



Caso clínico

Coinfección por *Cryptococcus neoformans* en paciente trasplantado renal con COVID-19

Rodolfo Eduardo Torres Serrano ¹, Carlos Rosselli San Martín ¹, Orlando Olivares Algarín ¹, Stefany Agudelo González ¹, María Paula Carrillo Ayerbe ¹ y Victoria Elena Coral Zúñiga ¹

¹Servicio de Nefrología, Departamento de Medicina Interna. Hospital Universitario de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá, Colombia.

Cómo citar: Torres Serrano RE, Rosselli San Martín C, Olivares Algarín O, Agudelo González S, Carrillo Ayerbe MA, Coral Zúñiga VE. Coinfección por *Cryptococcus neoformans* en paciente trasplantado renal con COVID-19. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2021 8(2), e521. <https://doi.org/10.22265/acnef.8.2.521>

Resumen

La infección por el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad COVID-19, representa una de las emergencias sanitarias más deletéreas de las últimas dos décadas; de la que aún existen innumerables incógnitas acerca del curso y manejo de presentaciones atípicas. Por lo anterior, resulta importante publicar casos clínicos de interés en población especial como lo son los pacientes receptores de trasplante renal, quienes pueden tener un mayor riesgo de contraer la enfermedad dado su estado de inmunosupresión, así como por el contacto frecuente con el sistema de atención médica.

La coinfección con otros virus respiratorios no es infrecuente en población trasplantada con COVID-19, y la asociación con gérmenes oportunistas como Micobacterias, Citomegalovirus, *Pneumocystis jirovecii* y hongos, tal como el *Cryptococcus neoformans* es desconocida, pero es posible que dicha asociación pudiese empeorar la severidad del compromiso sistémico y pulmonar.

Se presenta el caso de un hombre de 45 años, con antecedentes de trasplante renal de donante cadavérico, que ingresó al servicio de urgencias del Hospital de San José; el presentó síndrome

Recibido:

02/Oct/2020

Aceptado:

09/Dic/2020

Publicado:

16/Mar/2021

✉ **Correspondencia:** Hospital Universitario de San José, servicio de Nefrología, calle 10 # 18-75 Bogotá DC, Colombia.
Correo electrónico: stefyagudelo92@hotmail.com



de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y falla ventilatoria por infección por SARS-CoV-2. Además, se confirmó infección sistémica por *Cryptococcus neoformans* sin compromiso del sistema nervioso central. Se inició manejo con ventilación mecánica invasiva, glucocorticoide, anfotericina B liposomal; fallece a los 12 días de su ingreso.

Palabras clave: infecciones por Coronavirus, SARS-CoV-2, *Cryptococcus neoformans*, trasplante de Riñón, tolerancia inmunológica.

Cryptococcus neoformans co-infection in a kidney transplant patient with COVID-19

Abstract

The severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), which causes the disease COVID-19, represents one of the most deleterious health emergencies of the last two decades; of which there are still innumerable unknowns about the course and handling of atypical presentations. Therefore, it is important to publish clinical cases of interest in a special population, such as kidney transplant recipients, who may have a greater risk of contracting the disease due to their immunosuppression and frequent contact with the medical care system.

Co-infection with other respiratory viruses is not uncommon in the transplanted population with COVID-19, and the association with opportunistic germs such as *Mycobacteria*, *Cytomegalovirus*, *Pneumocystis jirovecii* and fungi, such as *Cryptococcus neoformans*, is unknown, yet it is possible that this association could worsen the severity of the systemic and pulmonary involvement.

We present the case of a 45-year-old deceased-donor kidney transplant recipient man who was admitted to the emergency service; he presented acute respiratory difficulty syndrome (ARDS) and ventilatory failure due to infection by SARS-CoV-2. It was also confirmed that he had systemic infection by *Cryptococcus neoformans* without compromise of the central nervous system. It was necessary to use invasive mechanical ventilation, glucocorticoid, liposomal amphotericin B; he died 12 days after admission.

