

# Impacto de la Inmunosupresión en la Gravedad de la Infección por Sars-CoV-2 en Transplantados Renales

Tainá Veras de Sandes-Freitas<sup>1,2</sup> , Lúcio Requião-Moura<sup>3,4</sup> , Hélio Tedesco-Silva<sup>3,4</sup> 

1. Universidade Federal do Ceará , Fortaleza (CE), Brasil.

2. Hospital Geral de Fortaleza , Fortaleza (CE), Brasil.

3. Universidade Federal de São Paulo , São Paulo (SP), Brasil.

4. Fundação Oswaldo Ramos  – Hospital do Rim, São Paulo (SP), Brasil.

 [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i4.474\\_ESP](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i4.474_ESP)

Autor correspondiente:  
taina.sandes@gmail.com

Editor de Sección:  
Ilka de Fátima S F Boin

Recibido:  
Jun. 19, 2022

Aprobado:  
Jul. 14, 2022

Conflicto de interés:  
Nada a declarar.

Cómo Citar:  
Sandes-Freitas TV, Requião-Moura L, Tedesco-Silva H. Impacto de la Inmunosupresión en la Gravedad de la Infección por Sars-CoV-2 en Transplantados Renales. BJT. 2022.25(04):e0122. [https://doi.org/10.53855/bjt.v25i4.474\\_ESP](https://doi.org/10.53855/bjt.v25i4.474_ESP)

eISSN  
2764-1589



**Resumen:** Los pacientes transplantados renales presentan una elevada tasa de letalidad después de la infección por síndrome respiratorio agudo grave 2 (Sars-CoV-2). Además de esto, la respuesta inmune de vacuna es menor y menos duradera, lo que los torna más susceptibles a formas graves, incluso cuando están vacunados. Las evidencias sugieren que, además de la edad avanzada y de la elevada prevalencia de comorbilidades frecuentemente asociadas a un peor pronóstico, como diabetes, obesidad y enfermedades cardiovasculares, la inmunosupresión prolongada ejerce un efecto independiente sobre los resultados. De hecho, la respuesta inmune adaptativa celular y humoral, la cual está inhibida por la inmunosupresión, es un paso fundamental para la resolución de la infección por Sars-CoV-2. Por otro lado, la inhibición linfocitaria podría modular la producción aberrante de citoquinas proinflamatorias que resultan en el grave comprometimiento pulmonar, amenizando la gravedad del cuadro. Además de esto, algunos fármacos inmunosupresores poseen propiedades antivirales, potencialmente aplicables al coronavirus. Esta revisión narrativa tuvo como objetivo discutir las evidencias disponibles sobre el impacto de los fármacos inmunosupresores sobre los resultados del Covid-19 en transplantados renales.

**Descriptores:** COVID-19; Transplante de Riñón; Inmunosupresión.

## INTRODUCCIÓN

Las evidencias acumuladas desde el inicio de la pandemia de Covid-19 han demostrado que los pacientes transplantados renales infectados por el síndrome respiratorio agudo grave 2 (Sars-CoV-2) presentan elevada mortalidad. Cuando son considerados los primeros dos años de la pandemia, 2020 y 2021, la tasa de letalidad entre individuos transplantados en los diversos registros mundiales estuvo en torno del 20 al 25%, lo que representaba de seis a ocho veces la letalidad reportada para la población no transplantada (3 al 5%). Más recientemente, con casi 80% de la población brasileña con esquema de vacuna completo (dos o tres dosis) y predominancia de la variante Ómicron, la letalidad entre transplantados en Brasil es de cerca del 9 al 10%, lo que representa 20 veces la tasa reportada para la población no transplantada (0,3 a 0,6%).<sup>1-3</sup>

Es sabido que pacientes transplantados renales son afectados por múltiples comorbilidades, las cuales tienen un conocido impacto negativo en los resultados del Covid-19, como disfunción renal, hipertensión arterial, diabetes *mellitus*, enfermedades cardiovasculares y obesidad, además de la edad avanzada,<sup>4</sup> no obstante las evidencias sugieren que algún factor que no es la edad y las comorbilidades ha influenciado negativamente en los resultados de estos pacientes. Como ejemplo de esto, pacientes transplantados renales supervisados en el Hospital del Riñón, en San Pablo (SP), diagnosticados con Covid-19 fueron comparados con individuos infectados entre los habitantes del estado de San Pablo estratificados por grupos de edad. En todos los grupos, la tasa de letalidad de los

transplantados fue significativamente superior, incluso en el grupo de edad de 20 a 29 años, en el cual se espera prevalencia de comorbilidades más baja.<sup>5</sup>

En otro estudio brasileño, receptores de trasplante renal fueron comparados con individuos portadores de enfermedad renal crónica dialítica pareados por edad, sexo, etnia, índice de masa corporal, presencia de comorbilidades y localización geográfica del centro. Como resultado, los transplantados presentaron riesgo de muerte en 30 días 6% mayor cada día de seguimiento después del diagnóstico.<sup>6</sup>

Además del peor resultado clínico después de la infección por el nuevo coronavirus, los pacientes transplantados presentan un prolongamiento de la eliminación viral y menor respuesta a la vacuna, específicamente menores tasas de seroconversión y disminución más rápida de los títulos de anticuerpos neutralizantes cuando son comparados a la población general.<sup>5,7-10</sup> Como resultado, evidencias recientes demuestran que pacientes transplantados que recibieron una o dos dosis de vacuna contra el Sars-CoV-2 tienen resultados clínicos semejantes a los de pacientes no vacunados, lo que refuerza la necesidad de dosis complementarias en este grupo de individuos.<sup>11</sup>

Las evidencias nos llevan a la hipótesis de que hay un probable efecto independiente de los fármacos inmunosupresores en influenciar los resultados de la infección por el Sars-CoV-2, ya sea por desregular y prolongar la replicación viral, modular la producción de citoquinas y la inflamación derivada de la respuesta inmune adaptativa celular, reducir la respuesta inmune humoral, ya sea por algún otro efecto aún a ser explorado.<sup>12</sup> Se resalta que otros factores no relacionados directamente al efecto modulador de la carga viral y de la respuesta inmune pueden impactar los resultados del Covid-19. Como ejemplo, algunas clases de fármacos están asociadas a la mayor incidencia de linfopenia y de coinfecciones, las cuales están implicadas en un peor pronóstico del Covid-19.<sup>13,14</sup>

