



# INFORME CASOS COVID-19 EN PACIENTES TRASPLANTADOS

18 mayo 2020

*Elaborado por Elisabeth Coll, Jorge Gayoso, José Ramón Martínez y Beatriz Domínguez-Gil*

**La elaboración de este informe no habría sido posible sin la colaboración de los equipos de coordinación y de trasplante de órganos sólidos, así como de progenitores hematopoyéticos de nuestro país. La Organización Nacional de Trasplantes agradece el esfuerzo adicional que en estos momentos supone para sus profesionales el reportar periódicamente información sobre la evolución de los pacientes trasplantados con COVID-19. La información generada pretende servirles de apoyo en el abordaje de esta epidemia y de su impacto en la población de pacientes trasplantados.**

## INDICE

|   |    |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN .....   | 2  |
| 2. METODOLOGÍA .....  | 3  |
| 3. CASOS NOTIFICADOS Y CARACTERÍSTICAS BASALES.....             | 4  |
| 4. INFORMACIÓN SOBRE LA INFECCIÓN COVID-19.....                 | 6  |
| 5. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN .....                            | 7  |
| 6. INMUNOSUPRESIÓN .....  | 10 |
| a. Trasplante renal .....                                       | 11 |
| b. Trasplante hepático .....                                    | 12 |
| c. Trasplante cardiaco .....                                    | 13 |
| d. Trasplante pulmonar .....                                    | 14 |
| e. Trasplante pancreático .....                                 | 15 |
| f. Multivisceral .....  | 15 |
| g. Trasplante hematopoyético .....                              | 15 |
| 7. SEGUIMIENTO DE LOS CASOS .....                               | 15 |
| 8. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD .....                              | 17 |
| 9. CONCLUSIONES .....   | 22 |
| ANEXO 1. COVID-19 FICHA DE NOTIFICACIÓN CASO EN RECEPTORES..... | 23 |
| ANEXO 2. COVID-19 FICHA DE SEGUIMIENTO CASO EN RECEPTORES ..... | 24 |
| REFERENCIAS.....  | 25 |



## 1. INTRODUCCIÓN

A principios de diciembre de 2019 fueron notificados los primeros casos de una neumonía de origen desconocido en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei (República Popular China).<sup>1</sup> El patógeno fue identificado como un nuevo betacoronavirus denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (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.<sup>2</sup> La infección producida por SARS-CoV-2 se denomina COVID-19 (coronavirus disease 2019) por consenso internacional. A lo largo de las últimas semanas, se han reportado más de 4 millones de casos de COVID-19 por 187 países de todo el mundo.<sup>3</sup> El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró oficialmente la situación de pandemia.<sup>4</sup>

España es uno de los países más afectados por esta epidemia en términos de número absoluto de casos diagnosticados y fallecimientos relacionados. El 13 de marzo de 2020, el Gobierno de España anunció el estado de alarma nacional con medidas de confinamiento y de restricción de la movilidad para reducir la expansión del virus. El país en su totalidad ha alcanzado los escenarios epidemiológicos 3 (transmisión comunitaria sostenida) y 4 (saturación de la capacidad de cuidados intensivos y sistema sanitario sobrepasado) que describe el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades.<sup>5</sup> Durante las últimas semanas hemos asistido a un descenso en el diagnóstico diario de nuevos casos de COVID-19 y a una disminución de la saturación del sistema hospitalario. El 29 de abril el Gobierno anunció el inicio de la desescalada de las medidas de confinamiento, que deberá realizarse de manera gradual en función de la situación epidemiológica y sanitaria de cada área.

Existe escasa información disponible sobre el curso evolutivo y los factores pronóstico de la infección COVID-19 en receptores de trasplante. En coincidencia con la epidemia, se han publicado algunos casos clínicos<sup>6 7 8 9 10 11</sup> y series de casos<sup>12 13 14 15 16 17 18 19 20</sup> que sugieren una mayor tasa de complicaciones en esta población. El curso más agresivo de COVID-19 también se deriva de la evidencia disponible con otros coronavirus similares en pacientes inmunosuprimidos<sup>21 22</sup> y en receptores de órganos sólidos.<sup>23 24</sup> 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 de la infección.<sup>25 26</sup> Hasta el momento, no se conoce si la infección por SARS-CoV-2 puede transmitirse a través del trasplante. Ante la falta de evidencia al respecto y el potencial impacto de la eventual transmisión de esta infección en el paciente inmunosuprimido, hemos de regirnos por el principio de máxima precaución y en ese sentido se han formulado las recomendaciones nacionales e internacionales sobre la valoración del donante de órganos y tejidos con respecto a la infección por SARS-CoV-2.<sup>27 28 29</sup>

La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) ha promovido una recogida centralizada de información sobre la infección COVID-19 en pacientes trasplantados de órganos y de progenitores hematopoyéticos. El objetivo general es evaluar el impacto de la infección en este grupo de pacientes. En particular, se pretende: i) determinar la incidencia de COVID-19 en la población de pacientes trasplantados; ii) caracterizar a los pacientes trasplantados que desarrollan la infección; iii) describir la evolución de la infección los pacientes trasplantados,



así como su manejo en la práctica clínica; iv) identificar factores relacionados con la mortalidad por COVID-19.

## 2. METODOLOGÍA

La recogida de información se inició el 20 de marzo de 2020 para todos los casos de COVID-19 descritos en pacientes trasplantados de órganos o de progenitores hematopoyéticos, con independencia del momento de adquisición de la infección con respecto al momento de realización del trasplante.

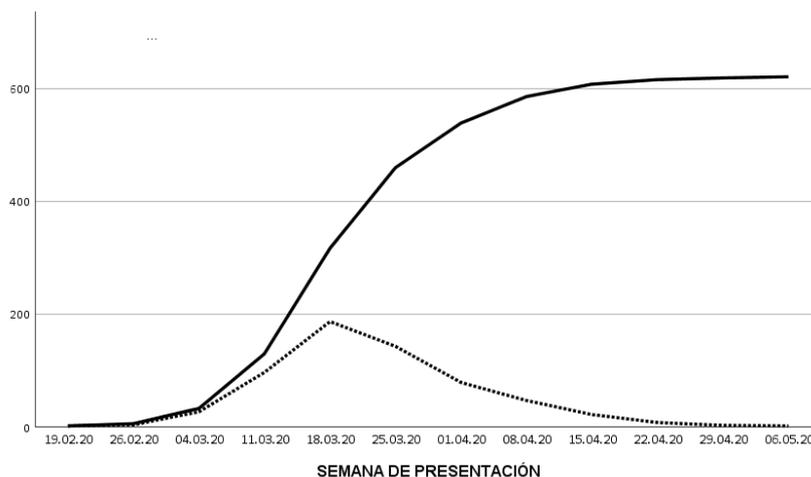
Se solicita el reporte directo por parte de los equipos de trasplante o del coordinador hospitalario de trasplantes de forma consensuada para evitar duplicación en el reporte de casos. También con el objetivo de evitar duplicación de casos y facilitar de manera ágil su depuración, se solicitan datos identificativos de cada paciente. El Informe sobre los tratamientos de datos en relación con el COVID-19 de la Agencia Española de Protección de Datos<sup>30</sup> informa que desde un punto de vista de tratamiento de datos personales, la salvaguardia de intereses esenciales en el ámbito de la salud pública corresponde a las distintas autoridades sanitarias de las diferentes administraciones públicas, quienes podrán adoptar las medidas necesarias para salvaguardar dichos intereses esenciales públicos en situaciones de emergencia sanitaria de salud pública. En cualquier caso, es importante hacer referencia expresa a que los datos tratados serán exclusivamente los limitados a los necesarios para la finalidad pretendida y en todo momento serán tratados con la confidencialidad requerida.

Por cada paciente, se solicita el envío de una ficha de notificación (**anexo 1**) con las características basales del paciente en el momento de la infección, fecha de infección, y carácter comunitario o nosocomial de la misma. En este último caso, se solicita valoración por parte del equipo asistencial de si existe sospecha de infección transmitida por el donante. Ante casos de sospecha de infección derivada del donante, se activa la correspondiente alerta de biovigilancia y las medidas de gestión e investigación del caso.<sup>31</sup> Esto incluye la evaluación de la imputabilidad de infección al donante, que se categoriza en definitiva, probable, posible, excluida o no evaluable, según el algoritmo del sistema nacional de biovigilancia. Se considera que existe transmisión si la imputabilidad se considera definitiva, probable o posible. Al alta del paciente o tras la resolución de la infección, se solicita el envío de una ficha de seguimiento (**anexo 2**), con información sobre aspectos indicativos de la gravedad de la infección (ingreso hospitalario, ingreso en UCI, necesidad de ventilación mecánica), manifestaciones clínicas, evolución (fallecimiento y/o pérdida del injerto, y posible relación con el COVID-19) y manejo de la infección.

Las variables cuantitativas se representan por la media y la desviación estándar o la mediana y el rango intercuartílico (RIC), según la distribución de la muestra. Las variables cualitativas se representan en números absolutos y porcentajes. Para la supervivencia según los días de infección se ha utilizado el método de Kaplan Meier, considerando como vivos a los 60 días a todos los pacientes con resolución de los síntomas. Se ha realizado un análisis uni y multivariado para analizar los factores con impacto sobre la mortalidad del receptor. El paquete estadístico utilizado ha sido IBM® SPSS® Statistics versión 25.

### 3. CASOS NOTIFICADOS Y CARACTERÍSTICAS BASALES

Se ha notificado un total de 623 casos de pacientes trasplantados con COVID-19, mostrados por fecha de presentación de la infección en la **Figura 1**. Se observa un descenso en las notificaciones con presentación de la infección en las últimas semanas, aunque este dato debe ser tomado con precaución por la posibilidad de retraso en la notificación de los casos más recientes.

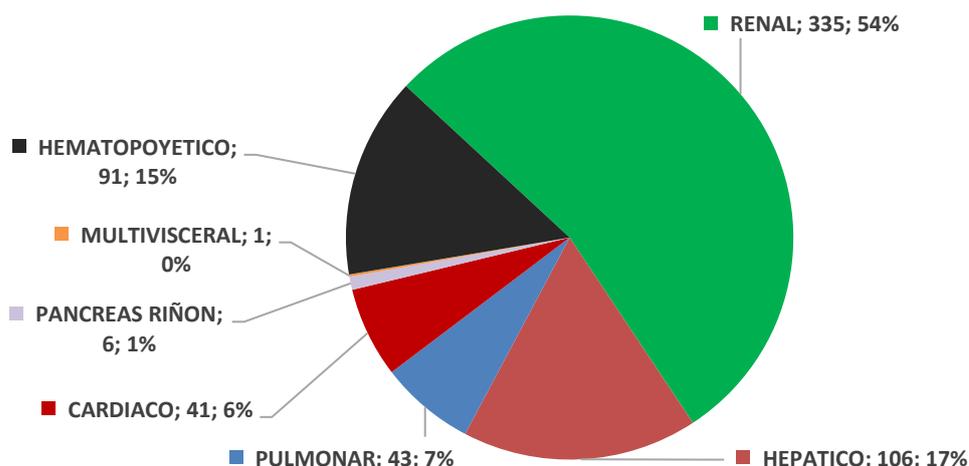


**Figura 1. Evolución de los casos notificados de COVID-19 en pacientes trasplantados de órganos y progenitores hematopoyéticos.**

La **Tabla 1** muestra la distribución de casos notificados por Comunidades Autónomas y la **Figura 2** muestra los casos notificados en función del tipo de trasplante realizado.