Keywords: coronavirus infections, SARS-CoV-2, *Cryptococcus neoformans*, kidney transplantation, immune tolerance.

Introducción

Luego del primer caso de la enfermedad COVID-19, causado por el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2), presentado en Wuhan, China, en diciembre del 2019, el esfuerzo por el conocimiento de la historia natural de la enfermedad, sus mecanismos fisiopatológicos, el advenimiento de nuevas pruebas diagnósticas, y el reconocimiento de los factores de riesgo así como de las medidas terapéuticas que pudieran impactar en la morbimortalidad de los contagiados, han venido en continuo crecimiento.

La Organización Mundial de la Salud y diferentes Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) a nivel mundial han publicado directrices provisionales. Se ha descrito un espectro de gravedad y tasas de letalidad variable, lo cual va de la mano con las comorbilidades propias del paciente. Recientemente se ha identificado que, en comparación con la población general, el ser receptor de un trasplante de órgano sólido, como lo es el trasplante renal tanto de donante vivo como cadavérico, está asociado con un mayor riesgo de complicaciones relacionadas al COVID-19, como lo son el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, el desarrollo de injuria renal aguda, y el requerimiento de ingreso a UCI. Lo anterior está posiblemente relacionado con el estado de inmunosupresión farmacológica, y altera la síntesis de citoquinas y la capacidad de respuesta de los linfocitos T.

La gran velocidad de la transmisión geográfica del SARS COV2 reúne más de 30,6 millones de casos y 950.000 defunciones a nivel mundial [1], lo cual corresponde a una mortalidad aproximada del tres por ciento, obligando a toda la población científica a generar una exhaustiva investigación sobre la historia natural de la enfermedad, los factores de riesgo asociados, marcadores o escalas pronósticas, así como la identificación de opciones terapéuticas que pudieran mejorar los desenlaces en la población. Como es de esperarse, el comportamiento de dicha condición y las medidas específicas de manejo son aún más inciertas en poblaciones especiales como lo son los pacientes con trasplante renal, quienes dependiendo del tiempo de trasplante y del grado de inmunosupresión son más susceptibles de contraer coinfecciones por gérmenes oportunistas.

El primer caso en Colombia de un paciente trasplantado renal con infección por SARS-CoV-2

El objetivo de este manuscrito es presentar el que pudiese corresponder al primer caso en Colombia de un paciente trasplantado renal con infección por SARS-CoV-2 y coinfección por *Cryptococcus neoformans*.

Presentación del caso

Hombre de 45 años con antecedente de enfermedad renal crónica estadio V de etiología no clara; receptor de trasplante renal de donante cadavérico hace 20 años, previamente en terapia de reemplazo renal: modalidad hemodiálisis por 3 años, en manejo ambulatorio inmunosupresor con micofenolato sódico (720 mg cada 12 horas) y sirolimus (2 mg/día), además de antecedente de tabaquismo con IPA 2,5 paquetes/año. Ingresó el día 03/08/2020 al servicio de urgencias, por cuadro clínico de cuatro días de evolución consistente en tos

seca, astenia, adinamia, hiporexia, y malestar general. Al siguiente día, presenta picos febriles cuantificados de hasta 39 °C y deposiciones líquidas no disintéricas autolimitadas, dentro de nexos epidemiológicos como hallazgo positivo: previamente un familiar cursó con síntomas respiratorios altos una semana antes del motivo de consulta.

Al momento de la valoración en el servicio de urgencias, sus signos vitales fueron: presión arterial de 116/71 mmHg, frecuencia cardíaca de 109 Lat/min, frecuencia respiratoria de 20 Resp/min y saturación de oxígeno del 83 %, sin soporte de oxígeno suplementario; temperatura de 37,3°C, sin alteración del estado de conciencia; con hipoxemia, pero sin signos de dificultad respiratoria, ni ningún otro hallazgo positivo al examen físico.

