



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRAN**

**EL IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA SARS-
COV2 EN PACIENTES CON TRASPLANTE
HEPÁTICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**ESPECIALISTA EN MEDICINA
(GASTROENTEROLOGÍA)**

P R E S E N T A:

DANIEL AZAMAR LLAMAS



**DIRECTOR DE TESIS:
DR. IGNACIO GARCÍA JUAREZ
CD. MX. 2023**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO

**“EL IMPACTO DE LA VACUNACIÓN CONTRA SARS-COV2 EN PACIENTES CON
TRASPLANTE HEPÁTICO”**

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIA

No hay forma de agradecer a todas las personas que me han apoyado de alguna forma para poder llegar hasta el día de hoy en que me puedo llamar gastroenterólogo. En especial agradecimiento a mis papás quienes han proveído el apoyo emocional y económico para llegar aquí; a mis maestros de la carrera quienes me ayudaron a encontrar mi pasión en la gastroenterología; a mis maestros durante mi preparación como médico internista quienes dieron mayores bases para desempeñarme como gastroenterólogo y a mi tutor de tesis quien ha estado ahí para guiarme desde el pregrado. Finalmente agradecer a todos los que apoyaron para la realización de esta tesis.

ÍNDICE

RESUMEN	6
TEXTO EN EXTENSO	8
INTRODUCCIÓN.....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	9
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS	9
MÉTODO	9
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	18
CONCLUSIÓN	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

ABREVIATURAS

- **SARS-CoV-2:** Coronavirus asociado a síndrome de insuficiencia respiratoria aguda 2
- **COVID-19:** enfermedad infecciosa por coronavirus 19
- **LT:** trasplante hepático
- **RT-PCR:** reacción de polimerasa transcriptasa reversa
- **NIH:** Institutos Nacionales de Salud
- **UCI:** Unidad de cuidados intensivos
- **VHC:** virus de hepatitis C
- **DM:** diabetes mellitus
- **IMC:** índice de masa corporal
- **SIRA:** síndrome de insuficiencia respiratoria aguda
- **aRR:** riesgo relativo ajustado

RESUMEN

Introducción: la vacunación contra el COVID-19 ha demostrado ser efectiva para prevenir la infección sintomática por COVID-19 y la enfermedad grave en población general. Sin embargo, el riesgo en pacientes trasplantados de hígado no ha sido ampliamente investigado.

Objetivo: evaluar el impacto de la vacunación contra el COVID-19 en la mortalidad y el desarrollo de enfermedad grave y crítica.

Métodos: se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo utilizando los datos de individuos trasplantados de hígado que acudieron a un centro de referencia entre marzo de 2020 y febrero de 2022. Se registraron datos demográficos, etiología de la cirrosis, tiempo de trasplante de hígado, terapias inmunosupresoras y estado de vacunación en el momento del diagnóstico. El desenlace principal fue la muerte debido al COVID-19, y los resultados secundarios incluyeron el desarrollo de COVID-19 grave y la necesidad de cuidados intensivos (UCI).

Resultados: ciento cincuenta y tres de 324 receptores de trasplante de hígado desarrollaron COVID-19, y las principales causas de cirrosis fueron la infección por VHC y la enfermedad del hígado graso asociada a la obesidad (Tabla). Las vacunas utilizadas fueron BNT162b2 (48.6%), ChAdOx1 nCoV-19 (21.6%), vacuna mRNA-1273 (1.4%), Sputnik V (14.9%), Ad5-nCoV-S (4.1%) y CoronaVac (9.5%). La mortalidad y la necesidad de UCI fueron similares entre los pacientes trasplantados de hígado vacunados y no vacunados que desarrollaron COVID-19 (cociente de letalidad ajustado para vacunados versus no vacunados de 0.68, intervalo de

confianza del 95% 0.14 – 3.24, $p = 0.62$; riesgo relativo ajustado [aRR] para la necesidad de UCI de 0.45, intervalo de confianza del 95% 0.11 – 1.88, $p = 0.27$). No obstante, la vacunación se asoció con un menor riesgo de enfermedad grave (aRR para enfermedad grave de 0.32, intervalo de confianza del 95% 0.14 – 0.71, $p = 0.005$).

