

Grupo de Trabajo de COVID-19 en el Trasplante de Órgano Sólido (Corona-TOS)

**Grupo de Estudio de Infección en el Trasplante y el Huésped Inmunocomprometido (GESITRA-IC)
de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)**

Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI)

Recomendaciones para el tratamiento de receptores de TOS con diagnóstico de COVID-19

Las opiniones de expertos contenidas en este documento están basadas en una revisión de la literatura existente en el momento de su redacción y serán revisadas de forma periódica conforme se generen nuevas evidencias científicas. Dichas revisiones estarán accesibles a través de los mismos cauces empleados en la difusión de la presente versión 2.1

- Versión: 2.1 (20 de Marzo de 2020)
- Con el aval de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y la Sociedad Española de Trasplantes (SET).

1. Introducción

A principios de Diciembre de 2019 fueron identificados los primeros casos de neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei (República Popular China) [1]. El patógeno ha sido identificado como un nuevo betacoronavirus (subgénero Sarbecovirus) denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* [SARS-CoV-2]), que presenta una elevada similitud filogenética con el SARS-CoV identificado por primera vez en la provincia china de Guangdong en 2002 [2]. La infección producida por el SARS-CoV-2 virus ha sido denominada por consenso internacional COVID-19 (*coronavirus disease 2019*). A lo largo de las últimas semanas, el número de casos de COVID-19 fuera de China se ha multiplicado por 13, y el número de países afectados se ha triplicado. El 11 de Marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente la situación de pandemia [3]. A 18 de Marzo el número de casos confirmados notificados de COVID-19 en España era de 11.178, incluyendo 491 fallecidos, lo que implica una letalidad global del 4,4% [4].

La inmunosupresión post-trasplante constituye un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones en otras infecciones respiratorias virales, tal y como fue demostrado en el contexto de la última pandemia de gripe A (H1N1)pdm en 2009 [5]. Cabe señalar que en ninguna de las series publicadas hasta la fecha de pacientes con COVID-19 se aporta información específica acerca de la evolución del cuadro en la población de receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) [2,6-8]. La edad avanzada y la existencia de comorbilidades (tales como hipertensión arterial, diabetes, patología cerebrovascular o neumopatía crónica) parecen asociarse de forma consistente en estos estudios a una evolución desfavorable, incluyendo el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y a mayor mortalidad [6,8]. Por otra parte, la presencia de neutrofilia, linfopenia y elevación de marcadores de disfunción orgánica (GOT, LDH, dímero D) ha sido vinculada al desarrollo de síndrome de *distress* respiratorio del adulto (SDRA) [9]. A 18 de Marzo de 2020 sólo se ha comunicado un caso de COVID-19 (con neumonía bilateral) en un paciente de nacionalidad china de 52 años que había recibido un trasplante renal 12 años antes y que evolucionó favorablemente tras la suspensión de la inmunosupresión de base y la administración de interferón (IFN)- α nebulizado y metilprednisolona, así como inmunoglobulina intravenosa (IGIV) policlonal [10].

La ausencia de información específica impide establecer por el momento los factores pronósticos y el curso evolutivo de COVID-19 en receptores de TOS. Sin embargo, en vista del comportamiento de la infección por coronavirus humanos endémicos en pacientes inmunodeprimidos [11], cabe esperar una mayor tasa de complicaciones en esta población [12]. La escasa evidencia disponible con otros coronavirus similares, como el SARS-CoV o el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio

(*Middle East respiratory syndrome coronavirus* [MERS-CoV]), así lo sugiere [13,14]. También es predecible que el periodo de excreción viral sea más prolongado que el de los pacientes no trasplantados, con el consiguiente impacto sobre el control de la transmisión [15,16]. Por analogía con otros virus respiratorios, es posible que la infección por SARS-CoV-2 incremente el riesgo de rechazo agudo en receptores de trasplante de pulmón [17].