Ante la pandemia actual de Covid-19, se sospecha infección por SARS-CoV-2, por lo que se toma RT-PCR (Técnica de amplificación de las secuencias de polímeros obtenido del ARN viral convirtiéndolo a cadena de ADN por la transcriptasa reversa, midiendo los genes que codifican por la envoltura o E y la membrana o M tomado por hisopado nasofaríngeo); radiografía de tórax en la que se evidenció engrosamiento del intersticio axial de distribución periférica con patrón de ocupación habitual en vidrio despulido de distribución subpleural bilateral; tomografía axial computarizada de tórax con hallazgos en el parénquima pulmonar con opacidades con densidad de vidrio esmerilado y tendencia a la consolidación en la periferia de ambos campos pulmonares, y engrosamiento de los septos interlobulillares. Sin presentarse signos de derrame pleural, se identificaron marcadores de severidad: linfopenia, elevación de deshidrogenasa láctica (LDH), fibrinógeno y transaminasas (tabla 1).

Sus escalas pronósticas y clasificatorias fueron: NEWS SCORE cuatro puntos, CURB 65 cero puntos, y PSI de 63 puntos. Durante la hospitalización se hace manejo antibiótico con aminopenicilina e inhibidor de betalactamasa y macrólido, además de manejo esteroideo con dexametasona (6 mg/día para completar 10 días), y se dio cubrimiento empírico para gérmenes oportunistas como *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim/sulfametaxol (160mg/800mg cada 8 horas). Se realiza film array respiratorio para la detección de otras infecciones virales respiratorias (Antígeno de Adenovirus, Virus sincitial respiratorio e influenza A y B) con reporte negativo, así como de otros gérmenes oportunistas (tabla 2) dentro del cual se conoce reporte de antígeno para *Cryptococcus neoformans* sérico positivo en paciente con VIH negativo, por lo que se inició manejo con anfotericina B liposomal (180 mg cada día) luego de descartarse compromiso meníngeo con punción lumbar y tinción de tinta china dentro de límites normales, realizada por servicio de neurología.

Estuvo en seguimiento por el servicio de nefrología, quienes evalúan azoados y gasto urinario, sin encontrar alteraciones. Suspendieron terapia con micofenolato y sirolimus a los dos y siete días de su ingreso respectivamente.

Tabla 1. Marcadores de severidad y laboratorios de ingreso

Proteína c reactiva	8,5 mg/dl
Gases arteriales	pH 7.35 PO ₂ 26 PCO ₂ 40 cHCO ₃ (st) 20,4 BE (ecf) -3,5 SO ₂ (c) 43,9
Deshidrogenasa Láctica/LDH	509 U/L
TGO/ ASAT	74 U/L
TGP/ ALAT	51 U/L
Ferritina	1630 ng/ml
Troponina	0,016 ng/L
Glóbulos blancos	4.800 - 10 ³ /ul
Neutrófilos	4.100 - 10 ³ /ul
Linfocitos	400 - 10 ³ /ul
Hemoglobina	13.7 g/dL
Hematocrito	40,5 %
Volumen corpuscular medio	77,4 fL
Concentración HB corpuscular media	33,8 g/dL
Ancho de distribución de G.R.	14,6 %
Plaquetas	96 - 10 ³ /ul
Diferencial	Neutrófilos: 84 %; Linfocitos: 6 %; Monocitos: 3 % Cayados 7 %. Observaciones: recuento plaquetario automatizado confirmado en F.S.P. GR: microcíticos hipocrómicos ocasionales macroplaquetas.
Adenovirus Antígeno	Negativo.
Virus Sincitial Respiratorio Antígeno	Negativo.
Influenza A IgM	Negativo.
Influenza B IgM	Negativo.

Fuente: historia clínica del paciente.