Conclusiones: la vacunación reduce el riesgo de COVID-19 grave en pacientes trasplantados de hígado, independientemente del esquema utilizado. Se debe fomentar la vacunación en todos los receptores de trasplante de hígado.

TEXTO EN EXTENSO

INTRODUCCIÓN

México tiene una de las mayores tasas de exceso de muertes relacionadas con COVID-19 a nivel mundial, con una tasa de 325.1 muertes por cada 100,000 habitantes, ocupando el cuarto lugar solo después de India, Estados Unidos y Rusia.¹ La alta mortalidad se debe a diversos factores, incluida la saturación de camas de unidades de cuidados intensivos (UCI), la baja disponibilidad de recursos de UCI, la conversión de salas generales en instalaciones de UCI,² la insuficiente experiencia del personal médico en el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda severa durante las etapas iniciales de la pandemia,³ y la alta prevalencia de condiciones metabólicas como la diabetes mellitus y la obesidad en la población general.⁴

Los pacientes con trasplante de hígado no parecen ser más propensos a la infección por COVID-19, con una tasa de incidencia similar a la de la población general (3.18 casos/100 personas-años en pacientes con trasplante de hígado frente a 3.97 casos/100 personas-años en pacientes sin trasplante), y además presentan una menor mortalidad intrahospitalaria (18% frente a 27%).⁵⁻⁷ La vacunación ha demostrado tener un efecto protector contra COVID-19 y también contra la enfermedad grave y la muerte, independientemente del esquema de vacunación en la población general.⁸ Los pacientes con trasplante de hígado tienen una respuesta inmune humoral atenuada a la vacunación contra otras enfermedades como contra la hepatitis A, hepatitis B, neumococo y COVID-19, al menos en los títulos de

anticuerpos debido a la terapia inmunosupresora, sin embargo, el significado clínico de esto último todavía es un área de investigación.⁹⁻¹⁵ En una serie de casos de 19 personas con trasplante de hígado de un registro internacional, los pacientes que tenían un esquema de vacunación completo contra el SARS-CoV-2 (12/19) presentaron menos casos graves y ninguna muerte en comparación con los pacientes parcialmente vacunados o no vacunados. Estos hallazgos sugieren que la vacunación contra COVID-19 puede proteger a los pacientes con trasplante de hígado contra la infección grave, especialmente cuando reciben un régimen completo de vacunación.¹⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

JUSTIFICACIÓN

HIPÓTESIS

OBJETIVOS

Este estudio tuvo como objetivo describir los casos de COVID-19 entre pacientes con trasplante de hígado en un centro de atención terciaria en la Ciudad de México y evaluar el impacto de la vacunación contra COVID-19 en resultados importantes, como la muerte por COVID-19, la progresión a enfermedad grave y la necesidad de UCI en pacientes con trasplante de hígado que desarrollan COVID-19 sintomático.

MÉTODO

Este es un estudio de cohorte retrospectivo que incluye a todos los pacientes con trasplante de hígado (LT) que tuvieron COVID-19 y fueron evaluados en un centro

de atención terciaria en la Ciudad de México entre marzo de 2020 y febrero de 2022. El diagnóstico de COVID-19 se estableció si el individuo presentaba síntomas compatibles con COVID-19 y un resultado positivo en la prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) de una muestra de hisopo nasal o faríngeo. El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación institucional.

Variables y definiciones

Se registraron las características demográficas (edad, sexo, índice de masa corporal [IMC], etiología de la enfermedad hepática, hepatocarcinoma, diabetes, hipertensión), la etiología de la cirrosis, el tiempo del trasplante de hígado, las terapias inmunosupresoras y el estado de vacunación en el momento del diagnóstico de COVID-19. Un paciente se clasificó como vacunado si había completado el esquema completo de vacunación con o sin refuerzo. Las vacunas utilizadas fueron BNT162b2, ChAdOx1 nCoV-19, mRNA-1273, Sputnik V y CoronaVac como esquemas de dos dosis, y Ad5-nCoV-S como esquema de una sola dosis, de acuerdo con las políticas nacionales. Los pacientes que se infectaron dentro de los 14 días posteriores a completar el esquema de vacunación se consideraron no vacunados. La información se recopiló de los expedientes médicos electrónicos.