A lo largo de 2019 fueron realizados en España un total de 5.449 procedimientos de TOS, confirmándose su posición de liderazgo mundial con una tasa de 49 donantes por millón de habitantes [18]. Ante la rápida evolución de la infección por SARS-CoV-2, tanto en el ámbito nacional como internacional, y los desafíos clínicos que dicho escenario plantea, el pasado 9 de Marzo quedó constituido el Grupo de Trabajo de COVID-19 en receptores de TOS (Corona-TOS) en el seno del Grupo de Estudio de Infección en el Trasplante y el Huésped Inmunocomprometido (GESITRA-IC) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Como primera acción este grupo ha considerado necesario realizar unas recomendaciones sobre el tratamiento de COVID-19 en el ámbito del TOS.

El presente documento tiene por objetivo proponer unas pautas de manejo terapéutico en el receptor de TOS con diagnóstico de sospecha o confirmado de COVID-19. No se abordarán, por tanto, las medidas destinadas a minimizar el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2 a través de la donación de órganos, tejidos o progenitores hematopoyéticos, que ya son contempladas en las recomendaciones periódicamente emitidas desde la ONT [19]. Tampoco serán desarrolladas las medidas destinadas a la prevención y control de la infección, ni los protocolos de diagnóstico de infección por SARS-CoV-2, para las que se puede recurrir al procedimiento de actuación frente a casos de COVID-19 desarrollado por el Ministerio de Sanidad en colaboración con diversas sociedades científicas [20].

2. Opciones terapéuticas para COVID-19 y consideraciones en el receptor de TOS

En el momento actual no se dispone de ningún tratamiento para pacientes con diagnóstico de sospecha o confirmado de COVID-19 cuya evidencia haya sido avalada mediante ensayos clínicos controlados. Esta limitación es aplicable al contexto específico de los receptores de TOS. Por otra parte, ninguno de los múltiples ensayos clínicos en marcha o finalizados (94 entradas en ClinicalTrials.gov a 15 de Marzo de 2020) está centrado en este grupo de pacientes. Por ese motivo, las recomendaciones de tratamiento para el receptor de TOS con COVID-19 deben ser extrapoladas de las emitidas para pacientes no trasplantados, con algunas particularidades que deben ser discutidas:

- Por analogía con otros virus respiratorios, como el de la gripe [21], se podría asumir que el riesgo de progresión a neumonía en receptores de TOS con infección por SARS-CoV-2 circunscrita al tracto respiratorio superior está incrementado en relación a los pacientes no trasplantados. En

ese sentido, la presencia de linfopenia a expensas de linfocitos T CD3⁺, CD4⁺ y CD8⁺ ha sido identificada como un factor de riesgo de desarrollo de SDRA en pacientes con COVID-19 [9]. Como es sabido, el empleo de agentes depletors de linfocitos (globulina antitumoral policlonal o alemtuzumab) como terapia de inducción o para el tratamiento del rechazo agudo induce una linfopenia sostenida que puede prolongarse durante varios meses. Es verosímil igualmente que la alteración de la inmunidad celular asociada a la administración de inhibidores de la calcineurina pueda contribuir a un mayor riesgo de complicaciones derivadas de COVID-19 tras el trasplante. En esta línea, se ha demostrado el papel protector desempeñado por los linfocitos T CD8⁺ de memoria específicos frente a SARS-CoV [22].

- En base a la premisa previa, podría asumirse que los receptores de TOS con infección de tracto respiratorio superior por SARS-CoV-2 se beneficiarían de un tratamiento antiviral precoz que disminuyera el riesgo de progresión a neumonía y SDRA. Las ventajas de esta estrategia han sido ampliamente establecidas en el caso de la gripe en receptores de TOS, en los que se recomienda el tratamiento precoz con inhibidores de la neuraminidasa independientemente del tiempo de evolución del cuadro clínico o de su gravedad [21,22]. Por desgracia, no existe ninguna evidencia análoga en el caso de COVID-19, y es improbable que se vaya a disponer de estudios al respecto en un corto plazo.
- Cualquier recomendación encaminada al tratamiento precoz en receptores de TOS con infección por SARS-CoV-2 limitada al tracto respiratorio superior sin evidencia radiológica de neumonía debe tener en consideración el perfil de toxicidad de los agentes antivirales disponibles y el riesgo de interacciones farmacológicas con los fármacos inmunosupresores, así como las eventuales dificultades de acceso y suministro en el contexto de la actual pandemia de COVID-19.