**Tabla 1. Casos notificados de pacientes trasplantados COVID-19 por Comunidad Autónoma.**

|                      | Frecuencia | Porcentaje |
|----------------------|------------|------------|
| ANDALUCIA            | 53         | 8,5        |
| ARAGÓN               | 10         | 1,6        |
| ASTURIAS             | 2          | 0,3        |
| CANTABRIA            | 6          | 1,0        |
| CASTILLA LA MANCHA   | 35         | 5,6        |
| CASTILLA Y LEÓN      | 14         | 2,2        |
| CATALUÑA             | 176        | 28,3       |
| COMUNIDAD VALENCIANA | 23         | 3,7        |
| EXTREMADURA          | 6          | 1,0        |
| GALICIA              | 14         | 2,2        |
| ISLAS BALEARES       | 6          | 1,0        |
| ISLAS CANARIAS       | 4          | 0,6        |
| LA RIOJA             | 4          | 0,6        |
| MADRID               | 214        | 34,3       |
| MURCIA               | 6          | 1,0        |
| NAVARRA              | 19         | 3,0        |
| PAIS VASCO           | 31         | 5,0        |
| <b>Total</b>         | <b>623</b> |            |



**Figura 2. Casos notificados de pacientes trasplantados COVID-19 por tipo de trasplante.**

De los 91 casos de infección notificados en receptores de trasplantes hematopoyéticos, 34 son autólogos y 57 alogénicos.

Según los casos notificados a día de realización de este informe, se ha calculado la incidencia de la infección para cada tipo de trasplante, tomando de referencia la estimación de los pacientes trasplantados en riesgo según los diferentes registros nacionales (**Tabla 2**).

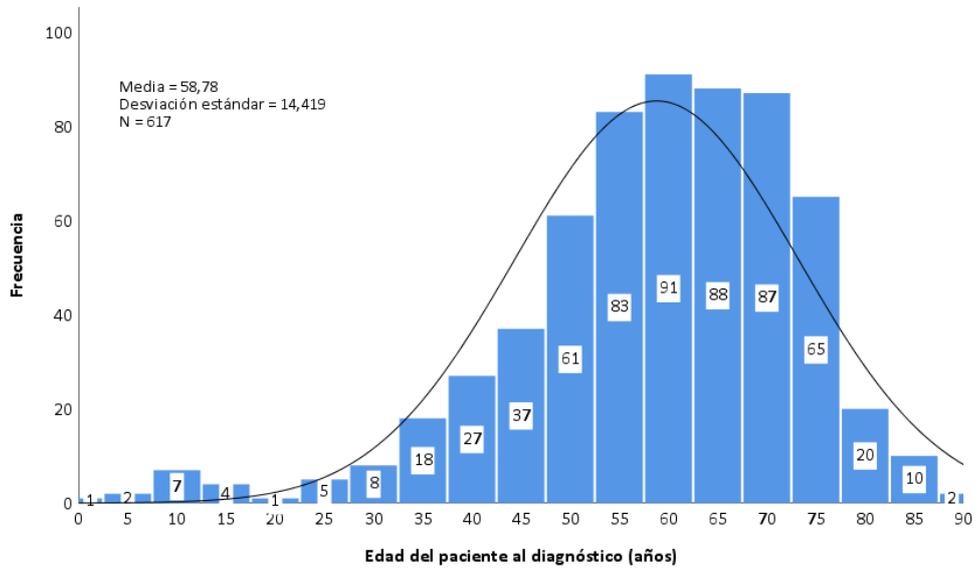
**Tabla 2. Incidencia del COVID 19 en población general y según tipo de trasplante.**

|                   | Personas en riesgo* | COVID-19 | Incidencia (por 1.000 hab) |
|-------------------|---------------------|----------|----------------------------|
| RENAL             | 35.000              | 335      | 9,6                        |
| HEPÁTICO          | 13.260              | 106      | 8,0                        |
| CARDÍACO          | 3.616               | 41       | 11,3                       |
| PULMONAR          | 2.400               | 43       | 17,9                       |
| PANCREÁTICO       | 1.460               | 6        | 4,1                        |
| INTESTINAL        | 73                  | 1        | 13,7                       |
| POBLACIÓN GENERAL | 47 M                | 231.350  | 4,9                        |

*\*Pacientes vivos con injerto funcionante a 31 de diciembre de 2019 según datos del Registro Español de Enfermos Renales (REER), Registro Español de Trasplante Hepático (RETH), Registro Español de Trasplante Cardíaco (RETC), Registro Español de Trasplante Pulmonar (RETP) y Registro Español de Trasplante de Páncreas (RETPa). En el caso del trasplante intestinal, la información se ha obtenido directamente de los centros autorizados para la realización de este tipo de trasplante. La incidencia en población general se ha calculado según los casos acumulados de COVID-19 a día 17 de mayo de 2020 en España.*

Con respecto al **sexo de los receptores**, el 67% de los casos notificados son varones.

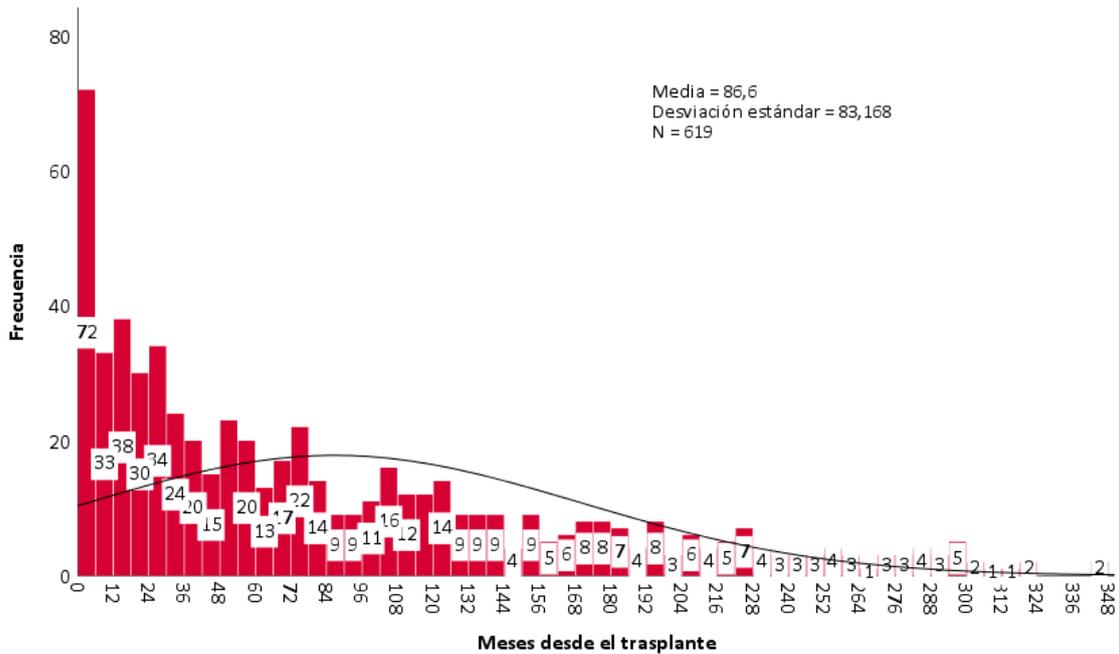
La distribución de la **edad del paciente** en el momento de la transmisión se muestra en la **Figura 3**, con una mediana de edad de 61 años (RIC 51-69). Hay 14 receptores pediátricos (<16 años): cuatro renales, uno hepático y ocho de progenitores hematopoyético (todos alogénicos).



**Figura 3. Distribución de la edad del paciente trasplantado COVID-19 en el momento de la infección.**

#### 4. INFORMACIÓN SOBRE LA INFECCIÓN COVID-19

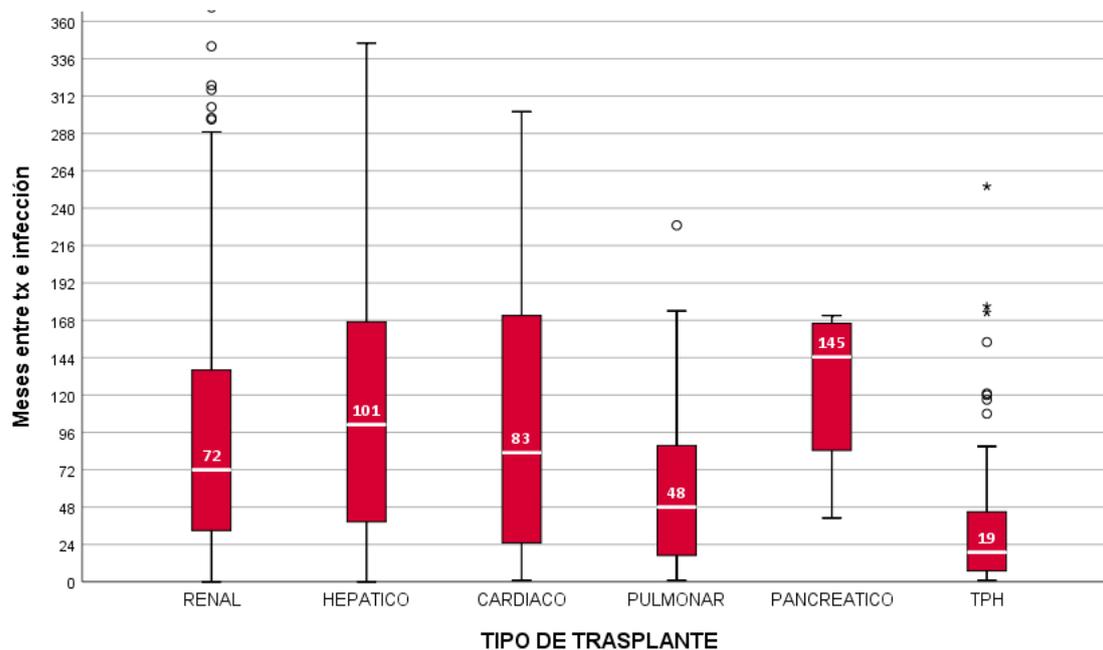
El 93% de los casos han sido **confirmados con PCR**. Globalmente, la **mediana del tiempo entre el trasplante y la infección** es de 60 meses (RIC 20-129). La **Figura 4** muestra la distribución de dicho intervalo de tiempo.



**Figura 4. Distribución de los meses desde el trasplante al momento de la infección.**

En el 13% de los casos se sospecha un **origen nosocomial de la infección**. De los 77 casos de probable origen nosocomial, la mediana de tiempo desde el trasplante es de 14 meses (RIC 1-114 meses). Del total de pacientes, el 3% (N=19) desarrollaron la infección en el primer mes (18 días de mediana, RIC 10-23) y, por el momento, en **ningún caso se ha sospechado transmisión a partir del donante**. En algunos casos, inicialmente se consideró desconocido el origen de la infección y se realizó la correspondiente investigación, quedando descartada la transmisión. La gran mayoría de casos de infección en el post trasplante inmediato (primer mes) ocurrieron en las semanas previas a la declaración del mencionado estado de alarma. Sólo se han notificado dos casos de pacientes trasplantados tras la declaración del estado de alarma que han desarrollado la infección.

