



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.

José Hicaro Hellano Gonçalves Lima Paiva^{a,*},
Geraldo Bezerra Silva Júnior^b,
Karla do Nascimento Magalhaes^c, Bianca Lopes Cunha^d,
Sandra Mara Brasileiro Mota^{c,e},
Elizabeth de Francesco Daher^e,
Polianna Lemos Moura Moreira Albuquerque^{b,c}

^a State University of Ceara, Fortaleza, Ceara, Brazil

^b Faculty of Medicine, Post-Graduate Program in Public Health and Medical Sciences of University of Fortaleza, Fortaleza, Ceara, Brazil

^c Toxicological Information and Assistance Center, Instituto Doutor Jose Frota Hospital, Fortaleza, Ceara, Brazil

^d General Hospital of Fortaleza, Fortaleza, Ceara, Brazil

^e Post-Graduate Program in Medical Sciences of Federal University of Ceara, Fortaleza, Ceara, Brazil

* Corresponding author.

E-mail addresses: hellanohicaro@gmail.com,
pollylemos78@gmail.com (J.H.H.G.L. Paiva).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.11.008>

0211-6995/© 2021 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/>).

Neumonía por SARS-CoV-2 y *Aspergillus* en trasplante renal: ¿más frecuente de lo que pensamos?

SARS-CoV-2 and *Aspergillus* pneumonia in kidney transplantation: More frequent than we think?

Sr. Director:

La aspergilosis pulmonar invasiva puede complicar algunas infecciones víricas, como la gripe, y comienza a evidenciarse como factor de mal pronóstico en pacientes coinfectados con neumonía por SARS-CoV-2.

Comentamos el caso de un varón de 67 años, con enfermedad renal crónica secundaria a glomerulonefritis focal y segmentaria, en hemodiálisis. En junio de 2020 recibe trasplante renal, realizándose inducción con basiliximab y tratamiento con tacrolimus, micofenolato y esteroides. Además asocia profilaxis con cotrimoxazol y valganciclovir.

Treinta días postrasplante se diagnostica por SARS-CoV-2. Se reduce la dosis de inmunosupresores y se inician azitromicina e hidroxiquina. El día +14 ingresa por fiebre e insuficiencia respiratoria. En la radiografía de tórax presenta infiltrados bilaterales y en la analítica presenta creatinina 1,5 mg/dL, PCR 72 mg/L, Hb 10,6 g/dL, linfocitos 340/μL, dímero D 1,021 ng/mL e interleucina-6 31,9 pg/L. Al ingreso se suspende micofenolato y se inicia tratamiento con dexametasona + remdesivir + ceftriaxona + heparina profiláctica. Por criterios de gravedad se administra tocilizumab al tercer día de ingreso y se suspende tacrolimus el quinto día por mala evolución y por niveles supratrapéuticos.

El día +7 ingresa en la UCI por deterioro del nivel de conciencia e insuficiencia respiratoria que precisa ventilación mecánica. Se amplía cobertura con meropenem, amikacina, linezolid y voriconazol, manteniendo valganciclovir y soltrim profilácticos. Además de la persistencia de PCR positiva para SARS-CoV-2, en el broncoaspirado de rutina se halló *Aspergillus fumigatus* y el galactomanano en suero fue de 4,5. Dada la persistencia de niveles elevados de tacrolimus se sustituye voriconazol por isavuconazol intravenoso. Tras 13 días de ingreso el paciente presenta mala evolución con hemorragia cerebral masiva y fallece ese mismo día.

El Registro COVID-19 de la Sociedad Española de Nefrología (SEN) en noviembre 2020 reporta 2.474 pacientes en tratamiento sustitutivo renal, de los cuales un 37% son trasplantados renales¹. Esta población es considerada de mayor riesgo debido a su estado de inmunosupresión y al contacto frecuente con centros sanitarios².

Los pacientes gravemente enfermos de COVID-19 presentan concentraciones más elevadas de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa) y antiinflamatorias (IL-4 e IL-10), con menor expresión de interferón-gamma y tienen un número más bajo de células CD4 y CD8³. Por ello, el riesgo de padecer coinfecciones fúngicas es mayor⁴. De hecho, se ha descrito una incidencia de aspergilosis invasiva de hasta un 0,65% dentro del primer año en trasplantados renales, con una tasa de mortalidad de hasta un 39% en las primeras 12 semanas⁵.

A pesar del alto número de casos reportados de COVID-19, su asociación con aspergilosis invasiva ha sido poco descrita. El grupo europeo EORTC/MSG concluye que el diagnóstico de aspergilosis pulmonar asociada con la COVID-19 (APAC) constituye un reto, ya que las características radiológicas de la lesión invasiva fúngica se superponen a las alteraciones ya existentes por la neumonía viral por SARS-CoV-2^{6,7}. Además, el elevado riesgo de generación de aerosoles limita en pacientes con COVID-19 la obtención de muestras respiratorias (broncoaspirado o lavado bronquioalveolar), por lo que el diagnóstico en muchas ocasiones se basa en el antígeno galactomanano en suero, considerado positivo un índice > 0,7⁸.

