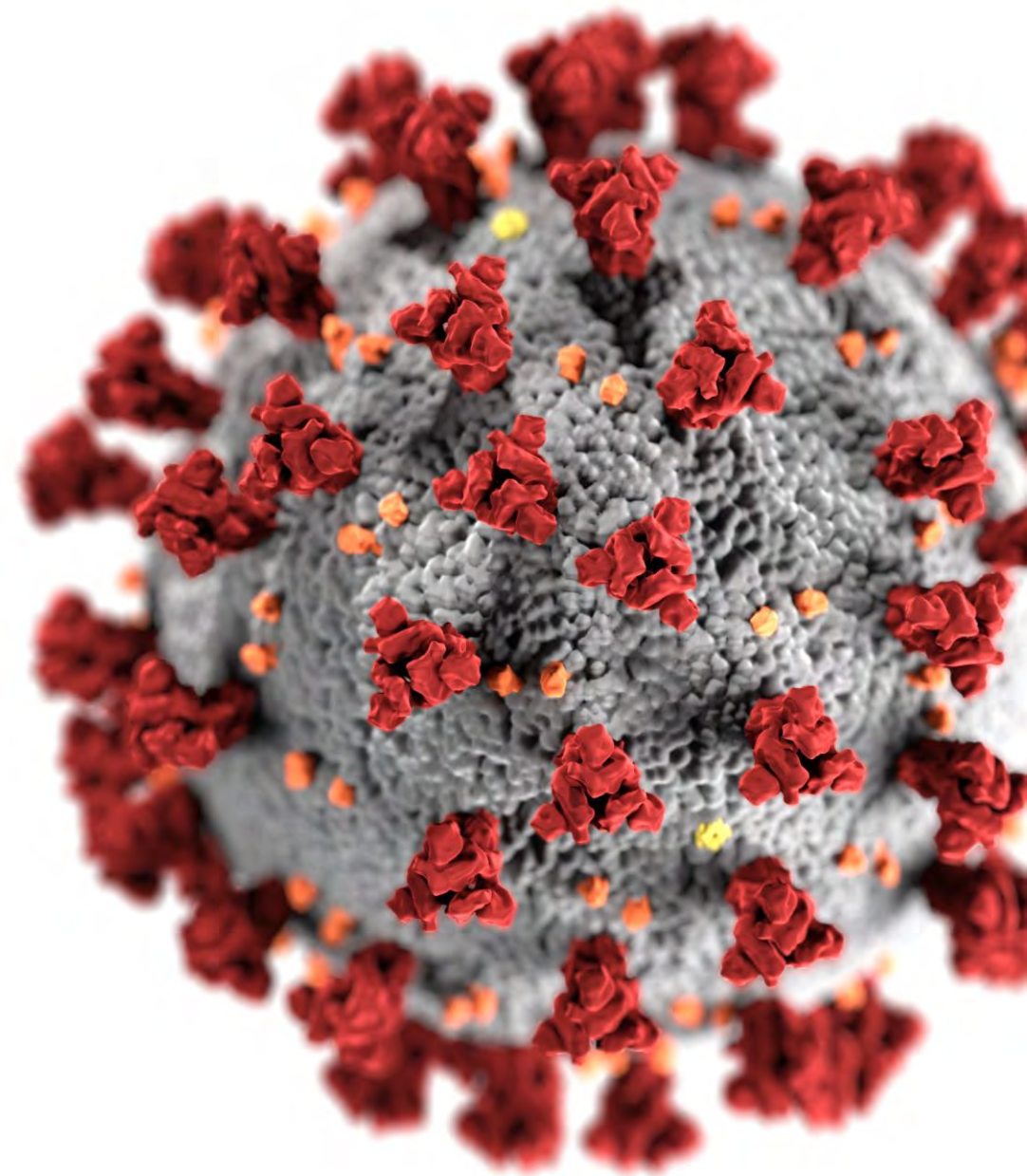


# COVID-19 persistente en pacientes hemato oncológicos

- Dr. G. Medina
- Dr. A. Inchausti
- Asis. Dra. S. Griot
- Prof. adj. Dra V. Frantchez

Cátedra de Enfermedades Infecciosas,  
Facultad de Medicina, UdelaR  
2023



# Mapa de ruta

- Casos clínicos
- Introducción e importancia del tema
- Definiciones
- COVID-19 persistente en pacientes inmunodeprimidos
- Problemas relacionados a:
  - Prevención
  - Evolución
  - Diagnóstico
  - Tratamiento
- Aprendizajes

# Caso clínico 1

SM, 64 años, procedente de Montevideo.

AP:

- LNH DGCB, progresión bajo 3 líneas de tratamiento.
- Ultimo tratamiento para LNH feb-julio/22: rituximab, bendamustina y polatuzumab. Remisión completa.
- Planificado trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TPH).
- Nódulo pulmonar solitario - excéresis en 2 meses antes.

AEA:

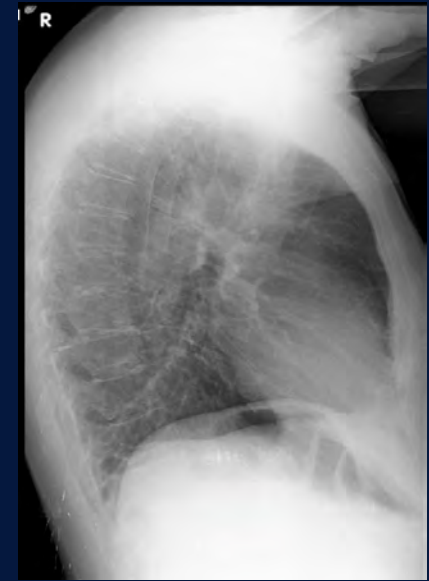
- Cursa COVID-19 leve en 18 meses antes.
- Inmunización contra SARS-CoV-2: 2 dosis de SINOVAC abril y mayo/21, 2 dosis de Pfizer enero y marzo/22.

EA:

- Fecha de inicio de síntomas: 18 días previo al ingreso: rinorrea escasa y tos seca, sin disnea, ni dolor torácico. Sin fiebre. Ag SARS-CoV2 positivo. Planteo COVID-19 leve.
- D18 FIS ingresa por persistencia de tos seca, agregando fiebre 38°C.
- Ex. físico: Lúcido, sin insuficiencia ventiloespiratoria, sin estertores. Hemodinamia estable.

D18 de inicio de síntomas

- Antígeno SARS-CoV-2 negativo
- PCR para SARS-CoV-2 detectable Ct 38
- Pancitopenia: Hb 10,7 g/dL
- Plaquetas 61000 cel/ $\mu$ L
- GB 2130 cel/ $\mu$ L / Neutrófilos 880 cel/ $\mu$ L
- Linfocitos 550 cel/ $\mu$ L
- Función renal: Creatininemia 1,07 mg/dl / Azoemia 26,00 mg/dL
- Na 140 mEq/L/K 3,9 mEq/L
- PCR 53,6 mg/L



Se recibe anatomía patológica del nódulo pulmonar - levaduras capsuladas (PAS y Grocott) compatibles con *Cryptococcus sp.*

Infección respiratoria baja:

Criptococosis ¿diseminada vs pulmonar?  
¿COVID-19?



anfotericina B + fluconazol

Se descartó compromiso meníngeo → fluconazol

## D 31 de FIS

- Continúa con fiebre, tos seca y rinorrea. Sin insuficiencia respiratoria. Crepitantes en ambos tercios inferiores.
- Ag SARS-CoV-2 negativo, PCR para SARS-CoV-2 +, Ct 26.
- Ferritina de 7932 ng/mL , LDH 509 U/L, Linfocitos 480 cel/ $\mu$ L, Neutrófilos 5740 cel/ $\mu$ L.

## D 35

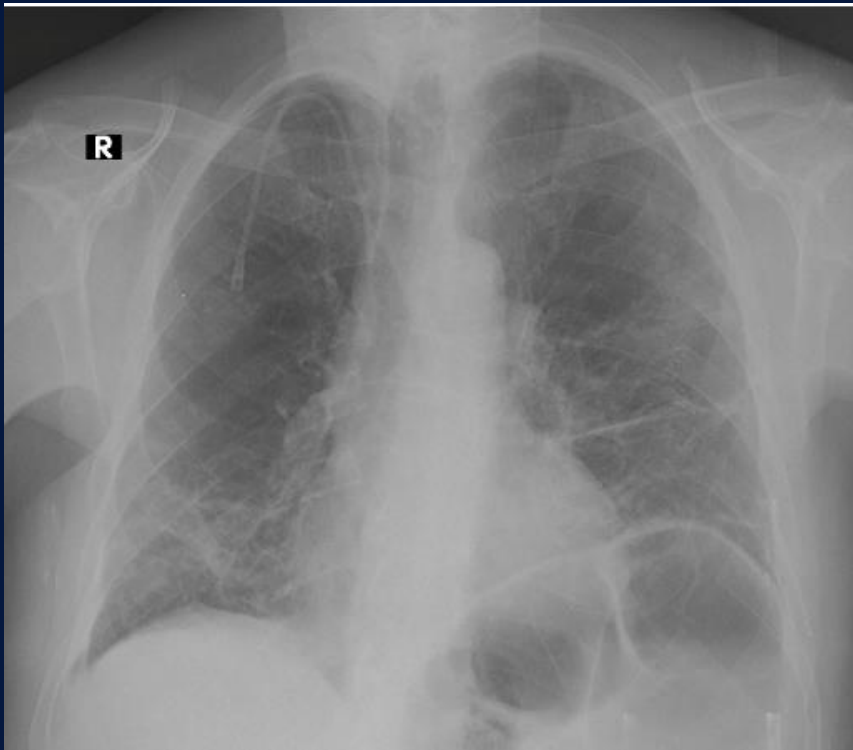


- **Planteos y conducta:**
  - **Neumonitis COVID-19 moderada persistente**
    - Tratamiento con molnupiravir 10 días
    - Valorar plasma de convaleciente – Sin disponibilidad.
    - Seguimiento semanal con prueba de COVID-19 para TPH.
  - Infección pulmonar por *Cryptococcus* spp.
    - Tratamiento con fluconazol por 4 semanas
    - Profilaxis secundaria
- Egreso D37 de enfermedad con buena evolución clínica bajo molnupiravir, con PCR SARS-CoV-2 +.