En los casos de transmisión comunitaria, el intervalo de tiempo desde el trasplante tuvo una mediana de 66 meses (RIC 25-132), es decir, un poco más de 5 años. Se observan claras diferencias según el tipo de trasplante, mostradas en la **Figura 5**.



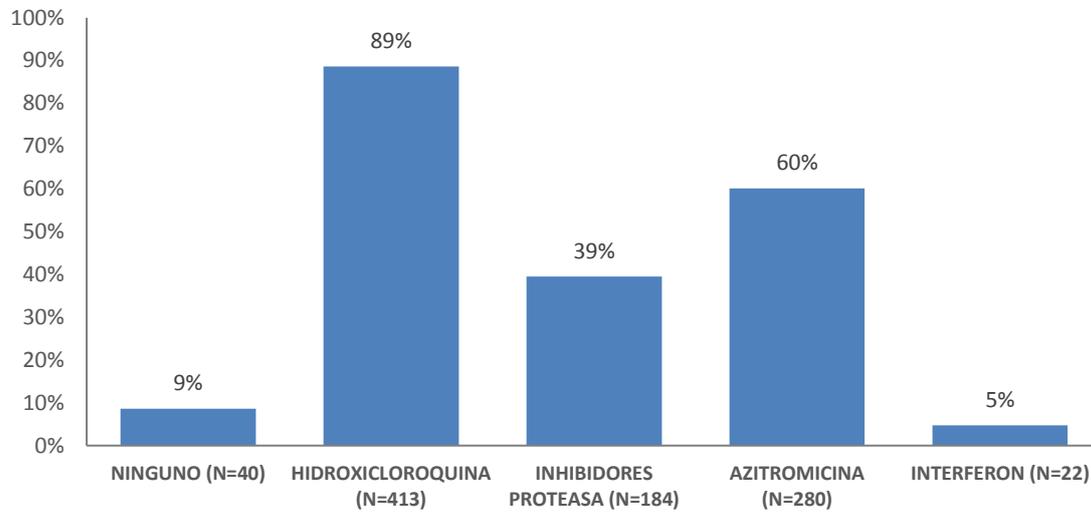
**Figura 5. Diagrama de cajas (mediana) de los meses desde el trasplante al momento de la infección COVID-19 según tipo de trasplante. Origen comunitario.**

## 5. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN

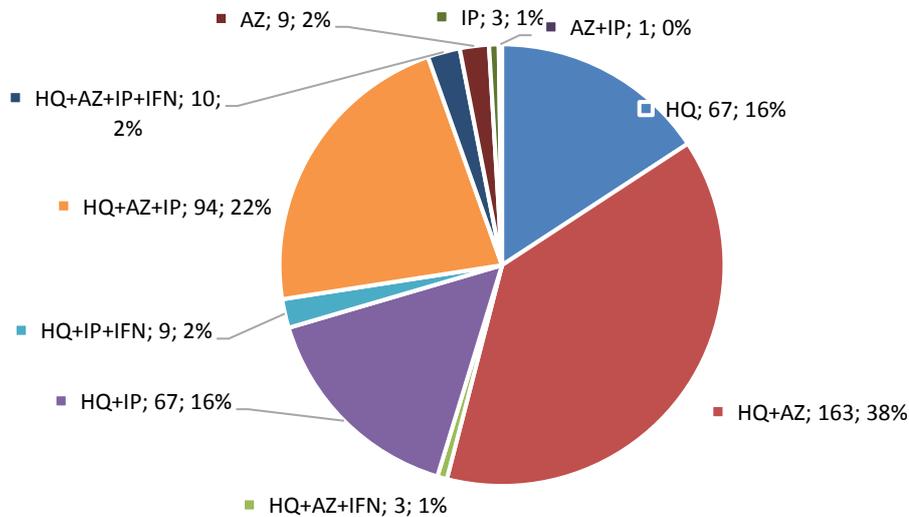
De los 466 receptores de los que se dispone información del tratamiento, en 37 pacientes no se administró ningún tratamiento específico para el virus. Diecisiete de ellos estuvieron hospitalizados, tres en UCI.

Los tratamientos frente al SARS-CoV-2 utilizados con mayor frecuencia se reflejan en la **Figura 6**. Dichos tratamientos fueron administrados en un número variable de combinaciones, mostradas en la **Figura 7**. El inhibidor de la proteasa más utilizado fue lopinavir/ritonavir (172 pacientes), habiéndose administrando darunavir/cobicistat en otros 12. En cinco pacientes se

utilizaron otros antivirales, todos en combinación con otros fármacos con acción antiviral: remdesivir (tres pacientes), oseltamivir (un paciente) y ribavirina (un paciente).



**Figura 6. Tratamientos administrados contra el SARS-CoV-2.**



HQ: Hidroxicloroquina; AZ: Azitromicina; IP: Inhibidores proteasa; IFN: Interferón

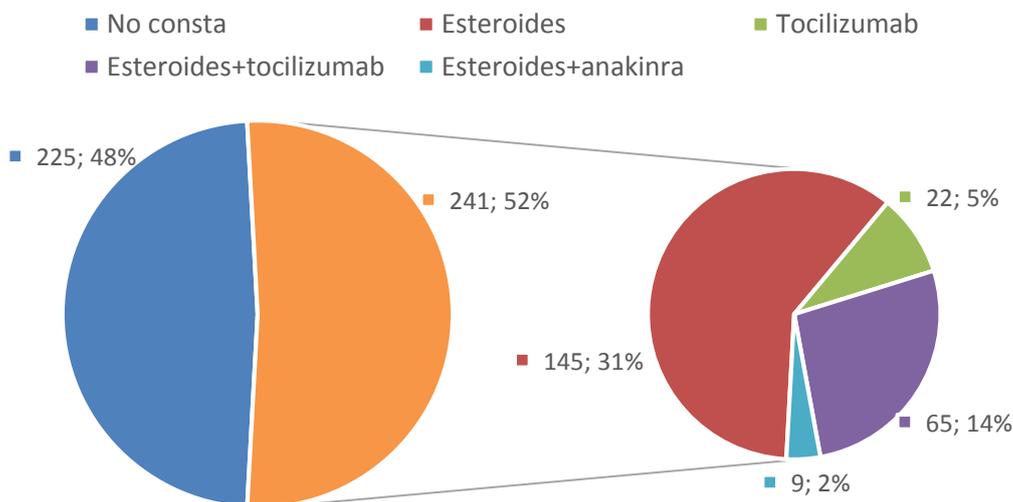
**Figura 7. Combinaciones de los tratamientos administrados contra el SARS-CoV-2.**

Los regímenes de tratamientos, globalmente y según el tipo de trasplante se muestran en la **Tabla 3**.

**Tabla 3. Esquemas de tratamiento antiviral en los pacientes trasplantados frente a SARS-CoV-2.**

|                    | Ninguno          | HQ (con o sin AZ)  | Inhibidores proteasa | Otra combinación | Total      |
|--------------------|------------------|--------------------|----------------------|------------------|------------|
| <b>GLOBAL</b>      | <b>40 (8,6%)</b> | <b>230 (49,4%)</b> | <b>184 (39,5%)</b>   | <b>12 (2,6%)</b> | <b>466</b> |
| <b>RENAL</b>       | 21 (7,8%)        | 135 (50,2%)        | 107 (39,8%)          | 6 (2,2%)         | <b>269</b> |
| <b>HEPÁTICO</b>    | 7 (9,9%)         | 37 (52,1%)         | 24 (33,8%)           | 3 (4,2%)         | <b>71</b>  |
| <b>CARDÍACO</b>    | 3 (11,1%)        | 20 (74,1%)         | 4 (14,8%)            | 0 (0,0%)         | <b>27</b>  |
| <b>PULMONAR</b>    | 3 (7,5%)         | 17 (42,5%)         | 18 (45,0%)           | 2 (5,0%)         | <b>40</b>  |
| <b>PANCREÁTICO</b> | 1 (25,0%)        | 1 (25,0%)          | 2 (50,0%)            | 0 (0,0%)         | <b>4</b>   |
| <b>INTESTINAL</b>  | 0 (0,0%)         | 1 (100,0%)         | 0 (0,0%)             | 0 (0,0%)         | <b>1</b>   |
| <b>TPH</b>         | 5 (9,3%)         | 19 (35,2%)         | 29 (53,7%)           | 1 (1,9%)         | <b>54</b>  |

En 241 pacientes (52% de aquellos con información del tratamiento) consta la administración de fármacos con acción inmunomoduladora como parte del tratamiento, incluyendo bolos o aumento de la dosis basal de esteroides si ya se incluían en el tratamiento inmunosupresor del paciente (**Figura 8**). En este cálculo, no se considera la administración de esteroides como parte del esquema de tratamiento si se mantiene la dosis basal de esteroides. En la **Tabla 4** se muestran los fármacos con acción inmunomoduladora de manera resumida por tipo de trasplante.



**Figura 8. Tratamientos con acción inmunomoduladora en los pacientes trasplantados con COVID 19.**

**Tabla 4. Tratamientos con acción inmunomoduladora en los pacientes trasplantados con COVID 19.**

|                    | Ninguno            | Solo Esteroides    | Tocilizumab       | Anakinra        | Total      |
|--------------------|--------------------|--------------------|-------------------|-----------------|------------|
| <b>GLOBAL</b>      | <b>225 (48,3%)</b> | <b>145 (31,1%)</b> | <b>87 (18,7%)</b> | <b>9 (1,9%)</b> | <b>466</b> |
| <b>RENAL</b>       | 103 (38,3%)        | 108 (40,1%)        | 51 (19,0%)        | 7 (2,6%)        | <b>269</b> |
| <b>HEPÁTICO</b>    | 54 (76,1%)         | 12 (16,9%)         | 4 (5,6%)          | 1 (1,4%)        | <b>71</b>  |
| <b>CARDÍACO</b>    | 11 (40,7%)         | 10 (37,0%)         | 6 (22,2%)         | 0 (0,0%)        | <b>27</b>  |
| <b>PULMONAR</b>    | 13 (32,5%)         | 11 (27,5%)         | 16 (40,0%)        | 0 (0,0%)        | <b>40</b>  |
| <b>PANCREÁTICO</b> | 3 (75,0%)          | 0 (0,0%)           | 1 (25,0%)         | 0 (0,0%)        | <b>4</b>   |
| <b>INTESTINAL</b>  | 1 (100,0%)         | 0 (0,0%)           | 0 (0,0%)          | 0 (0,0%)        | <b>1</b>   |
| <b>TPH</b>         | 40 (74,1%)         | 4 (7,4%)           | 9 (16,7%)         | 1 (1,9%)        | <b>54</b>  |

Se ha registrado tratamiento antitrombótico en 11 pacientes (2%). Seis pacientes recibieron enoxaparina, cuatro tinzaparina y uno bemiparina, administrados en siete trasplantados renales, dos cardiacos, uno hepático y uno hematopoyético.