Desenlaces

El desenlace principal fue la muerte debido a COVID-19. Los resultados secundarios fueron el desarrollo de enfermedad grave por COVID-19 y la necesidad

de cuidados intensivos (UCI). La muerte debido a COVID-19 se definió como un fallecimiento durante la hospitalización y con COVID-19 como causa inmediata o subyacente de la muerte en el certificado de defunción. Se consideró que los pacientes con COVID-19 tenían enfermedad grave si tenían una saturación de oxígeno (SpO₂) <94% en aire ambiente al nivel del mar, una relación PaO₂/FiO₂ <300 mm Hg, una frecuencia respiratoria >30 respiraciones/minuto o infiltrados pulmonares >50%. La necesidad de UCI se definió como pacientes que desarrollaron síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) grave según los Criterios de Berlín, insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia refractaria (PaO₂ <55 mmHg con oxígeno suplementario), choque séptico o disfunción de múltiples órganos.

Análisis estadístico

Se describieron las características demográficas y relacionadas con el trasplante de hígado en general, y se estratifican según el estado de vacunación. Las variables numéricas se valoraron con la media y la desviación estándar (SD) o la mediana y el rango intercuartil (IQR), según corresponda, y se compararon entre los grupos vacunados y no vacunados utilizando la prueba t de Student que permite varianzas desiguales. Las variables categóricas se presentan en recuentos y porcentajes, y se compararon con la prueba de chi-cuadrada o la prueba exacta de Fisher según correspondiera.

La relación entre la vacunación y cada desenlace se evaluó con un modelo de regresión de Poisson que incluyó el estado de vacunación como la exposición de

interés y que utilizó estimaciones de errores estándar robustas (análisis no ajustado). Además, se ajustaron modelos de regresión similares, pero también se ajustaron por edad y tiempo de trasplante de hígado menor a 6 meses (análisis ajustado). Se consideró que la edad era una variable de confusión ya que está relacionada con el estado de vacunación debido a la política nacional de vacunación y con los desenlaces. Se consideró que el tiempo desde el trasplante de hígado menor a 6 meses era una variable de precisión, ya que se espera que los pacientes con LT estén más inmunocomprometidos dentro de los 6 meses posteriores al trasplante y, por lo tanto, tengan un mayor riesgo de desarrollar infecciones graves.

Finalmente, se muestra el número de pacientes con LT vacunados y no vacunados, así como el número de casos de COVID-19, casos graves y muertes por COVID-19 a lo largo del tiempo para visualizar la relación entre la vacunación y los resultados de COVID-19.

RESULTADOS

Características demográficas y clínicas en el momento de la infección

Entre marzo de 2020 y febrero de 2022, se identificaron 153 casos de COVID-19 entre los pacientes con trasplante de hígado (LT). Sus características demográficas y clínicas en el momento de la infección se resumen en la Tabla 1. En general, la edad media fue de 55 ± 12 años, 77 (50%) eran mujeres, 55 (36%) tenían diabetes mellitus (DM), 42 (27%) tenían hipertensión y el índice de masa corporal (IMC) promedio fue de 26.8 ± 3.9 kg/m². Las principales causas de cirrosis que llevaron

al LT fueron la infección por VHC (n=44, 29%), la enfermedad hepática asociada a la esteatosis metabólica (n=26, 17%) y la hepatitis autoinmune (n=19, 12%).

Setenta y nueve pacientes no estaban vacunados en el momento en que desarrollaron la infección sintomática por el SARS-CoV-2. Al comparar los pacientes vacunados con los no vacunados, los pacientes vacunados eran mayores (edad media de 58 vs. 53 años, $p=0.007$), con predominio de mujeres (59% vs. 42%, $p=0.029$) y una mayor prevalencia de hipertensión (35% vs. 20%, $p=0.039$). El tiempo desde el LT (mediana de 59 meses frente a 59 meses, $p=0.8$) y el IMC (promedio de 27.1 kg/m² frente a 26.5 kg/m², $p=0.4$) fueron similares entre los grupos.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Características	Total N = 153 ¹	No vacunados N = 79 ¹	Vacunados N = 74 ¹	p ²
Edad (años)	55 (12)	53 (11)	58 (12)	0.007
Mujer (%)	77 (50%)	33 (42%)	44 (59%)	0.029
IMC (kg/m ²)	26.8 (3.9)	27.1 (3.9)	26.5 (3.9)	0.4
Etiología (%)				0.3
HAI	19 (12)	14 (18)	5 (6.8)	
VHC	44 (29)	20 (25)	24 (32)	

