

Recomendaciones GESITRA-IC/SEIMC/REIPI para el manejo clínico de receptores de trasplante de órgano sólido con COVID-19

	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
ASINTOMÁTICO o PRESINTOMÁTICO	Ausencia de síntomas.	Ambulatorio/Domiciliario: Vigilancia telefónica activa diaria.	Aislamiento según recomendaciones vigentes de Salud Pública. Puede ser necesario aumentar el tiempo de aislamiento ^a .	No	Recomendación en contra del uso de dexametasona en caso de que no la recibiera anteriormente como parte del tratamiento inmunosupresor habitual.
LEVE	Síntomas respiratorios y (todos): <ul style="list-style-type: none"> No disnea Frecuencia respiratoria < 22 SatO2 basal ≥ 94% 	Ambulatorio/Domiciliario: Vigilancia telefónica activa diaria. Ingreso Hospitalario: si no posibilidad de vigilancia diaria o criterios de mal pronóstico ^b . Diagnóstico: En el receptor de trasplante debe siempre confirmarse microbiológicamente la infección por SARS-CoV-2. Se requiere un elevado nivel de sospecha diagnóstica: los síntomas pueden ser menos evidentes y haber mayor frecuencia de síntomas gastrointestinales. Descartar otras infecciones con similares síntomas que pueden tener tratamiento específico como la gripe. Valorar realizar determinación de RNAemia ^c	Aislamiento según recomendaciones vigentes de Salud Pública ^a . Tratamiento sintomático: evitar el uso de AINEs por toxicidad renal aumentada en pacientes con inhibidores de calcineurina. Tratamiento inmunosupresor: optimizar ^d .	No deben utilizarse en el tratamiento de los receptores de trasplante lopinavir/ritonavir, hidroxicloroquina ni interferón (asociado a mayor mortalidad).	Recomendación en contra del uso de dexametasona en caso de que no la recibiera anteriormente como parte del tratamiento inmunosupresor habitual.
MODERADA o GRAVE	Síntomas respiratorios y (cualquiera): <ul style="list-style-type: none"> Disnea FR > 22 rpm SatO2 basal < 94% Pacientes leves de alto riesgo^e sin posibilidad de vigilancia telefónica activa diaria. 	Ingreso Hospitalario: SatO2/12h inicialmente, después según situación clínica. Radiografía de tórax. Analítica: Hemograma y bioquímica, Ferritina, D-dímero, Proteína C reactiva, LDH. Niveles de inhibidores de calcineurina y mTOR <ul style="list-style-type: none"> Muestras microbiológicas para investigar coinfecciones^e. Valorar: <ul style="list-style-type: none"> Troponina. IL6 basal y en caso de cambio clínico. Scores pronósticos. TC de tórax para estadiaje de gravedad y descartar TEP en su caso. 	Tratamiento sintomático: evitar el uso de AINEs por toxicidad renal aumentada en pacientes con inhibidores de calcineurina. Tratamiento inmunosupresor: optimizar ^d . Oxigenoterapia si precisa ^f . Profilaxis tromboembólica^g. Considerar tratamiento antibiótico^h si coinfección o sobreinfección bacteriana basado en sospecha clínica y en resultados de estudios microbiológicos.	Dexametasonaⁱ Remdesivir^j Dexametasona + Remdesivir	Recomendada si se necesita O2 de bajo flujo para mantener SatO2 > 94%. Ha demostrado impacto moderado en disminución de mortalidad. Recomendado si se necesita O2 de bajo flujo para mantener SatO2 > 94%. No disminuye mortalidad. En un ensayo clínico doble ciego <i>disminuyó tiempo hasta la recuperación.</i> <i>Solo en pacientes con duración de síntomas de hasta 10 días.</i> Valorar el uso de remdesivir - baricitinib en pacientes que requieran oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica no invasiva ^k Tratamiento opcional sin evidencia basada en ensayos clínicos. Combinación plausible por efecto antiviral + antiinflamatorio.
				Tocilizumab^m	Podría considerarse preferiblemente como tratamiento precoz dentro de un ensayo clínico o en pacientes con contraindicación para el uso de corticoides
CRÍTICA	Necesidad de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o ECMO.	Ingreso en UCI		Dexametasona^j Remdesivir^l Tocilizumab^m	Recomendado. Aunque no hay datos en trasplante, ha demostrado reducción de mortalidad en población general. No iniciar Remdesivir. Continuar Remdesivir si se ha iniciado antes de la progresión a situación crítica. Podría considerarse preferiblemente como tratamiento precoz dentro de un ensayo clínico o en pacientes con contraindicación para el uso de corticoides