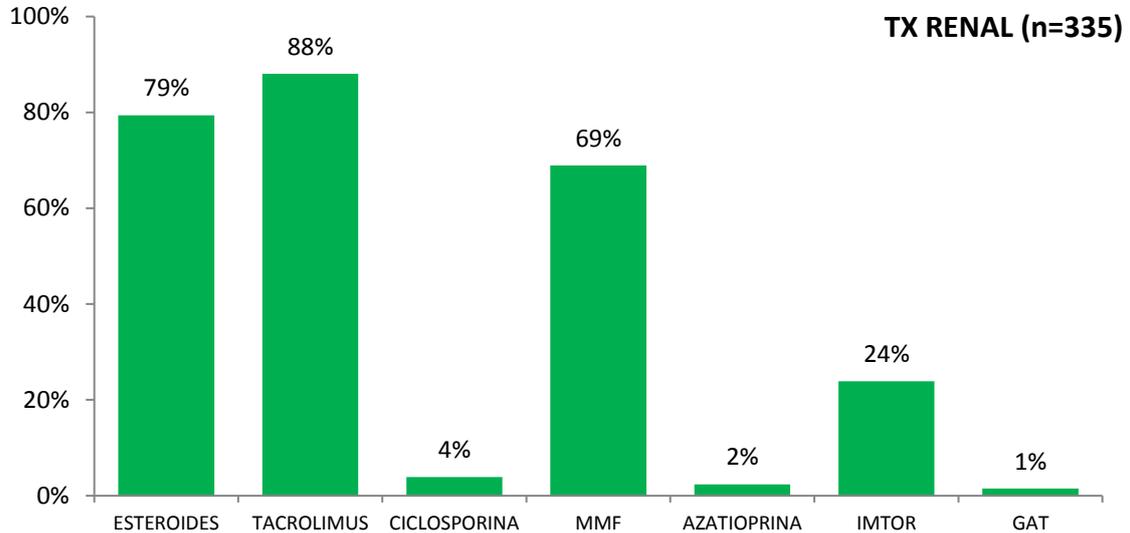
De los 466 pacientes en los que se registró el seguimiento e información de posibles cambios en la inmunosupresión, en 395 pacientes (85%) se llevó a cabo algún ajuste del tratamiento inmunosupresor. En 48 no se realizó ningún ajuste, en 23 (21 de progenitores hematopoyéticos y dos hepáticos) porque no llevaban ningún tratamiento inmunosupresor en el momento de la infección. La información detallada de la inmunosupresión se muestra desglosada por tipo de trasplante en el apartado 6. *Inmunosupresión*.

## 6. INMUNOSUPRESIÓN

Debido a las diferencias en cuanto al manejo de la inmunosupresión según el tipo de trasplante, la información sobre los inmunosupresores en el momento de la infección y su ajuste se presentan de manera independiente para cada tipo de órgano trasplantado.

**a. Trasplante renal**

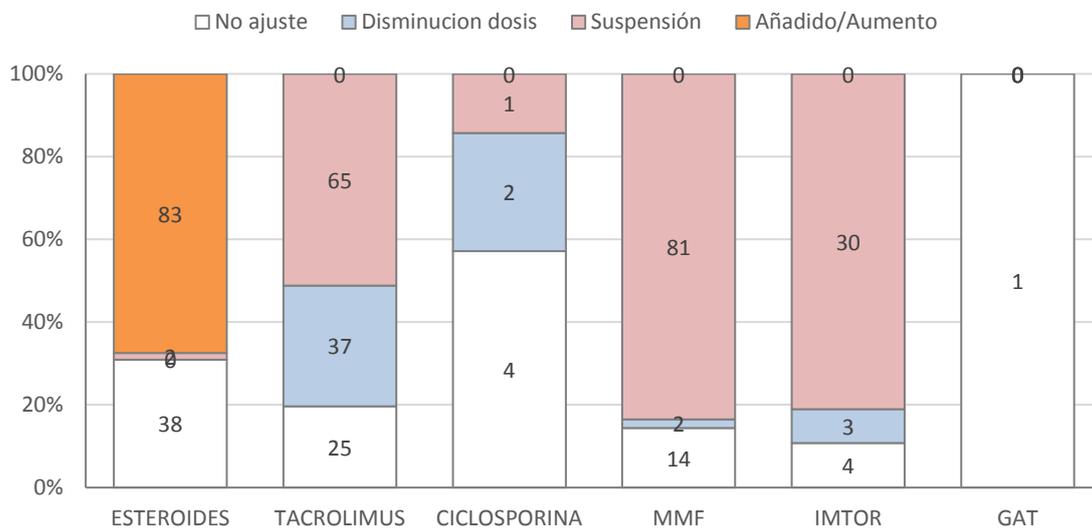
La frecuencia de uso de los diferentes inmunosupresores en el momento de la infección se observa en la **Figura 9**.



GAT: Globulina Antimocítica en el mes previo a la infección

**Figura 9. Inmunosupresores en el momento de aparición de los síntomas. Trasplante renal.**

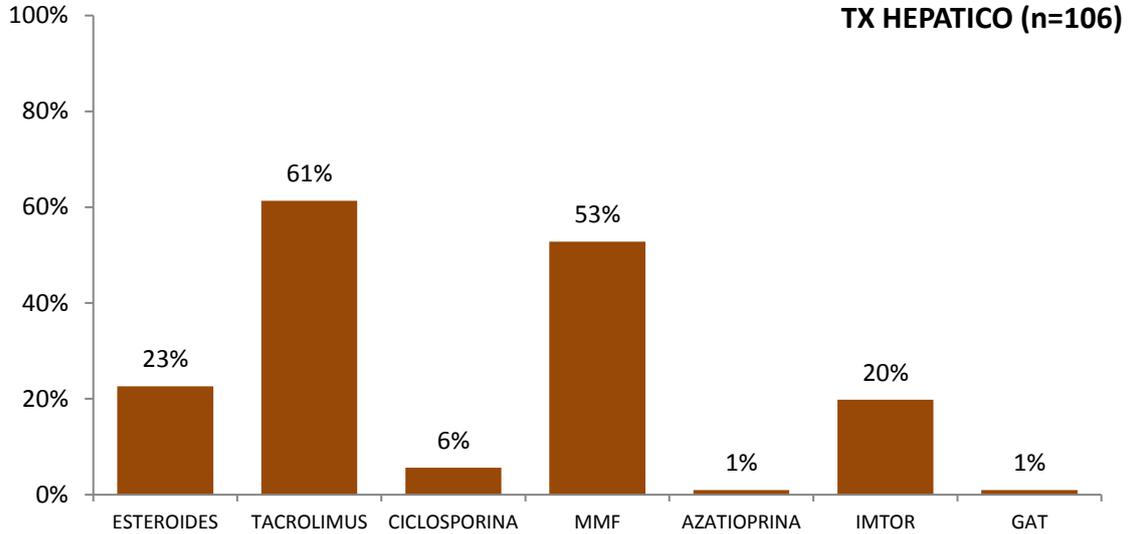
De los 268 pacientes con información de la inmunosupresión en el seguimiento, se realizó un ajuste en la inmunosupresión en 246 (92%), mostrando la **Figura 10** el tipo de modificación por inmunosupresor.



**Figura 10. Ajuste de los inmunosupresores por el COVID 19. Trasplante renal.**

**b. Trasplante hepático**

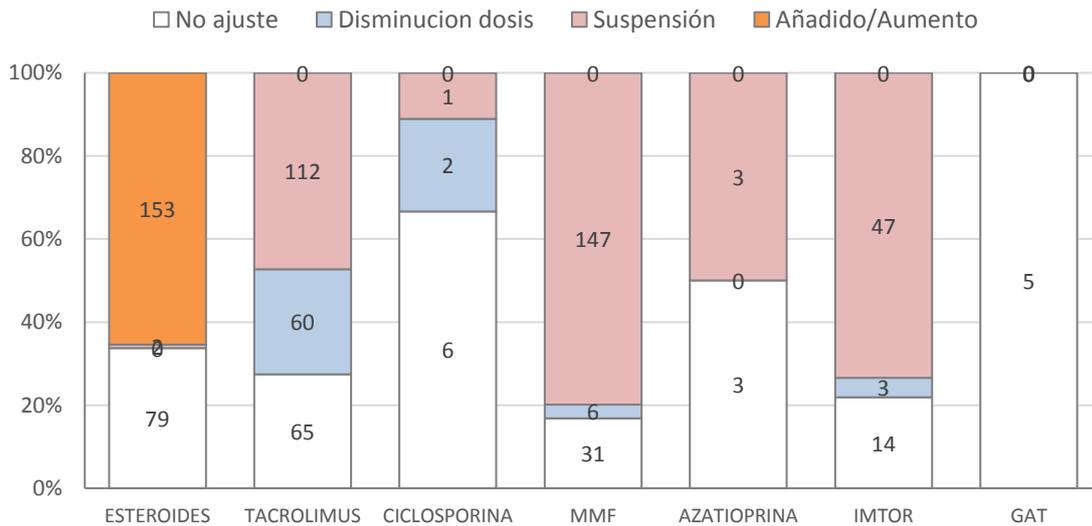
En el momento de la infección, la frecuencia de uso de los diferentes inmunosupresores se observa en la **Figura 11**.



GAT: Globulina Antitimocítica en el mes previo a la infección

**Figura 11. Inmunosupresores en el momento de aparición de los síntomas. Trasplante hepático.**

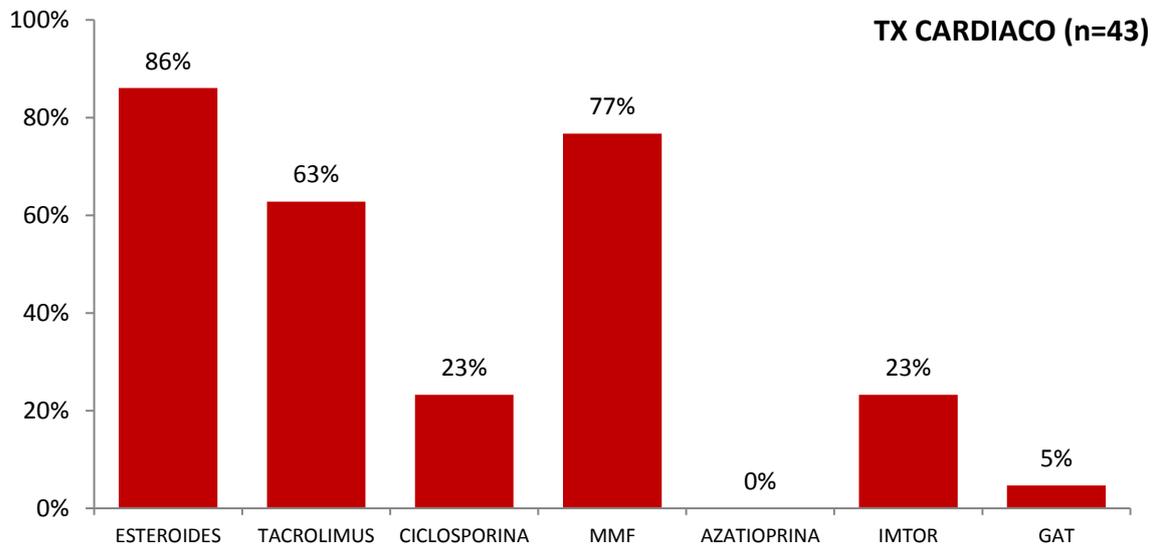
De los 70 pacientes con información de la inmunosupresión en el seguimiento, se realizó un ajuste en la inmunosupresión en 53 (76%), mostrando la **Figura 12** el tipo de modificación por inmunosupresor.