NAFLD	26 (17)	12 (15)	14 (19)	
Sobreposición	7 (4.6)	4 (5.1)	3 (4.1)	
CEP	6 (3.9)	5 (6.3)	1 (1.4)	
CBP	12 (7.8)	6 (7.6)	6 (8.1)	
Alcohol	10 (6.5)	6 (7.6)	4 (5.4)	
Otra	29 (19)	12 (15)	17 (23)	
Carcinoma hepatocelular	26 (17%)	9 (11%)	17 (23%)	0.057
Diabetes	55 (36%)	27 (34%)	28 (38%)	0.6
Hipertensión	42 (27%)	16 (20%)	26 (35%)	0.039
Tabaquismo	1 (0.7%)	1 (1.3%)	0 (0%)	>0.9
Tiempo desde trasplante en meses. (rango)	59 (32, 86)	59 (34, 84)	59 (31, 86)	0.8
¹ Media (SD); n (%)				
² Prueba t; prueba Chi-cuadrada de Pearson; prueba exacta de Fisher.				

La terapia inmunosupresora de los pacientes con LT que desarrollaron COVID-19 fue similar entre los vacunados y no vacunados (ver Tabla 2). La mayoría de los

pacientes habían recibido solo un medicamento (52%), siendo el tacrolimus (95%) el más común, seguido por la prednisona (35%) y el micofenolato de mofetilo (25%).

Table 2. Terapia inmunosupresora al momento de la infección.

Característica	Total N = 153 ¹	No vacunados N = 79 ¹	Vacunados N = 74 ¹	p
Prednisona	54 (35)	32 (41)	22 (30)	0.2
Tacrolimus	145 (95)	73 (92)	72 (97)	0.3
Ciclosporina	4 (2.6)	3 (3.8)	1 (1.4)	0.6
MMF	38 (25)	17 (22)	21 (28)	0.3
Sirolimus	2 (1.3)	2 (2.5)	0 (0)	0.5
Número de drogas				0.7
1	80 (52)	39 (49)	41 (55)	
2	55 (36)	31 (39)	24 (32)	
3	18 (12)	9 (11)	9 (12)	
¹ Mediana (IQR); n (%)				

Las vacunas más frecuentes entre los pacientes con LT vacunados que desarrollaron COVID-19 fueron BNT162b2 (n=36, 49%), ChAdOx1 nCoV-19 (n=16, 22%) y Sputnik V (n=11, 15%). Hubo 3 pacientes (4%) que recibieron Ad5-nCoV-S,

un esquema de una sola dosis. La distribución completa de las marcas de vacunas recibidas se presenta en la Tabla 3.

Tabla 3. Vacunas utilizadas en pacientes con LT.

Vacuna recibida	N = 74 ¹
BNT162b2	36 (48.6)
ChAdOx1 nCoV-19	16 (21.6)
mRNA-1273	1 (1.4)
Sputnik V	11 (14.9)
Ad5-nCoV-S	3 (4.1)
CoronaVac	7 (9.5)
¹ n (%)	

Desenlaces de COVID-19: muerte por COVID-19, progresión a enfermedad grave y necesidad de UCI.

La relación entre la vacunación y los resultados de COVID-19 se resume en la Tabla 4. En total, se produjeron siete muertes por COVID-19 entre los pacientes con LT que desarrollaron COVID-19, lo que corresponde a una letalidad de casos del 4.6%.

La letalidad de casos fue del 4.1% (3/74) en pacientes vacunados y del 5.1% (4/79) en aquellos no vacunados, sin que estas tasas de letalidad fueran significativamente diferentes (riesgo relativo ajustado de letalidad en pacientes vacunados frente a no vacunados de 0.68, intervalo de confianza [IC] del 95% 0.14 - 3.24, $p = 0.62$). En cuanto a los pacientes vacunados que fallecieron, tres habían sido vacunados con ChAdOx1 nCoV-19 y uno con BNT162b2.

