



Artículo especial

Recomendaciones en el manejo de la pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) en pacientes con trasplante renal

Verónica López^a, Teresa Vázquez^a, Juana Alonso-Titos^a, Mercedes Cabello^a, Angel Alonso^b, Isabel Beneyto^c, Marta Crespo^d, Carmen Díaz-Corte^d, Antonio Franco^e, Francisco González-Roncero^f, Elena Gutiérrez^a, Luis Guirado^g, Carlos Jiménez^h, Cristina Jironda^a, Ricardo Lauzuricaⁱ, Santiago Llorente^j, Auxiliadora Mazuecos^k, Javier Paul^l, Alberto Rodríguez-Benot^m, Juan Carlos Ruizⁿ, Ana Sánchez-Fructuoso^o, Eugenia Sola^a, Vicente Torregrosa^p, Sofía Zárraga^q, Domingo Hernández^{a,*} y Grupo de Estudio GREAT (Grupo Español de Actualizaciones en Trasplante)

^a Unidad de Gestión Clínica de Nefrología, Hospital Regional Universitario de Málaga, Universidad de Málaga, Instituto Biomédico de Investigación de Málaga (IBIMA), REDinREN (RD16/0009/0006), Málaga, España

^b Servicio de Nefrología, Complejo Hospitalario A Coruña, A Coruña, España

^c Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Politécnico La Fe, Valencia, España

^d Servicio de Nefrología, Hospital del Mar, Barcelona, España. Servicio de Nefrología, Hospital Central de Asturias, REDinREN RD16/0009/0021, Asturias, España

^e Servicio de Nefrología, Hospital de Alicante, Alicante, España

^f Servicio de Nefrología, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^g Servicio de Nefrología, Fundación Puigvert, REDinREN RD16/0009/0019, Barcelona, España

^h Servicio de Nefrología, Hospital La Paz, Madrid, España

ⁱ Servicio de Nefrología, Hospital Trias i Pujol, REDinREN RD16/0009/0032, Barcelona, España

^j Servicio de Nefrología, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^k Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España

^l Servicio de Nefrología, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

^m Servicio de Nefrología, Hospital Reina Sofía, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba, Córdoba, España

ⁿ Servicio de Nefrología, Hospital Marqués de Valdecilla, IDIVAL, REDinREN RD16/0009/0027, Santander, España

^o Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^p Servicio de Nefrología, Hospital Clínic, Barcelona, España

^q Servicio de Nefrología, Hospital de Cruces, Bilbao, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 22 de marzo de 2020

Aceptado el 30 de marzo de 2020

RESUMEN

La pandemia por coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) está evolucionando de manera muy rápida y representa un riesgo especial en pacientes inmunodeprimidos y con comorbilidades añadidas. El conocimiento sobre esta infección emergente va también en aumento, si bien,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: domingohernandez@gmail.com (D. Hernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.03.002>

0211-6995/© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

aún sigue habiendo muchas incógnitas, sobre todo en la población con trasplante renal. Este manuscrito presenta una propuesta de actuación con recomendaciones generales y específicas para proteger y prevenir de la infección a esta población tan vulnerable como son los receptores de un trasplante renal.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Recommendations on management of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic (Covid-19) in kidney transplant patients

A B S T R A C T

Keywords:

Covid-19
Kidney transplantation
Immunosuppressed
SARS-CoV-2

The SARS-CoV-2 (Covid-19) coronavirus pandemic is evolving very quickly and means a special risk for both immunosuppressed and comorbid patients. Knowledge about this growing infection is also increasing although many uncertainties remain, especially in the kidney transplant population. This manuscript presents a proposal for action with general and specific recommendations to protect and prevent infection in this vulnerable population such as kidney transplant recipients.

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

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, China¹. La etiología se identificó como un nuevo coronavirus, con un supuesto origen zoonótico. El virus se designó recientemente como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2) y la enfermedad fue denominada Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)².