^aLos receptores de trasplante de órgano sólido pueden tener tiempos de eliminación viral más prolongados. La reducción en la carga viral es más lenta y más prolongada que en pacientes inmunocompetentes^{1,2,3,4}. Se han comunicado casos de aislamiento de virus viable en cultivo más allá de los 20 días desde el inicio de los síntomas, incluso en pacientes con cuadros leves, por lo que en estos pacientes podría ser necesario mantener las medidas de aislamiento más allá de los 20 días desde el inicio de síntomas. Esto es especialmente en aquellos que continúan hospitalizados para evitar transmisión nosocomial. En estos casos podría utilizarse los valores de CT >33-34 para suspender las medidas de aislamiento, ya que el virus no es cultivable cuando el valor de CT aumenta de este umbral^{5,6}.

^bLa mortalidad de los receptores de trasplante es elevada (9,5%-37%)⁷⁻¹⁹. Algunos estudios sugieren que es mayor a la de la población general⁸⁻¹⁵, mientras que en otros esta mortalidad se iguala cuando se ajusta por la edad y otras comorbilidades^{7,20-23}. La proporción de pacientes que requieren ingreso en UCI oscila entre el 8 y el 39%^{10,13,16} presentando estos pacientes más riesgo de desarrollo de insuficiencia respiratoria⁹. Por todo ello, los receptores de trasplante deben ser seguidos diariamente tras el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2, siendo planteable en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico como son la presencia de neumonía, trasplante realizado en los seis meses anteriores, edad \geq 70 años, taquipnea >20 rpm, disnea, linfopenia (<1000/ μ l), LDH >300 U/l, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, obesidad, trasplante pulmonar, insuficiencia renal, y cáncer no hepático^{7,9,12,14,16,25,26} el ingreso hospitalario inicial hasta comprobar evolución favorable.

^cLa proporción de detección de RNAemia es superior a la de pacientes inmunocompetentes 67% vs. 15%)^{27,28}. Por otra parte, la viremia se ha asociado a cuadros más graves en población general y a una evolución desfavorable en receptores de trasplante^{27,28}. Aunque existen muy pocos datos publicados en receptores de trasplante, los datos existentes sugieren que los pacientes con RNAemia circulante pueden evolucionar a formas más graves, por lo que se aconseja la determinación de la misma en todo receptor de trasplante en el momento del diagnóstico.

^dEn la mayoría de los estudios publicados se ha reducido el tratamiento inmunosupresor de los pacientes con SARS-CoV-2, fundamentalmente reduciendo la dosis o suspendiendo el tratamiento con micofenolato. No existe información del impacto que esta medida puede tener en la evolución de la infección. No obstante, al igual que ocurre en otras infecciones víricas podría plantearse el ajuste del mismo en todas las infecciones, y su reducción en caso de infecciones leves-moderadas, no recomendándose la suspensión del mismo.

^eEntre el 5 y el 50% de los receptores de trasplante con COVID-19 tienen coinfecciones^{8,10,13,26}, esto es especialmente frecuente en pacientes con formas graves. En todos los casos de infecciones moderadas-graves y/o neumonía, debe siempre realizarse técnicas diagnósticas microbiológicas y considerar tratamiento antibiótico empírico.

^f <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/critical-care/oxygenation-and-ventilation/>

^gValorar en TODOS los pacientes, salvo contraindicación, a las dosis recomendadas por la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia: https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-pacientes-COVID-19_2020-04-29.pdf

^hEn relación al tratamiento antibiótico empírico, éste debe valorarse en casos moderados-graves. Para su elección se tendrá en cuenta entre otros la gravedad, el foco de la infección, y los antecedentes epidemiológicos del paciente y el entorno.