El riesgo de desarrollar una enfermedad grave por COVID-19 fue del 19% ($n = 29$) en general, del 9.5% (7/74) en pacientes vacunados y del 28% (22/79) en pacientes no vacunados, siendo este riesgo significativamente menor en el grupo de pacientes vacunados (riesgo relativo ajustado [aRR] de desarrollar enfermedad grave para pacientes vacunados frente a no vacunados de 0.32, IC del 95% 0.14 - 0.71, $p = 0.005$). El riesgo de necesidad de UCI fue del 5.9% ($n = 9$) en general, del 4.1% (3/74) en el grupo de pacientes vacunados y del 7.6% (6/79) en los pacientes no vacunados, sin que estos riesgos fueran significativamente diferentes (aRR de necesidad de UCI para pacientes vacunados frente a no vacunados de 0.45, IC del 95% 0.11 - 1.88, $p = 0.27$).

Table 4. Riesgo de COVID-19 grave, necesidad de cuidados intensivos y mortalidad en el hospital entre pacientes con trasplante de hígado y no vacunados.

	Análisis no ajustado†				Análisis ajustado¥		
Desenlaces	Riesgo (%)	RR	95% CI	P	aRR	95% CI	P

<i>Muerte por COVID-19</i>							
Vacunados	4.1%	0.80	0.19 – 3.46	0.73	0.62	0.13 – 3.04	0.56
No vacunados	5.1%						
<i>COVID grave</i>							
Vacunados	9.5%	0.34	0.15 – 0.75	0.007	0.29	0.13 – 0.66	0.003
No vacunados	28%						
<i>Requerimiento de UCI</i>							
Vacunados	4.1%	0.53	0.14 – 2.06	0.36	0.42	0.10 – 1.77	0.24
No Vacunados	7.6%						

DISCUSIÓN

Este análisis en pacientes con LT que desarrollaron infección sintomática por SARS-CoV-2 sugiere que la vacunación se asocia con un menor riesgo de enfermedad grave por COVID-19. Sin embargo, no encontramos evidencia estadísticamente significativa de que la vacunación contra COVID-19 disminuya la probabilidad de muerte o ingreso a la UCI. Esta observación podría atribuirse a una falta de poder estadístico, dado el bajo número de muertes o individuos que requirieron ingreso a la UCI. Nuestros resultados contrastan con los informados por Moon et al.,¹⁶ quienes

no reportaron muertes entre las personas que recibieron un esquema de vacunación completo. Sin embargo, creemos que esta discrepancia podría explicarse por la variabilidad en las muestras (nuestro tamaño de muestra fue 8 veces más grande) y debido a las diferencias en los protocolos de vacunación y disparidades en la eficacia de las vacunas.

El programa de vacunación en México comenzó a fines de diciembre de 2020.¹⁷ El personal de salud tuvo acceso prioritario a las vacunas desde el principio hasta febrero de 2021. A partir de entonces, se utilizó un enfoque basado en la edad, con acceso a la vacunación para personas de 60 años o más entre febrero y mayo de 2020. Aquellos entre 50 y 59 años, así como las mujeres embarazadas, tuvieron acceso entre mayo y junio de 2020. Las personas de 40 a 49 años tuvieron acceso a la vacunación entre junio y julio de 2020, mientras que el resto de la población tuvo acceso entre julio de 2020 y marzo de 2022. Las vacunas específicas administradas variaron según las regiones y dependieron de la disponibilidad de una cadena de frío adecuada.¹⁷ En México, los pacientes inmunosuprimidos no recibieron vacunación prioritaria, incluyendo los pacientes con LT.