Hasta el momento, hay incertidumbre respecto a la capacidad de transmisión del virus. Recientes estudios han mostrado la presencia de una carga viral elevada en la orofaringe en etapas tempranas de la enfermedad, lo que aumenta la preocupación por alto riesgo de infectividad durante los periodos de incubación o de leve sintomatología³. Se ha estimado un periodo de incubación medio de 5-6 días, con un rango de 1 a 14 días. Los síntomas de la enfermedad en más de un 80% de los casos son leves (fiebre, tos, expectoración, malestar general), mientras que aproximadamente el 20% pueden tener manifestaciones clínicas más graves (neumonía y otras complicaciones clínicas) que requieran ingreso hospitalario. Mujeres embarazadas, recién nacidos, ancianos, inmunodeprimidos y pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión y enfermedad cardiovascular son más susceptibles a la infección por COVID-19, y es probable que tengan una enfermedad más grave que a menudo requiere atención en la UCI. El impacto de COVID-19 en la enfermedad renal crónica ha sido escasamente reportado⁴. La tasa de mortalidad actual en China es del 3,9% de los casos confirmados por laboratorio, muy parecida al 3,7% de España (datos a 16 de marzo del 2020)⁵. No obstante, aún es prematuro para establecer la verdadera tasa de mortalidad en nuestro país.

Consideraciones generales en pacientes con trasplante renal

En los receptores de un trasplante renal, debido a su estado de inmunosupresión, las manifestaciones clínicas, el tratamiento y el pronóstico de la neumonía por COVID-19 pueden diferir de los de la población general, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz mediante el cribado de SARS-CoV-2, en aquellos casos en los que se sospeche la infección. En la población general, se ha observado linfopenia hasta en el 63% de los pacientes⁶, pero muchos receptores de un trasplante renal tienen linfopenia inducida por fármacos, por lo que este hallazgo no ayuda al diagnóstico. Por ello, se debería prestar especial atención a este tipo de pacientes inmunosuprimidos, valorando la detección precoz de esta infección mediante el test diagnóstico correspondiente y la admisión en el hospital en caso de infección.

Recientemente se ha publicado el primer caso de neumonía por COVID-19 en un receptor de un trasplante renal⁷. Las características clínicas generales (síntomas, exámenes de laboratorio y TAC de tórax) fueron similares a las de los pacientes con COVID-19 no trasplantados.

Aún no se han publicado informes relevantes sobre la evolución de esta enfermedad en la población trasplantada renal. La mayoría de las unidades de trasplante en España tienen ya casos de pacientes trasplantados renales afectados de COVID-19 que no han sido publicados. Por ello, es mandatoria la colaboración entre países y la elaboración de registros nacionales y europeos para profundizar en las características epidemiológicas de esta infección en pacientes con trasplantes de órganos sólidos, incluido el trasplante renal.

Hasta donde sabemos, COVID-19 no se ha descrito en transmisión donante-receptor en trasplantes de órganos sólidos. Sin embargo, los virus relacionados como el coronavirus del

síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) se informaron en receptores de trasplantes durante brotes previos de estos virus^{8,9}.

En base a las experiencias con coronavirus anteriores, se sabe que un receptor de trasplante expuesto se infectaría en un alto porcentaje de casos; sin embargo, se conoce menos sobre el riesgo de transmisión de donante a receptor. La posibilidad de una infección derivada del donante puede verse influenciada por la exposición del donante, así como por la infectividad de las personas en el periodo de incubación y de las personas asintomáticas. El grado y la duración de la viremia y la viabilidad del virus dentro de la sangre o compartimentos de órganos específicos también afectarían al riesgo de transmisión de los donantes. Por ello, a pesar del riesgo de consecuencias negativas, la interrupción temporal del trasplante renal puede ser necesaria en áreas donde el virus está circulando intensamente¹⁰.

La epidemia actual de COVID-19 en Europa todavía está en sus primeras etapas y, aunque la adquisición de conocimientos se está acumulando rápidamente, existen muchas incógnitas para la comunidad en general y para la comunidad de trasplantes en particular. Sin embargo, es imperativo que anticipemos el impacto potencial en la población trasplantada para evitar consecuencias graves en esta población. A medida que aprendamos más sobre la infección, las recomendaciones pueden cambiar.

Con el fin de adquirir los máximos conocimientos para proteger a esta población tan vulnerable como son los receptores de un trasplante renal, corresponde a los centros de trasplantes tener vínculos con sus especialistas locales en enfermedades infecciosas y profesionales de prevención de infecciones. Al mismo tiempo, se deben conocer las políticas locales y nacionales de salud pública para informar de casos sospechosos de COVID-19. El Ministerio de Sanidad del Gobierno de España publica periódicamente un informe técnico de actuación¹¹, que en este momento no recoge ninguna indicación especial para los pacientes con un trasplante renal.