**Figura 12. Ajuste de los inmunosupresores por el COVID 19. Trasplante hepático.**

### c. Trasplante cardiaco

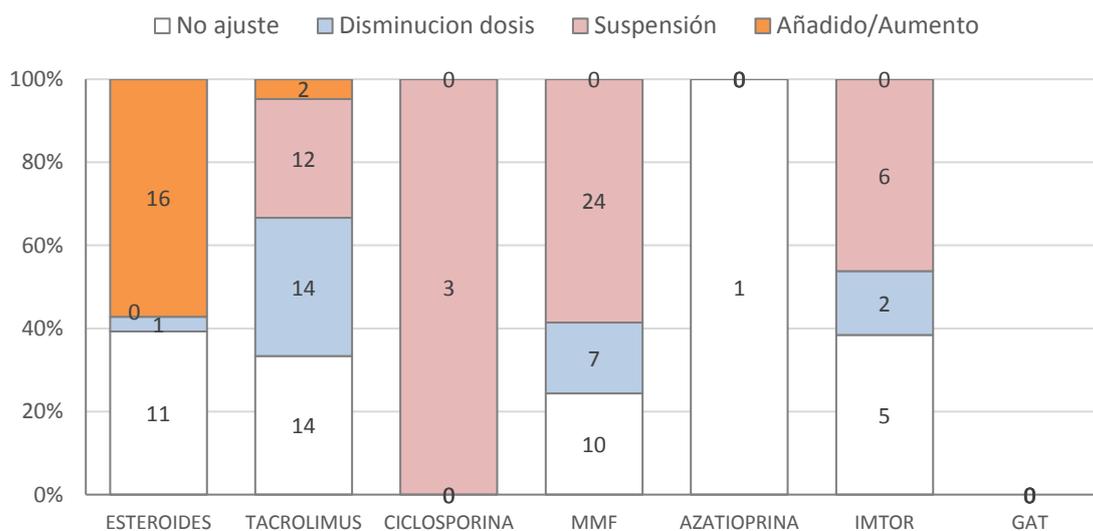
En el momento de la infección, la frecuencia de uso de los diferentes inmunosupresores se observa en la **Figura 13**.



GAT: Globulina Antitimocítica en el mes previo a la infección

**Figura 13. Inmunosupresores en el momento de aparición de los síntomas. Trasplante cardiaco.**

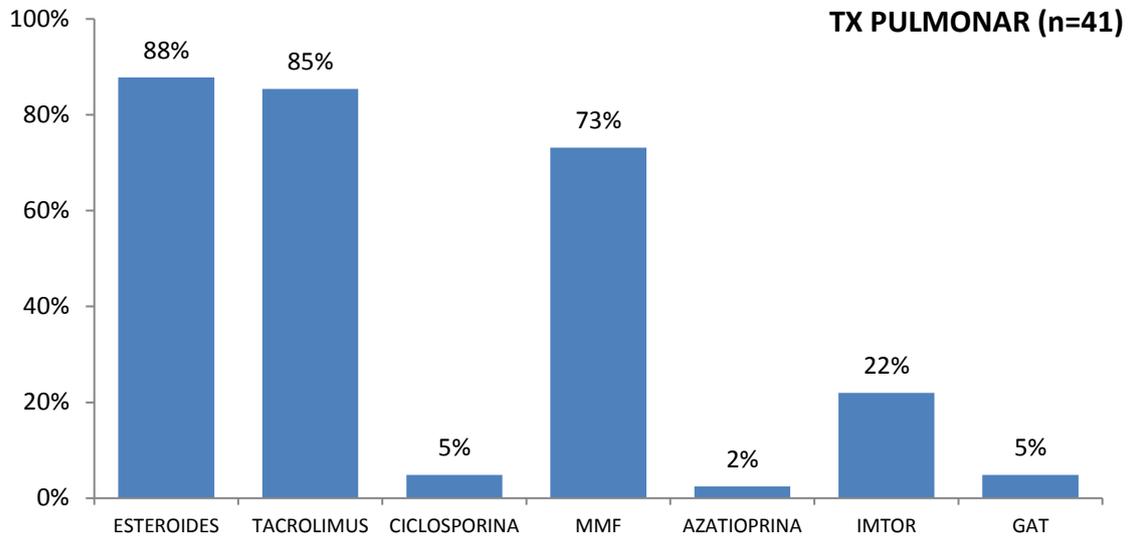
De los 27 pacientes con información de la inmunosupresión en el seguimiento, se realizó un ajuste en la inmunosupresión en 25 (93%), mostrando la **Figura 14** el tipo de modificación por inmunosupresor.



**Figura 14. Ajuste de los inmunosupresores por el COVID 19. Trasplante cardiaco.**

**d. Trasplante pulmonar**

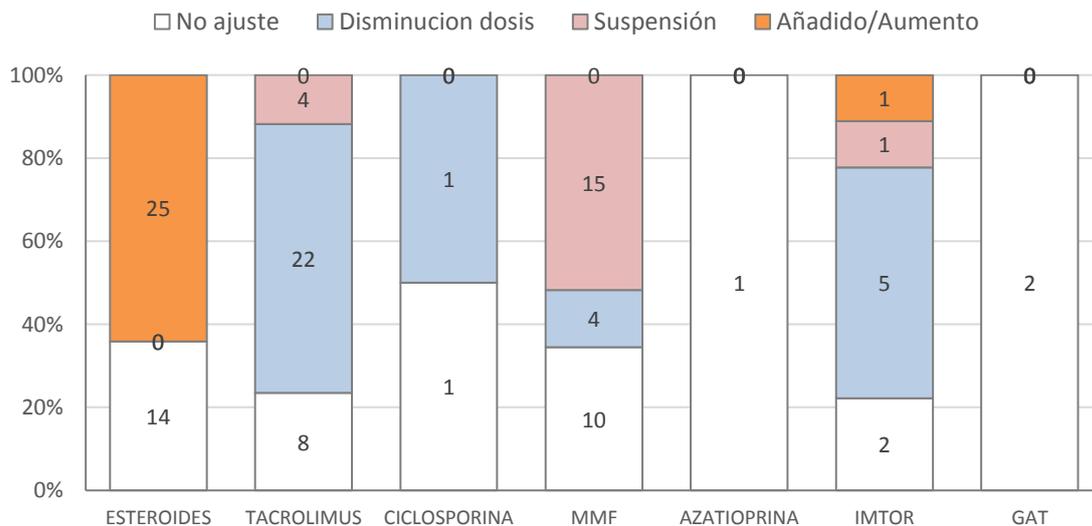
En el momento de la infección, la frecuencia de uso de los diferentes inmunosupresores se observa en la **Figura 15**.



GAT: Globulina Antitimocítica en el mes previo a la infección

**Figura 15. Inmunosupresores en el momento de aparición de los síntomas. Trasplante pulmonar.**

De los 40 pacientes con seguimiento registrado, se realizó un ajuste en la inmunosupresión en 36 (90%), mostrando la **Figura 16** el tipo de modificación por inmunosupresor.



**Figura 16. Ajuste de los inmunosupresores por el COVID 19. Trasplante pulmonar.**



### e. Trasplante pancreático

Los seis receptores pancreáticos estaban recibiendo tacrolimus y esteroides, cuatro de ellos con micofenólico y los otros dos con inhibidores de la mTOR (uno de ellos, el único páncreas aislado de la serie).

Se dispone del seguimiento de cuatro pacientes; en uno no se realizó ningún tipo de ajuste (en tratamiento con esteroides y tacrolimus). En los pacientes con seguimiento que llevaban inhibidores de la mTOR y micofenolato se suspendieron dichos inmunosupresores. Tacrolimus se suspendió únicamente en un paciente y se aumentó la dosis de esteroides también en un único paciente.

### f. Multivisceral

El único receptor multivisceral notificado recibía tacrolimus y esteroides como tratamiento inmunosupresor, precisando aumento de la dosis de tacrolimus por descenso de los niveles durante el tratamiento con hidroxicloroquina.

### g. Trasplante hematopoyético

En el momento de la infección, 66 de los 91 pacientes notificados recibían algún tipo de medicación inmunosupresora, muy variable en función del tipo de trasplante y del momento con respecto al mismo.

Se encontraban en el primer año post-trasplante 42 de los 91 casos. En 26 casos, la inmunosupresión consistía en 1 solo fármaco y en los otros 40 dicho tratamiento constaba de 2 inmunosupresores o más. Un total de 25 pacientes no recibía medicación inmunosupresora alguna.

En los 54 pacientes con información de ajustes en la inmunosupresión, se informó de un ajuste en la inmunosupresión en 19, no se modificó en 17, y 18 no estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor.

## 7. SEGUIMIENTO DE LOS CASOS

Se dispone de información del seguimiento de 478 casos notificados (77%), si bien sólo 461 (74%) han completado el seguimiento (fallecimiento o resolución de la infección), cuya evolución se muestra en la **Tabla 5**.

Los datos de mortalidad reflejados en este informe deben tomarse con extrema precaución, ya que es posible que se esté sobreestimando el porcentaje de fallecimiento de los pacientes trasplantados. Dado que el seguimiento se recoge al alta del paciente o tras la resolución del cuadro, los fallecidos posiblemente se notifiquen antes que los pacientes que sobreviven. Por ello es necesario esperar a tener el seguimiento completo de la mayoría de los pacientes para proporcionar una tasa de letalidad fiable. Con los datos disponibles actualmente, **la mortalidad**

oscila entre el 20% (calculada sobre el total de casos notificados) y el 27% (calculada sobre aquellos que han completado el seguimiento).

**Tabla 5. Evolución de los pacientes trasplantados con COVID 19. Global y por tipo de trasplante.**

|                 | CASOS      | SEGUIMI<br>ENTO | HOSPITAL<br>IZACION | UCI       | INTUBAC<br>IÓN | VIVOS      | FALLECI<br>DOS |
|-----------------|------------|-----------------|---------------------|-----------|----------------|------------|----------------|
| <b>TOTAL TX</b> | <b>623</b> | <b>478</b>      | <b>429</b>          | <b>52</b> | <b>41</b>      | <b>336</b> | <b>125</b>     |
| RENAL           | 335        | 277             | 252                 | 36        | 28             | 193        | 72             |
| HEPÁTICO        | 106        | 71              | 63                  | 3         | 3              | 56         | 16             |
| CARDIACO        | 43         | 28              | 23                  | 3         | 0              | 21         | 7              |
| PULMONAR        | 41         | 40              | 38                  | 4         | 4              | 21         | 18             |
| PANCREÁTICO     | 6          | 4               | 3                   | 1         | 1              | 3          | 0              |
| MULTIVISCERAL   | 1          | 1               | 0                   | 0         | 0              | 1          | 0              |
| HEMATOPOYÉTICO  | 91         | 57              | 50                  | 5         | 5              | 41         | 12             |

La mayoría de los fallecimientos son atribuidos al COVID-19. Sólo se atribuye el fallecimiento a otra causa en seis ocasiones y existen dudas en otros tres. En los trasplantes hematopoyéticos, fallecieron tres pacientes con trasplante autólogo y nueve con alogénico.

Tres de los pacientes fallecidos no fueron ingresados en el hospital. En la misma línea, y posiblemente en relación con la saturación de los hospitales, es llamativo observar cómo de los 125 fallecidos, 84 no fueron ingresados en UCI.

En 45 pacientes se registró la pérdida del injerto, 37 de ellos en pacientes fallecidos. Únicamente en uno de los casos de los 8 pacientes vivos al final del seguimiento, la pérdida se atribuyó al COVID 19.