A pesar de la mayor tasa de letalidad general, se debe destacar que, cuando los pacientes inmunosuprimidos que necesitaron de hospitalización fueron comparados con pacientes inmunocompetentes igualmente graves, no parece haber diferencias en la mortalidad, lo que torna aún más intrigante la comprensión sobre el papel de la inmunosupresión en los resultados, reforzando la idea de que el efecto de la inmunosupresión es determinante en las fases iniciales de la enfermedad.<sup>15-19</sup>

En esta revisión narrativa, son exploradas las evidencias disponibles acerca del potencial impacto de los fármacos inmunosupresores comúnmente utilizados en el trasplante renal en los resultados de la infección por el Sars-CoV-2, con enfoque en comprender el papel modulador de la inmunosupresión sobre los resultados del Covid-19.

## RESPUESTA INMUNE A LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Para que podamos explorar el impacto de los fármacos inmunosupresores en el Covid-19, es fundamental una breve revisión sobre la respuesta inmune a la infección por el Sars-CoV-2.

Para ejercer su efecto patogénico, el Sars-CoV-2 es internalizado en las células-blancas por medio de la interacción entre la proteína S viral y los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) de las células. Dentro de las endosomas de las células infectadas, el ARN es replicado y nuevos viriones son producidos y liberados de la célula por exocitosis para, enseguida, infectar nuevas células. Después de la fase inicial de replicación viral, el sistema inmune innato es desencadenado como primera línea de defensa, con liberación de citoquinas proinflamatorias, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interferón-gama (IFN- $\gamma$ ) e interleucinas 1, 6 y 18 (IL-1, IL-6, IL-18). A continuación, la respuesta inmune adaptativa es iniciada, con dos respuestas principales:

- producción de linfocitos T citotóxicos y producción de citoquinas, como IL-2, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ ;
- diferenciación de los linfocitos B en plasmocitos y producción de anticuerpos neutralizantes.<sup>20</sup>

La ocurrencia de formas graves del Covid-19 está relacionada a la desregulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, con reducción de la actividad de IFN tipo I y, como consecuencia, inadecuado control de la replicación viral; producción aberrante de citoquinas, generando hiperinflamación (tempestad de citoquinas); linfopenia y extracción celular, comprometiendo la respuesta de las células NK y de los linfocitos T y B; desregulación de la respuesta mieloide, con producción excesiva y aberrante de células dendríticas, monocitos y neutrófilos; y heterogeneidad de la respuesta inmune adaptativa a la infección natural y a las vacunas.<sup>21</sup>

Se resalta que la respuesta inmune adaptativa es el blanco principal de los fármacos inmunosupresores, los cuales tienen el objetivo primordial de prevenir rechazos por medio de la contención de la activación linfocitaria y de la producción de anticuerpos.

## GLOBULINA ANTITIMOCITO DE CONEJO (TIMOGLOBULINA)

La globulina antitimocito de conejo (ATG, timoglobulina) es un anticuerpo policlonal que ejerce su efecto inmunosupresor predominantemente por la depleción de linfocitos T por lisis celular, apoptosis y opsonización. Además de esto, la timoglobulina induce la apoptosis de células B y NK.<sup>22</sup>

Una vez que la linfopenia fue consistentemente asociada al peor pronóstico en pacientes con Covid-19, la restricción al uso de este fármaco como terapia de inducción durante la pandemia fue ampliamente discutida en los centros de trasplante alrededor

del mundo.<sup>13</sup> Por otro lado, la terapia de inducción con ATG está potencialmente asociada a la menor incidencia de función tardía del injerto y garantiza un régimen inmunosupresor inicial de mayor eficacia en la prevención de rechazo agudo, con menor necesidad de tratamientos posteriores con altas dosis de esteroides y/o ATG y menor tiempo de hospitalización.<sup>23,24</sup>

Las escasas evidencias disponibles sugieren que el uso de ATG en protocolos de inducción o tratamiento de rechazo durante la pandemia del Covid-19 es seguro y no debe ser evitado o postergado en pacientes sin infección.<sup>25,26</sup> No hay descripción sobre el uso de ATG en pacientes con infección activa sintomática por Sars-CoV-2, no obstante dos estudios brasileños reportaron el uso de ATG como terapia de inducción en individuos asintomáticos sometidos a transplante con reacción de la transcriptasa reversa seguida por la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) positiva para Sars-CoV-2. En ambas cohortes, los resultados clínicos fueron favorables.<sup>27,28</sup>

## CORTICOIDES

Uno de los principales mecanismos inmunosupresores de los corticoides, utilizados frecuentemente en los regímenes inmunosupresores de mantenimiento, es la inhibición de la actividad del factor citoplasmático kappa B (NF-κB), responsable de la activación de la síntesis de ADN de diversas citoquinas, como la IL-2, la cual induce la proliferación de los linfocitos T.<sup>29</sup> En altas dosis, los corticoides pueden actuar por mecanismos independientes de la conexión al receptor intracelular, afectando las propiedades físico-químicas de las membranas celulares de las células inflamatorias. Los corticoides tienen también potente acción antiinflamatoria, modulando células T, monocitos y macrófagos, reduciendo la producción de mediadores pro-inflamatorios producidos por estas células y estimulando la liberación de mediadores antiinflamatorios, así como suprimiendo factores de coagulación.<sup>30</sup>

Estudios anteriores con Sars-CoV y síndrome respiratorio del Medio Oriente (Mers-CoV) apuntaron para una mayor mortalidad en pacientes tratados en uso de esteroides, con aumento del riesgo de infección secundaria y prolongamiento de la eliminación viral. Con respecto al Sars-CoV-2, la literatura es controvertida, y el efecto del esteroide parece estar asociado a la fase de la enfermedad y a la gravedad.<sup>31</sup> Mientras evidencias sugieren el beneficio de utilizar corticoide en pacientes con formas graves del Covid-19, específicamente aquellos en ventilación mecánica,<sup>32</sup> otros estudios demuestran un prolongamiento de la carga viral y un peor pronóstico cuando el fármaco es usado en las fases iniciales y en pacientes con formas no graves de la enfermedad.<sup>33</sup>