Son varios los fármacos potencialmente útiles en el tratamiento de pacientes adultos con COVID-19, si bien es preciso enfatizar que la evidencia disponible es sumamente limitada (**Tabla 1**) [20,23]. En alguno de ellos, como es el caso de los inhibidores de la proteasa (IP) potenciados empleados en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) (lopinavir/ritonavir [LPV/r]), existe cierta experiencia clínica (en forma de estudios retrospectivos) en el tratamiento de las infecciones por SARS-CoV [24-26] y MERS-CoV [27], así como en la profilaxis post-exposición ocupacional a este último virus [28]. En ese sentido, un ensayo clínico en marcha (MIRACLE) está evaluando la asociación de LPV/r e IFN- β durante 14 días para el tratamiento de MERS [29]. El tratamiento con LPV/r, sin embargo, no se asoció a una disminución en el tiempo hasta la mejoría clínica en comparación con el grupo de control (tratamiento de soporte) en un ensayo clínico abierto y aleatorizado en pacientes adultos con COVID-19 grave (neumonía y saturación basal de O₂ <94% o

$Pa_2/FiO_2 < 300$ mmHg). No obstante, el grupo tratado con LPV/r presentó una menor mortalidad a los 28 días (19,2% versus 25,0%) y menor estancia en UCI (mediana de 6 versus 11 días) en comparación con el grupo de control, si bien las diferencias en estos objetivos secundarios no alcanzaron la significación estadística [30]. Se ha comunicado recientemente que las concentraciones plasmáticas de darunavir/cobicistat, otro IP potenciado, alcanzadas *in vivo* con la pauta indicada para el tratamiento de la infección VIH (800/150 mg cada 24 horas) serían muy inferiores respecto a la concentración que ha demostrado actividad *in vitro* frente a SARS-CoV-2 (3,4 μ M frente a 300 μ M, respectivamente) [31].

Remdesivir (RDV, GS-5734) es el profármaco de un análogo de nucleótido con potente actividad *in vitro* frente a un amplio espectro de virus ARN, como el virus Ebola, virus Marburg, MERS-CoV, virus respiratorio sincitial, virus Nipah y virus Hendra. Su modo de acción se basa en la terminación prematura de la transcripción del ARN viral [32]. Se ha demostrado que la asociación de RDV e IFN- β presenta una superior una actividad *in vitro* frente a MERS-CoV en comparación con LPV/r [33]. Por otra parte, RDV fue eficaz como tratamiento compasivo en un paciente con COVID-19 [34], si bien no demostró su eficacia en un ensayo clínico en pacientes con enfermedad por el virus Ebola [35]. En el caso de otros agentes, como cloroquina o hidroxiclороquina, sólo se dispone por el momento de estudios *in vitro* que demuestran su actividad frente a SARS-CoV [36] o SARS-CoV-2 [37]. El bloqueo de la acción de citoquinas pro-inflamatorias, como la interleuquina (IL)-6, es el modo de acción propuesto para el tocilizumab y la nitazoxanida, que también ha demostrado inhibir *in vitro* la replicación de coronavirus zoonóticos [38] y acortar el periodo hasta la mejoría sintomática en pacientes con gripe estacional no complicada [39].

3. Propuesta de manejo terapéutico de COVID-19 en el receptor de TOS

La **Tabla 2** recoge las opciones terapéuticas propuestas para diversos escenarios clínicos de COVID-19 en receptores de TOS.

3.1. Manejo de la inmunosupresión

Por analogía con otras infecciones graves en TOS, la minimización de la inmunosupresión parece una medida razonable en receptores con COVID-19 confirmada, particularmente en los casos que cursen con neumonía. La administración de mofetil micofenolato se asoció a una mayor carga viral y daño tisular en pulmón en un modelo murino de infección por MERS-CoV en comparación con los animales que no recibieron ningún tratamiento, así como a mayor mortalidad [40]. No existen datos por el momento que sugieran que la conversión a regímenes basados en inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) pudiera contribuir al control de la infección por SARS-CoV-2. Por otra parte, el empleo de LPV/r implica un elevado riesgo de interacciones farmacológicas y la necesidad de

estrecha monitorización terapéutica de dosis, circunstancia que dificultaría notablemente cualquier intento de modificación de la pauta de inmunosupresión de mantenimiento previa.