Investigaciones sobre la infección por SARS-CoV-2 han demostrado consistentemente que las vacunas de ARNm generan una mayor respuesta humoral en comparación con las vacunas de vectores virales en la población general y en receptores de LT, donde la respuesta humoral se mide con títulos de anticuerpos;^{13–15,18} sin embargo, los estudios enfocados en resultados duros (desarrollo de enfermedad grave, muerte, etc.) por tipo de vacuna en receptores de LT son escasos. En un estudio de 1,924 receptores de LT que comparó pacientes

vacunados y no vacunados con BNT162b2 o 1273 de ARNm, la inmunización mostró un efecto protector para COVID-19 sintomático (HR ajustado de 0.42 (0.27-0.65, $p > 0.0001$) y para la muerte relacionada con COVID-19 (HR ajustado de 0.13 (0.04-0.37) $p = 0.0002$).¹⁹

Nuestro estudio sugiere que la vacunación a través de cualquier esquema aprobado protege contra enfermedades graves, a pesar de que los receptores de trasplante de hígado (LT) muestran una respuesta inmune reducida a la vacuna.¹³⁻¹⁵ Es necesaria una investigación adicional para dilucidar la respuesta humoral de las vacunas no basadas en ARNm.

En general, la evidencia disponible sugiere que los resultados de COVID-19 en receptores de LT son similares a los de la población general. Sin embargo, en algunos informes, los receptores de LT tienen una tasa más alta de ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Estudios recientes de cohortes multicéntricas han demostrado que las vacunas de ARNm reducen significativamente las tasas de infección por SARS-CoV-2, COVID-19 sintomático y muerte en pacientes con cirrosis, incluidos los receptores de LT.²⁰

Una cohorte emparejada de 2307 receptores de trasplante de órganos sólidos (de los cuales 240 fueron receptores de LT) informó una mayor mortalidad relacionada con COVID-19 para el grupo de trasplante de órganos sólidos. Sin embargo, los análisis de propensión/emparejados revelaron que este mayor riesgo se debió a una mayor carga de comorbilidades, y después de controlar esta carga de comorbilidades, no se encontró diferencia en la intubación o ventilación mecánica.²¹

Otros informes confirmaron que la edad y otras comorbilidades tuvieron un impacto mayor en los resultados que el propio LT.^{5,6,22}

En nuestro estudio, la letalidad de casos fue baja (4.6%); y creemos que esto puede explicarse por la baja carga de comorbilidades en nuestra cohorte (menos del 30% tenía diabetes o hipertensión), así como un tiempo corto desde el LT (después del período crítico de 6 meses).

La literatura sobre el impacto de la vacunación en receptores de LT es escasa. En un estudio que incluyó a 29 receptores de LT, Hardgrave et al. encontraron que los pacientes que recibieron un esquema de vacunación completo tuvieron una letalidad de casos a 60 días significativamente menor después de la infección por COVID-19 en comparación con los pacientes no vacunados (11.2% frente a 2.2%).²⁴ En el mismo estudio, los receptores de trasplante de riñón tuvieron una razón de momios significativamente mayor para la letalidad de casos a 60 días después de la infección por COVID-19 en comparación con los receptores de LT ($p < 0.001$), lo que podría atribuirse a diferencias en el régimen de inmunosupresión o a una mayor prevalencia de comorbilidades metabólicas y cardiovasculares en los receptores de trasplante de riñón.

Decidimos no explorar el efecto de la inmunosupresión en los resultados de los pacientes y en la efectividad de la vacuna en nuestro análisis debido a que los esquemas de inmunosupresión fueron muy heterogéneos en nuestra cohorte y debido al tamaño de muestra insuficiente para evaluar la modificación del efecto. Colmenero et al.⁵ describieron una asociación entre el micofenolato de mofetilo

(MMF) y la enfermedad grave, y también que la eficacia de las vacunas para producir una respuesta humoral se ve disminuida por el uso de MMF en pacientes con LT sin infección previa por COVID-19; sin embargo, su análisis fue exploratorio y los modelos de regresión ajustaron más covariables de las que su tamaño de muestra puede soportar.²³ Además, estas asociaciones no se han reportado de manera consistente.^{6,16}

Por otro lado, se ha defendido un papel protector del tacrolimus en la experiencia europea de Belli et al.²⁵, donde el uso de tacrolimus en el régimen de inmunosupresión tuvo un efecto positivo en la supervivencia (HR 0.55; IC 95% 0.31 a 0.99). En nuestro estudio, el 95% de los pacientes tenía un régimen de inmunosupresión con tacrolimus, y el 52% estaba en un esquema de monoterapia con tacrolimus. Por lo tanto, no pudimos explorar el papel del tacrolimus en los resultados de COVID-19. Además, debido a los patrones de práctica local durante el período de mayor enfermedad, los pacientes a menudo fueron tratados solo con esteroides. Esta es ciertamente un área de creciente preocupación que necesita más investigación para guiar la terapia inmunosupresora durante el COVID-19 sintomático.^{5,26}