Se resalta que los datos citados se refieren al uso de esteroide en altas dosis y por corto período, semejantemente a los esquemas adoptados en el tratamiento de episodios de rechazo. Las evidencias con respecto al uso crónico de esteroides en las bajas dosis tradicionalmente empleadas en los regímenes de mantenimiento, como 5 mg de prednisona al día, son escasas. Un análisis del registro multicéntrico brasileño de Covid-19 en transplantados renales sugirió un efecto protector del uso de esteroides como parte del régimen inmunosupresor de mantenimiento, con menor riesgo de muerte en 28 días, no obstante, este fue un predictor de menor peso, o sea, la magnitud de su efecto protector fue muy inferior a la de otros predictores. Además de esto, solo el 6% de la cohorte estaba en regímenes libres de esteroides, haciendo que esa variable sea analizada con cautela.<sup>34</sup>

## INHIBIDORES DE CALCINEURINA: CICLOSPORINA Y TACROLIMO

Ciclosporina y tacrolimo ejercen su efecto inmunosupresor por inhibir la actividad fosfatasa de la proteína citoplasmática calcineurina (ICN), evitando la transcripción génica de interleucinas inflamatorias, sobre todo IL-2, y previniendo la consecuente activación de los linfocitos T. Para que ocurra este efecto, la ciclosporina y el tacrolimo se conectan a las proteínas citoplasmáticas ciclofilina y FKBP, respectivamente, formando complejos que inhiben la actividad de la calcineurina.<sup>35</sup>

A semejanza de lo que es descrito para el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), estudios *in vitro* indican conexión del Sars-CoV a las inmunofilinas ciclofilina y FKBP durante el proceso de internalización en la célula-blanco. Así, los ICN serían potenciales competidores por la conexión a estas proteínas, y este efecto resultaría en una reducción de la replicación viral.<sup>36,37</sup> Adicionalmente, fue también demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, que la ciclosporina induce una potente respuesta inmune antiviral induciendo la liberación de IFN-lambda dependiente del factor regulador 1 de IFN (IFN tipo III), resultando en reprogramación antiviral gen-dependiente estimulada por IFN del epitelio pulmonar, con preservación de la función de barrera después de la infección por Mers-CoV.<sup>38</sup> El efecto antiviral fue también demostrado para el Sars-CoV-2 en experimentos *in vitro/ex-vivo* e *in vivo*.<sup>39</sup>

Además de esto, como potentes inhibidores de la activación linfocitaria y de la consecuente producción de interleucinas, los ICN podrían actuar inhibiendo la respuesta inflamatoria derivado de la inmunidad adaptativa, atenuando la tempestad de citoquinas que resulta en hipoxemia y morbimortalidad en el Covid-19. Considerando este razonamiento, un estudio español evaluó retrospectivamente los resultados del tratamiento con ciclosporina oral o intravenosa para pacientes no transplantados que necesitaron de hospitalización después de infección por Covid-19. Como resultado, los pacientes tratados con ciclosporina

presentaron una significativa menor mortalidad.<sup>40</sup> Evidencias preliminares en individuos transplantados también revelaron que aquellos en uso de ICN presentaron mejores resultados.<sup>41,42</sup>

El potencial efecto benéfico de los ICN en la replicación viral y modulación de la respuesta inflamatoria es contrapuesto por un potencial efecto negativo en la respuesta inmune adaptativa humoral, demostrado por una menor producción de anticuerpos neutralizantes después de la vacunación con los inmunizantes BNT162b2 (Pfizer-Biontech), mRNA-1273 (Moderna) y ChAdOx1-nCoV-19 (AstraZeneca). En estos estudios, la probabilidad de seroconversión después de la vacunación fue menor en pacientes en uso de tacrolimo *versus* ciclosporina, notadamente en aquellos en uso de dosis diarias superiores a 3 mg.<sup>43,44</sup>

## AZATIOPRINA

La azatioprina, después de conversión en el hígado para 6-mercaptopurina, actúa como un análogo de las bases purínicas, siendo incorporada como falsa base en el ADN celular. Así, bloquea las vías *de novo* y de salvamento de la síntesis de purinas, inhibe la síntesis de ADN y ARN y, consecuentemente, bloquea la activación y proliferación celular.<sup>45</sup>

Estudios previos *in vitro* demostraron que los análogos de tiopurinas 6-mercaptopurina y 6-thioguanina presentan un efecto inhibitorio sobre la replicación del Sars-CoV por competencia selectiva y reversible por una proteasa viral *papain-like*.<sup>46,47</sup> Más recientemente, este efecto fue demostrado también para el Sars-CoV-2.<sup>48</sup>

Sin embargo, las evidencias clínicas en pacientes con enfermedades reumatológicas apuntan para un peor pronóstico y mayor mortalidad en pacientes con Covid-19 en uso crónico de azatioprina cuando son comparados a aquellos en uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF).<sup>49</sup> Además de esto, la azatioprina tiene un efecto mielotóxico, y la linfopenia es una variable consistentemente asociada al peor pronóstico en pacientes con Covid-19.<sup>13</sup>

No hay evidencias robustas sobre el impacto del uso de azatioprina en la respuesta a la vacuna celular, respuesta humoral y clínica. Se resalta que esta clase de fármacos tiene un efecto limitado sobre la activación de linfocitos B y, por tanto, sobre la producción de anticuerpos.<sup>50</sup> Los estudios previos con vacunas contra *influenza* y virus de la hepatitis A no fueron consistentes en demostrar comprometimiento de la respuesta inmune en pacientes en uso de azatioprina.<sup>51,52</sup>