## D 47 de inicio de síntomas

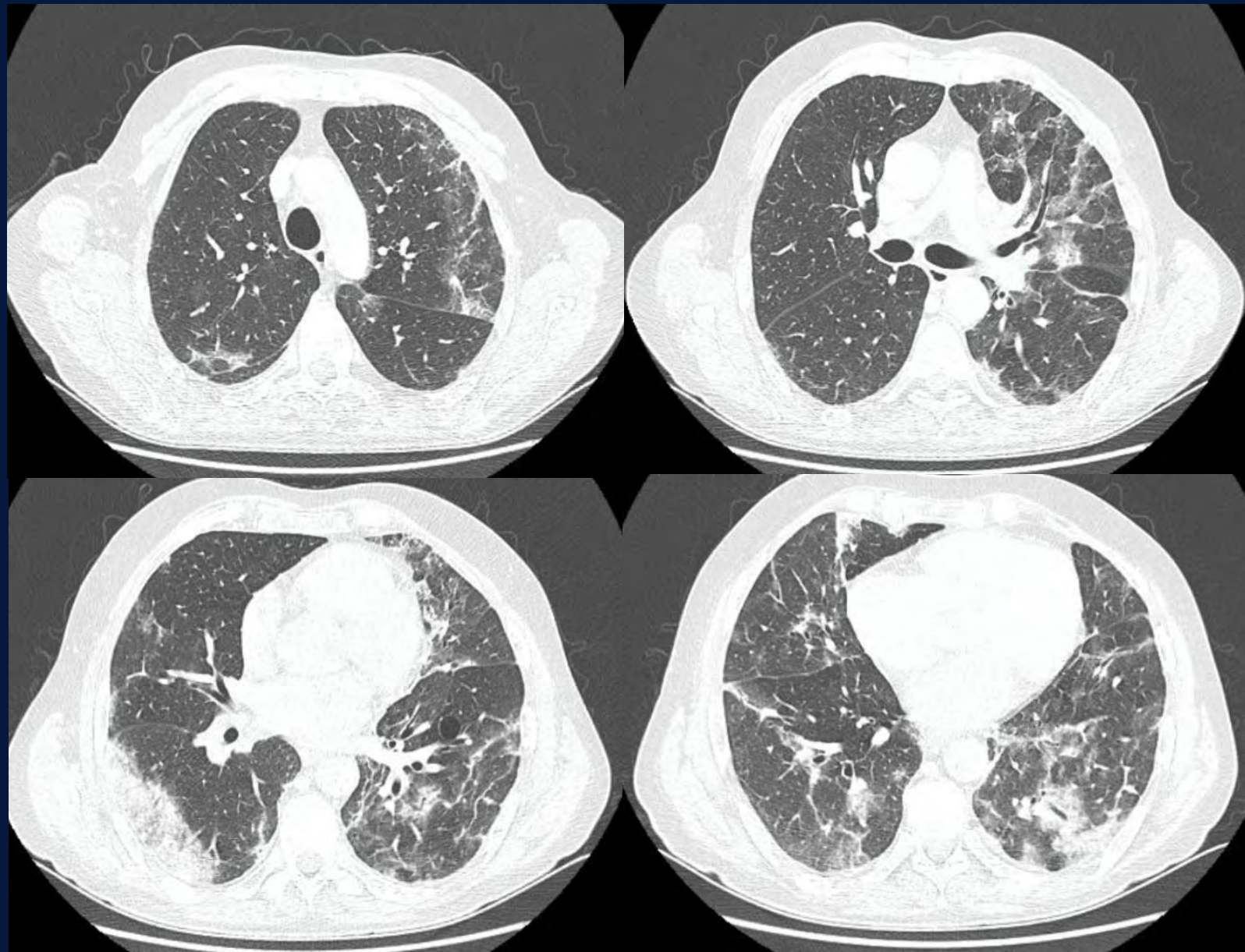
### Reingreso hospitalario

- A las 48 horas de suspensión del molnupiravir, Fiebre de 6 días, tos seca, rinorrea, disnea de moderados esfuerzos. EF: febril, 38,9°C, polipnea 24 rpm, SatO2 VEA 97%, no crepitantes. FC 110 cpm.



- Parámetros inflamatorios elevados: PCR 172 mg/l, Ferritina 5839 ng/mL, Fib 591 mg/dL, LDH normal.
- Pancitopenia Hb 9,4 g/dL, PLQ 81000 cel/ $\mu$ L, Linfopenia 450 cel/ $\mu$ L. GB 4870 cel/ $\mu$ L.
- Insuficiencia renal leve Crea 1,25 mg/dL, Urea 32,00 mg/dL ionograma normal.
- PCR para SARS-CoV2 +, Ct 23

D 52 de inicio  
de síntomas





## D54 inicio de síntomas

### Planteos:

- Neumonía en paciente inmunosuprimido
  - Neumonitis COVID-19 persistente
  - Infección fúngica invasiva – Aspergilosis asociada a COVID-19
  - ¿Pneumocistosis pulmonar?
  - Alejado bacteriano inespecífico

### Conducta:

- Fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar
- Inicio empírico de voriconazol
- Mantener piperacilina-tazobactam
- Plasma de convaleciente para COVID-19 en acuerdo con hemoterapia. Limitante sin stock de donantes recientes.



LUNES A VIERNES - 08.00 A 13.00 HS



# DONACIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE

SI TUVISTE COVID-19 DESPUÉS DE OCTUBRE 2022  
- AYUDANOS CON TU PLASMA -

HOSPITAL DE CLÍNICAS - BANCO DE SANGRE - PLANTA BAJA



AGÉNDATE POR WHATSAPP AL 099 170 264  
O POR LA WEB [AGENDAS.HC.EDU.UY](http://AGENDAS.HC.EDU.UY)



UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA URUGUAY



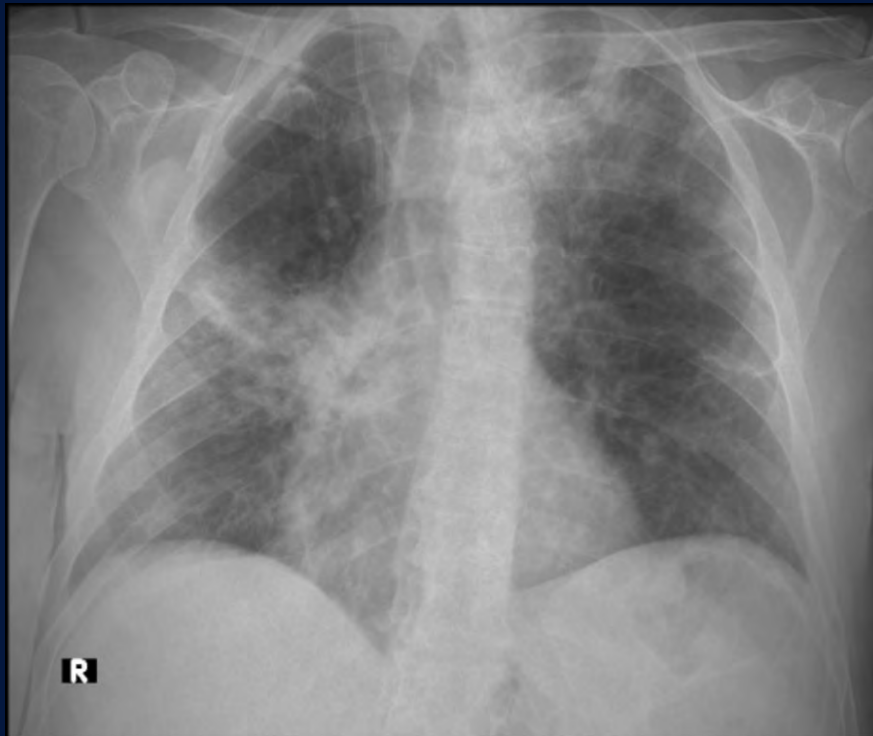
HOSPITAL DE CLÍNICAS  
Dr. Manuel Quintela



[www.infectologia.edu.uy](http://www.infectologia.edu.uy)

## D 63 inicio de síntomas

- Nuevamente febril, agrega rinorrea y anosmia, tos seca, disnea e insuficiencia respiratoria, con requerimiento de oxígeno a bajo flujo.
- PCR SARS-CoV-2 +, Ct 22



- Proteína C reactiva persistentemente elevada 225 mg/L
- LBA:
- Micológico: directo negativo, Ag Galactomanano 0,10, Inmunofluorescencia directa para *P. jirovecii* negativa.
- Bacteriológico: directo y cultivo negativo.
- TBC: Xpert ULTRA® negativo.

### Planteo:

- Neumonitis COVID-19 persistente con insuficiencia respiratoria +/- coinfección bacteriana.
- Se mantiene piperacilina-tazobactam y se agrega dexametasona.
- Sin plasma de convaleciente disponible.