La Sociedad Española de Nefrología (www.senefro.org) y la Sociedad Española de Trasplante (www.setrasplante.org) se están haciendo eco de las recomendaciones en enfermos renales, incluido los pacientes portadores de un injerto renal, para la prevención y medidas de contingencia frente al COVID-19.

Consideraciones específicas respecto a la donación y el trasplante

La Organización Nacional de Trasplantes (ONT), en colaboración con las Coordinaciones Autonómicas de Trasplante más la asesoría del Grupo de Estudio de Infección en el Trasplante y el Huésped Inmunocomprometido (GESITRA-IC), recomienda preservar la actividad de donación y trasplante en la medida en la que la pandemia lo permita (<http://www.ont.es/>) realizando el cribado de donantes y potenciales receptores de órganos de manera universal.

Cualquier programa de trasplante en las áreas afectadas deberá hacer una valoración caso por caso a la hora de evaluar la conveniencia de realizar un trasplante en función de:

1. Disponibilidad de recursos en la UCI/Áreas de reanimación.
2. Valoración del riesgo/beneficio de someter a un paciente inmunodeprimido al riesgo de infección por SARS-CoV-2 (atendiendo al número de casos y la posibilidad de ingreso en condiciones ideales de aislamiento) versus la necesidad del trasplante (situación clínica del paciente).

Recomendaciones generales para pacientes trasplantados renales

1. Mantenga una higiene correcta. Lávese las manos frecuentemente con agua y jabón durante al menos 20 segundos, o bien con un desinfectante para manos a base de alcohol (al menos 60% de alcohol), especialmente: después de ir al baño, antes de comer, después de sonarse, toser o estornudar y después del contacto directo con personas enfermas o su entorno. Evitar tocarse los ojos, la nariz y la boca antes de lavarse las manos.
2. Debe realizarse la limpieza habitual de las superficies de la casa regularmente. Limpie y desinfecte objetos y superficies que se toquen con frecuencia.
3. Evite el contacto o mantenga una distancia de al menos 2 m con personas que padecen síntomas de infección respiratoria (fiebre, tos, dolores musculares generalizados, dolor de garganta o dificultad respiratoria), y no comparta con ellas las pertenencias personales.
4. Durante el estado de alarma, se debe permanecer en el domicilio salvo las excepciones estipuladas, según las normas establecidas por las autoridades políticas y sanitarias. Avise telefónicamente a la consulta de trasplante renal de su centro de referencia o a los teléfonos habilitados por las autoridades sanitarias.
5. Trate de seguir una correcta alimentación. Evite el consumo de tabaco y alcohol. Además de ser perjudiciales para la salud, estas sustancias debilitan el sistema inmunológico, por lo que el organismo es más vulnerable ante enfermedades infecciosas.
6. Evite compartir comida y utensilios (cubiertos, vasos, servilletas, pañuelos, etc.) y otros objetos sin limpiarlos debidamente.
7. Los centros para la prevención y control de enfermedades (CDC, del inglés *Centers for Disease Control and Prevention*) no recomiendan en población general que las personas que estén bien usen una máscara facial para protegerse de las enfermedades respiratorias, incluido el COVID-19. A día de hoy, la población trasplantada renal debe cumplir las medidas de protección recomendadas en la población general, especialmente si están asintomáticas en su domicilio. No obstante, los facultativos responsables recomendarán de manera individualizada el empleo de mascarilla, principalmente en los casos donde el paciente acuda a un centro sanitario u otro lugar de aglomeración. Las personas que muestran síntomas de estar infectadas por el SARS-CoV-2 deben usar mascarillas para ayudar a prevenir la propagación de la enfermedad a otras personas.
8. Sería recomendable la baja laboral en aquellos pacientes cuya profesión conlleve un alto riesgo para el contagio.

9. Para el seguimiento de su trasplante renal, se recomienda la teleconsulta para disminuir la estancia en centros sanitarios y minimizar el riesgo de infección.

Recomendaciones específicas para pacientes trasplantados renales sospechosos de infección por SARS-CoV-2

Según el último documento del Ministerio de Sanidad (*Documento técnico. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico, del 19 de marzo de 2020*), los pacientes receptores de un trasplante renal en los que haya sospecha de infección por SARS-CoV-2 tienen indicación de test diagnóstico y valoración de ingreso si el resultado es positivo, así como de inicio de tratamiento específico.

