



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001;134:1033-42.
2. Segelmark M, Hellmark T, Wieslander J. The prognostic significance in Goodpasture's disease of specificity, titre and affinity of anti-glomerular-basement-membrane antibodies. *Nephron Clin Pract.* 2003;94:c59-68.
3. Wang GQ, Chen YP, Cheng H, Xu XY, Sun LJ, Dong HR. Antineutrophil cytoplasmic antibody and/or antiglomerular basement membrane antibody associated crescentic glomerulonephritis in combination with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2019;37:279-85.
4. Kawa S, Kamisawa T, Notohara K, Fujinaga Y, Inoue D, Koyama T, et al. Japanese clinical diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis, 2018: revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011. *Pancreas.* 2020;49:e13-4.
5. Donaghy M, Rees AJ. Cigarette smoking and lung haemorrhage in glomerulonephritis caused by autoantibodies to glomerular basement membrane. *Lancet.* 1983;2:1390-3.
6. McAdoo SP, Tanna A, Hrušková Z, Holm L, Weiner M, Arulkumaran N, et al. Patients double-seropositive for ANCA and anti-GBM antibodies have varied renal survival, frequency of relapse, and outcomes compared to single-seropositive patients. *Kidney Int.* 2017;92:693-702.
7. Ohlsson S, Herlitz H, Lundberg S, Selga D, Mölne J, Wieslander J, et al. Circulating anti-glomerular basement membrane

antibodies with predominance of subclass IgG4 and false-negative immunoassay test results in anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Kidney Dis.* 2014;63:289-93.

8. Gu QH, Jia XY, Hu SY, Wang SX, Zou WZ, Cui Z, et al. The clinical and immunologic features of patients with combined anti-GBM disease and Castleman disease. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:904-8.

Koki Abe^{a,*}, Yoshinosuke Shimamura^a, Keitaro Nishizawa^a, Takuto Maeda^a, Kei Yane^b, Toshiya Shinohara^c, Yayoi Ogawa^d, Hideki Takizawa^a

^a Department of Nephrology, Teine Keijinkai Medical Center, Sapporo, Japan

^b Department of Gastroenterology, Teine Keijinkai Medical Center, Sapporo, Japan

^c Department of Pathology, Teine Keijinkai Medical Center, Sapporo, Japan

^d Hokkaido Renal Pathology Center, Sapporo, Japan

* Corresponding author.

E-mail address: a.abe@sapmed.ac.jp (K. Abe).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.05.014>

0211-6995/© 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/>).

Infección por COVID-19 en una paciente con síndrome urticarial hipocomplementémico y vasculitis ANCA MPO en hemodiálisis tratada con omalizumab

COVID-19 in a patient with hypocomplementemic urticarial syndrome and MPO-ANCA vasculitis on hemodialysis treated with omalizumab

Sr. Director:

En Diciembre de 2019 un brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) causante de neumonía comenzó en Wuhan, China¹. En pocas semanas, la infección se propagó a nivel mundial, se clasificó como pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS)² y causó un colapso en el sistema de salud de muchos países con un incremento en la mortalidad asociada con el síndrome respiratorio agudo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Si bien no existe evidencia científica consistente que establezca un tratamiento viral definitivo, el manejo con soporte ventilatorio ha sido la base fundamental de supervivencia de muchos pacientes³. Los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) en terapia renal sustitutiva (TRS) tienen un

riesgo incrementado de mortalidad por coronavirus³. Omalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reduce los niveles de inmunoglobulina E libre y evita que esta se una a su receptor FcεRI, reduciendo así la activación de la cascada alérgica y de los basófilos y mastocitos⁴. Describimos el primer caso de COVID-19 en una paciente en hemodiálisis (HD) tratada con omalizumab. Se trata de una mujer de 56 años con historia de urticaria crónica conocida desde 2013 que desarrolló ERC secundaria a glomerulonefritis rápidamente progresiva asociada con vasculitis ANCA-MPO refractaria a tratamiento (pulsos de esteroide, micofenolato de mofetil, rituximab, ciclofosfamida y plasmaféresis), requiriendo inicio de HD en abril de 2019. Los brotes de vasculitis urticarial se consideraron un trigger del deterioro de la función renal, por lo que se inició con la administración de omalizumab. La

Tabla 1 – Hallazgos de laboratorio antes de la infección por COVID-19, durante la hospitalización y al momento del alta

