicamentos, el micofenolato fue suspendido desde el inicio de los síntomas debido a que se ha asociado a mayor mortalidad y está recomendada su retirada. Con la experiencia en el manejo clínico de estos pacientes ese efecto no se ha reportado con los inhibidores de la calcineurina.^{2,5,8}

Belli y col.⁹ mostraron que el uso de tacrolimus fue un factor independiente asociado a la disminución del riesgo de mortalidad en pacientes trasplantados de hígado con Covid-19.

En el presente estudio predominó la forma clínica no complicada, lo que coincide con lo reportado por Verma A y col.¹⁰

Kulkarni y col.⁴ reportan un 23 % de enfermedad por Covid severa y Dumortier J y col.⁸ en una serie de 106 trasplantados hepáticos tuvieron 30% de presentación clínica severa con 28% de mortalidad.

En la población general se reporta que la enfermedad es leve en el 80% de los pacientes.¹¹

Los resultados y la gravedad de esta infección dependen de la edad del paciente y de las comorbilidades como la DM, las enfermedades cardiovasculares, incluida la HTA, la enfermedad renal crónica y pulmonar, entre otras, lo que se ha reportado de forma similar en los pacientes con trasplante hepático.^{7-9,11-13}

En la presente serie predominó la HTA entre las comorbilidades y la mortalidad fue de 11,7 %, los dos pacientes que fallecieron presentaban HTA, disfunción renal y edad mayor de 60 años.

En una cohorte multicéntrica internacional de 151 receptores de TH infectados por COVID-19, estos se compararon con 627 pacientes también infectados, pero sin antecedente de trasplante. El TH no se asoció de forma independiente con la muerte, pero en el análisis de regresión logística multivariada se identificó un incremento de la mortalidad en el grupo de pacientes receptores de trasplante conforme se incrementaba la edad (odds ratio [OR]: 1.06 por cada año), y lo mismo con el incremento de la creatinina (OR: 1.57 por cada 1 mg/dl) y la presencia de cáncer no hepático.¹⁴



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



En otro estudio multicéntrico europeo se recopilaban datos de 243 receptores de TH adultos con infección por SARS-CoV-2 sintomática, el 25% de los pacientes que requirieron hospitalización fallecieron, siendo el riesgo mayor en pacientes mayores de 70 años y con comorbilidades médicas como deterioro de la función renal y diabetes.⁹

El comportamiento de la Covid-19 en los pacientes con trasplante hepático pudieran ser similar a la población general, con gran influencia de la edad y las comorbilidades en la mortalidad.

Referencias bibliográficas

1. Manejo clínico de la COVID-19, Orientaciones evolutivas 25 de enero de 2021. Organización Mundial de la Salud (OMS): WHO/2019-nCoV/clinical/2021.1
2. Loinaz-Seguro LA, Marcacuzco-Quinto A, Fernández-Ruiz M. Coronavirusdisease 2019 in liver transplant patients: Clinical and therapeutic aspects. World J Hepatol 2021 October 27; 13(10): 1299-1315. DOI: 10.4254/wjh.v13.i10.1299
3. Pérez-González B, Thomas-Lora FC, Hoyo I, Flores-García NC, Rodríguez- Aguilar EF, Páez-Zayas VM , et al. Trasplante hepático durante la pandemia del SARS-CoV-2 (COVID-19). Revisión de la literatura. Cir Cir. 2021;89(2):269-274. DOI: 10.24875/CIRU.20000994
4. Kulkarni AV, Vardhan Tevethia H, Premkumar M, Arab JP, Candia R, Kumar K, et al. Impact of COVID-19 on liver transplant recipients. A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 38 (2021) 101025. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.101025>
[2589-5370](https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.101025)
5. Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M, Salcedo M, Arias-Milla A, Muñoz- Serrano A, Graus J, et al. Epidemiological pattern, incidence and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. J Hepatol. 2021;74:148-55. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.07.040]
6. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects adopted by the 59th WMA General Assembly. Seoul. October 2008.
7. León JL, Calderón M y Gutiérrez AR. Análisis de mortalidad y comorbilidad por Covid-19 en Cuba. Revista Cubana de Medicina. 2021(Abril-Jun);60(2):e2117
8. Dumortier J , Duvoux C, Roux O , Altieri M , Barraude H, Besch C, et al. Covid-19 in liver transplant recipients: the French SOT COVID registry. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 45 (2021) 101639. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101639>
9. Belli LS, Fondevila C, Cortesi PA, Conti S, Karam V, Adam R, et al. ELITA-ELTRCOVID-19 Registry. Protective Role of Tacrolimus, Deleterious Role of Age and Comorbidities in



ISSN: 1995-9427 RNPS: 2162

<http://revcimeq.sld.cu/index.php/imq>
Vol. 14 No. 3 (Suplemento) | 2022



Liver Transplant Recipients With Covid-19: Results From the ELITA/ELTR Multicenter European Study. *Gastroenterology* 2021; 160: 1151- 1163.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.045

10. Verma A, Khorsandi SE, Dolcet A, Prachalias A, Suddle A, Heaton N, Jassem W. Low prevalence and disease severity of COVID-19 in post-liver transplant recipients-A single centre experience. *Liver Int* 2020; 40: 1972-76. DOI: 10.1111/liv.14552
11. Pérez MR, Gómez JJ, Dieguez RA. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Rev haban cienc méd [Internet]*. 2020; 19(2):e_3254. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/250>
12. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: a systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81(2):e16-25. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.04.021
13. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney diseases associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97(5):829-38. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
14. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, Aloman C, Armstrong MJ, Brenner EJ, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5:1008-16. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30271-5

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.