El **tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta su resolución o el fallecimiento** ha oscilado entre 0 y 55 días, con una mediana global de 14 días (RIC 9-21), 12 en los fallecidos y 15 en los curados. En los pacientes ingresados, el tiempo mediano de ingreso ha sido de 12 días, el mismo para pacientes vivos y fallecidos.

En la **Figura 17** se observa cómo ya son más los casos curados que los fallecidos, diferencia que se ha ido ampliando con el tiempo. A la fecha de realización de este informe hay 2,7 pacientes curados por cada fallecido, mientras que 162 (26%) permanecen pendientes de información sobre la evolución de la infección.

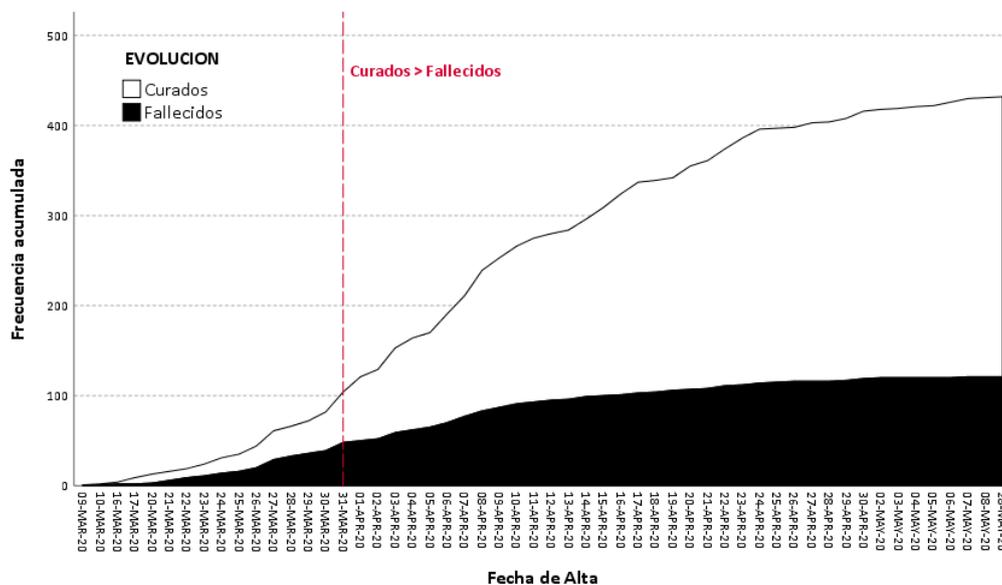


Figura 17. Evolución de los pacientes trasplantados con COVID 19. Casos acumulados por fecha de alta.

## 8. ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD

El porcentaje de pacientes fallecidos es del 20% del total de notificados y del 27% de aquellos con el seguimiento finalizado. Como todavía no se dispone del seguimiento completo del 26% de los pacientes notificados, no es posible conocer la letalidad en estos pacientes con exactitud. Sin embargo, ya es posible iniciar el estudio para detectar diferencias en la mortalidad atendiendo a diferentes factores, asumiendo que los pacientes que faltan probablemente no difieran de los pacientes ya completados en sus características generales.

A continuación, se presenta un análisis univariado para analizar los factores que pueden estar relacionados con la mortalidad en aquellos receptores de los que se dispone del seguimiento hasta el fallecimiento o la resolución de los síntomas (N=461).

La relación con la mortalidad de las características basales de los pacientes trasplantados se muestra en la **Tabla 6**. Es notable la diferencia de mortalidad en función del tipo de trasplante, especialmente importante en el trasplante pulmonar, y el incremento de mortalidad con el aumento de la edad del receptor en la infección. Si se realiza el corte en 60 años, la mortalidad es del 39% frente al 14% en los más jóvenes ( $p < 0.001$ ). Al estratificar según el tipo de trasplante, el único trasplante donde se observa una mayor mortalidad en los trasplantes más recientes es en el trasplante renal (46% vs 25%  $p = 0.022$ ).

**Tabla 6. Mortalidad según características basales del receptor**

|                                   | N   | Fallecidos |       | p      |
|-----------------------------------|-----|------------|-------|--------|
|                                   |     | n          | %     |        |
| <b>TIPO DE TRASPLANTE</b>         |     |            |       | 0.105  |
| Renal                             | 265 | 72         | 27.2% |        |
| Hepático                          | 72  | 16         | 22.2% |        |
| Cardiaco                          | 28  | 7          | 25.0% |        |
| Pulmonar                          | 39  | 18         | 46.2% |        |
| Pancreático                       | 3   | 0          | 0%    |        |
| Multivisceral                     | 2   | 0          | 0%    |        |
| Hematopoyético                    | 53  | 12         | 22.6% |        |
| <b>SEXO</b>                       |     |            |       | 0.407  |
| Hombre                            | 311 | 81         | 26.0% |        |
| Mujer                             | 148 | 44         | 29.7% |        |
| <b>EDAD A LA INFECCIÓN</b>        |     |            |       | <0.001 |
| ≤15 años                          | 8   | 1          | 12.5% |        |
| 16-45 años                        | 63  | 4          | 6.3%  |        |
| 46-60 años                        | 146 | 25         | 17.1% |        |
| 61-70 años                        | 141 | 45         | 31.9% |        |
| 71-80 años                        | 90  | 44         | 48.9% |        |
| >80 años                          | 8   | 5          | 62.0% |        |
| <b>TIEMPO DESDE EL TRASPLANTE</b> |     |            |       | 0.300  |
| ≤ 1 año                           | 65  | 21         | 32.3% |        |
| > 1 año                           | 394 | 103        | 26.1% |        |

Como se observa en la **Tabla 7**, los pacientes hospitalizados e ingresados en UCI presentan una mayor mortalidad, esperable por implicar ambas circunstancias una mayor gravedad clínica. Igualmente, la mortalidad es mucho mayor ante cualquiera de las complicaciones registradas.

**Tabla 7. Mortalidad según evolución del receptor.**

|                             | N   | Fallecidos |       | p      |
|-----------------------------|-----|------------|-------|--------|
|                             |     | n          | %     |        |
| <b>HOSPITALIZACION</b>      |     |            |       | 0.001  |
| SI                          | 412 | 121        | 29.4% |        |
| NO                          | 48  | 3          | 6.3%  |        |
| <b>INGRESO UCI</b>          |     |            |       | <0.001 |
| SI                          | 48  | 32         | 66.7% |        |
| NO                          | 405 | 89         | 22.0% |        |
| <b>INTUBACION</b>           |     |            |       | <0.001 |
| SI                          | 38  | 29         | 76.3% |        |
| NO                          | 354 | 76         | 21.5% |        |
| <b>DISTRÉS RESPIRATORIO</b> |     |            |       | <0.001 |
| SI                          | 140 | 104        | 74.3% |        |
| NO                          | 316 | 17         | 5.4%  |        |
| <b>SHOCK SÉPTICO</b>        |     |            |       | <0.001 |
| SI                          | 29  | 27         | 93.1% |        |
| NO                          | 424 | 91         | 21.5% |        |
| <b>FALLO MULTIORGÁNICO</b>  |     |            |       | <0.001 |
| SI                          | 47  | 44         | 93.6% |        |
| NO                          | 408 | 75         | 18.4% |        |

La supervivencia en función de los días de duración de la infección puede observarse en las **Figuras 18-21**. El porcentaje de supervivencia a los 10 y a los 20 días es del 88% y del 78%

respectivamente. Se observan diferencias en la probabilidad de supervivencia en función del tipo de trasplante, la edad del receptor y el desarrollo de distrés respiratorio.

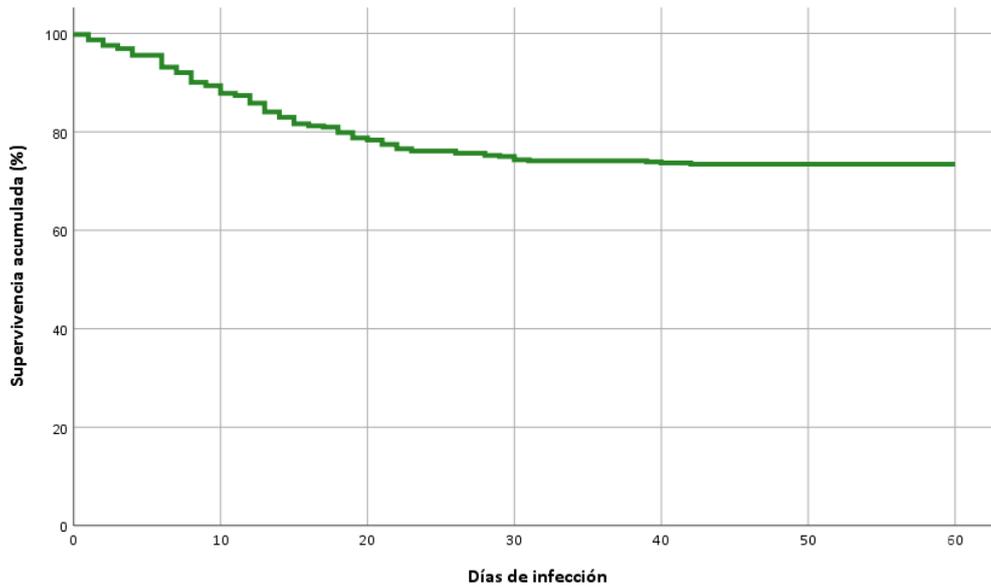


Figura 18. Supervivencia acumulada (Kaplan Meier) según los días de infección por COVID-19.

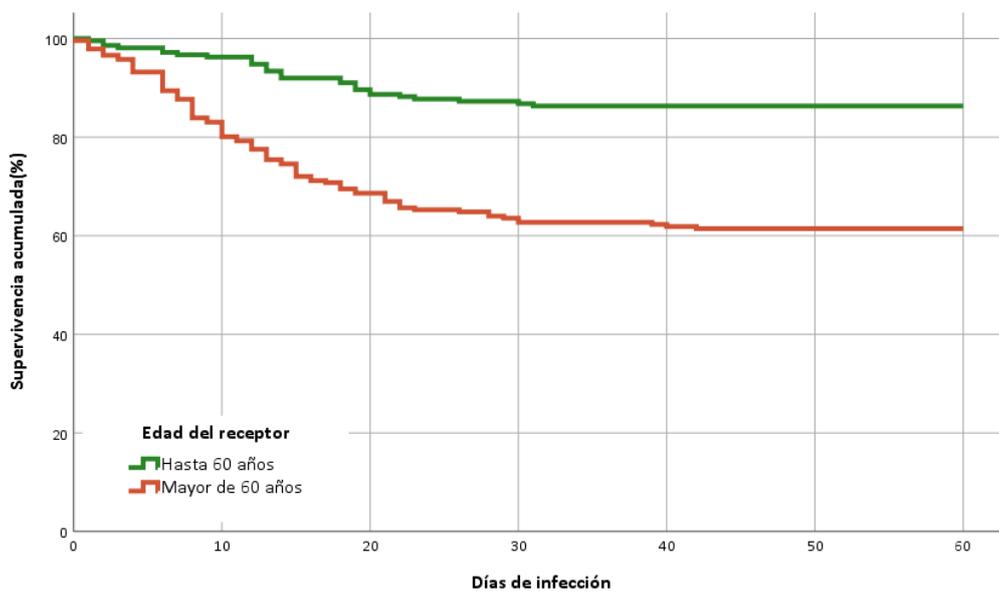


Figura 19. Supervivencia acumulada (Kaplan Meier) por edad del receptor, según los días de infección por COVID-19.