	Antes de COVID-19 05-03-2020	Admisión 20-04-2020	Durante la hospitalización 20-04-2020	Al alta 26-04-2020
Leucocitos totales $\times 10^9/L$	8,04	23,39	9,33	10,69
Conteo absoluto de neutrófilos $\times 10^9/L$	5,1	18,7	5,9	6,7
Conteo absoluto de linfocitos $\times 10^9/L$	1,7	0,2	1,7	2,4
PCR mg/dL	9,76	2,0	2,6	1,33
Ferritina mg/dL		444		
Dímero-D ng/mL		628		
IL-6 sérica (pg/mL)		100,8		
LDH (U/L)		857		

paciente no ha recuperado función renal, por lo que se mantiene en HD. Su tratamiento de mantenimiento consiste en prednisona (12,5 mg/día) y omalizumab (300 mg/una vez al mes [última dosis el 17 de abril de 2020]).

El 20 de abril de 2020, al finalizar su sesión habitual de HD, la paciente fue referida a urgencias de nuestro hospital con fiebre (38,4°C, 48 horas de evolución), tos no productiva y dolor abdominal inespecífico. A su ingreso, la saturación arterial de oxígeno a aire ambiente era de 98% y permaneció estable durante el período de hospitalización. La analítica sanguínea mostró leucocitosis con neutrofilia. Los reactantes de fase aguda estaban significativamente elevados, siendo el dímero D, la proteína C reactiva (PCR) y la interleucina 6 (IL 6) de 628 ng/mL, 2 mg/dL y 100, 8 pg/mL, respectivamente (tabla 1). La radiografía de tórax no mostró infiltrados ni derrame pleural. La infección por SARS-CoV-2 fue diagnosticada por PCR en tiempo real del frotis nasofaríngeo. La paciente recibió tratamiento con azitromicina e hidroxycloquina durante tres y cinco días, respectivamente. De acuerdo con la OMS², nuestra paciente desarrolló un curso clínico leve de la enfermedad. Como proceso intercurrente, presentó una sepsis urinaria causada por *Pseudomonas aeruginosa*, que fue tratada empíricamente con ceftazidima, y posteriormente con amikacina según ajuste por antibiograma, completando en total dos semanas de tratamiento. Tras una semana de hospitalización, la evolución clínica fue satisfactoria sin requerimiento de soporte ventilatorio en ningún momento, disminuyendo los leucocitos y presentando una mejoría en la condición clínica inicial, por lo que fue dada de alta con su tratamiento inmunosupresor habitual.

Recientemente, Henry et al. realizaron un metaanálisis de cuatro estudios que incluyó 1.389 pacientes COVID-19 para analizar el efecto de la ERC en la severidad de la infección por COVID-19. Sus resultados sugieren que la ERC es un factor de riesgo para desarrollar una forma severa de SARS-CoV-2⁵. Aunque individualmente los estudios no pudieron concluir que la ERC fuese un predictor clínico significativo de la forma severa de COVID 19, cuando los datos de los mismos se analizaron en conjunto se observó una asociación significativa entre ERC y la forma severa de la enfermedad.

El registro en marcha de pacientes en TRS realizado por la Sociedad Española de Nefrología (SEN) incluyó 868 pacientes en su primera publicación (trasplantados renales, pacientes en programa de diálisis peritoneal y pacientes en programa de hemodiálisis crónica), demostrando la severidad de la enfermedad en esta cohorte con un muy alto porcentaje de ingreso (85%) y mortalidad (23%)⁶. Un estudio observacional de un solo

centro realizado por Goicoechea et al.⁷ en una población de pacientes en HD mostró que la tasa de mortalidad es muy alta (hasta 30,5%), comparado con la mortalidad observada en la población general secundaria a la infección por COVID-19 (1,4-8%). Interesantemente, la mortalidad de los pacientes en HD de los dos estudios españoles fue casi la misma o incluso superior que la reportada en una unidad de cuidados intensivos (UCI) en Italia (26%)⁸. Linfopenia y niveles elevados de LDH (ambos presentes en nuestros pacientes) fueron asociados con mal pronóstico⁷. Nosotros creemos que el curso clínico leve de COVID-19 en nuestra paciente en HD podría ser debido, en parte, a la protección conferida por el tratamiento con omalizumab.