Debido a evolución tórpida, presentando picos febriles durante la hospitalización a pesar de reporte de hemocultivos negativos y desaturación con el soporte de oxígeno por cánula nasal, amerita el traslado a unidad de cuidados intensivos, donde se manejó soporte ventilatorio con máscara de no reinhalación, pero debido a una pobre respuesta en niveles adecuados de saturación, se consideró escalar a cánula de alto flujo. Se obtiene reporte de RT-PCR nuevo coronavirus (Con >100 copias detectadas de ARN/reacción) positiva a los 7 días de inicio de los síntomas. Se realizó protocolo de pronación voluntaria; sin embargo, por deterioro clínico del patrón ventilatorio dado por síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), se requiere realizar maniobras de intubación orotraqueal y protocolo de pronación por ciclos. A pesar de ello, el paciente presenta parada cardiaca, con reanimación de 20 minutos, sin lograr retorno a la circulación espontánea; fallece a los 16 días de iniciar el cuadro clínico y a los 12 días de hospitalización.

Tabla 2. Gérmenes oportunistas

Carga viral CMV	No detectado.
Antígeno <i>Cryptococcus Neoformans</i> (sangre)	Positivo.
Citomegalovirus IgM	0.4 U/ml (negativo)
Citomegalovirus IgG	24.3 U/ml (Positivo)
EPSTEIN BARR IgM (Cápside EB.VCA-M)	27.6 U/ml (indeterminado)
EPSTEIN-BARR Anticuerpos IgM (Cápside EB.VCA-G)	151 U/ml (positivo)

Fuente: historia clínica del paciente.

Discusión

Desde su aparición en Wuhan, China, a finales del 2019, la infección provocada por el nuevo betacoronavirus SARS-CoV-2, con un amplio espectro de manifestaciones clínicas desde Síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) hasta presentaciones asintomáticas [2, 3], ha tenido una expansión progresiva siendo declarada pandemia el 11 de marzo de 2020 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [4], con registros de la OMS/OPS a septiembre 15 de 2020 que reportan un total de 29.155.581 casos, incluyendo 926.544 decesos [5].

A 10 de septiembre de 2020, en Colombia se han confirmado 694.664 casos, con una incidencia acumulada de 1.379,06 casos por cada 100.000 habitantes, 22.275 muertes y 13 % de casos activos hospitalizados (13.229) [6], determinándose que la presencia de comorbilidades tales como enfermedad cardiovascular (CVD), obesidad, diabetes mellitus (DM), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad renal crónica (ERC) tienen un mayor riesgo de complicaciones y muerte [7].

El impacto de la infección por COVID-19 en ERC ha sido recientemente publicado [8], y en pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos, incluyendo el renal, se espera mayor riesgo de severidad y mortalidad. Sin embargo, la evidencia acerca de la suspensión de los medicamentos inmunosupresores inductores y de mantenimiento es escasa, así mismo las indicaciones para el uso de corticoides, antivirales o biológicos en paciente trasplantados [9].

Entre los síntomas más frecuentes por los cuales pacientes receptores de trasplante renal asisten a un centro hospitalario se encuentran: fiebre, tos, disnea, mialgias, y síntomas gastrointestinales, con un promedio de siete días entre el inicio del cuadro clínico hasta la consulta médica [10–13], concordantes con los presentados por nuestro paciente al momento del ingreso.

Una serie italiana [10] evidencia que aproximadamente dos tercios de la totalidad de pacientes con trasplante renal requiere manejo intrahospitalario, 22 % estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI) y 17,8 % tienen resultados fatales; mientras que en España, una cohorte [11] reportó 58 % SDRA, 13,6 % ventilación mecánica invasiva (VMI) y 26 % de fallecidos, similar a otro estudio de cohortes retrospectivo multicéntrico en donde la mortalidad alcanzó el 32 % [12], posiblemente porque estos dos últimos tenían más participantes y no incluían pacientes ambulatorios.



Figura 1. Radiografía de tórax

Fuente: tomado del archivo de imágenes diagnósticas del Hospital Universitario de San José.

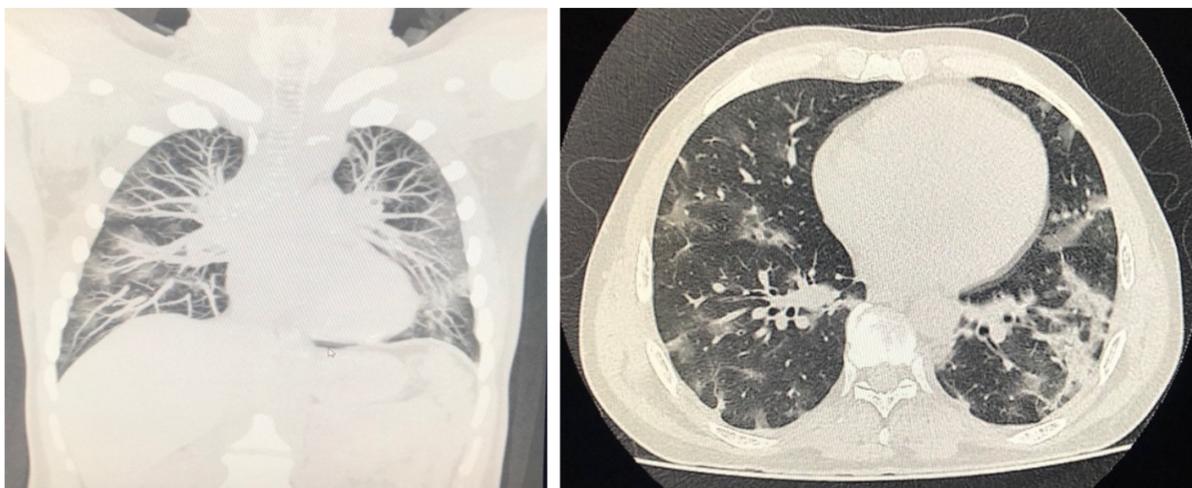


Figura 2. Tomografía de alta resolución de tórax

Fuente: tomado del archivo de imágenes diagnósticas del Hospital Universitario de San José.

Las series previamente mencionadas indican que los predictores de mortalidad más frecuentes son: la edad avanzada, taquipnea, presencia de SDRA, y altos niveles de IL6 y LDH al ingreso, además de baja tasa de filtración glomerular en el contexto de lesión renal aguda, presente entre el 30-51% de los pacientes, de los cuales al menos el 20% amerita terapia sustitutiva renal [10–13].

Hay evidencia de que el manejo inmunosupresor puede ser un factor riesgo para mortalidad en COVID-19 [13]; sin embargo, su completa suspensión podría provocar rechazo y pérdida del injerto, por lo que en este caso se decidió inicialmente suspender Micofenolato y posteriormente Sirolimus ante su deterioro clínico progresivo, de acuerdo a las recomendaciones realizadas por la asociación colombiana de nefrología para pacientes trasplantados menores de 55 años [9] que sugiere reducir dosis o suspender agentes como micofenolato y azatioprina debido a la evidencia de incremento de compromiso pulmonar en animales infectados por MERSCoV [14], suspender los inhibidores de mTOR (mTORi) en pacientes con enfermedad grave debido a su relación con complicaciones pulmonares como neumonitis [15], evitar suspender los inhibidores de la calcineurina (CNI) excepto en caso de progresivo deterioro de la función renal, y ajustar prednisolona o sus equivalentes hasta 20 mg en aquellos con descenso o suspensión de la medicación debido a su potencial efecto modulador y antiinflamatorio sobre el injerto renal [9], además de la evidencia existente de disminución de mortalidad en aquellos con requerimiento de oxígeno reportada en el informe preliminar del estudio RECOVERY [16].