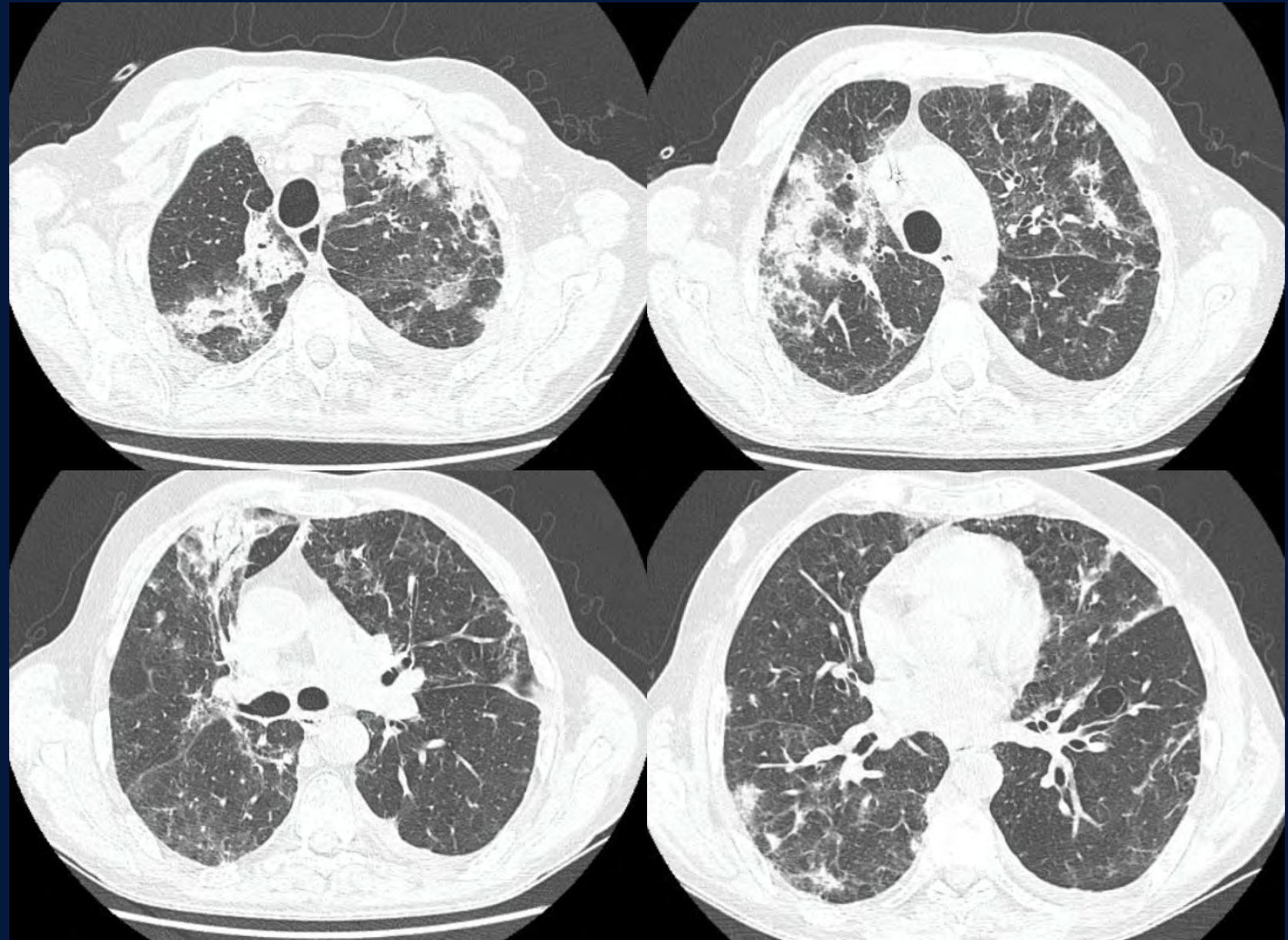
## Día 66 desde inicio de síntomas

- En apirexia durante 72 horas, mejoría de la insuficiencia respiratoria. Descenso de proteína C reactiva a 60 mg/L.
- Reinicia con registros subfebriles 37,8°. Mantiene Ag SARS-CoV-2 positivo.
- Planteo: Neumonitis COVID-19 prolongada +/- neumonía organizada.
- Conducta:
  - Se mantienen corticoides.
  - Plasma de convaleciente y valorar nuevo ciclo de antivirales.
  - Se suspenden antibióticos y antifúngicos.

## Día 72 desde inicio de síntomas

Transfusión de plasma de convaleciente.

D 72 desde inicio  
de síntomas



# Evolución

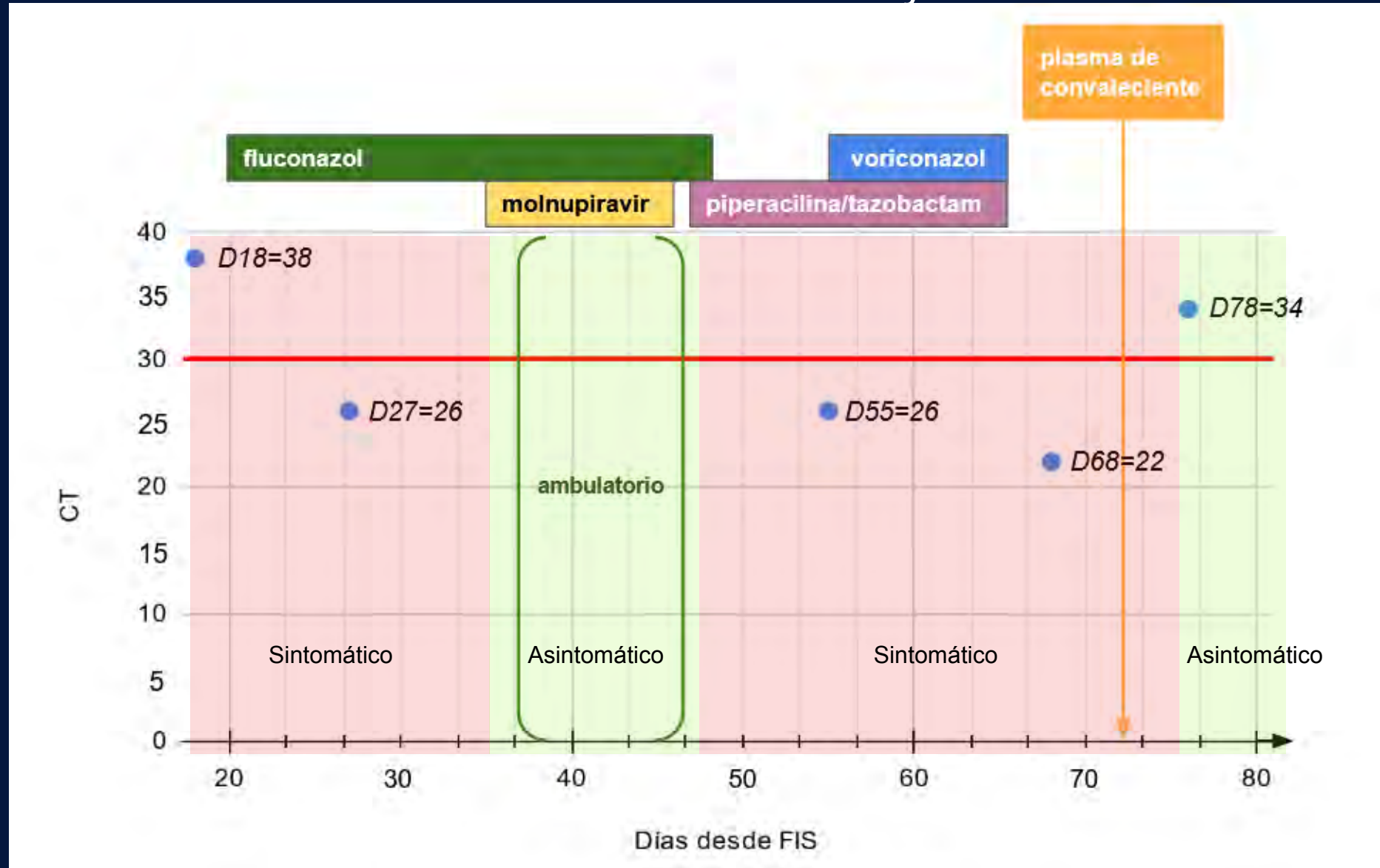
## D81 de FIS

- Evolución favorable, con recuperación de estado general, sin fiebre, mejoría de síntomas respiratorios. Negativización de Ag SARS-CoV-2 al día 81.

## D85 de FIS

- Egreso hospitalario D 85.

# Caso clínico 1: evolución de PCR con CT y tratamientos recibidos



## Caso clínico 2

SM, 40 años.

AP:

- LAM M5 en 2020, recibió trasplante de progenitores hematopoyéticos haploidéntico en 8/22.
- Actualmente bajo ciclosporina 100mg c/12hs, gliteritinib 120mg día, prednisona 40mg día por EICH.
- Inmunización para SARS CoV2: 4 dosis pre- trasplante durante tratamiento oncológico. No inmunizado posteriormente al trasplante.
- COVID-19 moderado 7 meses antes del trasplante.

EA:

- Ingresa al 6to día de inicio de síntomas respiratorios: rinorrea, fiebre de 38°C, artromialgias. A las 48hs tos y expectoración herrumbrosa. Sin disnea.

EF:

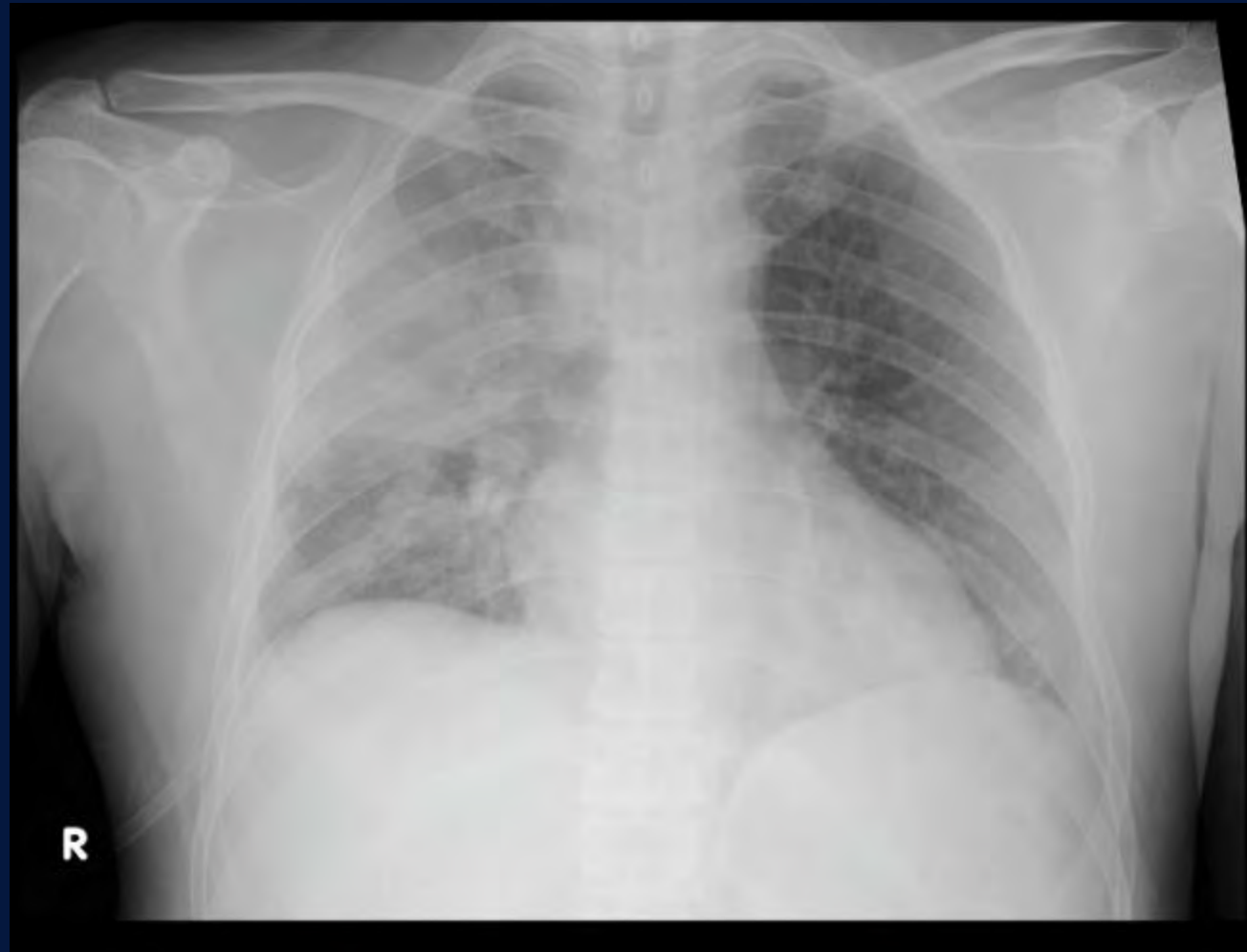
Lúcido, sin insuficiencia ventilatoria, hemodinamia estable. Tax 37°C.