Conflicto de intereses

Dr. MJ Soler declara honorarios de NovoNordisk, Jansen, Boehringer, Eli Lilly, AstraZeneca, Esteve, FMC y Mundipharma no relacionados con el trabajo actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;395:1054-62.
2. Clinical management of severe acute respiratory infection when COVID-19 is suspected [Internet]. Available from: [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected) [cited 2020 May 2].
3. Wang R, Liao C, He H, Hu C, Wei Z, Hong Z, et al. COVID-19 in Hemodialysis Patients: A Report of 5 Cases. *Am J Kidney Dis*. 2020.
4. Sharp MD, Bernstein JA, Kavati A, Ortiz B, MacDonald K, Denhaerynck K, et al. Benefits and Harms of Omalizumab Treatment in Adolescent and Adult Patients with Chronic Idiopathic (Spontaneous) Urticaria: A Meta-analysis of "real-world" Evidence. *JAMA Dermatology*. 2019;155:29-38.
5. Henry BM, Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Int Urol Nephrol*. 2020;1-2.
6. Sánchez-Álvarez JE, Pérez Fontán M, Jiménez Martín C, Blasco Pelicano M, Cabezas Reina CJ, Sevillano Prieto AM, et al. Situación de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes en tratamiento renal sustitutivo Informe del Registro COVID-19 de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología*. 2020.

7. Goicoechea M, Sánchez Cámara LA, Macías N, Muñoz de Morales A, González Rojas Á, Bascañana A, et al. COVID-19: Clinical course and outcomes of 36 maintenance hemodialysis patients from a single center in Spain. *Kidney Int.* 2020. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253820305093> [cited 2020 May 19].
8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected with SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region Italy. *JAMA.* 2020;323:1574–81.

Cinthia Baldallo^a, Juan Carlos León Román^a, Daniel Serón^{a,b}, Irene Agraz^{a,b}, Roser Solans^c, Natalia Ramos^{a,b}, y María José Soler^{a,b,*}

^a Servicio de Nefrología, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España
^b Grup de Nefrologia. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, España
^c Servicio de Medicina Interna, Vall d'Hebron Hospital Universitari, Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: mjsoler01@gmail.com (M.J. Soler).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.07.001>
 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/>).

Heparin-induced thrombocytopenia among incident hemodialysis patients anticoagulated with low molecular weight heparin: A single-center retrospective study

Trombocitopenia inducida por heparina en pacientes en hemodiálisis anticoagulados con heparina de bajo peso molecular: un estudio retrospectivo de un centro

Dear Editor,

Heparin is the most commonly used anticoagulant to maintain filter and extracorporeal circuit patency during hemodialysis therapy. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT), which results in thromboembolism, is a potentially critical complication of heparin therapy. Although the incidence of HIT varies depending on the type of heparin and patient population, no studies evaluated the incidence of HIT among incident hemodialysis patients anticoagulated with low molecular weight heparin (LMWH).

In this single-center, retrospective, observational study, we enrolled consecutive incident hemodialysis patients from January 2013 to December 2016. LMWH (Parnaparin Sodium) was the primary anticoagulant for hemodialysis and all temporary or chronic hemodialysis was started in the inpatient setting at our institute. Incident hemodialysis patients were defined as those who had started hemodialysis during hospitalization and who received regular hemodialysis after discharge. We excluded the following: (1) temporary hemodialysis; (2) administration of unfractionated heparin (UFH); and (3) initiating hemodialysis in the intensive care unit. To identify patients with HIT, we reviewed all patients who conducted an antigen immunoassay for HIT and/or dropped platelet count $\geq 50\%$ from baseline. The antigen immunoassay

was performed using a latex agglutination test (HemosIL HIT-Ab[®], Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA)¹ at the discretion of attending doctors. All patients review were conducted by two experienced physicians (Y.D. and K.K.). Given the lack of functional assay results in most patients, functional assay was not required for the diagnosis of HIT in this study. Based on the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects in Japan, the opt-out approach through the hospital website was adapted instead of obtaining informed consent. The study was approved by the institutional ethics committee (approval number 737) and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki.

A final total of 330 incident hemodialysis patients anticoagulated with LMWH were included in this study (Table 1). During the study period, antigen immunoassay was performed in 11 patients and another 9 patients with over 50% decrease in platelet count were suspected of HIT. Among those antigen immunoassay performed, HIT was ruled out based on negative results with optical density < 0.6 (cutoff < 1.0) in 7 patients. The remaining 4 patients with positive results are shown in Table 2. We ruled out HIT in Case 1 and 2 based on low 4Ts score and diagnosed Case 3 and 4 as definitive HIT. In Case 3, emergent hemodialysis was performed because of volume overload. After initiating hemodialysis, dialyzer and blood circuit clotting became apparent with each session accompanied by thrombocytopenia. Positive result of antigen immunoassay