ⁱ Consultar documento sobre uso de esteroides <https://covid19.seimc.org/index.php/papel-de-los-cor%E2%80%A6tes-con-covid-19>. La OMS (<https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020>), tras realizar un metaanálisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados recomienda el uso de esteroides en casos graves o críticos de COVID-19.

La definición de caso grave de la OMS es diferente a la de estas recomendaciones porque sitúa el umbral de la saturación de O₂ en 90% si bien reconoce que esta cifra es arbitraria y debe ser interpretada con cuidado. Debe prevalecer el juicio clínico sobre si una saturación baja es un signo de gravedad o es normal para por ejemplo un paciente con EPOC. Igualmente, una saturación de 90-94% respirando aire ambiente puede ser anormal si el paciente está empeorando.

El principio activo recomendado de forma preferente es la dexametasona a dosis de 6 mg diarios, durante 7-10 días. Como alternativas se pueden utilizar 150 mg de hidrocortisona (50 mg cada 8 horas), 40 mg de prednisona o 32 mg de prednisolona (8 mg cada 6 horas o 16 mg cada 12 horas). El uso de dosis elevadas de corticoides se ha asociado a mayor mortalidad, especialmente en pacientes añosos²⁹ por lo que deben evitarse. Se deben monitorizar los niveles de glucosa independientemente de si el paciente padece o no diabetes. Debe considerarse la posibilidad de infecciones endémicas como la hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis* asociada a la terapia corticoidea. Es posible que la determinación de biomarcadores de inflamación pueda ser de ayuda para tomar la decisión de iniciar tratamiento esteroideo, pero aún no hay evidencia al respecto. No se recomienda el uso de corticoides en pacientes con COVID-19 no grave.

Aunque no se conoce como influye el uso de dexametasona en los receptores de trasplante, esta medida mejora el pronóstico en la infección por SARS-CoV2 en la población general, por lo que se recomienda su uso. En aquellos pacientes en los que esté indicada esta medida debe monitorizarse la carga viral frente a CMV una vez a la semana.

^j Consultar documento sobre uso de remdesivir <https://covid19.seimc.org/papel-del-remdesivir-en-pacientes-con-covid-19/>. No existe evidencia del papel del remdesivir en receptores de trasplante ni sobre su perfil de seguridad en esta población. Durante 5 días, en dosis inicial de 200 mg/24h IV el primer día, seguido de 100 mg/24h IV del día 2 al 5. Aunque no existe evidencia es plausible que prolongar la administración hasta un máximo de 10 días podría estar indicado en casos graves que requieren ventilación invasiva o ECMO o en pacientes con inmunosupresión grave. En estos grupos de pacientes se ha descrito replicación viral persistente más allá de dos semanas. El Servicio de Farmacia debe solicitar su uso en "situación especial" de acuerdo con los criterios establecidos: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososusohumano-3/2020-medicamentososusohumano-3/recomendaciones-para-el-tratamiento-con-remdesivir-de-pacientes-con-covid-19/?lang=en>. En el ensayo clínico ACTT <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2007764> no hubo diferencia entre remdesivir y placebo en los pacientes que estaban recibiendo oxigenoterapia de alto flujo, ventilación mecánica o ECMO. La principal reacción adversa es la hipotensión infusional (lo cual se puede minimizar infundiendo el fármaco en 120 minutos). Otras posibles reacciones adversas afectan al tracto gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, etc.). No administrar remdesivir si aclaramiento de creatinina es <30 mL/min (o si el paciente está dializado) o si ALT o AST > 5 x Límite Superior de Normalidad (LSN).

^kEl uso de baricitinib en combinación con remdesivir redujo el tiempo de recuperación de 18 a 10 días en paciente con terapia de alto flujo de oxígeno o ventilación no invasiva pero no la mortalidad sin aumentar el número de infecciones secundarias³⁰. El uso de baricitinib junto con inmunosupresores potentes aumenta el riesgo de infecciones graves. Aunque no existen estudios específicos en pacientes trasplantados valorar el riesgo-beneficio de su uso en estas circunstancias.

^lEn el momento actual existe poca evidencia sobre los puntos de corte óptimos de estos biomarcadores para el diagnóstico de estado hiperinflamatorio en pacientes con COVID-19.