La administración de IP obliga a la interrupción transitoria de los inhibidores de la calcineurina y de mTOR ante el riesgo de interacciones clínicamente significativas (como se detalla en el apartado 3.4), pudiéndose plantear su suspensión definitiva en función de la evolución del cuadro. En casos de COVID-19 muy graves se debería considerar la retirada total de la inmunosupresión tras evaluar el riesgo de rechazo y de pérdida del injerto no vital y, eventualmente, asociar IGIV policlonal por su efecto inmunomodulador [10].

3.2. Corticosteroides como tratamiento adyuvante

En el momento actual, y en base a estudios previos en infección por SARS-CoV, MERS-CoV o virus de la gripe, no se recomienda el empleo de corticosteroides sistémicos en pacientes con COVID-19 [20]. En un estudio basado en 201 pacientes con COVID-19 el empleo de corticosteroides se asoció a un mayor riesgo de progresión a SDRA, si bien no se puede excluir un potencial sesgo de confusión por indicación; por otra parte, la mortalidad en presencia de SDRA establecido fue menor en pacientes tratados con metilprednisolona [9]. En el único caso publicado hasta la fecha de COVID-19 en un receptor de TOS se inició 6-metilprednisolona (40 mg cada 24 horas) IV previa suspensión del tratamiento inmunosupresor de base, con buena evolución [10].

3.3. Interacciones farmacológicas

Tal y como se ha expuesto, la administración de algunos fármacos recomendados de forma preliminar para el manejo de receptores de TOS con COVID-19 puede conllevar un riesgo de interacción con los agentes inmunosupresores. Esta circunstancia es particularmente relevante en el caso de los IP potenciado (LPV/r), ya que actúan como inhibidores del citocromo P450 hepático, y de la hidroxyclorequina, al estar sujeta igualmente a metabolización por el citocromo P450 y, sobre todo, por el riesgo de prolongación de los intervalos PR y QT del electrocardiograma (ECG).

- **Lopinavir/ritonavir:** Ritonavir es un inhibidor potente de la isoenzima CYP3A4/5, por lo que puede aumentar hasta en 15 veces la concentración de lopinavir. Es especialmente destacable la interacción de LPV/r con los inhibidores de calcineurina y/o de mTOR. Las concentraciones de ciclosporina, tacrólimus, sirólimus o everolimus pueden incrementarse significativamente al coadministrarse con LPV/r, por lo que se recomienda su suspensión transitoria con monitorización terapéutica de los niveles valle al cabo de 48-72 horas y posterior ajuste de dosis. Estudios previos realizados en pacientes con infección VIH sometidos a tratamiento con LPV/r han comunicado la necesidad de reducir la dosis de tacrólimus a 0,5-1,5 mg y prolongar el intervalo de administración hasta 7-25 días [41-43]. LPV/r también incrementa los niveles de

corticosteroides sistémicos, y al actuar en ambos casos como inhibidores de la glucorinización pueden modificar los niveles de mofetil micofenolato.

- **Cloroquina e hidroxicloroquina:** Los fármacos antiácidos pueden disminuir la absorción de cloroquina. Cimetidina (no así ranitidina) disminuye el aclaramiento y el metabolismo de la cloroquina. Cloroquina, y en menor medida hidroxicloroquina, inhibe la actividad del citocromo CYP2D6 y puede aumentar los niveles de diferentes fármacos, incluyendo ciclosporina y tacrólimus; no existe en cambio riesgo de interacción significativa con mofetil micofenolato, inhibidores de mTOR y/o corticoides. Cloroquina puede aumentar los niveles de algunos anticoagulantes (apixabán, dabigatrán), digoxina, verapamil, LPV/r y DRV/c. Se debe extremar la precaución cuando sea administrada en asociación con fármacos que prolongan el intervalo QT del ECG (tales como β -bloqueantes, algunos antihipertensivos, antihistamínicos, macrólidos y quinolonas).
- **Tocilizumab:** Estudios *in vitro* realizados en hepatocitos humanos cultivados han demostrado que la IL-6 reduce la expresión de la isoenzima CYP3A4. Por ese motivo, el tratamiento con tocilizumab, al bloquear la acción biológica de la IL-6, puede disminuir los niveles séricos de los fármacos metabolizados por esta vía, entre los que se incluyen el tacrolimus y los inhibidores de mTOR. Una vez finalice el efecto del tocilizumab (que puede persistir durante semanas debido a su prolongada semivida de eliminación) es esperable un aumento en los niveles.
- **Otros agentes:** Son menos relevantes las interacciones entre los inhibidores de calcineurina y/o mTOR con IFN- β , RDV o nitazoxanida, no requiriendo por tanto ajuste de la dosificación. La información disponible con remdesivir es por el momento muy limitada.