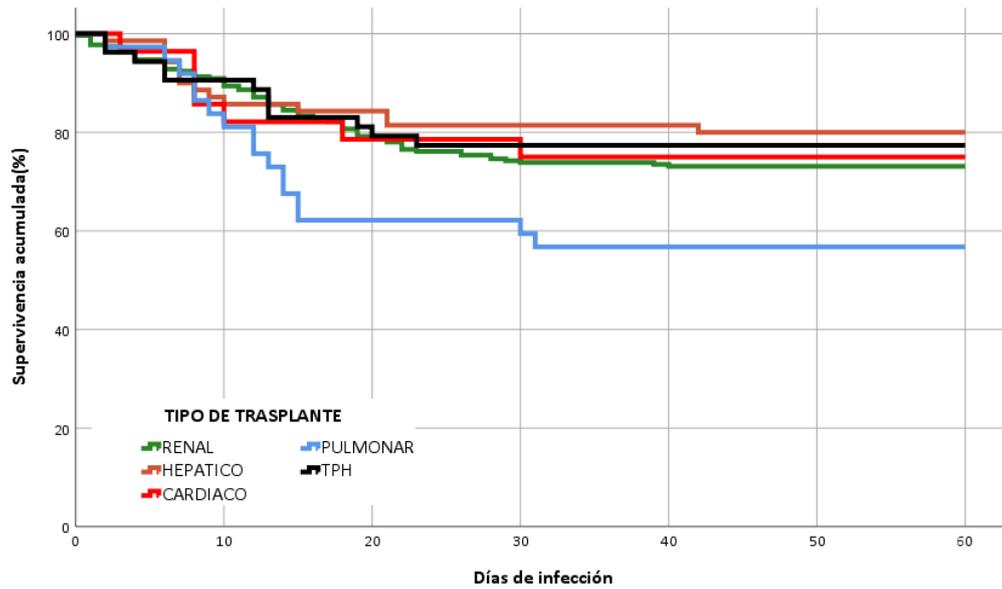


Figura 20. Supervivencia acumulada (Kaplan Meier) en función del tipo de trasplante, según los días de infección por COVID-19.

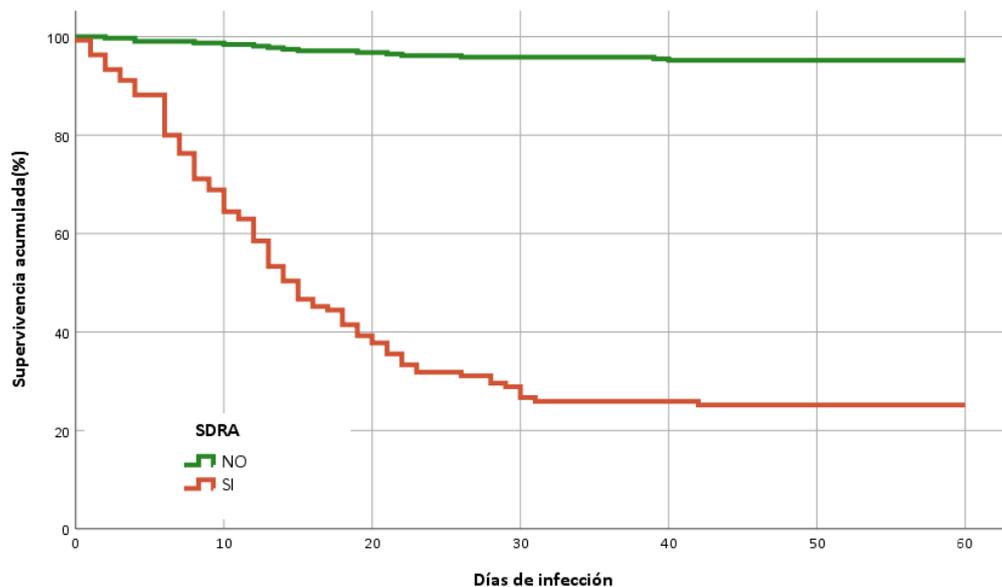


Figura 21. Supervivencia acumulada (Kaplan Meier) en función de la presencia del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), según los días de infección por COVID-19.

Para realizar un análisis del impacto de los diferentes tratamientos sobre la mortalidad y evitar el sesgo de diferentes situaciones clínicas, a continuación se presenta el análisis univariado de los tratamientos estratificado en función del desarrollo de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).

**Tabla 8. Mortalidad en función de los esquemas de tratamientos administrados.**

|                                 | GLOBAL |                   |  | CON SDRA |                   |  | SIN SDRA |                   |  |
|---------------------------------|--------|-------------------|--|----------|-------------------|--|----------|-------------------|--|
|                                 | N      | Fallecidos<br>n % |  | N        | Fallecidos<br>n % |  | N        | Fallecidos<br>n % |  |
| <b>AGENTES ANTIVIRALES</b>      |        |                   |  |          |                   |  |          |                   |  |
| Ninguno                         | 37     | 6 16.2%           |  | 4        | 3 75.0%           |  | 33       | 3 9.1%            |  |
| HCQ sola o con AZT              | 224    | 41 18.3%          |  | 51       | 34 66.7%          |  | 173      | 7 4.0%            |  |
| Inhibidor de la proteasa*       | 180    | 68 37.8%          |  | 80       | 62 77.5%          |  | 100      | 6 6.0%            |  |
| Otra combinación                | 12     | 4 33.3%           |  | 4        | 4 100%            |  | 8        | 0 0%              |  |
| <b>TERAPIA INMUNOMODULADORA</b> |        |                   |  |          |                   |  |          |                   |  |
| Ninguna                         | 217    | 36 16.6%          |  | 32       | 26 81.3%          |  | 185      | 10 5.4%           |  |
| Corticoesteroides solos**       | 143    | 43 30.1%          |  | 45       | 37 82.2%          |  | 98       | 6 6.1%            |  |
| Tocilizumab                     | 85     | 37 43.5%          |  | 57       | 37 64.9%          |  | 28       | 0 0%              |  |
| Anakinra                        | 8      | 3 37.5%           |  | 5        | 3 60.0%           |  | 3        | 0 0%              |  |

\*Inhibidores de la proteasa en cualquier combinación.

\*\*Definido como la administración de bolos de corticoides, inicio de corticoides o aumento de la dosis basal.

AZT: Azitromicina; HCQ: Hidroxicloroquina; SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.

Se ha realizado un análisis multivariado (**Tabla 9**) introduciendo en el modelo el tipo de trasplante (excluyendo páncreas y multivisceral por el bajo número de casos), edad, sexo, desarrollo de SDRA y los esquemas de tratamiento administrados. Se ha incluido el SDRA para permitir ajustar por la gravedad del paciente, no utilizando el shock séptico o el fallo multiorgánico debido al fallecimiento de casi todos los receptores en caso de ocurrencia.

**Tabla 9. Análisis multivariado de factores relacionados con la mortalidad de los pacientes trasplantados COVID 19 (N=443).**

|  | Sig. | OR     | IC 95% OR |          |
|--|------|--------|-----------|----------|
|  |      |        | Inferior  | Superior |
| <b>Edad superior a 60 años</b>           | ,003 | 3,097  | 1,480     | 6,480    |
| <b>Hombre</b>                            | ,225 | ,646   | ,319      | 1,308    |
| <b>Tipo tx (ref cardiaco)</b>            | ,709 |        |           |          |
| Renal                                    | ,277 | 2,198  | ,531      | 9,104    |
| Hepático                                 | ,525 | 1,706  | ,329      | 8,861    |
| Pulmonar                                 | ,211 | 2,830  | ,554      | 14,454   |
| Hematopoyético                           | ,205 | 2,957  | ,553      | 15,822   |
| <b>SDRA</b>                              | ,000 | 78,037 | 33,739    | 180,499  |
| <b>Agentes antivirales (ref ninguno)</b> | ,419 |        |           |          |
| HCQ sola o con AZT                       | ,259 | ,440   | ,106      | 1,829    |
| Inhibidor de la proteasa*                | ,696 | ,754   | ,184      | 3,099    |
| Otra combinación                         | ,763 | ,670   | ,050      | 9,032    |
| <b>Tto inmunomodulador (ref ninguna)</b> | ,179 |        |           |          |
| Corticoesteroides solos**                | ,705 | 1,191  | ,482      | 2,942    |
| Tocilizumab                              | ,103 | ,427   | ,153      | 1,188    |
| Anakinra                                 | ,605 | ,580   | ,074      | 4,556    |

Bondad de ajuste: R<sup>2</sup> Nagelkerke 0.650.

HQ: Hidroxicloroquina; AZ: Azitromicina.

\*Inhibidores de la proteasa en cualquier combinación.

\*\*Definido como la administración de bolos de corticoides, inicio de corticoides o aumento de la dosis basal.



## 9. CONCLUSIONES

- Hasta el 14 de abril de 2020, se ha notificado un total de 632 casos de COVID-19 en pacientes trasplantados. La frecuencia de nuevos casos parece estar disminuyendo con el tiempo. La incidencia de la infección es superior a la descrita en la población general.
- El 67% de los pacientes trasplantados que desarrollan COVID-19 son varones. La mediana de edad es de 61 años.
- La mediana de tiempo entre el trasplante y la infección es de 60 meses. En la mayoría de los casos, la infección se ha adquirido en la comunidad. El 13% de las infecciones se consideran nosocomiales. Un 3% de las infecciones se han desarrollado en el primer mes postrasplante. Sólo se han notificado dos casos de pacientes trasplantados tras la declaración del estado de alarma que han desarrollado la infección en el postrasplante inmediato. Hasta el momento, no hay ningún caso sospechoso de transmisión a partir del donante.
- El tratamiento frente al SARS-CoV-2 más utilizado ha sido la hidroxiclороquina en diferentes combinaciones. Se han administrado fármacos con acción inmunomoduladora en algo más de la mitad de los pacientes.
- Se ha modificado la inmunosupresión en un porcentaje global del 85%. En términos generales, se ha optado por disminuir la dosis o suspender la administración de diferentes inmunosupresores, salvo en el caso de los corticosteroides, cuya dosis se ha aumentado con frecuencia.
- Del total de 623 pacientes, se ha completado el seguimiento de 461, de los que han fallecido 125. Por lo tanto, la mortalidad oscila entre el 20% (de todos los notificados) y el 27% (de aquellos que han completado el seguimiento). Los datos de letalidad de la infección han de interpretarse con precaución hasta completar el seguimiento de toda la serie.
- Los factores que se relacionan con una mayor mortalidad de COVID-19 en los pacientes trasplantados son el desarrollo de un SDRA y la edad superior a 60 años.
- Es imperioso seguir con la recogida activa de los casos y completar su seguimiento con el fin de poder conocer la magnitud de la infección y su manejo por parte de los diferentes equipos de trasplante, así como confirmar los datos preliminares que apuntan a factores relacionados con la mortalidad.