## MICOFENOLATO SÓDICO Y MOFETIL

El ácido micofenólico, forma activa del micofenolato sódico y mofetil, es un inhibidor selectivo, no competitivo y reversible, de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), enzima limitante en la síntesis *de novo* de nucleótidos, lo que impide la división de diferentes linajes celulares, principalmente linfocitos activados.<sup>53</sup>

Estudios previos *in vitro* sugirieron un potencial efecto del ácido micofenólico en inhibir la replicación del Mers-CoV por inhibición no competitiva por la proteasa viral *papain-like*.<sup>54-56</sup> Más recientemente, similar efecto antiviral fue demostrado *in vitro* para el Sars-CoV-2,<sup>57</sup> no obstante experimentos *in vivo* y estudios clínicos probando micofenolato en modelos experimentales e individuos con la infección por Mers-CoV no confirmaron este efecto.<sup>58</sup> Con respecto al potencial impacto del micofenolato en la infección provocada por el Sars-CoV-2, un análisis del registro multicéntrico brasileño de Covid-19 en transplantados renales demostró que los pacientes en uso de micofenolato como parte del régimen inmunosupresor de mantenimiento presentaron mayor tasa de letalidad cuando son comparados a los pacientes en uso de azatioprina e inhibidores de la *mammalian target of rapamycin* (mTOR).<sup>59</sup> Además de esto, así como la azatioprina, el micofenolato es un fármaco implicado en el desarrollo de linfopenia.

Diferentemente de la azatioprina, el ácido micofenólico tiene un efecto inhibitorio directo sobre los linfocitos B, atenuando la producción de anticuerpos. De hecho, así como fue demostrado con otras vacunas,<sup>52</sup> regímenes inmunosupresores conteniendo micofenolato han sido consistentemente asociados a la menor formación de anticuerpos neutralizantes después de la vacunación contra el Covid-19. Este efecto es tanto mayor cuanto mayor sea la exposición al fármaco.<sup>43</sup>

## INHIBIDORES DE LA MTOR: SIROLIMO Y EVEROLIMO

Los inhibidores de la mTOR (imTOR), sirolimo y everolimo, actúan por la inhibición de la actividad de la proteína quinasa mTOR, bloqueando la respuesta a la estimulación de citoquinas e inhibiendo la progresión de la fase G1 para S del ciclo celular de diversas células, incluyendo los linfocitos.<sup>60</sup>

Los imTOR tienen un conocido efecto antiviral, bastamente demostrado para el citomegalovirus (CMV), el poliomavirus (BK virus) y el papilomavirus humano (HPV). Varios mecanismos son implicados en este efecto antiviral, tales como: modulación de la respuesta inmune innata; inhibición de la proliferación celular, depósito necesario para la replicación de los virus intracelulares

obligatorios; atenuación de la inmunosenescencia; mejoría de la función y de la respuesta de las células T CD8 de memoria; y mejoría de la respuesta de las células T CD4 y, consecuentemente, de la producción de anticuerpos antígeno-específicos.<sup>61</sup>

Con respecto a los virus de la familia Coronaviridae, estudios *in vitro* revelaron que el Sars-CoV-2 utiliza la vía Akt/mTOR/HIF-1 para su replicación.<sup>62</sup> Además de la acción específica en la replicación viral y en la respuesta inmune, otros potenciales efectos benéficos de los imTOR en el Covid-19 serían la reducción de la proliferación de células T citotóxicas y la producción consecuente de citoquinas, amenizando la tempestad de citoquinas, a semejanza de lo que fue descrito para los ICN. Además de esto, los imTOR tienen el potencial efecto de preservar el crecimiento y actividades de las células T regulatorias (Treg), lo que podría actuar reduciendo la respuesta inmunológica aberrante típica de las formas graves de la enfermedad.<sup>63</sup> Hay también especulaciones sobre un potencial efecto antifibrótico reduciendo la fibrosis intersticial pulmonar. Este efecto antifibrótico, derivado de la reducción de la expresión de *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1), fue ampliamente explorado en el pasado para pacientes con disfunción del injerto renal y fibrosis intersticial y atrofia tubular, anteriormente denominada nefropatía crónica del injerto.<sup>64,65</sup>

En contraposición a los potenciales efectos benéficos citados, los imTOR, así como la azatioprina y el micofenolato, están asociados a la linfopenia. Además de esto, esta clase de fármacos tienen conocida toxicidad pulmonar, manifestada por neumonitis intersticial, alveolitis linfocítica, bronquiolitis obliterante con neumonía en organización, fibrosis pulmonar o hemorragia alveolar.<sup>66</sup>

En el contexto clínico, evidencias recientes oriundas del estudio multicéntrico brasileño de Covid-19 en transplantados renales demostraron que, en pacientes en uso de regímenes basados en ICN, la utilización concomitante de imTOR fue independientemente asociada a un menor riesgo de muerte en 90 días, cuando es comparado a azatioprina y micofenolato.<sup>59</sup>

A semejanza de los micofenolatos, los imTOR actúan bloqueando el desarrollo de células B de memoria. Por tanto, sería esperado que los pacientes en uso de esos fármacos presentasen menor producción de anticuerpos neutralizantes después de vacunación contra el Sars-CoV-2. Paradójicamente, las evidencias apuntan que los imTOR están asociados a la mejor respuesta inmune humoral y celular después de vacunas utilizando plataforma de ARN mensajero. Se especula que este efecto esté relacionado al efecto inmunomodulatorio en células T CD8 de memoria y células T CD4.<sup>67,68</sup>

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Entre los fármacos actualmente utilizados en el manejo del Covid-19, el ritonavir merece destaque, por su potencial de interacción farmacológica con los inmunosupresores. El ritonavir, utilizado en combinación con otros antivirales, como el nirmatrelvir, tiene un potente efecto inhibitorio sobre las enzimas CYP4A y glicoproteína-P (gp-P), aumentando de forma significativa la concentración de los ICN e imTOR.<sup>69</sup> Además de esto, los esteroides, cuando están en dosis elevadas, inducen la actividad de la CYP3A y gp-P, reduciendo la concentración del tacrolimo.<sup>70</sup> A pesar del potencial de interacción farmacológica con los inmunosupresores, los fármacos sin eficacia comprobada en el manejo del Covid-19 no fueron aquí abordados.