El número de especies de *Aspergillus* spp. es muy numeroso, pero *Aspergillus fumigatus complex* es el agente etiológico más frecuente. El tratamiento de elección es el voriconazol. En nuestro caso se cambió a isavuconazol debido a la imposibilidad de la vía oral, su menor influencia en la actividad del

CYP3A4 (el paciente tenía niveles supratrapéuticos a pesar de haber suspendido tacrolimus) y su mayor capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica⁹. Sin embargo, es cada vez más frecuente la resistencia del *Aspergillus fumigatus* a los azoles. Algunos autores recomiendan evitar monoterapia y usar tratamiento combinado con equinocandinas o anfotericina B liposomal si existe sospecha de resistencia o mala evolución, realizando una identificación molecular¹⁰.

Desafortunadamente la susceptibilidad antifúngica para el *Aspergillus* spp. no está disponible en todos los laboratorios o puede demorar mucho tiempo, por lo que es posible que la tasa de resistencia a azoles en nuestro medio esté infraestimada.

En conclusión, la coinfección entre SARS-CoV-2 y micosis invasoras en pacientes inmunosuprimidos probablemente sea mayor de la descrita en la literatura. Por este motivo, y dadas las limitaciones del diagnóstico, la presencia de marcadores fúngicos debería aconsejar la instauración precoz de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. REGISTRO S.E.N. COVID-19. INFORME 16 (18 marzo – 3 octubre). 2020. Disponible en la red: <https://mailchi.mp/senefro/registro-epidemiologico-vhc-vhb-vih-1314798>.
2. Guillen E, Pineiro GJ, Revuelta I, Rodríguez D, Bodro M, Moreno A, et al. Case report of COVID-19 in a kidney transplant recipient: Does immunosuppression alter the clinical presentation? *Am J Transplant*. 2020;20:1875–8.
3. Ragab D, Salah Eldin H, Taimah M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol*. 2020;11:1446.
4. Pemán J, Ruiz-Gaitán A, García Vidal C, Salavert M, Ramírez P, Puchades F, et al. Fungal co-infection in COVID-19 patients: Should we be concerned? *Rev Iberoam Micol*. 2020;37:41–6.
5. López-Medrano F, Fernández-Ruiz M, Silva JT, Carver PL, van Delden C, Merino M, et al. Clinical Presentation and Determinants of Mortality of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Kidney Transplant Recipients: A Multinational Cohort Study. *Am J Transplant*. 2016;16:3220–34.
6. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and update of the consensus definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clin Infect Dis*. 2019;71:1367–76.
7. Koehler P, Bassetti M, Kochanek M, Shimabukuro-Vornhagen A, Cornely OA. Intensive care management of influenza-associated pulmonary aspergillosis. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25:1501–9.
8. Verweij PE, Rijnders BJA, Brüggemann RJM, Azoulay E, Bassetti M, Bot S, et al. Review of influenza-associated pulmonary aspergillosis in ICU patients and proposal for a case definition: an expert opinion. *Intensive Care Med*. 2020;46:1524–35.
9. Azanza Perea JR, Sádaba Díaz de Rada B. Pharmacological profile of isavuconazole. *Rev Iberoam Micol*. 2018;35:186–91.
10. Friedman DZP, Schwartz IS. Emerging fungal infections: new patients, new patterns, and new pathogens. *J Fungi (Basel)*. 2019;5:67.

Leónidas Luis Cruzado Vega * y Alba Santos García

Sección de Nefrología, Hospital General Universitario de Elche, Elche, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leocruzadov@gmail.com

(L.L. Cruzado Vega).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.11.005>

0211-6995/© 2021 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/>).

Chronic kidney disease is associated with worse outcomes following SARS-CoV2 infection among 18647 patients: A population-based cohort study

La enfermedad renal crónica se asocia con peores resultados después de la infección por SARS CoV2 entre 18647 pacientes: estudio de cohorte basado en la población

Dear Editor:

The clinical spectrum of COVID-19 ranges from asymptomatic cases to those who develop acute-respiratory distress syndrome and require intensive care unit (ICU) admission.^{1,2}

Previous studies have identified chronic kidney disease (CKD) as a risk factor for severe outcomes following SARS-CoV2 infection.³ This observation derives from data from

small cohorts of hospitalized patients mainly from China^{4–7} and a UK cross-sectional survey describing 16,749 patients hospitalized with COVID-19.⁸ Recently, the largest nationwide cohort study describing the impact of clinical risk factors on COVID-19 related deaths has been published and reports the negative impact of CKD on mortality among an unselected population of cases with COVID-19.⁹ Whether the same association is observed among non-hospitalized patients from