Para una adecuada dosificación de estos fármacos se recomienda la consulta de sitios en línea específicos de COVID-19 (www.covid19-druginteractions.org), VIH (www.hiv-druginteractions.org) o de carácter general (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>).

4. Difusión y actualización

Se ha establecido un plan estratégico de difusión y actualización de las presentes recomendaciones que abarca las siguientes acciones:

- a) divulgación del documento entre la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC), la Sociedad Española de Trasplantes (SET) y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT);
- b) puesta en común por parte de los integrantes del Grupo de Trabajo Corona-TOS de la incidencia y evolución de los receptores de TOS con diagnóstico de COVID-19 en los distintos centros con programas de trasplante integrados en GESITRA-IC;

- c) creación de una cohorte prospectiva multicéntrica de receptores de TOS con COVID-19. Dicho proyecto estará liderado por la Dra. Elisa Cordero, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla (elisacorderom@gmail.com, mariae.cordero.sspa@juntadeandalucia.es);
- d) actualización periódica de las presentes recomendaciones (mediante reuniones telemáticas periódicas entre los integrantes del Grupo de Trabajo Corona-TOS) conforme se disponga de nueva evidencia científica y experiencia clínica en el abordaje y tratamiento de COVID-19.

Tabla 1. Agentes potencialmente eficaces en el tratamiento de COVID-19 y particularidades en el receptor de TOS.

Fármaco	Dosis	Efectos adversos más frecuentes	Consideraciones en el contexto del TOS
Lopinavir/ritonavir	Comprimidos recubiertos de 200/50 mg: 400/100 mg (2 comp) cada 12 h VO durante un máximo de 14 días Suspensión oral de 80/20 mg/mL: 5 mL cada 12 h VO durante un máximo de 14 días	Diarrea, náuseas, vómitos, hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia Infrecuentes: pancreatitis, prolongación del intervalo QT	No ha demostrado eficacia en un primer ensayo clínico ^a Elevado riesgo de interacciones con fármacos inmunosupresores No requiere ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal Contraindicado en caso de insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh)
Interferón-β	Solución inyectable de 250 µg/mL: 0,25 mg cada 48 horas SC durante 14 días	Fiebre, cefalea, hipertensión, <i>rash</i> , náuseas, diarrea, linfopenia, reacciones locales, síndrome pseudogripal; evitar en caso de enfermedad psiquiátrica o depresión grave	Riesgo teórico de rechazo agudo del injerto por inducción de la alorreactividad
Remdesivir	Dosis de carga: 200 mg IV; mantenimiento: 100 mg/24 h IV durante un total de 10 días	Hipotensión durante la infusión (perfil de seguridad en gran medida desconocido)	No experiencia en TOS Acceso actualmente limitado La presencia de insuficiencia renal (ClCr <30 mL/min) y hepática grave (clase C de Child-Pugh) fueron criterios de exclusión en el ensayo clínico NCT04257656
Hidroxicloroquina	Dosis de carga: 400 mg cada 12 h el primer día; mantenimiento: 200 mg cada 12 h VO durante 5-14 días	Queratopatía, afectación del iris/cuerpo ciliar, retinopatía (tratamientos prolongados), prolongación de los intervalos PR y QT (infrecuente)	Buen perfil de seguridad Amplia experiencia en receptores de TOS (en otras indicaciones)
Cloroquina ^b	500 mg cada 12 h VO		
Nitazoxanida	600 mg cada 12 h VO ^c durante 5 días	Dolor abdominal, diarrea, náuseas	Escasa experiencia en TOS (en otras indicaciones)
Tocilizumab	Máximo 3 infusiones de 8 mg/Kg IV (dosis máxima por infusión de 800 mg), con la segunda infusión al cabo de 8-12 h de la primera dosis	Hipertrigliceridemia, elevación de transaminasas, perforación intestinal (infrecuente), neutropenia (habitualmente moderada y transitoria)	Incertidumbre en los criterios de selección de pacientes ^d Escasa experiencia en TOS (en otras indicaciones) Riesgo teórico de sobreinfección bacteriana