En Turquía se realizó un estudio de cohorte retrospectiva donde los antimetabolitos fueron suspendidos en la totalidad de pacientes, los CNI se redujeron a la mitad o suspendieron en el 21 % con neumonía moderada y 57 % con neumonía severa [17], encontrando cifras similares en el estudio TANGO en donde el ácido micofenólico y los mTORi se difirieron en el 68 % mientras que los CNI solo en el 23 % de los casos, sin encontrar asociación estadísticamente significativa entre el retiro de la inmunosupresión y mortalidad [12]. En la cohorte BARCELONA retiraron al menos un medicamento del esquema inmunosupresor en el 91 % de sus 104 pacientes, siendo más frecuente la supresión de CNI y mTORi en los pacientes con SDRA, aunque tampoco se encontró asociación entre el tipo de modificación de inmunosupresión y mortalidad [11]. No obstante, en el estudio BRESCIA TASK FORCE, la inmunosupresión con tacrolimus se asoció con mortalidad en el análisis univariado (OR 4; 95 %CI, 1.1-19,7; P = ,05).

Nuestro paciente adicionalmente presentó una coinfección por *Cryptococcus* en ausencia de infección por HIV, posiblemente por haber recibido manejo inmunosupresor y dexametasona endovenosa en esquema de 7 días [16]. Este hongo es un patógeno oportunista infrecuente en pacientes receptores de órganos sólidos después de los 6 meses de recibido el injerto, y aún más que provoque una infección diseminada sin comprometer sistema nervioso central [18,19]. A su vez, la asociación COVID-19 y Criptococosis es rara, con solo un paciente reportado entre 293 en un estudio de casos realizado en China [20], de ahí la importancia de su difusión, pues sería el primer reporte en la literatura colombiana y latinoamericana de un paciente trasplantado renal con infección por COVID19 y coinfección por *Cryptococcus* sp.

Consideraciones éticas

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se realizaron conforme a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con lo establecido por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki; que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes, y que han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

Contribuciones de los autores

Rodolfo Eduardo Torres Serrano: Conceptualización, curaduría de los datos, investigación, revisión y edición; Carlos Rosselli San Martin: Conceptualización, curaduría de los datos, investigación, revisión y edición; Orlando Olivares Algarín: Conceptualización, curaduría de los datos, investigación, revisión y edición; Stefany Agudelo Gonzalez: Conceptualización, Escritura (manuscrito original), investigación; María (manuscrito original), Paula Carrillo investi-

gación; Ayerbe: Conceptualización, Victoria Elena Coral Escritura Zúñiga: Conceptualización, Escritura (manuscrito original), investigación.

Conflicto de intereses

Los autores no representan ningún conflicto de intereses en la publicación de este artículo.

Financiación

La financiación estuvo a cargo de los autores.

Referencias

- [1] OMS [Sitio Virtual]. Coronavirus disease (COVID-19) Weekly Epidemiological Update and Weekly Operational Update [citado 2020 sept. 21]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports> ↑Ver página 3
- [2] Ren X, Liu Y, Chen H, Liu W, Guo Z, Zhang Y, et al. Application and optimization of RT-PCR in diagnosis of SARS-CoV-2 infection [Internet]. bioRxiv. 2020. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1101/2020.02.25.20027755> ↑Ver página 6
- [3] Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):372. [Publicado 2020 mrz. 27]. <https://doi.org/10.3390/v12040372> ↑Ver página 6
- [4] Kakodkar P, Kaka N, Baig MN. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus*. 2020;12(4):e7560. [Publicado 2020 abr. 6]. <https://doi.org/10.7759/cureus.7560> ↑Ver página 6
- [5] Actualización epidemiológica: Enfermedad del Coronavirus (COVID-19) - 18 de septiembre de 2020 [Internet]. Paho.org [citado 2021 jun. 2] Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-18-septiembre-2020> ↑Ver página 6
- [6] Instituto Nacional de Salud. Semana epidemiológica 36: 30 de agosto al 05 de septiembre de 2020. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2020;1-24. <https://doi.org/10.33610/23576189.2020.36> ↑Ver página 6