Se recomienda a todo paciente trasplantado renal con síntomas compatibles con COVID-19 contactar con su médico especialista de trasplante o al de Atención Primaria (preferiblemente mediante comunicación telefónica), indicando claramente cuáles son sus enfermedades crónicas y el tipo de tratamiento que toma de forma habitual. En función de la clínica que presente se recomienda:

- Sintomatología leve (sin disnea/taquipnea) y temperatura < 38 °C en receptor con adecuada reserva funcional: se le indicará al paciente contacto con el teléfono habilitado por las autoridades sanitarias en cada comunidad autónoma para la realización del test diagnóstico y permanencia en domicilio vigilando signos de alarma con seguimiento telefónico cada 24-48 h por el equipo de trasplante.
- Sintomatología moderada/grave, temperatura > 38 °C o receptor frágil: se le indicará al paciente acudir a Urgencias del hospital para ser evaluado clínicamente.

Tratamiento de la enfermedad por SARS-CoV-2

No existe actualmente evidencia procedente de ensayos clínicos controlados para recomendar en la población general un tratamiento específico para el coronavirus SARS-CoV-2 en pacientes con sospecha o confirmación de COVID-19¹².

A falta de datos contundentes sobre el tratamiento de esta infección en pacientes con trasplante renal, los fármacos utilizados hasta la actualidad para el control de esta enfermedad en población general son los siguientes:

Hidroxiclороquina: Utilizada habitualmente para el tratamiento de malaria y amebiasis. Se ha documentado actividad antiviral *in vitro* y en humanos no hay datos disponibles pero se han objetivado resultados favorables. Interfiere con el receptor ECA2 y con el tráfico intercelular del virus.

Dosis: 400 mg cada 12 h las primeras 24 h, posteriormente 200 mg cada 12 h hasta un total de 10 días. Requiere ajuste en diálisis y en insuficiencia hepática.

Cloroquina: alternativa a la hidroxiclороquina. Menor actividad *in vitro* que la hidroxiclороquina.

Dosis 500 mg cada 12 h.

Lopinavir/ritonavir: Combinación de agentes antirretrovirales inhibidores de la proteasa. Ambos son inhibidores del CYP3A, por lo que se debe reducir la dosis

de los inhibidores de la calcineurina así como de los inhibidores mTOR. El uso concomitante con tacrolimus causa un aumento severo de los niveles del inmunosupresor muy superior al producido cuando se usa un solo inhibidor de la proteasa, con un elevado riesgo de toxicidad¹³. Se aconseja suspender la administración del anticalcineurínico e iniciar monitorización de niveles a las 48 h.

Hay escasas evidencias que apoyen su posible efecto en la infección por COVID-19^{14,15}. Un ensayo clínico en marcha (MIRACLE) está analizando la asociación entre lopinavir e IFN-β durante 14 días para el tratamiento de MERS. Comparado con remdesivir, lopinavir/ritonavir tiene la ventaja de su amplia disponibilidad y de tener un perfil de toxicidad establecido y aceptablemente tolerado. Se ha sugerido utilizar una triple terapia con lopinavir/ritonavir/ribavirina¹⁶.

Dosis: 200 mg/50 mg 2 comprimidos v.o. cada 12 h hasta un máximo de 14 días.

En la [tabla 1](#) se describen las interacciones de los fármacos para la infección por COVID-19 con diferentes inmunosupresores.

Corticoides sistémicos: No recomendados de forma generalizada. No se ha demostrado beneficio en las epidemias por SARS o MERS. Pueden incrementar la diseminación viral. Valorar en casos de síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), shock séptico, encefalitis, síndrome hemofagocítico y en caso de broncoespasmo con sibilancias.

Interferón-β1b (INF-β1b): Dosis: 0,25 mg s.c. cada 48 h durante 14 días (total 7 dosis). Riesgo de rechazo agudo por inducción de la alorreactividad, por lo que habría que individualizar su uso valorando estrictamente el riesgo-beneficio en los pacientes con trasplante renal.