Paraclínica:

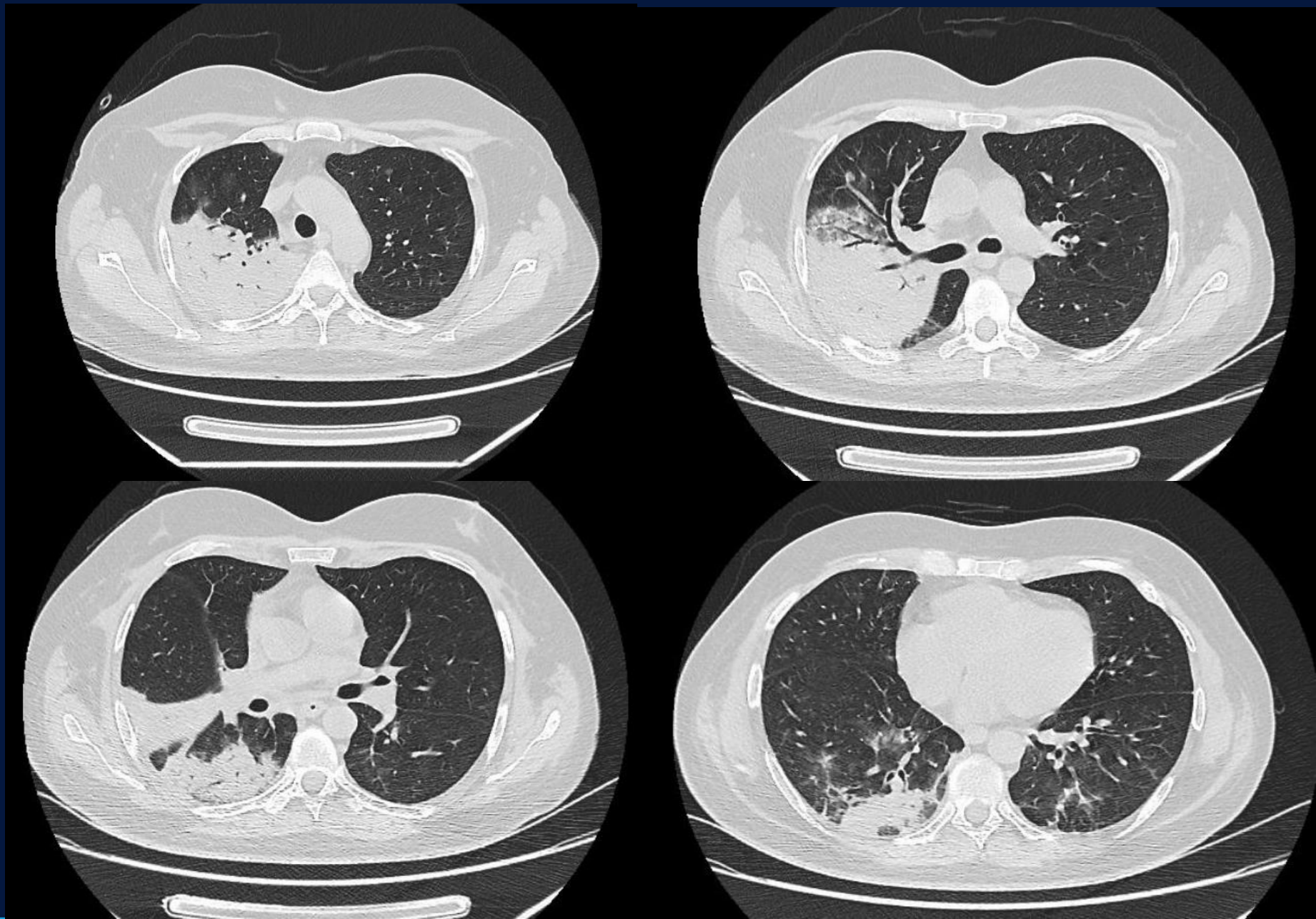
- Ag SARS-Cov-2 positivo.
- Hemocultivos con desarrollo de *K. pneumoniae*.
- Hb 9.1g/dL, PQT 110000 cél/μL GB 6550 cél/μL Neu 5870 cél/μL
- Fx renal: Urea 120 mg/dL, Crea 1.77 mg/dL. /Na 140 mEq/L, K 4.4 mEq/L
- Fibrinógeno 511, TP 73%
- GSA pH 7.4, pO2 137mmHg, pCO2 41.4mmHg, Lac 2 mmol/L, BE 1.10mmol/L.
- PCR 375.1mg/L



5to día de FIS



6to día de fecha  
de inicio de los  
síntomas



## Caso clínico 2

**Planteo:** infección respiratoria baja en paciente inmunosuprimido

- Neumonía asociada a cuidados de la salud por *K. pneumoniae*
- Neumonitis COVID-19 moderada.
- Se inicia tratamiento con meropenem + molnupiravir (5 días). Se desescala a ceftriaxona con el perfil de sensibilidad.

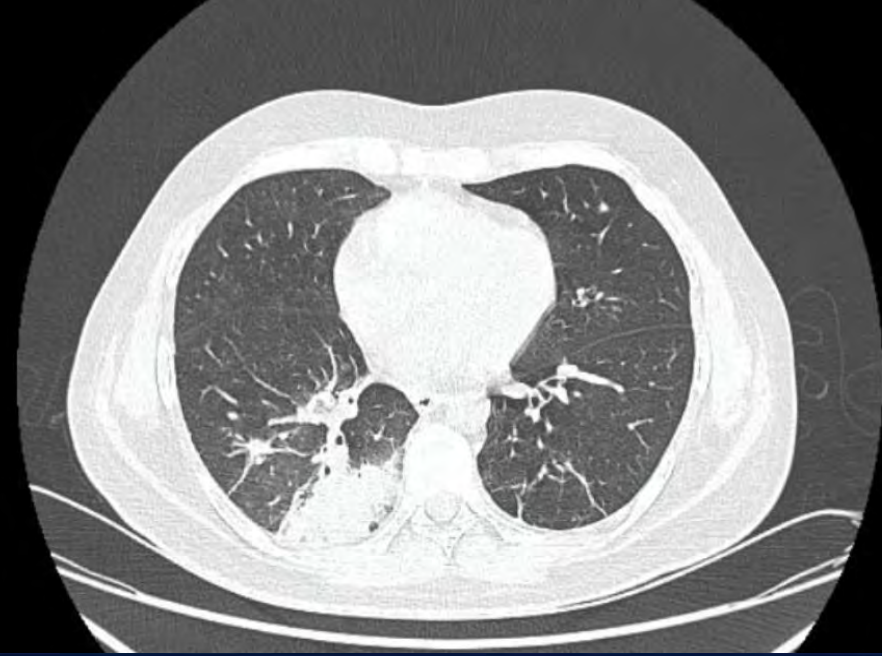
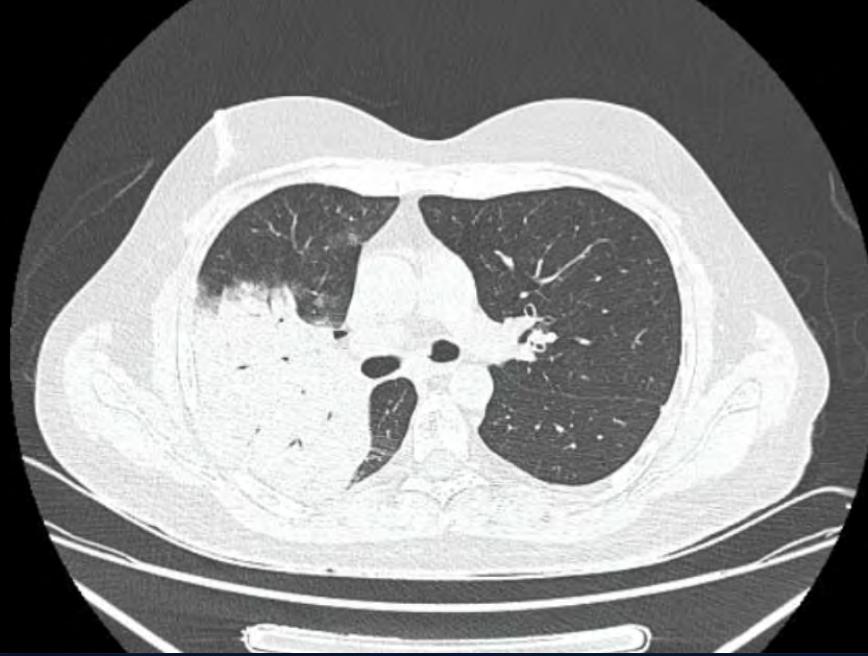
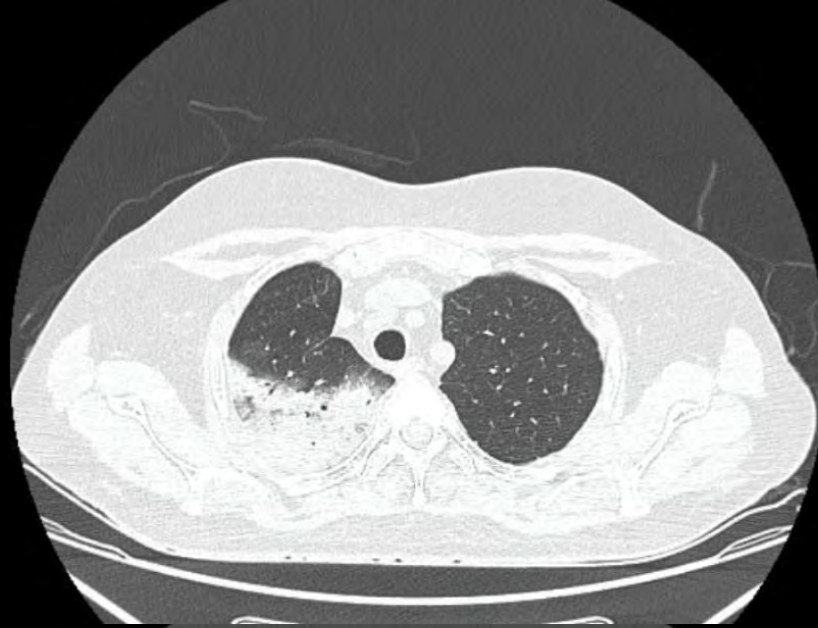
## Evolución:

- Mejoría parcial, persiste con tos y expectoración escasa y fiebre.
- EF lúcido, sin insuficiencia ventilo-respiratoria, hemodinamia estable.
  
- D8 PCR SARS-CoV-2 positivo.
- D13: TC Tórax: Dos nódulos pulmonares sólidos a nivel del lóbulo superior izquierdo de 7mm y 8mm. Micronódulo a nivel la Lígula de 4mm, no presentes en estudio previo. Sin cambios las consolidaciones previas. PCR 249.5mg/L.
- D15 Cultivo de expectoración: *P. aeruginosa*.
- Lesiones nodulares subcutáneas interpretadas como EICH cutáneo, pero con desarrollo *P. aeruginosa* en biopsia.

Planteo de enfermedad invasiva por *P. aeruginosa*. Se inicia ceftazidime (19 días de tratamiento), se desescala a Ciprofloxacina en la evolución.

- D16: Ag y PCR SARS-CoV-2 positivo.
- D18: Inicio de Micofenolato en contexto de EICH hepático. Prednisona 60mg día. PCR 117mg/L

# Día 13 de FIS



## Caso clínico 2

- D20 se discute en round clínico. Sospecha de sobreinfección por *Aspergillus* sp. en paciente con COVID-19 persistente.
  - Búsqueda etiológica con fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar para cultivos y antígeno galactomanano (GM)
  - Inicio de plasma de convaleciente, recibe 2 volúmenes.
- D21 se recibe GM de 2.14 y con planteo de probable aspergilosis pulmonar se inicia terapia con anfotericina B liposomal. En la evolución se rota a isavuconazol.
- D24 TC Tx mejoría de consolidaciones, persistencia de nódulos.
- D27 Ag SARS-CoV-2 negativo
- Mejoría de síntomas respiratorios, sin fiebre, alta con tratamiento vía oral con isavuconazol.

# Problemas clínicos

Se presentan 2 casos clínicos de COVID-19 persistente en pacientes hemato-oncológicos.

- Recaídas sintomáticas frecuente.
- Excreción viral prolongada, coinfección.
- Barrera para estudio y tratamiento.
  
- ¿Qué dificultad representa COVID-19 en los pacientes hemato-oncológicos?
- ¿Cuál sería el manejo más adecuado?
- ¿Qué opciones de tratamiento hay disponible? ¿ Con qué evidencia?

# Introducción e importancia del tema: COVID-19.

- La enfermedad COVID-19 ha ocasionado más de **768 millones de casos** y más de **6.9 millones** de fallecimientos a nivel mundial hasta la fecha. Se han reportado **+800.000 nuevos casos** a nivel mundial en los últimos 28 días.
- La severidad de las manifestaciones clínicas está asociada a la edad mayor a 60 años, no inmunización, comorbilidades asociadas y diferentes modelos de **inmunodepresión** (hematooncológicos, trasplantados de órgano sólido, VIH, entre otros).
- La vacunación ha sido el pilar fundamental en el control de la pandemia.

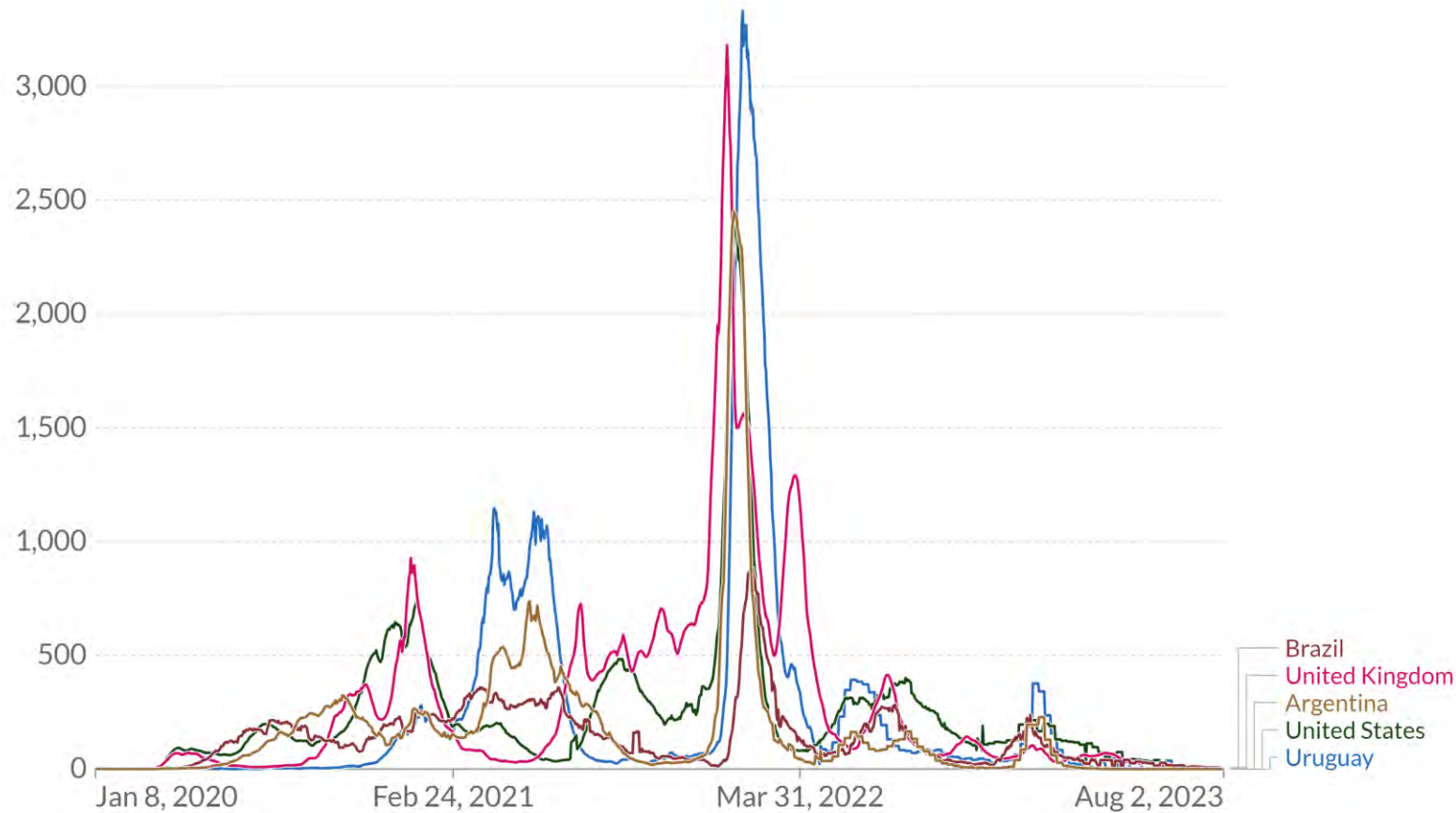


# Introducción e importancia del tema: COVID-19.

## Daily new confirmed COVID-19 cases per million people

7-day rolling average. Due to limited testing, the number of confirmed cases is lower than the true number of infections.

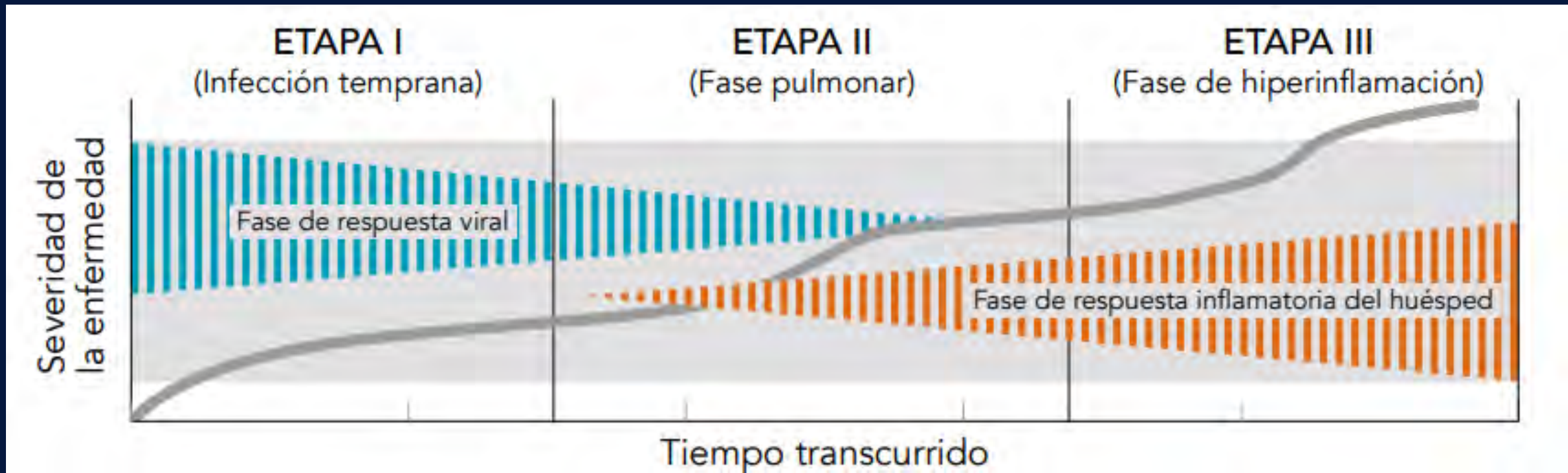
Our World  
in Data



Source: WHO COVID-19 Dashboard

CC BY

# Fases de COVID-19



Fiebre, tos seca, cefalea, pérdida de gusto y olfato, conjuntivitis, otros

Disnea, posible hipoxemia

Distrés respiratorio, síndrome inflamatorio y shock, fallo cardíaco, fallo inmunológico

# Definiciones en pacientes inmunocompetentes

- Al día de hoy, aún están en revisión las definiciones, por lo que las siguientes pueden modificarse con el tiempo y la nueva evidencia.
- Long COVID-19/post COVID-19
  - Persistencia de síntomas o recurrencia en un plazo de 3 meses, luego de resuelta la infección aguda.
  - Posibilidad de intermitencia de sintomatología con períodos asintomáticos.
  - Población general o con comorbilidades clásicas no inmunosupresión.
  - Aún en discusión si una de las causas es la persistencia de material genético viral.
- COVID-19 persistente
  - Perpetuación de la enfermedad en su etapa viral, sin lograr un aclaramiento viral adecuado, con recurrencia de síntomas. Caracterizado por: PCR persistente, hallazgos imagenológicos cambiantes, síntomas sistémicos y respiratorios crónicos, evidencia de progresión de replicación viral, respuesta inmune aberrante.
  - Readmisiones hospitalarias frecuentes.
  - Población inmunosuprimida, evidente en patología hemato-oncológica.

# Factores de riesgo y síntomas en las distintas presentaciones de COVID-19

	COVID-19 aguda	COVID-19 persistente	Long COVID-19
Factores de riesgo	<ul style="list-style-type: none"><li>• Edad avanzada</li><li>• Obesidad</li><li>• Hipertensión</li><li>• Enfermedad pulmonar estructural</li><li>• Coronariopatía</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Quimioterapia activa</li><li>• Respuesta humoral deficiente</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Desregulación inmunológica</li></ul>
Síntomas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Fiebre</li><li>• Tos y disnea</li><li>• Anosmia</li><li>• Malestar y mialgias</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Persistencia viral</li><li>• Evolución intra-hospedero</li><li>• Síntomas respiratorios persistentes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tos y disnea</li><li>• Anosmia</li><li>• Malestar y mialgias</li><li>• Secuelas neuro-psiquiátricas</li></ul>
	1 día – 4 semanas	4 – 12 semanas	+12 semanas

# COVID-19 en pacientes inmunosuprimidos

## Problema emergente relacionado a:

### Prevención:

- Menor respuesta vacunal: enfermedad y fármacos inmunosupresores.

### Evolución:

- Mayor riesgo de presentar enfermedad grave y mortalidad por COVID-19.
- Mayor riesgo de **infección persistente**: uno de cada cuatro tendrá infección con virus viable mayor a 4 semanas de duración.

### Diagnóstico:

- Variabilidad en la dinámica viral → desafío en la valoración de etapa de enfermedad
- Dudas en la duración del aislamiento → estrategias de testeo

### Tratamiento:

- La mayoría de los tratamientos disponibles van dirigidos a la infección aguda y a pacientes con factores de riesgo clásicos para mala evolución del COVID-19, pero no para inmunosuprimidos.
- Los pacientes inmunosuprimidos no se ven adecuadamente representados en los estudios pivotaes de los fármacos.

# Prevención: COVID-19 y las vacunas en pacientes hemato-oncológicos

- Menor respuesta vacunal (eficacia y efectividad) en comparación con inmunocompetentes.
  - Seroconversión luego de una 4ta dosis en 3 distintos grupos de inmunosuprimidos:
    - receptores de anti CD20 (peor respuesta)
    - hematooncológicos
    - trasplantados de órgano sólido (mejor respuesta, aunque menor que en inmunocompetentes).
- Las dosis necesarias para una seroconversión se relacionan con el momento de la enfermedad hematooncológica y sus tratamientos, requiriendo generalmente más dosis de vacuna.
- Pacientes con rituximab (anti CD20):
  - Vacuna administrada dentro del primer año de uso de rituximab se logra seroconversión solo en el 15% de los pacientes
  - Vacuna administrada luego del primer año de uso de rituximab, seroconversión en el 59% de los pacientes.

# Evolución: COVID-19 persistente y los pacientes hemato-oncológicos

- La enfermedad de base y el tratamiento determinan inmunodepresión severa y prolongada.
- Menor respuesta inflamatoria → prolongación de la fase viral.
  - Detección persistente ARN viral.
  - Prolongación de los síntomas y progresión a COVID-19 persistente.
  - Recurrencia.
- Dificultad en determinar en qué etapa de la enfermedad se encuentran.
- Dificultad en el diagnóstico diferencial: solo COVID-19 persistente vs coinfección bacteriana, fúngica, viral.
- Retrasos en el diagnóstico, tratamiento de la patología oncológica, y modificación de los mismos

# Dificultades en el diagnóstico: detección de ARN viral por RT-PCR: ¿Infección clínica y transmisibilidad?

- La RT-PCR proporciona un recuento semicuantitativo a través del “cycle threshold” ( $C_t$ ) el cual se correlaciona inversamente con la carga viral y la infectividad.
- Se ha consensuado que un valor de  $C_t > 30$  podría corresponder a un proceso infeccioso en fase de resolución, siendo el individuo no infectivo, sin embargo, puede variar.
- Una forma de aproximarse de manera más precisa es valorando en conjunto el  $C_t$ , tiempo de evolución, curso clínico, gravedad y estado de inmunodepresión.
- El paciente hemato-oncológico puede tener varias recaídas, lo que conlleva a un shedding viral muy cambiante.
- **Reservorio** para la generación de variantes mutantes.



# Dificultades en el aislamiento de pacientes inmunosuprimidos con COVID-19

- Desafío al determinar duración del aislamiento y oportunidad para inicio de tratamiento de enfermedades de base.
- Mayor período infectivo: excreción de virus viables por más de 70 días.

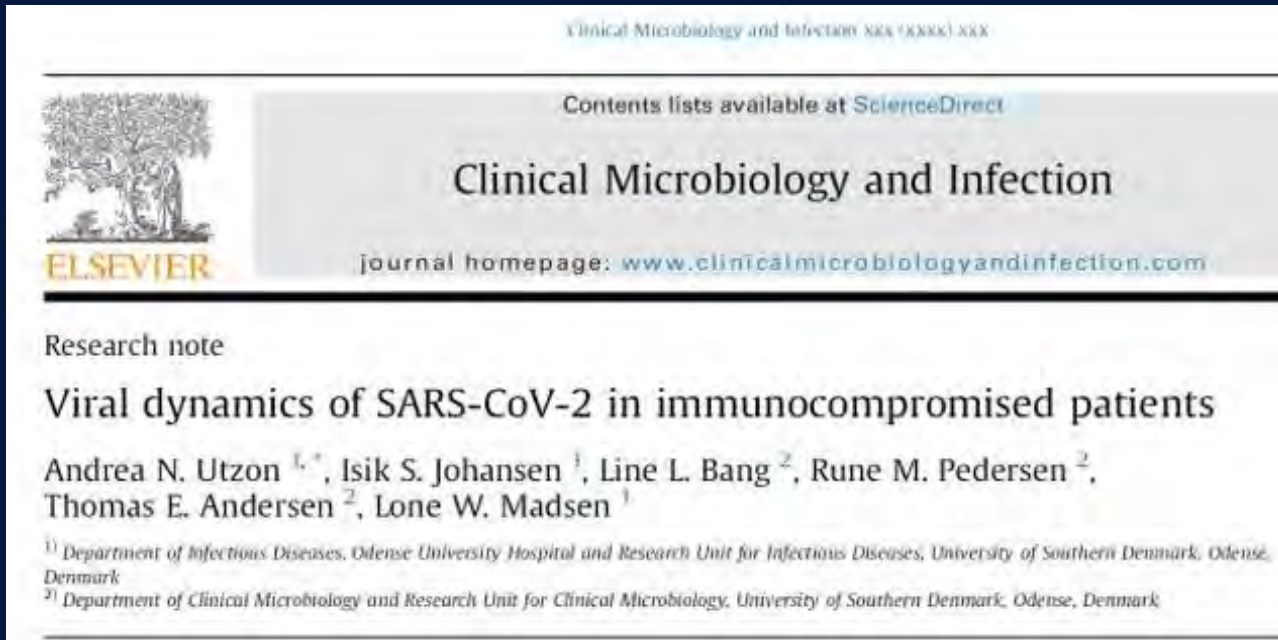
## CDC 2023:

- Pacientes con inmunosupresión moderada y severa: aislamiento por al menos 20 días.

## Puede finalizar aislamiento en el siguiente escenario:

- 2 test (prueba antigénica o RT-PCR) negativos separados por al menos 24 h.
- Si paciente sintomático, al menos 24 h en apirexia con resolución de los otros síntomas.
- Si existe peoría de los síntomas, o recurrencia de los mismos luego de levantado el aislamiento, se sugiere re-testeo.

# Dinámica viral: SARS-CoV-2 en el inmunodeprimido



- Estudio realizado sobre una cohorte de 31 pacientes con distintos tipos de inmunosupresión (neoplasias hematológicas, trasplantedos de órgano sólido, receptores de anti-CD20, entre otros).
- Objetivo: Determinar la dinámica viral de SARS-CoV-2 en pacientes inmunosuprimidos de manejo ambulatorio que hayan recibido tratamiento con antivirales o anticuerpos monoclonales.
- Testeo con HNF, RT-PCR y cultivo celular para determinar viabilidad viral.
- Se evidenció que la mitad de la cohorte ya no excretaba partículas virales infectivas al día 5 de tratamiento, y al día 15 únicamente 2 pacientes permanecían excretando virus viables.

# Pronóstico en pacientes hematooncológicos

- Estudios retrospectivos de reportes de casos y meta-análisis de las primeras fases de la pandemia demostraron mayor morbi-mortalidad asociados a COVID-19 en pacientes con neoplasias hematológicas.



- Mortalidad:

Hematooncológico > tumor órgano sólido > resto de la población.



*Review*

## COVID-19 in Adult Patients with Hematological Malignancies—Lessons Learned after Three Years of Pandemic

Iwona Hus <sup>1,2,†</sup>, Agnieszka Szymczyk <sup>1,2,\*,†</sup> , Joanna Mańko <sup>1</sup> and Joanna Drozd-Sokolowska <sup>3</sup> 

<sup>1</sup> Department of Hematology, National Medical Institute of the Ministry of Interior and Administration, 137 Wołoska Str., 02-507 Warsaw, Poland

<sup>2</sup> Department of Clinical Transplantology, Medical University of Lublin, 7 Chodźki Str., 20-093 Lublin, Poland

<sup>3</sup> Department of Hematology, Oncology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, 1a Banacha Str., 02-097 Warsaw, Poland

\* Correspondence: agnieszka.szymczyk.med@wp.pl; Tel.: +48-81-534-54-96

† These authors contributed equally to this work.

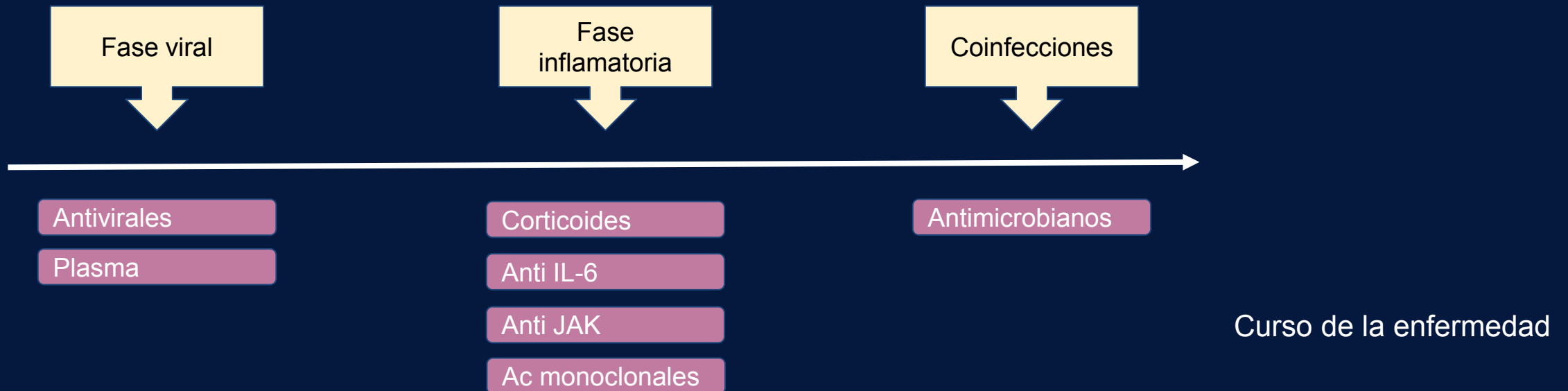
# Pronóstico en pacientes hematooncológicos

- En un análisis realizado por los autores, en 200 pacientes con leucemia linfocítica crónica, la mortalidad fue del 32%, siendo aún mayor en aquellos que recibían tratamiento oncológico (Desde el 3/20 a 5/21, la mayoría no tenía la primera dosis de vacuna).
- Controversia en la correlación entre tipo de neoplasia hematológica y "outcome" clínico: En algunos análisis, la leucemia linfocítica crónica y el mieloma múltiple presentaron mayor mortalidad, mientras que en otros la mortalidad era mayor en la leucemia aguda mieloide y el síndrome mielodisplásico.
- Se vio un aumento del riesgo de COVID-19 y de presentación grave de la misma en pacientes con trasplante autólogo o alogénico de precursores hematopoyéticos, con una mortalidad del 34%.

# Tratamiento

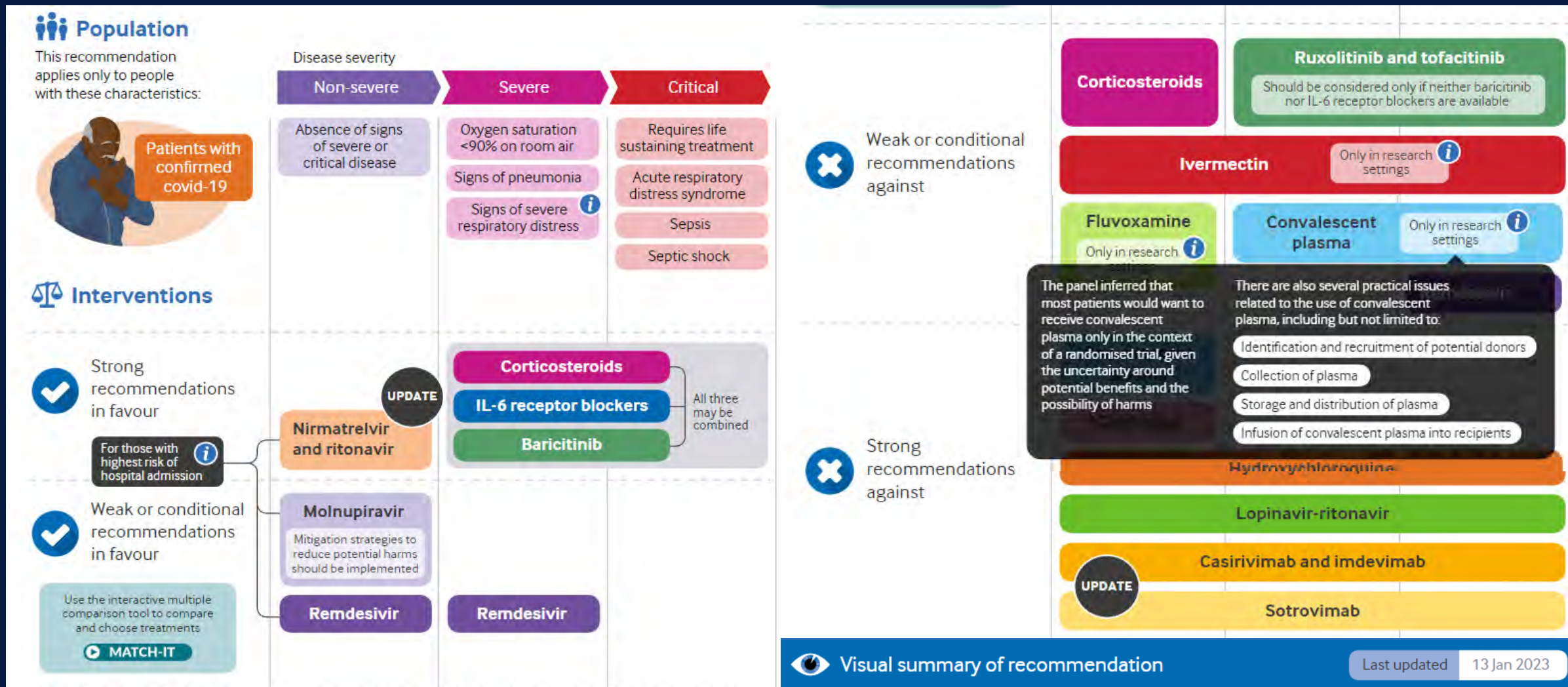
- Tratamiento centrado en la fase viral de la enfermedad.
  - Acelerar el aclaramiento viral
  - Atender a las posibles coinfecciones

- Problema: La evidencia está centrada en la enfermedad aguda y la población inmunocompetente.
- Dado la disminución de casos actual, continúa la dificultad en reunir evidencia de calidad en este grupo de pacientes.



# Recomendaciones generales de tratamiento COVID-19

OMS



# Recomendaciones de tratamiento COVID-19 en inmunosuprimidos

## National Institutes of Health (NIH)

- En el caso de aquellos con COVID-19 persistente, podrían considerarse las opciones:
  - Remdesivir = curso prolongado o nuevos cursos
  - Nirmatrelvir/ritonavir = curso prolongado o nuevos cursos
  
- Respecto al uso de plasma de convaleciente:
  - Recomiendan su uso para inmunosuprimidos con COVID-19 persistente
  - El plasma debería ser de elevados títulos de anticuerpos y provenir de un paciente vacunado, habiendo cursado COVID-19 recientemente.

# Problemas con los antivirales

- **Efectividad: Poca representación de población inmunosuprimida en estudios pivotaes**
- **Nirmatrelvir/ritonavir**
  - Ventana terapéutica hasta el 5° día de inicio de síntomas.
  - Interacciones con múltiples fármacos dado su metabolismo por CYP3A (P.E.: bendamustina, gliteritinib, polatuzumab).
  - FDA no recomienda en FG <30 ml/min.
  - Recaída viral y sintomática al suspender.
- **Molnupiravir**
  - Menor eficacia demostrada que Nirmatrelvir/ritonavir.
  - Puede utilizarse con insuficiencia renal
  - No se han reportado interacciones.
  - Baja barrera de resistencia.
  - Ventana terapéutica hasta el 5° día de inicio de síntomas.
- **Remdesivir**
  - Inicio lo antes posible.
  - Posible elevación de enzimas hepáticas
  - Posibles interacciones con gliteritinib, antimicrobianos, anticomiciales, antiarrítmicos.
  - Sin evidencia en pacientes con insuficiencia hepática.
  - Precaución TFG <30mL/min.



# Tratamiento COVID-19 persistente en inmunosuprimidos

## Antivirales: ventana terapéutica

- Escasa evidencia a favor de su uso en COVID-19 persistente.
- Reporte de casos
- mejoría clínica y aclaramiento viral luego del uso de antivirales en:
  - Períodos extendidos
  - Nuevo curso durante la agudización

Nirmatrelvir/ritonavir como posible tratamiento de la infección prolongada por SARS-CoV-2 en pacientes inmunocomprometidos

<sup>1</sup>Medicina Interna, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España.  
<sup>2</sup>Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España.

*J Antimicrob Chemother*  
<https://doi.org/10.1093/jac/dkac433>

## Successful use of nirmatrelvir/ritonavir in immunocompromised patients with persistent and/or relapsing COVID-19

Lucia Graziani<sup>1</sup>, Leonardo Gori<sup>1</sup>, Tommaso Manciuilli<sup>1</sup>, Gregorio Basile<sup>1</sup>  
*Open Forum Infectious Diseases*

Marta di Dio<sup>3</sup>,  
Maria Ciliberti<sup>3</sup>,  
Alessandro Maiorani<sup>3</sup>,  
Gian Maria Rossi<sup>3</sup>,  
Sara Tomassetti<sup>3</sup>

### BRIEF REPORT

## Successful Treatment of Persistent Symptomatic Coronavirus Disease 19 (COVID-19) Infection with Extended Duration Nirmatrelvir/Ritonavir among Outpatients with Hematologic Malignancy

Catherine Liu, MD,<sup>1,2,3</sup> Leah H. Yoke, PA-C, MCHS,<sup>1,2</sup> Pooja Bhattacharyya, PA-C,<sup>1,2</sup> Ryan D. Cassaday, MD,<sup>3,4</sup> Guang-Shing Cheng, MD,<sup>3,5</sup> Zahra Kassamali Escobar, PharmD,<sup>1,6</sup> Cristina Ghiuzeli, MD,<sup>3,4</sup> Denise J. McCulloch, MD, MPH,<sup>1,2,3</sup> Steven A. Pergam, MD,<sup>1,2,3</sup> Pavitra Roychoudhury, PhD,<sup>1,7</sup> Frank Tverdek, PharmD,<sup>1,6</sup> Joshua T. Schiffer, MD,<sup>1,2,3</sup> Emily S. Ford, MD<sup>1,2</sup>

# Tratamiento COVID-19 persistente en inmunosuprimidos

- Combinaciones de antivirales +/- anticuerpos monoclonales.
- Grado de evidencia: reportes de casos, estudios retrospectivos
  - Mayor respuesta en aquellos que recibieron la combinación de uno o incluso dos antivirales + anticuerpos monoclonales.
- Problema:
  - Accesibilidad
  - Interacciones
  - Falta de ensayos clínicos

Clinical Infectious Diseases

MAJOR ARTICLE



OXFORD

## Triple Combination Therapy With 2 Antivirals and Monoclonal Antibodies for Persistent or Relapsed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Patients

Malgorzata Mikulska,<sup>1,2,\*</sup> Chiara Sepulcri,<sup>1,2</sup> Chiara Dentone,<sup>2</sup> Federica Magne,<sup>2</sup> Elisa Balletto,<sup>1,2</sup> Federico Baldi,<sup>1,2</sup> Laura Labate,<sup>1,2</sup> Chiara Russo,<sup>1,2</sup> Michele Mirabella,<sup>2</sup> Laura Magnasco,<sup>2</sup> Carmen Di Grazia,<sup>3</sup> Chiara Ghiggi,<sup>3</sup> Anna Maria Raiola,<sup>3</sup> Daniele Roberto Giacobbe,<sup>1,2</sup> Antonio Vena,<sup>1,2</sup> Sabrina Beltrami,<sup>4</sup> Bianca Bruzzone,<sup>5</sup> Roberto M. Lemoli,<sup>2,6</sup> Emanuele Angelucci,<sup>3</sup> and Matteo Bassetti<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Division of Infectious Diseases, Department of Health Sciences, University of Genoa, Genoa, Italy; <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy; <sup>3</sup>Ematologia e Terapie Cellulari, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy; <sup>4</sup>Pharmacy Unit, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy; <sup>5</sup>Department of Health Sciences, Hygiene Unit, Ospedale Policlinico San Martino, University of Genoa, Genoa, Italy; and <sup>6</sup>Department of Internal Medicine, Clinic of Hematology, University of Genoa, Genoa, Italy

### Case Report

## Combination regimen of nirmatrelvir/ritonavir and molnupiravir for the treatment of persistent SARS-CoV-2 infection: A case report and a scoping review of the literature

Davide Marangoni<sup>1,4</sup>, Roberta Maria Antonello<sup>1,4</sup>, Marco Coppi<sup>1,2</sup>, Marianna Palazzo<sup>1</sup>, Luca Nassi<sup>3</sup>, Noemi Strega<sup>1</sup>, Laura Povolo<sup>1</sup>, Francesca Malentacchi<sup>2</sup>, Lorenzo Zammarchi<sup>1,4</sup>, Gian Maria Rossolini<sup>1,2</sup>, Alessandro Maria Vannucchi<sup>1,3</sup>, Alessandro Bartoloni<sup>1,4</sup>, Michele Spinicci<sup>1,4,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Florence, Italy

<sup>2</sup>Microbiology and Virology Unit, Careggi University Hospital, Florence, Italy

<sup>3</sup>Department of Hematology, Careggi University Hospital, Florence, Italy

<sup>4</sup>Infectious and Tropical Diseases Unit, Careggi University Hospital, Florence, Italy

# Plasma de convaleciente

- Experiencia extrapolada de Ébola, SARS e Influenza
- Representa una terapia segura y accesible
- Ventajas sobre tratamientos monoclonales: resistencia, ventana terapéutica, interacciones, efectos adversos
- No recomendado por la OMS salvo en escenarios de investigación
- Evidencia a favor de su uso:
  - En una revisión sobre el uso de plasma en pacientes hemato-oncológicos: mejoría en la mortalidad vs los pacientes que no lo recibieron (21.7 vs 25.2%, respectivamente)
  - Además, mayor aclaramiento viral en los pacientes que recibieron plasma, medido en 2 RT-PCR separados por 24hs o por ARNemia.
  - En un meta-análisis se describe una mejoría en la mortalidad incluso en aquellos pacientes en los que se administró relativamente “tarde”, entre los 10 y los 17 días desde el inicio de síntomas.

# Plasma de convaleciente en inmunosuprimidos

## Revisión sistematizada y meta-análisis

- 3 ensayos clínicos aleatorizados
- 5 ensayos clínicos controlados
- 125 series de casos y reportes de casos
- 13 series de casos no controlados

Original Investigation | Infectious Diseases

## COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis

Jonathon W. Senefeld, PhD; Massimo Franchini, MD; Carlo Mengoli, MD; Mario Cruciani, MD; Matteo Zani, MD; Ellen K. Gorman, BS; Daniele Focosi, MD; Arturo Casadevall, MD, PhD; Michael J. Joyner, MD

Universo: pacientes hospitalizados con inmunosupresión primaria o secundaria (incluyendo ingresados a UCI)

Período: publicaciones entre 1/1/20 y 12/8/22

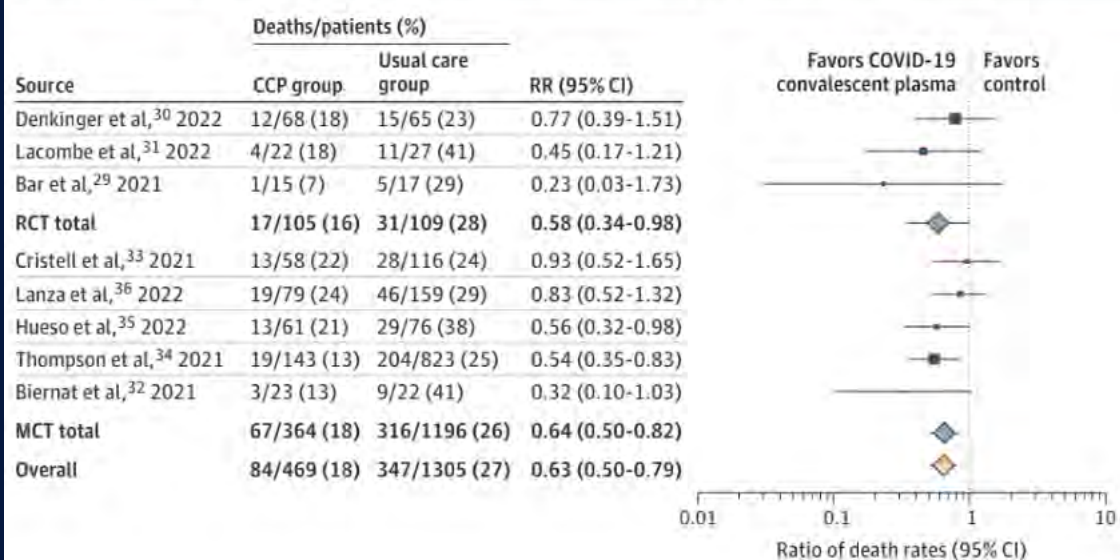
Limitantes:

- No se pudo correlacionar títulos de anticuerpos con efectividad
- Grado de evidencia de los estudios incluidos
- Se midió sólo la variable mortalidad

Concluye:

Los resultados sugieren que el uso de plasma de convaleciente en estos pacientes reduciría la mortalidad

Figure 2. Forest Plot of Mortality Among Randomized Clinical Trials and Matched Cohort Studies



# Plasma de convaleciente

Consideraciones de la Infectious Disease Society of America (IDSA):

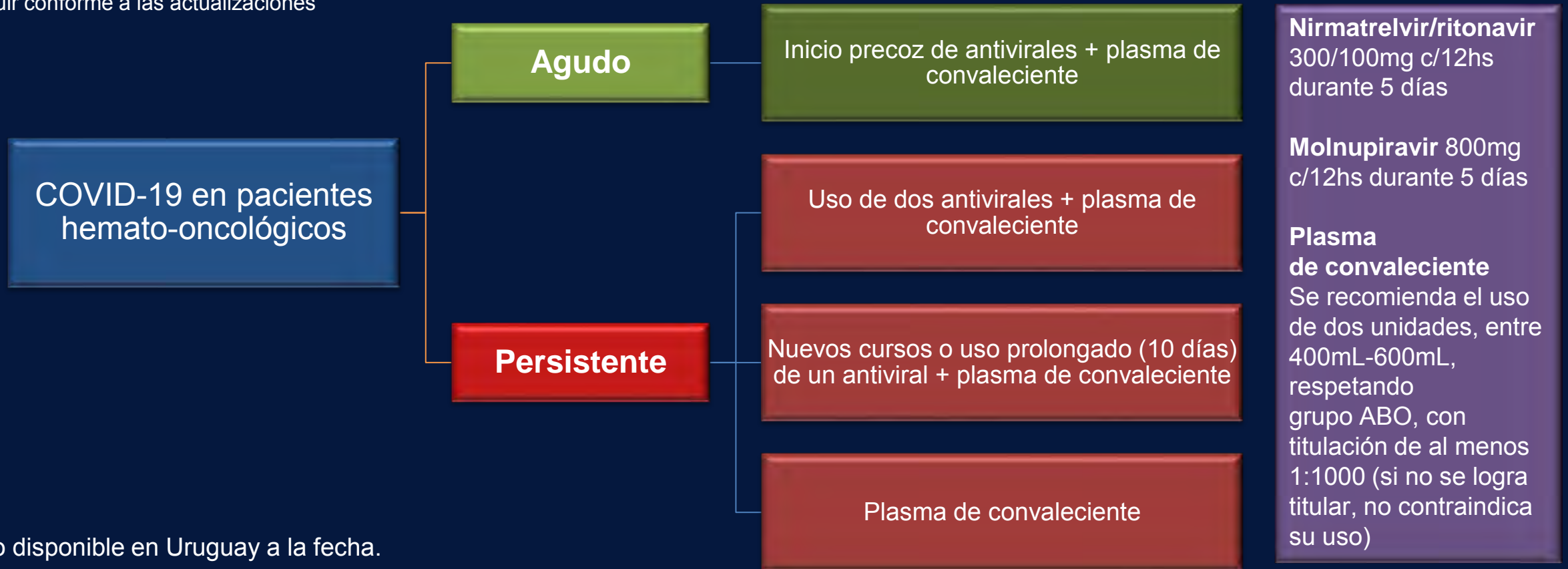
- Para óptima efectividad debería ser recolectado reciente y localmente para optimizar la cobertura frente a las variantes circulantes.
- Composición policlonal: diferencia con los anticuerpos monoclonales. Implicancia en las resistencias.
- Opción terapéutica en agudos leves con factores de riesgo de progresión a persistencia, y en aquellos con COVID-19 persistente.
- Modo de uso: no existen consensos sobre la cantidad, la titulación ni el tiempo de empleo. No hay niveles de títulos estandarizados.

## Problemas:

- Donantes: con la disminución de casos y de testeos, ¿cómo obtener plasma?

# ALGORITMO DE MANEJO DE COVID-19 EN PACIENTES HEMATONCOLÓGICOS

Diseñado en base a la evidencia disponible a la fecha, setiembre 2023. Considerar los pasos a seguir conforme a las actualizaciones



\*No disponible en Uruguay a la fecha.

Medina J, Albornoz H, Tapia S, Paciel D, Pérez G. 2023. Disponible en: <https://www.infectologia.edu.uy/divulgacion-medica/novedades-y-avances/gripe-y-covid-19-vacunacion-y-tratamiento>  
Therapeutics and COVID-19: living guideline, 13 January 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO / 2019-nCoV/therapeutics/2023.1)

# Aprendizajes

- El COVID-19 persistente en los pacientes hematooncológicos representan un desafío: definición, manejo de aislamiento, tratamiento de los casos sintomáticos y barrera para el tratamiento de enfermedad de base.
- Poca evidencia de los tratamientos disponibles en esta población.
- El uso de antivirales y plasma de convaleciente han tenido resultados favorables en reporte de casos clínicos, y las guías internacionales lo están recomendando.
- Dado mayor riesgo de progresión a formas graves y mortalidad, los pacientes hematooncológicos son candidatos a recibir tratamiento desde la etapa aguda de la enfermedad con plasma de convaleciente +- antiviral, 2 antivirales, o al menos 1 antiviral. Evaluar la extensión del tratamiento en base a cada paciente.
- Debe ser abordado de forma interdisciplinaria.



# Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2023.