- [7] Mikami, T, Miyashita, H, Yamada, T, Harrington M, Steinberg D, Dunn A, et al. Risk Factors for Mortality in Patients with COVID-19 in New York City. *J Gen Intern Med.* 2021;36(1):17-36. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05983-z> ↑Ver página 6
- [8] D'Marco L, Puchades MJ, Romero-Parra M, Gimenez-Civera E, Soler MJ, Ortiz A et al. Coronavirus disease 2019 in chronic kidney disease. *Clin Kidney J.* 2020;13(3):297-306. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa104> ↑Ver página 7
- [9] Torres RE, Montero C, Benavides C, Malaver N, García Padilla P, Acevedo A, et al. Recomendaciones de la asociación colombiana de nefrología en trasplante renal durante la pandemia por coronavirus (covid-19). *Rev colomb nefrol.* 2020;7(1):9–10. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.447> ↑Ver página 7, 8
- [10] Bossini N, Alberici F, Delbarba E, Valerio F, Manenti C, Possenti S, et al. Kidney transplant patients with SARS-CoV-2 infection: The Brescia Renal COVID task force experience. *Am J of Transplant.* 2020;20(11):3019-29. <https://doi.org/10.1111/ajt.16176> ↑Ver página 7, 8
- [11] Favà A, Cucchiari D, Montero N, Toapanta N, Centellas FJ, Vila-Santandreu A, et al. Clinical characteristics and risk factors for severe COVID-19 in hospitalized kidney transplant recipients: A multicentric cohort study [published online ahead of print, 2020 aug. 10]. *Am J Transplant.* 2020;20(11):3030-41. <https://doi.org/10.1111/ajt.16246> ↑Ver página 7, 8, 9
- [12] Cravedi P, Mothi SS, Azzi Y, Haverly M, Farouk SS, Pérez-Sáez MJ, et al. COVID-19 and kidney transplantation: Results from the TANGO International Transplant Consortium. *Am J of Transplant.* 2020;20(11):3140-8. <https://doi.org/10.1111/ajt.16185> ↑Ver página 7, 8, 9
- [13] Montagud-Marrahi E, Cofan F, Torregrosa J-V, Cucchiari D, Ventura-Aguilar P, Revuelta I, et al. Preliminary data on outcomes of SARS-CoV-2 infection in a Spanish single center cohort of kidney recipients. *Am J of Transplant.* 2020;20(10):2958-9 <https://doi.org/10.1111/ajt.15970> ↑Ver página 7, 8
- [14] Chan JF-W, Yao Y, Yeung M-L, Deng W, Bao L, Jia L, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a non-human primate model of common marmoset. *J Infect Dis.* 2015;221(12):1904-13. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv392> ↑Ver página 8
- [15] Zaza G, Tomei P, Ria P, Granata S, Boschiero L, Lupo A. Systemic and nonrenal adverse effects occurring in renal transplant patients treated with mTOR inhibitors. *Clin Dev Immunol.* 2013;2013:403280. ↑Ver página 8

- [16] RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, 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> ↑Ver página 8, 9
- [17] Demir E, Uyar M, Parmaksiz E, Sinangil A, Yelken B, Dirim AB, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients: A multicenter experience in Istanbul. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(5):e13371. <https://doi.org/10.1111/tid.13371> ↑Ver página 9
- [18] Fishman JA, Costas SF, Alexander BD. Infection in Kidney Transplant Recipients. En: *Kidney Transplantation - Principles and Practice.* 2019 p 517–538. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-53186-3.00031-0> ↑Ver página 9
- [19] Seok H, Huh K, Cho SY, Kang C-I, Chung DR, Huh WS, et al. Invasive Fungal Diseases in Kidney Transplant Recipients: Risk Factors for Mortality. *J Clin Med.* 2020;9(6):1824. [Publicado 2020 jun. 11]. <https://doi.org/10.3390/jcm9061824> ↑Ver página 9
- [20] 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):18005. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198005> ↑Ver página 9