Es importante mencionar que el 22% de la población no estaba vacunada. Aunque consideramos que este número es alarmantemente alto, es menor que los números reportados en otras poblaciones.¹⁹ Esto podría explicarse por el esquema de priorización basado en la edad sin consideración del estado de inmunocompromiso establecido por el gobierno mexicano.¹⁷ Otra teoría podría ser las preocupaciones sobre los efectos adversos de las vacunas recién desarrolladas durante la

pandemia, a pesar de ofrecer una buena protección contra la enfermedad grave y la muerte en la población general.

Reconocemos varias limitaciones de nuestro estudio. Este es un estudio de un solo centro realizado en el hospital que realiza la mayoría de los LT en México, por lo que estos hallazgos pueden no representar el impacto de las vacunas COVID-19 en los pacientes con LT tratados en otros centros. También se trata de un estudio retrospectivo, lo que nos impidió recopilar otros datos útiles, como títulos de anticuerpos, variantes o subvariantes de COVID-19 o administrar la misma marca de vacuna a todos los pacientes con LT atendidos en nuestro centro. La limitación más importante que se aplica a cualquier estudio, incluso para un ensayo clínico aleatorio, es que al centrarse solo en individuos que tienen infección sintomática por SARS-CoV-2, los grupos vacunados y no vacunados no son comparables. Es decir, los sujetos que contraen la infección en el grupo vacunado tienen, en promedio, una peor respuesta inmunológica que aquellos que contraen la infección en los grupos no vacunados, ya que fueron infectados incluso después de recibir la vacunación. Esto también podría explicar el efecto nulo de las vacunas COVID-19 en los resultados posteriores a la infección, como la necesidad de ingreso a la UCI y la muerte por COVID-19.

Debido a la naturaleza del estudio, no es posible atribuir causalidad a los hallazgos. Intentamos controlar posibles factores de confusión, sin embargo, debido al pequeño número de eventos de mortalidad, no pudimos ajustar los modelos de regresión para más de dos variables. Y también existe la posibilidad de que haya confusión residual, ya que este no es un ensayo aleatorio. Además, no se evaluó el

efecto del programa de vacunación y el turismo médico, lo que aumentó la heterogeneidad del estudio. Finalmente, no incluimos el tiempo desde la vacunación, el estado del refuerzo y el tipo de vacuna para el análisis.

CONCLUSIÓN

Este análisis sugiere que la vacunación reduce el riesgo de COVID-19 grave en pacientes con LT, independientemente del esquema utilizado. La vacunación debe ser alentada para todos los receptores de LT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Collaborators C-19 EM, **Wang H, Paulson KR**, et al. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet* 2022;399:1513–1536.
2. **Jimenez JV**, Olivas-Martinez A, Rios-Olais FA, et al. Outcomes in Temporary ICUs Versus Conventional ICUs: An Observational Cohort of Mechanically Ventilated Patients With COVID-19–Induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Explor* 2022;4:e0668.
3. **Olivas-Martínez A, Cárdenas-Fragoso JL, Jiménez JV**, et al. In-hospital mortality from severe COVID-19 in a tertiary care center in Mexico City; causes of death, risk factors and the impact of hospital saturation. *Plos One* 2021;16: e0245772.
4. Group RC, **Horby P, Lim WS**, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New Engl J Med* 2020; 384:693–704.
5. **Colmenero J, Rodríguez-Perálvarez M**, Salcedo M, et al. Epidemiological pattern, incidence, and outcomes of COVID-19 in liver transplant patients. *J Hepatol* 2021; 74:148–155.
6. **Webb GJ, Marjot T**, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterology Hepatology* 2020; 5:1008–1016.