ClCr: aclaramiento de creatinina; IV: intravenosa; SC: subcutáneo; TOS: trasplante de órgano sólido; VO: vía oral.

^a LPV/r no demostró reducir el tiempo hasta la mejoría clínica (objetivo primario) respecto al grupo de control; se observaron diferencias numéricas a favor de LPV/r en la mortalidad a los 28 días y en la duración de la estancia en UCI (objetivos secundarios) [30].

^b Mayor actividad *in vitro* de hidroxicloroquina respecto a cloroquina (EC₅₀ a las 24 horas: 23,9 µM y 6,14 µM, respectivamente) [35].

^c Pauta basada en un ensayo clínico realizado para gripe estacional [39].

^d Criterios propuestos para población general: edad >18 años, neumonía intersticial con insuficiencia respiratoria grave, empeoramiento respiratorio rápido que precise de ventilación no invasiva o invasiva, niveles elevados de interleuquina (IL)-6 (>10 pg/mL) (o alternativamente niveles de dímero-D >1.500 ng/mL o en rápido aumento).

Tabla 2. Escenarios de COVID-19 en receptores de TOS y opciones terapéuticas propuestas.

Categoría diagnóstica	Escenario clínico	Tratamiento	Comentarios
Sospecha de COVID-19 (caso en investigación)	Infección de tracto respiratorio superior sin infiltrado ^a	Sintomático ± oseltamivir ^b	Solicitar precozmente RT-PCR para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo o esputo ^c
	Neumonía	<i>A la espera de resultado de pruebas diagnósticas:</i> hidroxiclороquina ± LPV/r ^d ± tratamiento antibiótico ± oseltamivir ^b	Solicitar precozmente RT-PCR para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo o esputo ^c El beneficio de LPV/r debe ser individualmente evaluado en función de la gravedad clínica y de la posibilidad de monitorización terapéutica de agentes inmunosupresores En caso de iniciar LPV/r se deben suspender de forma transitoria los inhibidores de calcineurina y de mTOR y solicitar niveles valle en 48-72 horas para ajuste de dosis
Diagnóstico confirmado de COVID-19	Infección de tracto respiratorio superior sin infiltrado ^a	Hidroxiclороquina + tratamiento antibiótico ± oseltamivir ^b	Pauta basada en aceptable relación beneficio/riesgo Seguimiento clínico estrecho con reevaluación en 24-48 h
	Neumonía	LPV/r + hidroxiclороquina ± IFN-β ^e + tratamiento antibiótico ± oseltamivir ^b	Valorar solicitud anticipada de RDV en previsión de rápido deterioro clínico ^f El beneficio de LPV/r debe ser individualmente evaluado en función de la gravedad clínica y de la posibilidad de monitorización terapéutica de agentes inmunosupresores En caso de iniciar LPV/r se deben suspender de forma transitoria los inhibidores de calcineurina y de mTOR y solicitar niveles valle en 48-72 horas para ajuste de dosis
	Neumonía grave (escala CURB65 ≥2, saturación basal de O ₂ <92% o FR >30 rpm)	LPV/r + IFN-β + RDV ^f + tratamiento antibiótico ± oseltamivir ^b	Valorar el uso precoz de tocilizumab ^g En caso de iniciar LPV/r se deben suspender de forma transitoria los inhibidores de calcineurina y mTOR y solicitar niveles valle en 48-72 horas para ajuste de dosis

COVID-19: *coronavirus disease 2019*; FR: frecuencia respiratoria; IFN-β: interferón-β; LPV/r: lopinavir/ritonavir; mTOR: *mammalian target of rapamycin*; RDV: remdesivir; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa; SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; TOS: trasplante de órgano sólido.

^a La afectación pulmonar está presente en el 30% de los pacientes de COVID-19, y en el 70% de estos casos el TC demuestra una afectación bilateral. Debido a la menor sensibilidad de la radiología convencional (particularmente en fases precoces de la evolución clínica), en receptores con saturación basal de O₂ <94% y radiografía de tórax normal se debe plantear la realización de TC torácico.

^b El empleo empírico de oseltamivir estará condicionado por la posibilidad de realizar RT-PCR para virus de la gripe y por la evolución de la situación epidemiológica de la gripe estacional.

^c El valor predictivo negativo de la RT-PCR para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo probablemente sea menor en fases precoces, por lo que un primer resultado negativo no permite descartar el diagnóstico de COVID-19. La RT-PCR en una muestra en esputo espontáneo puede ofrecer una buena rentabilidad diagnóstica en pacientes con neumonía y tos productiva.

^d El empleo empírico de hidroxiclороquina y/o LPV/r en receptores de TOS con neumonía (casos en investigación) estaría condicionado por la gravedad clínica del cuadro y la demora estimada en la obtención de los resultados de RT-PCR para SARS-CoV-2.

^e El empleo de IFN-β debe tener en consideración el riesgo teórico de rechazo del injerto.

^f El empleo de RDV requiere solicitud de uso compasivo y contacto con Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

^g Cabe la posibilidad de que el uso precoz de tocilizumab contribuya a controlar más eficazmente la respuesta inflamatoria excesiva desencadenada por SARS-CoV-2.

Referencias

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506.
2. Zhu N Zhang D, Wang W, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-33.
3. Organización Mundial de la Salud. Alocución de apertura del Director General de la OMS en la rueda de prensa sobre la COVID-19 celebrada el 11 de marzo de 2020; <https://www.who.int/es/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
4. Ministerio de Sanidad, Secretaría General de Sanidad, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización nº 47 (18 de Marzo de 2020). Enfermedad por el coronavirus (COVID-19) (datos consolidados a las 21:00 horas del 16 de Marzo de 2020); https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_47_COVID-19.pdf
5. Cordero E, Aydillo T, Fariñas MC et al. Immunosuppressed patients with pandemic influenza A 2009 (H1N1) virus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31: 547-56.
6. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7 [epub ahead of print]. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
7. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020 Mar 3 [epub ahead of print]. doi: 10.1001/jama.2020.3204.
8. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24 [epub ahead of print]. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020 Mar 13 [Epub ahead of print]; doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
10. Zhu L, Xu X, Ma K, et al. Successful recovery of COVID-19 pneumonia in a renal transplant recipient with long-term immunosuppression. *Am J Transplant* 2020 Mar 17 [epub ahead of print]. doi: 10.1111/ajt.15869.
11. Garbino J, Crespo S, Aubert JD, et al. A prospective hospital-based study of the clinical impact of non-severe acute respiratory syndrome (Non-SARS)-related human coronavirus infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43: 1009-15.
12. Michaels MG, La Hoz RM, Danziger Isakov L, et al. Coronavirus Disease 2019: Implications of Emerging Infections for Transplantation. *Am J Transplant* 2020 Feb 24 [epub ahead of print]. doi: 10.1111/ajt.15832.
13. Kumar D, Tellier R, Draker R, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant* 2003; 3: 977-81.
14. AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS CoV infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant* 2015; 15: 1101-4.
15. Ogimi C, Greninger AL, Waghmare AA, et al. Prolonged shedding of human coronavirus in hematopoietic cell transplant recipients: risk factors and viral genome evolution. *J Infect Dis* 2017; 216: 203-09.