## MANEJO DE LA INMUNOSUPRESIÓN

Considerando el conjunto de las evidencias disponibles hasta el momento y que los fármacos inmunosupresores son fundamentales para la prevención de rechazo agudo y crónico, se desprende:<sup>34,71-77</sup>

- No hay evidencias que soporten cambios en el protocolo inmunosupresor de inducción y/o mantenimiento de los centros transplantadores con vistas a reducir el riesgo de infección por Sars-CoV-2;
- Ningún cambio preventivo debe ser realizado en el régimen inmunosupresor de mantenimiento de pacientes transplantados renales estables con el objetivo de disminuir el riesgo de infección por Sars-CoV-2;
- Ningún cambio del régimen inmunosupresor debe ser realizado para pacientes que tuvieron contacto con personas que desarrollaron Covid-19, así como para aquellos que dieron positivo para el Sars-CoV-2 y se encuentran asintomáticos, oligosintomáticos o con formas ligeras, en tratamiento ambulatorio;
- Pacientes con infección por Sars-CoV-2 pueden ser monitoreados remotamente, utilizando los síntomas de alerta para intervenciones terapéuticas escalonadas;
- Pacientes con formas ligeras a moderadas, sin necesidad de hospitalización, pero con intensa linfopenia deben ser evaluados para reducción o interrupción temporal de los fármacos antiproliferativos, los cuales son mielotóxicos;
- Para pacientes con formas moderadas, con necesidad de hospitalización, independientemente del conteo de linfocitos, la reducción o interrupción temporal del fármaco antiproliferativo debe ser considerada, especialmente en aquellos en uso de micofenolato;
- La discontinuación completa de la inmunosupresión puede ser considerada en pacientes con formas graves, en ventilación mecánica invasiva y/o disfunciones orgánicas. A pesar de ser una práctica y recomendación común, es importante resaltar que no hay evidencias sobre el real beneficio de esta estrategia, y es posible que la reducción de la inmunosupresión en esta fase sea una intervención tardía;

- Receptores de trasplante renal que desarrollan infección por el Sars-CoV-2 presentan mayor riesgo de presentar disfunción renal aguda, siendo necesarios su monitoreo seriado frecuente y posiblemente la realización de la biopsia del injerto para confirmación diagnóstica;
- Se recomienda el retorno de las medicinas inmunosupresoras lo más rápido posible después de la recuperación clínica del paciente, teniendo en cuenta el riesgo creciente de rechazo agudo;
- No hay evidencias que soporten el aumento de la dosis/exposición a tacrolimo o ciclosporina con la intención de reducir replicación viral o modular la respuesta inflamatoria;
- No hay evidencias que soporten la conversión de tacrolimo para ciclosporina o de micofenolato para imTOR de forma preventiva o con el objetivo terapéutico contra el Covid-19;
- A pesar de sugerida por algunos autores, no hay evidencias suficientemente robustas sobre el riesgo *versus* beneficio de la interrupción temporal del micofenolato antes de la vacunación con el objetivo de mejorar la respuesta inmune de la vacuna;
- No hay evidencias sobre el manejo de pacientes con Covid-19 ni rechazo agudo concomitante;
- Atención debe ser dada al monitoreo terapéutico de los inmunosupresores durante el tratamiento del Covid-19 con fármacos que presentan potencial de interacción farmacológica.

## CONSIDERACIONES FINALES

Los pacientes transplantados renales tienen mayor riesgo de mortalidad, prolongamiento de la eliminación viral, además de una menor y menos duradera respuesta inmune de la vacuna. Aún no está completamente esclarecido cómo los fármacos inmunosupresores modulan estos resultados, y es probable que este efecto sea determinante en las fases precoces de la enfermedad, contribuyendo a la replicación viral o para la respuesta inmune aberrante. A pesar de esto, el manejo del régimen inmunosupresor de mantenimiento en pacientes con Covid-19 debe ser criterioso e individualizado, teniéndose en consideración el riesgo inmunológico del paciente, el cuadro clínico y los predictores de mal pronóstico.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

**Contribución científica e intelectual relevante para el estudio:** Sandes-Freitas TV, Requião-Moura L, Tedesco-Silva H; **Concepción y diseño:** Sandes-Freitas TV; **Escritura de la versión inicial del manuscrito:** Sandes-Freitas TV; **Revisión crítica y aprobación de la versión final del manuscrito:** Sandes-Freitas TV, Requião-Moura L, Tedesco-Silva H.

## DISPONIBILIDAD DE DATOS DE INVESTIGACIÓN

No se aplica.

## FINANCIAMIENTO

No se aplica.

## AGRADECIMIENTOS

No se aplica.

## REFERENCIAS

1. Our World in Data. COVID-19 Data Explorer [Internet]. [accesado em 2 jun. 2022]. Disponível em: <https://ourworldindata.org/coronavirus#explore-the-global-situation>
2. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, Rana MM, Chaudhry ZS, Ramesh MS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4090-e4099. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1097>
3. Requião-Moura LR, Sandes-Freitas TV, Viana LA, Cristelli MP, Andrade LGM, Garcia VD, et al. High mortality among kidney transplant recipients diagnosed with coronavirus disease 2019: Results from the Brazilian multicenter cohort study. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254822. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254822>

4. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-6. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
5. Medina-Pestana J, Cristelli MP, Foresto RD, Tedesco-Silva H, Requião-Moura LR. The higher COVID-19 fatality rate among kidney transplant recipients calls for further action. *Transplantation*. 2022;106(5):908-10. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004086>
6. de Sandes-Freitas TV, de Andrade LGM, Moura LRR, Cristelli MP, Medina-Pestana JO, Lugon JR, et al. Comparison of 30-day case-fatality rate between dialysis and transplant Covid-19 patients: a propensity score matched cohort study. *J Nephrol*. 2022;35(1):131-41. <https://doi.org/10.1007/s40620-021-01172-1>
7. Jordan SC, Shin BH, Gadsden TM, Chu M, Petrosyan A, Vo A, et al. Divergent immune responses to SARS-CoV-2 vaccines in immunocompromised patients. *Transplantation*. 2022;106(1):e90-1. <https://doi.org/10.1097%2FTP.0000000000003957>
8. Zhang R, Shin BH, Gadsden TM, Petrosyan A, Vo A, Ammerman N, et al. Assessment of humoral and cellular immune responses to SARS CoV-2 vaccination (BNT162b2) in immunocompromised renal allograft recipients. *Transpl Infect Dis*. 2022;24(2):e13813. <https://doi.org/10.1111/tid.13813>
9. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2291-3. <https://doi.org/10.1056/nejmc2031364>
10. Hamm SR, Møller DL, Pérez-Alós L, Hansen CB, Pries-Heje MM, Heftdal LD, et al. Decline in antibody concentration 6 months after two doses of SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in solid organ transplant recipients and healthy controls. *Front Immunol*. 2022;13:832501. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.832501>
11. Hall VG, Al-Alahmadi G, Solera JT, Marinelli T, Cardinal H, Prasad GVR, et al. Outcomes of SARS-CoV-2 infection in unvaccinated compared with vaccinated solid organ transplant recipients: a propensity matched cohort study. *Transplantation*. 2022. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004178>
12. Christensen J, Kumar D, Moinuddin I, Bryson A, Kashi Z, Kimball P, et al. Coronavirus disease 2019 viremia, serologies, and clinical course in a case series of transplant recipients. *Transplant Proc*. 2020;52(9):2637-41. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2020.08.042>
13. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
14. Zhu X, Ge Y, Wu T, Zhao K, Chen Y, Wu B, et al. Co-infection with respiratory pathogens among COVID-2019 cases. *Virus Res*. 2020;285:198005. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005>
15. Andersen KM, Mehta HB, Palamuttam N, Ford D, Garibaldi BT, Auwaerter PG, et al. Association between chronic use of immunosuppressive drugs and clinical outcomes from coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalization: a retrospective cohort study in a large US health system. *Clin Infect Dis*. 2021;73(11):e4124-30. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1488>
16. Andersen KM, Bates BA, Rashidi ES, Olex AL, Mannon RB, Patel RC, et al. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative. *Lancet Rheumatol*. 2022;4(1):e33-e41. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00325-8](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00325-8)
17. Avery RK, Chiang TP, Marr KA, Brennan DC, Sait AS, Garibaldi BT, et al. Inpatient COVID-19 outcomes in solid organ transplant recipients compared to non-solid organ transplant patients: A retrospective cohort. *Am J Transplant*. 2021;21(7):2498-508. <https://doi.org/10.1111/ajt.16431>
18. Chavarot N, Gueguen J, Bonnet G, Jdidou M, Trimaille A, Burger C, et al. COVID-19 severity in kidney transplant recipients is similar to nontransplant patients with similar comorbidities. *Am J Transplant*. 2021;21(3):1285-94. <https://doi.org/10.1111/ajt.16416>
19. Miarons M, Larrosa-García M, García-García S, Los-Arcos I, Moreso F, Berastegui C, et al. COVID-19 in solid organ transplantation: a matched retrospective cohort study and evaluation of immunosuppression management. *Transplantation*. 2021;105(1):138-50. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003460>
20. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, Hegde S, Kim J, Kuksin M, et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910-41. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.05.002>
21. Mazzoni A, Salvati L, Maggi L, Annunziato F, Cosmi L. Hallmarks of immune response in COVID-19: Exploring dysregulation and exhaustion. *Semin Immunol*. 2021;55:101508. <https://doi.org/10.1016%2Fj.smim.2021.101508>
22. Prévaille X, Flacher M, LeMauff B, Beauchard S, Davelu P, Tiollier J, et al. Mechanisms involved in antithymocyte globulin immunosuppressive activity in a nonhuman primate model. *Transplantation*. 2001;71(3):460-8. <https://doi.org/10.1097/00007890-200102150-00021>
23. Goggins WC, Pascual MA, Powelson JA, Magee C, Tolkoff-Rubin N, Farrell ML, et al. A prospective, randomized, clinical trial of intraoperative versus postoperative Thymoglobulin in adult cadaveric renal transplant recipients. *Transplantation*. 2003;76(5):798-802. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000081042.67285.91>
24. Deeks ED, Keating GM. Rabbit antithymocyte globulin (thymoglobulin): a review of its use in the prevention and treatment of acute renal allograft rejection. *Drugs*. 2009;69(11):1483-512. <https://doi.org/10.2165/00003495-200969110-00007>