7. **Guarino M**, Cossiga V, Loperto I, et al. COVID-19 in liver transplant recipients: incidence, hospitalization, and outcome in an Italian prospective double-centre study. *Sci Rep-uk* 2022; 12:4831.
8. **Fiolet T**, Kherabi Y, MacDonald C-J, et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infec* 2022; 28:202–221.
9. **Härmälä S**, Parisinos CA, Shallcross L, et al. Effectiveness of influenza vaccines in adults with chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:e031070.
10. **McCashland TM**, Preheim LC, Gentry-Nielsen MJ. Pneumococcal Vaccine Response in Cirrhosis and Liver Transplantation. *J Infect Dis* 2000; 181:757–760.
11. **Aggeletopoulou I**, Davoulou P, Konstantakis C, et al. Response to hepatitis B vaccination in patients with liver cirrhosis. *Rev Med Virol* 2017;27: e1942.
12. **Chong PP**, Avery RK. A Comprehensive Review of Immunization Practices in Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Ther* 2017; 39:1581–1598.
13. **Rabinowich L**, Grupper A, Baruch R, et al. Low immunogenicity to SARS-CoV-2 vaccination among liver transplant recipients. *J Hepatol* 2021; 75:435–438.
14. **Boyarsky BJ**, Werbel WA, Avery RK, et al. Antibody Response to 2-Dose SARS-CoV-2 mRNA Vaccine Series in Solid Organ Transplant Recipients. *JAMA* 2021;325:2204–2206.

15. **Toapanta-Yanchapaxi L**, Chiquete E, Ávila-Rojo E, et al. Humoral response to different SARS-CoV-2 vaccines in orthotopic liver transplant recipients. *Vaccine* 2022; 40:5621–5630.
16. **Moon AM**, Webb GJ, García-Juárez I, et al. SARS-CoV-2 Infections Among Patients with Liver Disease and Liver Transplantation Who Received COVID-19 Vaccination. *Hepatology Commun* 2022;6:889–897.
17. Covid-19 GTA de V. Priorización inicial y consecutiva para la vacunación contra SARS-CoV-2 en la población mexicana. Recomendaciones preliminares. *Salud Pública De México* 2020;63:288–309.
18. **Harberts A**, Schaub GM, Ruether DF, et al. Humoral and Cellular Immune Response After Third and Fourth SARS-CoV-2 mRNA Vaccination in Liver Transplant Recipients. *Clin Gastroenterol H* 2022; 20:2558-2566.e5.
19. **John BV**, Deng Y, Khakoo NS, et al. Coronavirus Disease 2019 Vaccination Is Associated With Reduced Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Death in Liver Transplant Recipients. *Gastroenterology* 2022; 162:645-647.e2.
20. **John BV**, Deng Y, Schwartz KB, et al. Postvaccination COVID-19 infection is associated with reduced mortality in patients with cirrhosis. *Hepatology Baltim Md* 2022; 76:126–138.
21. **Hadi YB**, Naqvi SFZ, Kupec JT, et al. Outcomes of COVID-19 in Solid Organ Transplant Recipients: A Propensity-matched Analysis of a Large Research Network. *Transplantation* 2021; 105:1365–1371.

22. **Webb GJ**, Moon AM, Barnes E, et al. Age and comorbidity are central to the risk of death from COVID-19 in liver transplant recipients. *J Hepatol* 2021; 75:226–228.
23. **Toniutto P**, Falletti E, Cmet S, et al. Past COVID-19 and immunosuppressive regimens affect the long-term response to anti-SARS-CoV-2 vaccination in liver transplant recipients. *J Hepatol* 2022; 77:152–162.
24. **Hardgrave H**, Wells A, Nigh J, et al. COVID-19 Mortality in Vaccinated vs. Unvaccinated Liver & Kidney Transplant Recipients: A Single-Center United States Propensity Score Matching Study on Historical Data. *Nato Adv Sci Inst Se* 2022;10:1921.
25. **Belli LS**, Fondevila C, Cortesi PA, et al. Protective Role of Tacrolimus, Deleterious Role of Age and Comorbidities in Liver Transplant Recipients With Covid-19: Results From the ELITA/ELTR Multi-center European Study. *Gastroenterology* 2021;160:1151-1163.e3.
26. **Yadav DK**, Adhikari VP, Ling Q, et al. Immunosuppressants in Liver Transplant Recipients with Coronavirus Disease 2019: Capability or Catastrophe? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers Medicine* 2021; 8:756922.

*Los nombres de los autores en negrita indican autoría o coautoría compartida como primeros autor.