**ANEXO 1. COVID-19 FICHA DE NOTIFICACIÓN CASO EN RECEPTORES**

**Por favor, complete el formulario para TODOS LOS PACIENTES TRASPLANTADOS AFECTADOS (tanto órganos sólidos como TPH).**

**Por favor, complételo de forma electrónica o a mano y escanee y envíelo por mail a través de mails corporativos a [coordinacionont@sanidad.gob.es](mailto:coordinacionont@sanidad.gob.es)**

| DATOS IDENTIFICATIVOS  |   |  |  |
|--|---|--|--|
| HOSPITAL   |   |  |  |
| CODIGO ONT (UPN si TPH) RECEPTOR   |   | FECHA DEL TX   |  |
| ÓRGANO/S o TIPO TPH  |   |  |  |
| NOMBRE Y APELLIDOS RECEPTOR  |   |  |  |
| FECHA DE NACIMIENTO  |   |  |  |
| NSS  |   | CIP  |  |
| Persona que notifica el caso (nombre y apellidos y correo electrónico)   |   |  |  |
| INFORMACION DE LA INFECCION  |   |  |  |
| Fecha de presentación  |   |  |  |
| Origen sospechado de la transmisión  |   | <input type="radio"/> Comunitario <input type="radio"/> Nosocomial |  |
| Si Nosocomial, ¿se sospecha transmisión por el donante? <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> No se sabe |   |  |  |
| Se le ha realizado el cribado para COVID-19 <input type="radio"/> Sospechado/no cribado <input type="radio"/> Confirmado                   |   |  |  |
| Inmunosupresión en el momento de la presentación de la infección   |   |  |  |
| Tacrolimus   | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |  |  |
| Ciclosporina   | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |  |  |
| MMF  | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |  |  |
| Inhibidor mTor   | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |  |  |
| Esteroides   | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |  |  |
| Belatacept   | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |  |  |
| Globulina antitimocítica en los 3 últimos meses  | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |  |  |
| Otros (especificar)  | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |  |  |



## ANEXO 2. COVID-19 FICHA DE SEGUIMIENTO CASO EN RECEPTORES

Por favor, complete el formulario para **TODOS LOS PACIENTES TRASPLANTADOS AFECTADOS (tanto órganos sólidos como TPH)**.

Por favor, complételo de forma electrónica o a mano y escanee y envíelo por mail a través de mails corporativos a [coordinacionont@sanidad.gob.es](mailto:coordinacionont@sanidad.gob.es)

| DATOS IDENTIFICATIVOS   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| HOSPITAL  |   |   |   |
| CODIGO ONT (UPN si TPH) RECEPTOR  |   | FECHA DEL TX                                      |   |
| ÓRGANO/S o TIPO TPH   |   |   |   |
| NOMBRE Y APELLIDOS RECEPTOR   |   |   |   |
| FECHA DE NACIMIENTO   |   |   |   |
| NSS   |   | CIP   |   |
| Persona que notifica el seguimiento del caso (nombre y apellidos y correo electrónico)  |   |   |   |
| INFORMACION DEL SEGUIMIENTO (A COMPLETAR AL ALTA DEL PACIENTE)  |   |   |   |
| Ingreso hospitalario requerido  |   | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |   |
| Si respuesta afirmativa, fecha de ingreso   |   |   |   |
| Ingreso en UCI  | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO | Intubación  | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |
| Terapia anti SARS-CoV-2 (Describe brevemente la terapia antiviral u otra utilizada, incluyendo dosis)   |   |   |   |
| Ajuste inmunosupresión (Describe brevemente el ajuste de la inmunosupresión)  |   |   |   |
| EVOLUCIÓN DEL PACIENTE  |   |   |   |
| Distrés respiratorio  | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |   |   |
| Fallo multiorgánico   | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |   |   |
| Shock séptico   | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |   |   |
| RESULTADO AL ALTA   |   |   |   |
| Fecha de alta   |   |   |   |
| Fallecido   | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |   |   |
| Si la respuesta es afirmativa, ¿fue resultado del COVID-19? <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> Desconocido |   |   |   |
| Fallo del injerto   | <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO |   |   |
| Si la respuesta es afirmativa, ¿fue resultado del COVID-19? <input type="radio"/> SI <input type="radio"/> NO <input type="radio"/> Desconocido |   |   |   |



## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Disponible en: <https://gisanddata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd40299423467b48e9ecf6>. Acceso: Mayo 2020.
- <sup>4</sup> WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 20 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---20-march-2020>. Acceso: Mayo 2020.
- <sup>5</sup> Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – sixth update. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/RRA-sixth-update-Outbreak-of-novel-coronavirus-disease-2019-COVID-19.pdf>. Acceso: Mayo 2020.
- <sup>6</sup> Hammami MB, Garibaldi B, Shah P, Liu G, Jain T, Chen PH, et al. Clinical Course of COVID-19 in a Liver Transplant Recipient on Hemodialysis and Response to Tocilizumab Therapy: A Case Report. *Am J Transplant* 2020 May 2. doi: 10.1111/ajt.15985
- <sup>7</sup> Billah M, Santeusanio A, Delaney V, Cravedi P, Farouk SS. A catabolic state in a kidney transplant recipient with COVID-19. *Transpl Int* 2020 May 1. doi: 10.1111/tri.13635.
- <sup>8</sup> Aigner C, Dittmer U, Kamler M, Collaud S, Taube C. COVID-19 in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2020 Apr 13. doi: 10.1016/j.healun.2020.04.004.
- <sup>9</sup> Kim Y, Kwon O, Paek JH, Park WY, Jin K, Hyun M, et al. Two distinct cases with COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2020 Apr 26. doi: 10.1111/ajt.15947.
- <sup>10</sup> Meziyerh S, Zwart TC, van Etten RW, Janson JA, van Gelder T, Alwayn IPJ, et al. Severe COVID-19 in a renal transplant recipient: a focus on pharmacokinetics. *Am J Transplant* 2020 Apr 26. doi: 10.1111/ajt.15943.
- <sup>11</sup> Fontana F, Alfano G, Mori G, Amurri A, Lorenzo T, Ballestri M, et al. Covid-19 pneumonia in a kidney transplant recipient successfully treated with Tocilizumab and Hydroxychloroquine. *Am J Transplant* 2020 Apr 23. doi: 10.1111/ajt.15935.
- <sup>12</sup> Banerjee D, Popoola J, Shah S, Ster IC, Quan V, Phanish M. COVID-19 infection in kidney transplant recipients. *Kidney Int* 2020 Apr 9. pii: S0085-2538(20)30361-6. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.018.
- <sup>13</sup> Nair V, Jandovitz N, Hirsch JS, Nair G, Abate M, Bhaskaran M, et al. COVID-19 in kidney transplant recipients. *Am J Transplan.* 2020 Apr 29. doi: 10.1111/ajt.15967.
- <sup>14</sup> Bhoori S, Rossi RE, Citterio D, Mazzaferro V. COVID-19 in long-term liver transplant patients: preliminary experience from an Italian transplant centre in Lombardy. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020 Apr 9. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30116-3
- <sup>15</sup> Kates OS, Fisher CE, Stankiewicz-Karita HC, Shepherd AK, Church EC, Kapnadak SG, et al. Earliest cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) identified in solid organ transplant recipients in the United States. *Am J Transplant* 2020 Apr 24. doi: 10.1111/ajt.15944.
- <sup>16</sup> Pereira MR, Mohan S, Cohen DJ, Husain SA, Dube GK, Ratner LE, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: initial report from the US Epicenter. *Am J Transplant* 2020 Apr 24. doi: 10.1111/ajt.15941.
- <sup>17</sup> Fernández-Ruiz M, Andrés A, Loinaz C, Delgado JF, López-Medrano F, San Juan R, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center case series from Spain. *Am J Transplant* 2020 Apr 16. doi: 10.1111/ajt.15929.
- <sup>18</sup> Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V, et al. Covid-19 and Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2020 Apr 24. doi: 10.1056/NEJMc2011117.
- <sup>19</sup> Alberici F, Delbarba E, Manenti C, Econimo L, Valerio F, Pola A, et al. Management of patients on dialysis and with kidney transplant during SARS-COV-2 (COVID-19) pandemic in Brescia, Italy. *Kidney Int Rep* 2020 Apr 4. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.001.



- <sup>20</sup> Zhu L, Gong N, Liu B, Lu X, Chen D, Chen S, et al. Coronavirus Disease 2019 pneumonia in immunosuppressed renal transplant recipients: a summary of 10 confirmed cases in Wuhan, China. *Eur Urol* 2020 Apr 18. doi: 10.1016/j.eururo.2020.03.039.
- <sup>21</sup> Garbino J, Crespo S, Aubert JD, Rochat T, Ninet B, Deffernez C, 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.
- <sup>22</sup> Michaels MG, La Hoz RM, Danziger Isakov L, Blumberg EA, Kumar D, Green M, 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.
- <sup>23</sup> Kumar D, Tellier R, Draker R, Levy G, Humar A. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in a liver transplant recipient and guidelines for donor SARS screening. *Am J Transplant* 2003; 3: 977-81. doi: 10.1034/j.1600-6143.2003.00197.x
- <sup>24</sup> AlGhamdi M, Mushtaq F, Awn N, Shalhoub S. MERS CoV infection in two renal transplant recipients: case report. *Am J Transplant* 2015; 15(4): 1101-1104. doi: 10.1111/ajt.13085.
- <sup>25</sup> Ogimi C, Greninger AL, Waghmare AA, Kuypers JM, Shean RC, Xie H, et al. Prolonged shedding of human coronavirus in hematopoietic cell transplant recipients: risk factors and viral genome evolution. *J Infect Dis* 2017; 216(2): 203-209. doi: 10.1093/infdis/jix264.
- <sup>26</sup> Kim SH, Ko JH, Park GE, Cho SY, Ha YE, Kang JM, et al. Atypical presentations of MERS-CoV infection in immunocompromised hosts. *J Infect Chemother* 2017; 23(11): 769-773. doi: 10.1016/j.jiac.2017.04.004.
- <sup>27</sup> Recomendaciones de la Organización Nacional de Trasplantes sobre la infección por SARS-CoV-2 y la donación y el trasplante. Disponible en: [http://www.ont.es/infesp/CriterioDeDistribucion/BV-ES-20200122\\_7\\_Coronavirus.pdf](http://www.ont.es/infesp/CriterioDeDistribucion/BV-ES-20200122_7_Coronavirus.pdf). Acceso: Abril 2020.
- <sup>28</sup> Rapid risk assessment: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: increased transmission in the EU/EEA and the UK – seventh update. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-coronavirus-disease-2019-covid-19-pandemic>. Acceso: Mayo 2020.
- <sup>29</sup> Ritschl PV, Nevermann N, Wiering L, Wu HH, Morodor P, Brandl A, et al. Solid organ transplantation programs facing lack of empiric evidence in the COVID-19 pandemic: a by-proxy society recommendation consensus approach. *Am J Transplant* 2020 Apr 22. doi: 10.1111/ajt.15933
- <sup>30</sup> Informe sobre los tratamientos de datos en relación con el COVID-19. Agencia Española de Protección de Datos. Disponible en: <https://www.aepd.es/es/documento/2020-0017.pdf>. Acceso: Mayo 2020.
- <sup>31</sup> Sistema nacional de notificación y gestión de reacciones y eventos adversos en donación y trasplante de órganos. Disponible en <http://www.ont.es/infesp/Programa%20Marco%20de%20calidad%20y%20Seguridad/Forms/AllItems.aspx>. Acceso Mayo 2020.