25. Kute VB, Ray DS, Aziz F, Godara SM, Hegde U, KumarBT A, et al. Management strategies and outcomes in renal transplant recipients recovering from COVID-19: A retrospective, multicentre, cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022;46:101359. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101359>
26. Kolonko A, Więcek A. Safety of antithymocyte globulin use in kidney graft recipients during the COVID-19 pandemic. *Ann Transplant*. 2021;26:e933001. <https://doi.org/10.12659/aot.933001>
27. Manfro AG, de Sandes-Freitas TV, Garcia VD, Keitel E, Cristelli MP, Viana LA, et al. Distinct outcomes of kidney transplant recipients with recent COVID-19 according to the timing of infection. *Transplantation*. 2022. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000004218>
28. Viana LA, Cristelli MP, Ficher KN, Rezende JT, Villanueva LAA, Santos DWCL, et al. Kidney transplantation in patients with SARS-CoV-2 infection: a case series report. *Transplantation*. 2021;105(1):e1-e3. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000003521>
29. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmsberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science*. 1995;270(5234):286-90. <https://doi.org/10.1126/science.270.5234.286>
30. Ehrchen JM, Roth J, Barczyk-Kahlert K. More than suppression: glucocorticoid action on monocytes and macrophages. *Front Immunol*. 2019;10:2028. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02028>
31. Sarkar S, Khanna P, Soni KD. Are the steroids a blanket solution for COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2021;93(3):1538-47. <https://doi.org/10.1002/jmv.26483>
32. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19 - preliminary report. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2021436>
33. Li J, Liao X, Zhou Y, Wang L, Yang H, Zhang W, et al. Association between glucocorticoids treatment and viral clearance delay in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1063. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06548-z>
34. Modelli de Andrade LG, de Sandes-Freitas TV, Requião-Moura LR, Almeida Viana L, Cristelli MP, Garcia VD, et al. Development and validation of a simple web-based tool for early prediction of COVID-19-associated death in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2022;22(2):610-25. <https://doi.org/10.1111/ajt.16807>
35. Clipstone NA, Crabtree GR. Identification of calcineurin as a key signalling enzyme in T-lymphocyte activation. *Nature*. 1992;357(6380):695-7. <https://doi.org/10.1038/357695a0>
36. Carbajo-Lozoya J, Müller MA, Kallies S, Thiel V, Drosten C, von Brunn A. Replication of human coronaviruses SARS-CoV, HCoV-NL63 and HCoV-229E is inhibited by the drug FK506. *Virus Res*. 2012;165(1):112-7. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.02.002>
37. Carbajo-Lozoya J, Ma-Lauer Y, Malešević M, Theuerkorn M, Kahlert V, Prell E, et al. Human coronavirus NL63 replication is cyclophilin A-dependent and inhibited by non-immunosuppressive cyclosporine A-derivatives including Alisporivir. *Virus Res*. 2014;184:44-53. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2014.02.010>
38. Sauerhering L, Kupke A, Meier L, Dietzel E, Hoppe J, Gruber AD, et al. Cyclophilin inhibitors restrict Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Eur Respir J*. 2020;56(5):1901826. <https://doi.org/10.1183/2F13993003.01826-2019>
39. Sauerhering L, Kuznetsova I, Kupke A, Meier L, Halwe S, Rohde C, et al. Cyclosporin a reveals potent antiviral effects in preclinical models of SARS-CoV-2 infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205(8):964-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1830le>
40. Guisado-Vasco P, Valderas-Ortega S, Carralón-González MM, Roda-Santacruz A, González-Cortijo L, Sotres-Fernández G, et al. Clinical characteristics and outcomes among hospitalized adults with severe COVID-19 admitted to a tertiary medical center and receiving antiviral, antimalarials, glucocorticoids, or immunomodulation with tocilizumab or cyclosporine: A retrospective observational study (COQUIMA cohort). *EClinicalMedicine*. 2020;28:100591. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100591>
41. Cavagna L, Seminari E, Zanframundo G, Gregorini M, Di Matteo A, Rampino T, et al. Calcineurin inhibitor-based immunosuppression and COVID-19: results from a multidisciplinary cohort of patients in Northern Italy. *Microorganisms*. 2020;8(7):977. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8070977>
42. Rodríguez-Cubillo B, de la Higuera MAM, Lucena R, Franci EV, Hurtado M, Romero NC, et al. Should cyclosporine be useful in renal transplant recipients affected by SARS-CoV-2? *Am J Transplant*. 2020;20(11):3173-81. <https://doi.org/10.1111/ajt.16141>
43. Watcharananan SP, Jaru-Ampornpan P, Sahawongcharoen S, Naitook N, Himananto O, Jongkaewwattana A, et al. Comparison of the immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against the wild-type and delta variants in kidney transplant recipients and healthy volunteers. *Am J Transplant*. 2022;22(5):1459-66. <https://doi.org/10.1111/ajt.16966>
44. Buchwinkler L, Solagna CA, Messner J, Pirklbauer M, Rudnicki M, Mayer G, et al. Antibody response to mRNA vaccines against SARS-CoV-2 with chronic kidney disease, hemodialysis, and after kidney transplantation. *J Clin Med*. 2021;11(1):148. <https://doi.org/10.3390/jcm11010148>

45. Van Scoik KG, Johnson CA, Porter WR. The pharmacology and metabolism of the thiopurine drugs 6-mercaptopurine and azathioprine. *Drug Metab Rev.* 1985;16(1-2):157-74. <https://doi.org/10.3109/03602538508991433>
46. Chou CY, Chien CH, Han YS, Prebada MT, Hsieh HP, Turk B, et al. Thiopurine analogues inhibit papain-like protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(8):1601-9. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.01.005>
47. Chen X, Chou CY, Chang GG. Thiopurine analogue inhibitors of severe acute respiratory syndrome-coronavirus papain-like protease, a deubiquitinating and deISGylating enzyme. *Antivir Chem Chemother.* 2009;19(4):151-6. <https://doi.org/10.1177/095632020901900402>
48. Swaim CD, Dwivedi V, Perng YC, Zhao X, Canadeo LA, Harastani HH, et al. 6-Thioguanine blocks SARS-CoV-2 replication by inhibition of PLpro. *iScience.* 2021;24(10):103213. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103213>
49. Grainger R, Kim AHJ, Conway R, Yazdany J, Robinson PC. COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(4):191-204. <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00755-x>
50. Galanaud P, Crevon MC, Dormont J. Effect of azathioprine on in vitro antibody response. Differential effect on B cells involved in thymus-dependent and independent responses. *Clin Exp Immunol.* 1975;22(1):139-52.
51. Hall VG, Ferreira VH, Ierullo M, Ku T, Marinelli T, Majchrzak-Kita B, et al. Humoral and cellular immune response and safety of two-dose SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2021;21(12):3980-9. <https://doi.org/10.1111/ajt.16766>
52. Gresham LM, Marzario B, Dutz J, Kirchhof MG. An evidence-based guide to SARS-CoV-2 vaccination of patients on immunotherapies in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(6):1652-66. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.047>
53. Behrend M. Mycophenolate mofetil (Cellcept). *Expert Opin Investig Drugs.* 1998;7(9):1509-19. <https://doi.org/10.1517/13543784.7.9.1509>
54. Cheng KW, Cheng SC, Chen WY, Lin MH, Chuang SJ, Cheng IH, et al. Thiopurine analogs and mycophenolic acid synergistically inhibit the papain-like protease of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Antiviral Res.* 2015;115:9-16. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.12.011>
55. Hart BJ, Dyall J, Postnikova E, Zhou H, Kindrachuk J, Johnson RF, et al. Interferon- $\beta$  and mycophenolic acid are potent inhibitors of Middle East respiratory syndrome coronavirus in cell-based assays. *J Gen Virol.* 2014;95(Pt 3):571-7. <https://doi.org/10.1099%2Fvir.0.061911-0>
56. Al Ghamdi M, Alghamdi KM, Ghandoor A, Alzahrani A, Salah F, Alsulami A, et al. Treatment outcomes for patients with Middle Eastern Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS CoV) infection at a coronavirus referral center in the Kingdom of Saudi Arabia. *BMC Infect Dis.* 2016;16:174. <https://doi.org/10.1186/s12879-016-1492-4>
57. Kato F, Matsuyama S, Kawase M, Hishiki T, Katoh H, Takeda M. Antiviral activities of mycophenolic acid and IMD-0354 against SARS-CoV-2. *Microbiol Immunol.* 2020;64(9):635-9. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.12828>
58. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- $\beta$ 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis.* 2015;212(12):1904-13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv392>
59. Sandes-Freitas TV, Andrade LModellide, Requião-Moura L, Medina-Pestana J, Tedesco-Silva H. The impact of maintenance immunosuppressive regimen on COVID-19 outcomes among kidney transplant patients [abstract]. *Am J Transplant [Internet].* 2022 [acessado em 10 jun. 2022];22 (Supl. 3). Disponível em: <https://atcmeetingabstracts.com/abstract/the-impact-of-maintenance-immunosuppressive-regimen-on-covid-19-outcomes-among-kidney-transplant-patients/>
60. Kahan BD. Sirolimus: a comprehensive review. *Expert Opin Pharmacother.* 2001;2(11):1903-17. <https://doi.org/10.1517/14656566.2.11.1903>
61. Bowman LJ, Brueckner AJ, Doligalski CT. The role of mTOR inhibitors in the management of viral infections: a review of current literature. *Transplantation.* 2018;102(2S Suppl. 1):S50-S9. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001777>
62. Appelberg S, Gupta S, Svensson Akusjärvi S, Ambikan AT, Mikaeloff F, Saccon E, et al. Dysregulation in Akt/mTOR/HIF-1 signaling identified by proteo-transcriptomics of SARS-CoV-2 infected cells. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1748-60. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1799723>
63. Terrazzano G, Rubino V, Palatucci AT, Giovazzino A, Carriero F, Ruggiero G. An open question: is it rational to inhibit the mTOR-dependent pathway as COVID-19 therapy? *Front Pharmacol.* 2020;11:856. <https://doi.org/10.3389%2Ffphar.2020.00856>
64. Pontrelli P, Rossini M, Infante B, Stallone G, Schena A, Loverre A, et al. Rapamycin inhibits PAI-1 expression and reduces interstitial fibrosis and glomerulosclerosis in chronic allograft nephropathy. *Transplantation.* 2008;85(1):125-34. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000296831.91303.9a>
65. Granata S, Carratù P, Stallone G, Zaza G. mTOR-Inhibition and COVID-19 in kidney transplant recipients: focus on pulmonary fibrosis. *Front Pharmacol.* 2021;12:710543. <https://doi.org/10.3389%2Ffphar.2021.710543>
66. Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors. *Transplant Rev (Orlando).* 2014;28(3):126-33. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2014.03.002>

67. Araki K, Youngblood B, Ahmed R. The role of mTOR in memory CD8 T-cell differentiation. *Immunol Rev.* 2010;235(1):234-43. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2010.00898.x>
68. Netti GS, Infante B, Troise D, Mercuri S, Panico M, Spadaccino F, et al. mTOR inhibitors improve both humoral and cellular response to SARS-CoV-2 messenger RNA BNT16b2 vaccine in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2022;22(5):1475-82. <https://doi.org/10.1111/ajt.16958>
69. Mirjalili M, Shafiekhani M, Vazin A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and transplantation: pharmacotherapeutic management of immunosuppression regimen. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:617-29. <https://doi.org/10.2147%2FTCRM.S256246>
70. Anglicheau D, Flamant M, Schlageter MH, Martinez F, Cassinat B, Beaune P, et al. Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(11):2409-14. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg381>
71. Sandal S, Boyarsky BJ, Massie A, Chiang TP, Segev DL, Cantarovich M. Immunosuppression practices during the COVID-19 pandemic: A multinational survey study of transplant programs. *Clin Transplant.* 2021;35(8):e14376. <https://doi.org/10.1111%2Fctr.14376>
72. Angelico R, Blasi F, Manzia TM, Toti L, Tisone G, Cacciola R. The management of immunosuppression in kidney transplant recipients with COVID-19 disease: an update and systematic review of the literature. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(5):435. <https://doi.org/10.3390/medicina57050435>
73. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant.* 2020;39(5):405-7. <https://doi.org/10.1016%2Fj.healun.2020.03.012>
74. Maggiore U, Abramowicz D, Crespo M, Mariat C, Mjoen G, Peruzzi L, et al. How should I manage immunosuppression in a kidney transplant patient with COVID-19? An ERA-EDTA DESCARTES expert opinion. *Nephrol Dial Transplant.* 2020;35(6):899-904. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa130>
75. Karruli A, Spiezia S, Boccia F, Gagliardi M, Patauner F, Salemme A, et al. Effect of immunosuppression maintenance in solid organ transplant recipients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(4):e13595. <https://doi.org/10.1111/tid.13595>
76. Devresse A, De Greef J, Yombi JC, Belkhir L, Goffin E, Kanaan N. Immunosuppression and SARS-CoV-2 infection in kidney transplant recipients. *Transplant Direct.* 2022;8(3):e1292. <https://doi.org/10.1097/txd.0000000000001292>
77. Schrezenmeier E, Rincon-Arevalo H, Jens A, Stefanski AL, Hammett C, Osmanodja B, et al. Temporary antimetabolite treatment hold boosts SARS-CoV-2 vaccination-specific humoral and cellular immunity in kidney transplant recipients. *JCI Insight.* 2022;7(9):e157836. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.157836>