^mRelativo al uso de tocilizumab:

Aún no está claro el beneficio en términos de mortalidad de tocilizumab en los pacientes con COVID19 aunque en varios metaanálisis publicados redujo la necesidad de ventilación mecánica y/o de muerte^{31,32}. En receptores de trasplante se ha asociado a la mortalidad en el tratamiento de una cohorte prospectiva ajustado por otros factores de gravedad y en otro estudio retrospectivo^{32,33}. No está definido en qué momento debería administrarse. No obstante, en espera de estudios más robustos, por el momento podría recomendarse valorando riesgo-beneficio en pacientes que progresen a pesar del tratamiento con dexametasona (<75 kg de peso, dosis única de 400 mg o >75 kg de peso, dosis única de 600 mg), no presenten valores de AST/ALT superiores a 10 veces el límite superior de la normalidad, neutropenia y/o co-infecciones. Se recomienda despistaje de VHB.

Los resultados del ensayo COVACTA comunicados en un preprint no han mostrado beneficio con tocilizumab frente al tratamiento estándar (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.27.20183442v1.full.pdf>); sin embargo, los pacientes incluidos no tenían por qué presentar datos sugerentes de "hiperinflamación". Sin embargo, distintos estudios observacionales han mostrado asociación con mejor pronóstico, sobre todo en pacientes en esta situación clínica³³⁻³⁸.