Remdesivir: es el profármaco de un análogo de nucleótido con potente actividad *in vitro* frente a un amplio espectro de virus ARN, como el virus Marburg, virus Ebola, MERS-CoV, virus respiratorio sincitial, virus Nipah y virus Hendra. Su modo de acción se basa en la terminación prematura de la transcripción del ARN viral¹⁷. Se sugiere que ayuda a reducir la carga viral y mejora los parámetros respiratorios en animales y en modelos *in vitro*¹⁸. Actualmente se están llevando a cabo varios ensayos clínicos con este fármaco. Es de uso compasivo.

Dosis: dosis de carga el primer día de 200 mg/i.v. seguido de una dosis de mantenimiento de 100 mg/i.v. al día desde el día 2 al día 10.

Tocilizumab: Es un anticuerpo monoclonal humanizado antirreceptor de la interleucina-6. Se utiliza en casos graves teniendo en cuenta el papel de esta junto con otras citoquinas proinflamatorias en el desarrollo del SDRA.

Dosis: 8 mg/kg (dosis máxima 800 mg) i.v. en dosis única; valorar repetir según respuesta clínica en intervalos de al menos 8-12 h hasta un total de 3 dosis como máximo¹⁹.

Ácido ascórbico: El ensayo multicéntrico CITRIS-ALI sugiere una mejora de la mortalidad en el SDRA²⁰. No obstante, no hay más evidencias que lo apoyen.

Inmunoglobulinas intravenosas: Se han empleado en casos graves pero su indicación y eficacia debe ser evaluada. Las dosis recomendadas son: 1 g/kg/día, 2 días, o 400 mg/kg/día, 5 días. Tratamiento muy cuestionado, no hay evidencias para su uso.

Tabla 1 – Interacciones farmacológicas de los fármacos antivirales con los inmunosupresores

	LPV/r	RDV	FAVI	CLQ	HCLQ	NITAZ	RBV
Adalimumab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Globulina anti-timocítica	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Azatioprina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑
Basiliximab	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Belatacept	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Ciclosporina	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔
Micofenolato	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Sirolimus	↓	↔	↔	↑	↑	↔	↔
Tacrolimus	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔

LPV/R: Lopinavir/Ritonavir

RDV: Remdesivir

FAVI: Favipravir

CLQ: Cloroquina

HCLQ: Hidroxicloroquina

NITAZ: Nitazoxanida

RBV: Ribavirina

↔ No efecto significativo

↑ Potencial exposición aumentada

↓ Potencial exposición disminuida

Verde: Sin interacción clínica significativa**Fucsia:** Potenciales interacciones pueden requerir ajuste de dosis o monitorización de la misma**Roj:** Estos fármacos no deben administrarse de forma conjunta

Tratamiento antibiótico: Se utiliza en caso de sobreinfección bacteriana. Recientemente se ha publicado un estudio que demuestra un efecto sinérgico de la combinación de hidroxiquina con azitromicina (500 mg primer día, seguido de 250 mg 4 días)²¹.

Dada la posibilidad de interacciones farmacológicas se recomienda revisar bien las combinaciones terapéuticas antes de iniciar cualquier tratamiento.

Los pacientes trasplantados renales reciben con frecuencia fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina-aldosterona. En la actualidad no está claro el papel que pueden jugar estos fármacos en los pacientes con enfermedad por COVID-19. La Sociedad Americana de Cardiología recomienda no suspender estos fármacos en los pacientes que los estén tomando²².

Tratamiento inmunosupresor en pacientes con enfermedad por SARS-CoV-2

Los pacientes trasplantados renales, debido a la inmunosupresión, tienen alterada la respuesta inmune y particularmente la respuesta inmune de células T. Existe escasa evidencia respecto a la pauta de minimización o manejo de la inmunosupresión dirigida especialmente en la población receptora de un trasplante renal con infección por COVID-19, debido al corto

periodo de tiempo desde su aparición, a la escasa experiencia acumulada y a la poca evidencia científica publicada. Hasta la actualidad, solo se ha publicado el caso de un paciente con neumonía por COVID-19 en un receptor de trasplante renal, cuyas manifestaciones clínicas fueron similares a las de la población no portadora de un trasplante renal⁷. En este caso se discontinuó la triple terapia inmunosupresora que hasta el momento recibía, prednisona, micofenolato mofetil (MMF) y tacrolimus e iniciando metilprednisolona a dosis de 40 mg/día más inmunoglobulina inespecífica. En este paciente remitió la fiebre al quinto día de la interrupción del mismo, momento en el que se reinició el tacrolimus a la mitad de dosis aunque aún persistían los signos radiológicos de la neumonía. La resolución del cuadro clínico y radiológico con muestra microbiológica negativa para el COVID-19 se produjo a las 2 semanas del inicio del cuadro clínico, reintroduciéndose la dosis previa de tacrolimus y MMF⁷.

Por tanto, dada la escasa experiencia acumulada y la alta probabilidad de evolución tórpida del cuadro clínico en un breve periodo de tiempo, con desarrollo de fracaso multiorgánico y necesidad de soporte ventilatorio, la estrategia inmunosupresora recomendada *a priori*, al menos en los casos más graves de pacientes trasplantados renales con neumonía por COVID-19, debe consistir en la interrupción temporal de los inmunosupresores e inicio de metilprednisolona a dosis bajas entre 20 y 40 mg/día, para conferir la adquisición en

un corto periodo de tiempo de la inmunidad celular necesaria para controlar la infección y evitar así la progresión de la misma y sus complicaciones vitales. Los corticosteroides sistémicos a dosis bajas presentan un doble efecto beneficioso en estos pacientes debido a sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y vasculares, que confieren protección inmunológica del aloinjerto renal; inhibición de citoquinas proinflamatorias, reducción del tráfico leucocitario y mantenimiento de la integridad endotelial y permeabilidad, manteniendo así la homeostasis y controlando la disregulación del sistema inmune²³.

En casos menos graves, la retirada de MMF y la reducción de la dosis de inhibidores de la calcineurina podría ser una

alternativa, pero hasta el momento tampoco hay estudios que avalen esta estrategia. Dado el tropismo del virus por el tejido pulmonar, parece poco recomendable utilizar fármacos anti-mTOR, al menos en los pacientes con patología de las vías respiratorias bajas.

El grupo español del Hospital de la Paz ha comunicado recientemente su protocolo de manejo del tratamiento inmunosupresor en pacientes con infección por Covid-19²⁴ (tabla 2).

Respecto al reinicio de la terapia inmunosupresora, no está claro ni el momento de reiniciarlo, ni la dosis, debiéndose evaluar de forma individualizada cada caso. En general, resulta razonable recomendar reiniciar a la mitad de dosis el inhibidor

Tabla 2 – Protocolo inmunosupresor en pacientes con trasplante renal e infección por COVID-19 del Hospital La Paz de Madrid

Receptores de trasplante renal		< 60 años	> 60 años
Sin infiltrados pulmonares		-Mantener tratamiento inmunosupresor sin cambios	-Suspender MMF y mantener con tacrolimus1 (niveles de 4-6 ng/ml) y prednisona (dosis habitual, no subir a 20 mg)
Con infiltrados pulmonares	Sin hipoxemia ni fiebre	-Si comienza tratamiento con hidroxiclороquina disminuir la dosis de tacrolimus y de iMTOR un 20% de entrada (debido a las interacciones entre tacrolimus e iMTOR y la cloroquina) y luego monitorizar siempre niveles cada 48 h y mantener niveles de tacrolimus: 4-6 ng/ml - Suspender sólo MMF. Mantener con tacrolimus1 (niveles 4-6 ng/ml) y prednisona 20 mg al día	Suspender MMF, disminuir tacrolimus1 para niveles de 3-5 ng/ml y mantener prednisona (dosis habitual, no subir a 20 mg)
	Más hipoxemia (con necesidad de oxígeno) o fiebre	1.- Suspender tacrolimus y MMF (o iMTOR) y mantener sólo con prednisona 20 mg al día durante los primeros 4 días 2.- A partir del 5.º día de ingreso, si la situación clínica mejora (no tiene fiebre y no necesita oxígeno): Re-iniciar tacrolimus1 para mantener niveles de 4-6 ng/ml asociado a la prednisona de 20 mg 3.- A partir del 5.º día de ingreso, si la situación clínica no mejora (persiste con fiebre o necesidad de oxígeno) mantener sólo con prednisona 20 mg al día. Se re-iniciará tacrolimus como en el punto 2 cuando mejore	1.- Suspender tacrolimus y MMF (o iMTOR) y mantener sólo con prednisona 20 mg al día durante los primeros 4 días 2.- A partir del 5.º día, si la situación clínica mejora (no tiene fiebre y no necesita oxígeno): Re-iniciar tacrolimus1 para mantener niveles de 3-5 ng/ml asociado a la prednisona de 20 mg 3.- A partir del 5.º día, si la situación clínica no mejora (persiste con fiebre o necesidad de oxígeno) mantener sólo con prednisona 20 mg al día. Se re-iniciará tacrolimus como en el punto 2 cuando mejore 1Si comienza o ya está con hidroxiclороquina disminuir la dosis de tacrolimus y de iMTOR un 20% de entrada (debido a las interacciones entre tacrolimus e iMTOR y la cloroquina)
	Pacientes que han estado en contacto con un caso de infección confirmada por coronavirus y no tienen síntomas	Comenzar con hidroxiclороquina 200 mg cada 12 h durante 5 días. Reducir dosis de tacrolimus o iMTOR un 20% durante los días y posteriormente volver a la dosis habitual. Resto de la inmunosupresión sin cambios	

de calcineurina tras obtener el primer cultivo microbiológico negativo para COVID-19 o en su defecto la PCR negativa, y si el paciente permanece asintomático, añadiendo de forma escalonada en los días posteriores el MMF.

Se necesita aún tiempo y por tanto experiencia para poder optimizar de forma más específica el protocolo de tratamiento y la estrategia inmunosupresora a seguir en los pacientes trasplantados renales con infección por COVID-19.

Conceptos clave

- Para la prevención de la transmisión en la población trasplantada renal es fundamental el cumplimiento de las recomendaciones generales, haciendo especial hincapié en las medidas de higiene correctas.
- Para minimizar el riesgo de infección se recomienda la teleconsulta en el seguimiento de los pacientes con un trasplante renal.
- Se recomienda preservar la actividad de donación y trasplante en la medida en que la pandemia lo permita, individualizando en cada caso en función de las características y situación epidemiológica de cada centro sanitario.
- Debido a la alta probabilidad de evolución tórpida, la estrategia inmunosupresora que se recomienda en receptores de un trasplante renal con neumonía por COVID-19 debe consistir en la reducción o, en última instancia, la interrupción temporal de los inmunosupresores.

Financiación

Este artículo fue financiado en parte por el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad de España, del ISCIII (PI17/02043), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional-FEDER, RETIC (REDinREN RED16/0009/0006; RD16/0009/0021; RD16/0009/0019; RD16/0009/0027; RD16/0009/0032).

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses relacionados con los contenidos del artículo

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu N, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382.
2. Coronavirus disease 2019. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Holshue ML, et al. First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med.* 2020;382.
4. Ma Y, et al. 2019 novel coronavirus disease in hemodialysis (HD) patients: Report from one HD center in Wuhan, China. *medRxiv.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.24.20027201>.
5. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Situation Report 56. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200316-sitrep-56-covid-19.pdf?sfvrsn=9fda7db2_2
6. Naicker S, et al. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.001>.
7. Zhu L, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15869>.
8. Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant.* 2003;3:977-81.
9. Alghamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS CoV infection in two renal transplant recipients: Case report. *Am J Transplant.* 2015;15:1101-4.
10. Michaels MG, et al. Coronavirus Disease 2019: implications of emerging infections for transplantation. *Am J Transplant.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.15832>.
11. Action procedure against cases of infection with the new coronavirus (SARS-CoV-2). Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/home.htm>
12. Documento técnico. Manejo clínico del COVID-19: tratamiento médico; 19 de marzo de 2020. Disponible en: https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/20200319_Protocolo_manejo_clinico_tto.COVID-19.pdf
13. Schonder KS, Shullo MA, Okusanya O. Tacrolimus and lopinavir/ritonavir interaction in liver transplantation. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1793-6.
14. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - the search for effective therapy. *N Engl J Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe2005477>.
15. Cao B, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001282>.
16. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-020-05991-x>.
17. Ko WC, et al. Arguments in favor of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105933>.
18. Wu C, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
19. Xu X. Effective treatment of severe covid-19 patients with tocilizumab. *ChinaXiv.*
20. Fowler AA 3rd, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Friday A, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322:1261-70.
21. Gautret P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105949>.
22. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Disponible en: https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836.HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp
23. Lansbury L, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2. CD010406.
24. López-Oliva MO, González E, Miranda RJ y Jiménez C. Management of kidney transplant immunosuppression in positive coronavirus infection requiring hospital admission.