16. Kim SH, Ko JH, Park GE, et al. Atypical presentations of MERS-CoV infection in immunocompromised hosts. *J Infect Chemother* 2017; 23: 769-73.
17. Peghin M, Hirsch HH, Len Ó, et al. Epidemiology and immediate indirect effects of respiratory viruses in lung transplant recipients: a 5-year prospective study. *Am J Transplant* 2017; 17: 1304-12.
18. Ministerio de Sanidad, Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante en España 2019; <http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACI%C3%93N%20Y%20TRASPLANTE%20ESPA%C3%91A%202019.pdf>.
19. Ministerio de Sanidad, Organización Nacional de Trasplantes. Circular referencia BV-ES-20200122 con fecha de 13 de Marzo de 2020.
20. Ministerio de Sanidad, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Documento técnico de manejo clínico de pacientes con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19), versión de 3 de Marzo de 2020; https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Protocolo_manejo_clinico_COVID-19.pdf.
21. Manuel O, López-Medrano F, Keiser L, et al. Influenza and other respiratory virus infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 7: 102-8.
22. López-Medrano F, Cordero E, Gavaldá J, et al. Management of influenza infection in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013; 31: 526.e1-526.e20.
23. Martínez MA. Compounds with therapeutic potential against novel respiratory 2019 coronavirus. *Antimicrob Agents Chemother* 2020 Mar 9 [epub ahead of print]. doi: 10.1128/AAC.00399-20.
24. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax*. 2004; 59: 252-6.
25. Chan KS, Lai ST, Chu CM, et al. Treatment of severe acute respiratory syndrome with lopinavir/ritonavir: a multicentre retrospective matched cohort study. *Hong Kong Med J* 2003; 9: 399-406.
26. Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, et al. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study. *Lancet* 2003; 361: 1767-72.
27. Yao TT, Qian JD, Zhu WY, et al. A systematic review of lopinavir therapy for SARS coronavirus and MERS coronavirus-A possible reference for coronavirus disease-19 treatment option. *J Med Virol* 2020 Feb 27 [epub ahead of print]; doi: 10.1002/jmv.25729.
28. Park SY, Lee JS, Son JS, et al. Post-exposure prophylaxis for Middle East respiratory syndrome in healthcare workers. *J Hosp Infect* 2019; 101: 42-6.
29. Arabi YM, Allothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East Respiratory Syndrome with a combination of lopinavir-ritonavir and interferon- β 1b (MIRACLE trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2018 Jan 30; 19: 81. doi: 10.1186/s13063-017-2427-0.
30. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020 Mar 18 [epub ahead of print]. doi: 10.1056/NEJMoa2001282

31. Nota emitida por Janssen Pharmaceutical: Darunavir, Darunavir/Cobicistat, Darunavir, Cobicistat, Emtricitabina y Tenofovir Alafenamida: uso en el coronavirus (16 de Marzo de 2020).
32. Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Arguments in favor of remdesivir for treating SARS-CoV-2 infections. *Int J Antimicrob Agents* 2020 Mar 5 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105933.
33. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun* 2020; 11(1): 222. doi: 10.1038/s41467-019-13940-6.
34. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med* 2020; 382: 929-36.
35. Mulangu S, Dodd LE, Davey RT Jr, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med* 2019; 381: 2293-303.
36. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005; 2: 69. doi: 10.1186/1743-422X-2-69.
37. Yao X, Ye F, Zhang M, et al. *In vitro* antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of Aevere Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* 2020 Mar 9 [epub ahead of print]. doi: 10.1093/cid/ciaa237.
38. Rossignol JF. Nitazoxanide, a new drug candidate for the treatment of Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Infect Public Health* 2016; 9: 227-30.
39. Haffizulla J, Hartman A, Hoppers M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 609-18.
40. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, et al. Treatment with lopinavir/ritonavir or interferon- β 1b improves outcome of MERS-CoV infection in a nonhuman primate model of common marmoset. *J Infect Dis* 2015; 212: 1904-13.
41. Sheikh AM, Wolf DC, Lebovics E, et al. Concomitant human immunodeficiency virus protease inhibitor therapy markedly reduces tacrolimus metabolism and increases blood levels. *Transplantation* 1999; 68: 307-9.
42. Jain AB, Venkataramanan R, Eghtesad B, et al. Effect of coadministered lopinavir and ritonavir (Kaletra) on tacrolimus blood concentration in liver transplantation patients. *Liver Transpl* 2003; 9: 954-60.
43. Teicher E, Vincent I, Bonhomme-Faivre L, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on tacrolimus pharmacokinetics in hepatitis C virus and HIV co-infected liver transplant recipients in the ANRS HC-08 study. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 941-52.