Referencias

1. Zhu L, Gong N, Liu B, et al. Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Immunosuppressed Renal Transplant Recipients: A Summary of 10 Confirmed Cases in Wuhan, China. *Eur Urol*.2020;77(6):748-754.
2. Gaston DC, Malinis M, Osborn R et al. Clinical implications of SARS-CoV-2 cycle threshold values in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2020 Oct 12:10.1111/ajt.16357. doi: 10.1111/ajt.16357. Epub ahead of print. PMID: 33043603; PMCID: PMC7675520.
3. Decker A, Welzel M, Laubner K, et al. Prolonged SARS-CoV-2 shedding and mild course of COVID-19 in a patient after recent heart transplantation. *Am J Transplant*. 2020 Jun 9:10.1111/ajt.16133. doi: 10.1111/ajt.16133. Epub ahead of print. PMID: 32519406; PMCID: PMC7300682.
4. Man Z, Jing Z, Huibo S, Bin L, Fanjun Z. Viral shedding prolongation in a kidney transplant patient with COVID-19 pneumonia. *Am J Transplant*. 2020 Sep;20(9):2626-2627. doi: 10.1111/ajt.15996. Epub 2020 Jun 7. PMID: 32400931; PMCID: PMC7272856.
5. Wolfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465-9.
6. La Scola B, Le Bideau M, Andreani J et al. Viral RNA load as determined by cell culture as a management tool for discharge of SARS-CoV-2 patients from infectious disease wards. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(6):1059-61.
7. Coll E, Fernández-Ruiz M, Sánchez-Álvarez JE et al. Covid-19 in transplant recipients: the spanish experience. *Am J Transplant*. 2020 Oct 23. doi: 10.1111/ajt.16369. Epub ahead of print. PMID: 33098200
8. Rinaldi M, Bartoletti M, Bussini L et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: No difference in survival compared to general population. *Transpl Infect Dis*. 2020 Jul 20:e13421. doi: 10.1111/tid.13421. Epub ahead of print. PMID: 32779808; PMCID: PMC7404509
9. Azzi Y, Parides M, Alani O, et al. COVID-19 infection in kidney transplant recipients at the epicenter of pandemics. *Kidney Int*. 2020 Oct 15:S0085-2538(20)31202-3. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.004. Epub ahead of print. PMID: 33069762
10. Roberts MB, Izzy S, Tahir Z, Al Jarrah A, Fishman JA, El Khoury J. COVID-19 in solid organ transplant recipients: Dynamics of disease progression and inflammatory markers in ICU and non-ICU admitted patients. *Transpl Infect Dis*. 2020 Jul 12:e13407. doi: 10.1111/tid.13407. Epub ahead of print. PMID: 32654303; PMCID: PMC7404585
11. Becchetti C, Zambelli MF, Pasulo L, et al. COVID-19 in an international European liver transplant recipient cohort. *Gut*. 2020 Oct;69(10):1832-1840. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321923. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32571972; PMCID: PMC7335697
12. Mirons M, Larrosa-García M, García-García S, et al. COVID-19 in Solid Organ Transplantation: A Matched Retrospective Cohort Study and Evaluation of Immunosuppression Management. *Transplantation*. 2020 Sep 15. doi: 10.1097/TP.0000000000003460. Epub ahead of print. PMID: 32941394
13. Pierrotti LC, Reusing Junior JO, Freire MP, et al. COVID-19 among kidney transplant recipients requiring hospitalization: preliminary data and outcomes from a single-center in Brazil. *Transpl Int*. 2020 Sep 15. doi: 10.1111/tri.13745. Epub ahead of print. PMID: 32935356.
14. Webb GJ, Marjot T, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in liver transplant recipients: an international registry study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov;5(11):1008-1016. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30271-5. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32866433; PMCID: PMC7455160
15. Moosavi SA, Mashhadiagha A, Motazedian N, Hashemazar A, Hoveidaei AH, Bolignano D. COVID-19 clinical manifestations and treatment strategies among solid-organ recipients: a systematic review of cases. *Transpl Infect Dis*. 2020 Jul 24:e13427. doi: 10.1111/tid.13427. Epub ahead of print. PMID: 32779820; PMCID: PMC7404594
16. Kates OS, Haydel BM, Florman SS, et al. COVID-19 in solid organ transplant: A multi-center cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020 Aug 7:ciaa1097. doi: 10.1093/cid/ciaa1097. Epub ahead of print. PMID: 32766815; PMCID: PMC7454362.
17. Tschopp J, L'Huillier AG, Mombelli M, et al. First experience of SARS-CoV-2 infections in solid organ transplant recipients in the Swiss Transplant Cohort Study. *Am J Transplant*. 2020 Oct;20(10):2876-2882. doi: 10.1111/ajt.16062. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32412159; PMCID: PMC7272999
18. Zimmerman A. Expecting the unexpected: COVID-19 in Kidney Transplant Recipients within United Network for Organ Sharing Region 1. *Transpl Int*. 2020 Oct 1:10.1111/tri.13757. doi: 10.1111/tri.13757. Epub ahead of print. PMID: 33000866; PMCID: PMC7536934
19. Hoek RAS, Manintveld OC, Betjes MGH, et al. COVID-19 in solid organ transplant recipients: a single-center experience. *Transpl Int*. 2020 May 27:10.1111/tri.13662. doi: 10.1111/tri.13662. Epub ahead of print. PMID: 32460390; PMCID: PMC7283727
20. Reilev M, Kristensen KB, Pottegård A, et al. Characteristics and predictors of hospitalization and death in the first 11 122 cases with a positive RT-PCR test for SARS-CoV-2 in Denmark: a nationwide cohort. *Int J Epidemiol*. 2020 Sep 5:dyaa140. doi: 10.1093/ije/dyaa140. Epub ahead of print. PMID: 32887982; PMCID: PMC7499657
21. Sharma, P, Vincent C, Fung C et al. COVID-19 Outcomes Among Solid Organ Transplant Recipients, Transplantation: September 1, 2020 - Volume Online First - Issue - doi: 10.1097/TP.0000000000003447
22. Molnar MZ, Bhalla A, Azhar A, et al. Outcomes of critically ill solid organ transplant patients with COVID-19 in the United States. *Am J Transplant*. 2020 Aug 26:10.1111/ajt.16280. doi: 10.1111/ajt.16280. Epub ahead of print. PMID: 32844546; PMCID: PMC7460925.
23. Chaudhry ZS, Williams JD, Vahia A et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in solid organ transplant recipients: A case-control study. *Am J Transplant*. 2020 Jul 12:10.1111/ajt.16188. doi: 10.1111/ajt.16188. Epub ahead of print. PMID: 32654332; PMCID: PMC7405160.
24. Ravanan R, Callaghan CJ, Mumford L, et al. SARS-CoV-2 infection and early mortality of wait-listed and solid organ transplant recipients in England: a national cohort study. *Am J Transplant*. 2020 Aug 11:10.1111/ajt.16247. doi: 10.1111/ajt.16247. Epub ahead of print. PMID: 32780493; PMCID: PMC7436919.
25. Caillard S, Anglicheau D, Matignon M, et al. An initial report from the French SOT COVID Registry suggests high mortality due to Covid-19 in recipients of kidney transplants [published online ahead of print, 2020 Aug 24]. *Kidney Int*. 2020; S0085-2538(20)30961-3. doi:10.1016/j.kint.2020.08.005. 279
26. Christensen J, Kumar D, Moinuddin I, et al. Coronavirus Disease 2019 Viremia, Serologies, and Clinical Course in a Case Series of Transplant Recipients [published online ahead of print, 2020 Sep 3]. *Transplant Proc*. 2020;doi:10.1016/j.transproceed.2020.08.042
27. Berastegui-Cabrera J, Salto-Alejandre S, Valerio M et al. SARS-CoV-2 RNAemia is associated with severe chronic underlying diseases but not with nasopharyngeal viral load. *J Infect*. 2020 Nov 26:S0163-4453(20)30719-2. doi: 10.1016/j.jinf.2020.11.024. Epub ahead of print. PMID: 33248220; PMCID: PMC7688428.
28. Monreal E, Sainz de la Maza S, Natera-Villalba E et al. High versus standard doses of corticosteroids in severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (2020). <https://doi.org/10.1007/s10096-020-04078-1>
29. Kalil AC, Patterson TF, Mehta AK, et al. Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 11. doi: 10.1056/NEJMoa2031994. Epub ahead of print. PMID: 33306283.
30. Malgouyres J, Schoones JW, Pijls BG. Decreased mortality in COVID-19 patients treated with Tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 23:ciaa1445. doi: 10.1093/cid/ciaa1445. Epub ahead of print. PMID: 32964913; PMCID: PMC7543350.
31. Aziz M, Haghbin H, Abu Sitta E, et al. Efficacy of tocilizumab in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Sep 12. doi: 10.1002/jmv.26509. Epub ahead of print. PMID: 32918755.
32. Salto-Alejandre S. ECCVID 2020
33. Pérez-Sáez MJ, Blasco M, Redondo-Pachón D, et al. Use of tocilizumab in kidney transplant recipients with COVID-19. *Am J Transplant*. 2020 Jul 12:10.1111/ajt.16192. doi: 10.1111/ajt.16192. Epub ahead of print. PMID: 32654422; PMCID: PMC7405397
34. Rodríguez-Baño J, Pachón J, Carratalà J et al. Treatment with tocilizumab or corticosteroids for COVID-19 patients with hyperinflammatory state: a multicentre cohort study (SAM-COVID-19). *Clin Microbiol Infect*. 2020 Aug 27:S1198-743X(20)30492-4. doi:

- 10.1016/j.cmi.2020.08.010. Epub ahead of print. PMID: 32860964; PMCID: PMC7449935.
35. Mikulska M, Nicolini LA, Signori A, et al. Tocilizumab and steroid treatment in patients with COVID-19 pneumonia. *PLoS One*. 2020 Aug 20;15(8):e0237831. doi: 10.1371/journal.pone.0237831. PMID: 32817707; PMCID: PMC7440633.
36. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Aug;2(8):e474-e484. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30173-9. Epub 2020 Jun 24. Erratum in: *Lancet Rheumatol*. 2020 Oct;2(10):e591. PMID: 32835257; PMCID: PMC7314456.
37. Somers EC, Eschenauer GA, Troost JP, et al. Tocilizumab for treatment of mechanically ventilated patients with COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Jul 11:ciaa954. doi: 10.1093/cid/ciaa954. Epub ahead of print. PMID: 32651997; PMCID: PMC7454462.

Autores

Elisa Cordero*

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva. Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Departamento de Medicina, Universidad de Sevilla

*Coordinadora

María Carmen Fariñas

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander

Mario Fernández Ruiz

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid

Jesús Fortún

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid,

Ibai Los Arcos

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

Asunción Moreno

Hospital Clinic, Barcelona

Jerónimo Pachón

Departamento de Medicina. Universidad de Sevilla

Antonio Ramos

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda

Nuria Sabé

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona

Maricela Valerio

Servicio de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid,

Elisa Vidal

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba