

PROTOCOLO COVID-19 EN INMUNODEPRIMIDOS

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN	2
2	PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO	3
3	DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN INMUNODEPRIMIDOS.....	3
3.1	Diagnóstico de COVID-19	3
3.2	Diagnóstico de COVID-19 persistente	4
4	DIFERENTES ESCENARIOS	4
4.1	PACIENTE ASINTOMÁTICO O CON SÍNTOMAS LEVES Y AMBULATORIO	4
4.2	PACIENTE ASINTOMÁTICO O CON SÍNTOMAS LEVES HOSPITALIZADO POR OTRO MOTIVO	5
4.3	PACIENTE CON COVID-19 QUE REQUIERE HOSPITALIZACIÓN.....	6
4.4	MANEJO DE LA INFECCIÓN PERSISTENTE/RECURRENTE	7
1.	Recomendaciones diagnósticas:	7
4.5	RESUMEN	8
5	TRATAMIENTO	9
5.1	Antivirales.....	9
5.1.1	Nirmatrelvir/ritonavir.....	9
5.1.2	Remdesivir.....	12
5.1.3	GS-5245	13
5.2	Anticuerpos monoclonales.....	13
5.3	Plasma hiperinmune.....	13
5.4	Inmunoglobulina inespecífica.....	13
5.5	Esteroides.....	14
5.6	Antiinflamatorios/inmunomoduladores.	14
5.7	Anticoagulación.....	15
5.8	Manejo de sobreinfecciones:	16
6	MOMENTO PARA REINICIAR LA QUIMIOTERAPIA/ TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR TRAS LA INFECCIÓN COVID-19.....	16
7	BIBLIOGRAFÍA	17

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Aún no disponemos de la mejor estrategia terapéutica para el manejo de los pacientes inmunodeprimidos con infección SARS-CoV-2, que presentan mayor riesgo de desarrollar formas graves y recurrentes¹. Las guías actuales de manejo de infección por COVID-19 se basan exclusivamente en las formas de presentación (leve, moderada, grave), sin tener en cuenta factores relacionados con el huésped ni con la inmunidad².

En los pacientes inmunodeprimidos, especialmente en pacientes hematológicos, la evolución de la infección puede tener un curso poco predecible y una mayor dificultad para aclarar el virus, lo que se conoce como “COVID recurrente o persistente”. El espectro de este síndrome puede variar desde manifestaciones clínicas leves, con cargas virales bajas, hasta cargas virales elevadas, con afectación pulmonar y un curso clínico progresivo³. Aunque no existe un criterio establecido para esta entidad, se han propuesto criterios diagnósticos (ver apartado c).³

Estos pacientes, en general, tienen alto riesgo para otras infecciones, por lo que es necesario descartar precozmente posibles coinfecciones por patógenos comunes e infecciones por oportunistas. Además, estos pacientes suelen tener diferentes comorbilidades, que facilitan los fallos de órgano, la toxicidad de los tratamientos y las interacciones farmacológicas, comprometiendo más aún la evolución de la infección⁴⁵. El tratamiento de la infección COVID-19 en pacientes inmunodeprimidos debe individualizarse, evaluando la infección por SARS-CoV-2, junto con la posible inflamación asociada, las sobreinfecciones e infecciones oportunistas, coagulopatía, así como otros factores de riesgo asociados a la comorbilidad del paciente (figura 1).

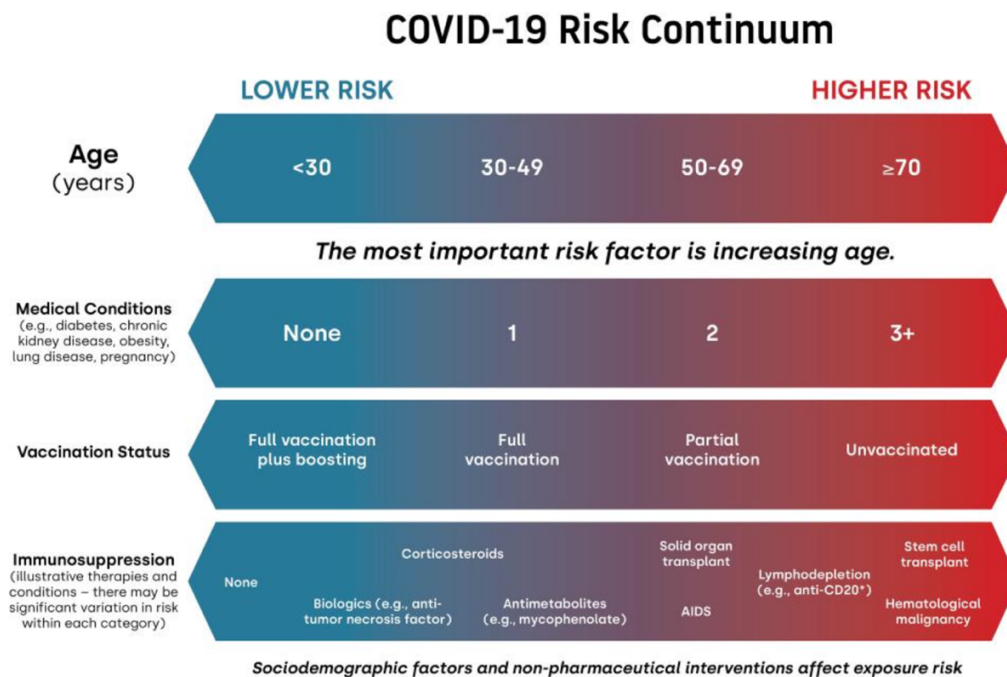


Figura 1: Factores de riesgo de mal pronóstico en la infección COVID-19. Tomado de ⁵.

2 PACIENTES INCLUIDOS EN EL PROTOCOLO

En general, los pacientes contemplados en el protocolo son, independientemente del estado vacunal:

- Pacientes con enfermedad hematológica:
 - o Receptores de TPH alogénico en los dos años tras el trasplante, en tratamiento inmunosupresor, o si tienen EICR, independientemente del tiempo desde el trasplante.
 - o Receptores de terapia CART-T en los dos años tras el procedimiento.
 - o Leucemia linfocítica crónica o linfoma en tratamiento reciente (menos de 6 meses) con rituximab u otro antiCD20, o que tengan hipogammaglobulinemia/linfopenia persistente secundaria a antiCD20.
 - o Leucemia aguda en tratamiento con QT.
 - o Mieloma múltiple en tratamiento con QT.
 - o Neutropenia profunda (< 500 células/ μ l).
- Inmunodeficiencias primarias con hipogammaglobulinemia/Inmunodeficiencia combinada grave.
- Receptores de tratamiento anti-CD20 por otros motivos en los últimos 6 meses.
- Receptores de trasplante de órgano sólido (TOS) en tratamiento de rechazo.
 - o En el resto de los pacientes receptores de TOS, individualizar, teniendo en cuenta que el riesgo de progresión es mayor en los siguientes pacientes:
 - Menos de un año tras el trasplante.
 - Receptores de trasplante renal.
 - Vacunación incompleta o última dosis recibida hace más de 6 meses.

3 DIAGNÓSTICO DE COVID-19 EN INMUNODEPRIMIDOS

3.1 Diagnóstico de COVID-19

Se establece por uno o más de las siguientes pruebas positivas:

- Test de antígeno SARS-CoV-2 positivo y/o
- PCR SARS-CoV-2 positiva nasofaríngea y/o
- PCR SARS-CoV-2 positiva en BAL y/o
- ARNemia detectable.

Los ciclos de replicación de la PCR (Ct) solo se deben usar como marcador indirecto de carga viral, según el contexto del paciente y con limitaciones. En pacientes con síntomas respiratorios y PCR positiva en frotis nasofaríngeo con Ct mayor de 30, es necesario repetirla y/o realizar otra prueba diagnóstica para valorar infección activa.

3.2 Diagnóstico de COVID-19 persistente

Tabla 1. Definición propuesta para COVID persistente/recurrente³ (se deben cumplir los tres criterios).

1.Criterio del huésped	<p>Tratamiento o enfermedad que condiciona depleción de linfocitos T CD20:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>Inmunodeficiencia primaria</u> causante de hipogammaglobulinemia: agammaglobulinemia ligada al cromosoma X, inmunodeficiencia común variable, otra hipogammaglobulinemia primaria. 2. <u>Inmunodeficiencia secundaria</u>: tratamiento anti-CD20 en el último año o que tengan hipogammaglobulinemia/linfopenia persistente secundaria al mismo; leucemia linfoblástica crónica, linfoma no Hodgkin, mieloma múltiple acompañado de hipogammaglobulinemia, recibir inmunoterapia dirigida frente células B (anticuerpos biespecíficos o conjugados anticuerpo-fármaco contra CD19, CD20 o BCMA); terapia CART-T o trasplante alogénico o autólogo el año previo, o en cualquier momento postrasplante si hay EICH crónica.
2.Criterio clínico (Ambos deben cumplirse)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Síntomas persistentes o recurrentes: síntomas persistentes o recurrentes durante >14 días (fiebre, disnea, hipoxemia, astenia...). Es necesario descartar otras entidades causantes o acompañantes. 2. Cambio radiológicos (radiografía o TC) persistentes o recurrentes. Es necesario descartar otras entidades causantes o acompañantes.
3.Criterio virológico.	<p>-RT-PCR SARS-CoV-2 (nasofaríngeo o BAL) o ARNemia o test Ag >21 d persistentemente positivos o que se positivicen tras haberse negativizado, sin reinfección aparente.</p>

4 DIFERENTES ESCENARIOS

4.1 PACIENTE ASINTOMÁTICO O CON SÍNTOMAS LEVES Y AMBULATORIO

- Administrar tratamiento antiviral lo antes posible.
- En caso de presentar síntomas, se debe iniciar tratamiento antiviral sin demora e independientemente del tiempo desde el inicio de los síntomas.
- El antiviral de elección será nirmatrelvir/ritonavir (N/r)⁶⁷.

Evaluar posibles interacciones farmacológicas (<https://www.covid19-druginteractions.org/>) y ajustar el tratamiento inmunosupresor al mínimo posible, con el médico responsable del paciente. Para evaluar y en su caso manejar individualizadamente las interacciones de N/r ver el apartado 5.1.1.1. *Manejo de las interacciones de nirmatrelvir/ritonavir con tacrólimus.*

- Si N/r está contraindicado porque el paciente esté en tratamiento con un inmunosupresor que no pueda ser retirado temporalmente midiéndole niveles plasmáticos del fármaco al paciente o por algunos de los otros motivos expuestos en el apartado 5.1.1.3, recomendar remdesivir durante 3 días^{8,9}.

- Administrarlo en el Hospital de Día de E. Infecciosas del CDT de 14-15 h los días laborables, y los fines de semana y festivos en la sala DOMUS Hospital, en la 6ª planta norte, ala de Enfermedades Infecciosas del HG.
- Seguimiento estrecho. Al menos una primera visita presencial a las 24-48 h (Consulta CARE, programada al final de la mañana). Valorar visitas posteriores por teléfono según factores de riesgo/comorbilidad basal/evolución clínica personalizados para cada paciente. Se realizará seguimiento, aunque el paciente no reciba/no sea candidato a antiviral.
- El ajuste de la inmunosupresión, idealmente la menor posible, debe realizarse de acuerdo con sus médicos responsables.
- En la visita inicial se extraerá:
 - 1) Analítica (perfil COVID) para valorar datos de mal pronóstico.
 - 2) PCR nasofaríngea de SARS-CoV-2 + secuenciación de la variante (avisar a microbiología 607419).
 - 3) Serología IgG SARS-CoV-2.
 - 4) ARNemia.
 - 5) Inmunoglobulinas.
- La duración del seguimiento se definirá en función de la evolución. Si la evolución clínica y microbiológica es favorable, quedando asintomático y con las pruebas diagnósticas negativas, el seguimiento se suspenderá a los 30 días de la última prueba microbiológica negativa, y a los 60 días en los pacientes hematológicos. En caso contrario, ver apartado 4: manejo de infección persistente/recurrente.
- A todos los pacientes se les proporcionará el teléfono de la consulta para comunicación rápida si es necesario.

4.2 PACIENTE ASINTOMÁTICO O CON SÍNTOMAS LEVES HOSPITALIZADO POR OTRO MOTIVO

- Administrar tratamiento antiviral lo antes posible.
- En caso de presentar síntomas, se debe iniciar tratamiento antiviral sin demora e independientemente del tiempo desde el inicio de los síntomas.
- El antiviral de elección será N/r^{6,7}.

Evaluar posibles interacciones farmacológicas (<https://www.covid19-druginteractions.org/>) y ajustar el tratamiento inmunosupresor al mínimo posible, con el médico responsable del paciente. Para evaluar y en su caso manejar individualizadamente las interacciones de N/r ver el apartado 5.1.1.1. *Manejo de las interacciones de nirmatrelvir/ritonavir con tacrólimus.*

- Si N/r está contraindicado por algunos de los motivos expuestos en el apartado 5.1.1.3, recomendar remdesivir durante 3 días^{8,9}.
- El ajuste de la inmunosupresión, idealmente la menor posible, debe realizarse de acuerdo con sus médicos responsables.

- En visita inicial se extraerá:
 - 1) Analítica (perfil COVID) para valorar datos de mal pronóstico
 - 2) PCR nasofaríngea de SARS-CoV-2, VRS, influenza (si el diagnóstico se ha realizado por test de antígeno), ARNemia y serología + secuenciación de la variante (avisar a microbiología 607419)
 - 3) Serología IgG SARS-CoV-2.
 - 4) ARNemia.
 - 5) Inmunoglobulinas.
- Seguimiento durante el ingreso, al alta seguir recomendaciones de seguimiento del punto 1.

4.3 PACIENTE CON COVID-19 QUE REQUIERE HOSPITALIZACIÓN

En los pacientes inmunodeprimidos que ingresen por neumonía e infección por SARS-CoV-2, hay que realizar a) un amplio diagnóstico diferencial, valorando desde neumonitis por COVID-19, las sobreinfecciones por patógenos habituales y oportunistas, y otras causas no infecciosas de infiltrados pulmonares, realizando el siguiente protocolo diagnóstico; y b) indicar tratamiento antiviral al ingreso.

Protocolo inicial de atención:

- Analítica basal (perfil COVID-19), incluyendo LDH, ferritina, PCR, estudio coagulación.
- PCR nasofaríngea de SARS-CoV-2 y secuenciación de la variante, (avisar a microbiología 607419), VRS, influenza.
- ARNemia de SARS CoV-2.
- Serología IgG SARS-CoV-2.
- Inmunoglobulinas
- Serología *Strongyloides* sp. y *Trypanosoma cruzi* si procedencia de zona endémica.
 - o En caso de paciente procedente de zona endémica en situación de gravedad que precise tratamiento esteroideo y/o inmunomodulador, administrar una dosis única con Ivermectina 200 µg/kg en espera de resultados de serología.
- Revisar serologías VIH, hepatitis B y C recientes (<6 meses), si no están disponibles, volver a solicitar.
- Hemocultivos (4 frascos, diferenciales si catéter central).
- Cultivo y tinciones de esputo (bacterias y hongos filamentosos).
- Antigenurias de neumococo y *Legionella pneumophila* serogrupo 1.
- Antígeno de galactomanano (GM) en suero y PCR de CMV sangre (especialmente si ha recibido esteroides).
- TACAR precoz: valorar características de los infiltrados y lesiones compatibles con aspergilosis invasora u otras.
- Considerar la realización, cuanto antes, de fibrobroncoscopia con lavado broncoalveolar (LBA). Solicitando el protocolo del "PDT precoz", con PCR múltiple de virus y bacterias, y tinciones y cultivos para bacterias y hongos filamentosos, PCR de *Pneumocystis jiroveci*, GM, PCR de SARS-CoV-2. A criterio clínico, según el paciente,

solicitar también PCR de VHS, CMV y estudio de micobacterias.

Tratamiento:

- a) Indicar tratamiento antiviral. En caso de que lo haya recibido previamente, individualizar:
 - a. Si ha recibido tratamiento inicial ambulatorio por enfermedad leve, pero ha presentado empeoramiento que requiere ingreso, se puede plantear repetir el mismo tratamiento antiviral, N/r o remdesivir, con una pauta más prolongada (5-10 días).
 - b. En el caso de que la sospecha clínica sea de sobreinfección respiratoria, indicar tratamiento antimicrobiano empírico a la espera de los resultados microbiológicos y de la evolución, antes de indicar un nuevo ciclo de tratamiento antiviral.
- b) En los pacientes con hipogammaglobulinemia y serología IgG SARS-CoV-2 negativa, se recomienda, añadir tratamiento con inmunoglobulinas (ver apartado TRATAMIENTO).
- c) Para los demás tratamientos, antiinflamatorios y anticoagulantes (ver apartado TRATAMIENTO punto e).

4.4 MANEJO DE LA INFECCIÓN PERSISTENTE/RECURRENTE

La evidencia para el manejo de pacientes con infecciones recurrentes/persistentes es muy escasa, basada fundamentalmente en series de casos que describen tasas de evolución favorable elevadas con pautas de tratamiento antiviral prolongadas¹⁰; o combinadas^{11,12}, asociando antivirales con plasma hiperinmune y/o anticuerpos monoclonales y/o otros antivirales. Esta información está muy sesgada por la ausencia de grupo control y por el tamaño muestral insuficiente. Ante la ausencia de pruebas sólidas, las siguientes recomendaciones están basadas en el consenso de expertos.

Abordaje inicial del paciente con segunda o posterior recurrencia de infección por COVID-19 (dentro del mismo episodio) o ingreso por aparición de nuevos infiltrados.

1. Recomendaciones diagnósticas:

- a) Secuenciar la variante SARS-CoV-2 para confirmar que se trata de la misma y descartar la re-infección y/o la aparición de mutaciones de resistencia.
- b) Extraer ARNemia.
- c) Solicitar de forma urgente serología IgG SARS-CoV-2 (para conocer si se ha producido o no la seroconversión tras primer episodio de infección).
- d) Realizar despistaje de complicaciones infecciosas/opportunistas asociadas.
 - a. Guiado por síntomas.
 - b. CMV y GM en suero, especialmente si recibió esteroides en episodio previo.
- e) TACAR y fibrobroncoscopia incluyendo PCR SARS-CoV-2 en LBA.

- f) Comprobar que en el episodio inicial se realizaron el resto de los estudios recogidos en el punto 4.3.
2. **Recomendaciones terapéuticas:** son sugerencias de expertos a falta de pruebas científicas sólidas.
- o Si se confirma infección SARS-CoV-2, se iniciará tratamiento antiviral, de elección N/r, si contraindicado por algunos de los motivos expuestos en el apartado 5.1.1.3, remdesivir. Para evaluar y en su caso manejar individualizadamente las interacciones de N/r ver el apartado 5.1.1.1. *Manejo de las interacciones de nirmatrelvir/ritonavir con tacrólimus.*
 - a) Valorar una pauta de tratamiento antiviral prolongada (al menos 10 días).
 - b) Si la PCR nasofaríngea, la prueba de antígeno y la ARNemia son negativas, iniciar tratamiento antiviral empírico si hay sospecha clínica de infección por SARS-CoV-2 y si el paciente está grave. En pacientes que no estén graves NO iniciar tratamiento antiviral empírico, a la espera del resultado de la PCR de SARS-CoV-2 en el LBA.
 - c) No se recomienda el tratamiento antiviral combinado. Se puede plantear individualmente en casos recurrentes con fracaso de esquemas previos de tratamiento.
 - d) En los pacientes con hipogammaglobulinemia y serología IgG SARS-CoV-2 negativa, se recomienda, añadir tratamiento con inmunoglobulinas (ver apartado TRATAMIENTO).
 - e) Para los demás tratamientos, antiinflamatorios y anticoagulantes (ver apartado TRATAMIENTO punto e).

4.5 RESUMEN

En la siguiente tabla se expone el resumen del manejo clínico según cada uno de los escenarios explicados de forma detallada previamente.

Tabla 2. Manejo clínico de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes inmunodeprimidos.

	Pruebas diagnósticas	Tratamiento ¹		
		Antivirales	Inmunoglobulinas	Esteroides
COVID-19 ASINTOMÁTICO/LEVE AMBULATORIO²	<ul style="list-style-type: none"> - Analítica (perfil COVID) - PCR nasofaríngea SARS-CoV-2 + secuenciación - Serología IgG SARS-CoV-2. - ARNemia SARS CoV-2. 	Sí, de elección nirmatrelvir/r Alternativa remdesivir si contraindicación N/r	Valorar en pacientes con hipogammaglobulinemia previa (IgG<500 mg/dl)	No
COVID-19 ASINTOMÁTICO/LEVE HOSPITALIZADO POR OTRO MOTIVO²	<ul style="list-style-type: none"> - Inmunoglobulinas. 	Sí, de elección nirmatrelvir/r Alternativa remdesivir si contraindicación N/r	Valorar en pacientes con hipogammaglobulinemia previa (IgG<500 mg/dl)	No
COVID-19 QUE REQUIERE HOSPITALIZACIÓN²	Añadir a las indicadas en el escenario previo: <ul style="list-style-type: none"> - Serología <i>Strongyloides</i> sp. y <i>Trypanosoma cruzi</i> si 	Sí, de elección nirmatrelvir/r En caso de que haya recibido antiviral	Sí , en pacientes con hipogammaglobulinemia previa o actual (IgG<500	Solo si insuficiencia respiratoria secundaria a

	procedencia de zona endémica. - Serologías VIH, hepatitis B y C (si no disponible en 6 meses previos). - Hemocultivos - Cultivo y tinciones de esputo - Antigenurias - Galactomanano (GM) en suero y PCR CMV sangre - TACAR y fibrobroncoscopia con LBA cuanto antes	previo al ingreso, valorar: - Repetir antiviral (N/r) pauta prolongada (5-10 días). - Esperar a resultados y evolución previo a nuevo tratamiento si alta sospecha de causa alternativa de infección respiratoria.	mg/dl). Administrar durante el episodio.	neumonitis por SARS-CoV-2. Dexametasona 6 mg / 24 h durante máximo 10 días No indicadas dosis mayores ni pautas descendentes
INFECCIÓN PERSISTENTE/ RECURRENTE²	Repetir las mismas que están recogidas en el escenario previo.	Sí, de elección nirmatrelvir/r - Valorar pauta antiviral prolongada	Sí en caso de hipogammaglobulinemia, durante episodio agudo	

¹ Resto de tratamiento consultar el apartado TRATAMIENTO punto e.

² El período de seguimiento se individualizará en función de la evolución clínica y microbiológica. Cuando ésta sea favorable, hasta los 30 días desde la negativización de las pruebas microbiológicas, y para los pacientes hematológicos hasta los 60 días.

5 TRATAMIENTO

5.1 Antivirales

5.1.1 Nirmatrelvir/ritonavir

La recomendación de N/r está respaldada por varios ensayos aleatorizados y estudios observacionales realizados en pacientes con COVID-19, sintomáticos, pero no ingresados, que demuestran la reducción de las hospitalizaciones y de las muertes en los pacientes tratados⁶. N/r tiene interacciones medicamentosas significativas, porque ritonavir provoca un aumento en la concentración de inmunosupresores como los inhibidores de calcineurina, tacrólimus y ciclosporina, e inhibidores de mTOR, sirolimus y everolimus, que puede causar nefrotoxicidad y neurotoxicidad y, eventualmente, la necesidad de suspender el tratamiento inmunosupresor, con las complicaciones que conlleva (rechazo, etc). Además, N/r tiene interacciones potenciales con antifúngicos (voriconazol, posaconazol); anticoagulantes (clopidogrel, warfarina); antihipertensivos (amlodipino); hipolipemiantes (atorvastatina); y morfina entre otros grupos de fármacos, frecuentemente usados en los pacientes inmunodeprimidos, por lo que es imprescindible comprobarlo antes de iniciar este antiviral y ajustar el tratamiento concomitante.

Las interacciones de N/r con otros fármacos se recogen detalladamente en *Lexicomp* disponible en <https://www.uptodate.com> y en *Liverpool COVID* disponible en <https://www.covid19-druginteractions.org/>.

5.1.1.1 Manejo de las interacciones de nirmatrelvir/ritonavir con tacrólimus.

(tomado del protocolo de Farmacia HUVR)®.

N/r presenta interacciones potencialmente graves con inmunosupresores como tacrólimus y sirolimus por lo que se desaconseja su uso concomitante. Sin embargo, cada vez son más los estudios que sugieren que se puede utilizar N/r, siempre y cuando se maneje correctamente el resto del tratamiento farmacológico¹³. Así, publicaciones recientes indican que, suspendiendo el tratamiento con tacrólimus durante el tratamiento con el antiviral, las concentraciones plasmáticas de tacrólimus se mantienen estables hasta los 5 días de terminar el tratamiento con N/r, con niveles en torno al 75% de las concentraciones plasmáticas que tenían los pacientes antes de comenzar el tratamiento con N/r¹³⁻¹⁴.

Por ello, en aquellos pacientes inmunosuprimidos ambulatorios o ingresados con COVID-19, en los que esté recomendado N/r según las recomendaciones previas, y estén en tratamiento con tacrólimus, se hacen las siguientes recomendaciones **que se realizarán de acuerdo con el médico responsable del paciente** en el programa de trasplante correspondiente y con el consentimiento informado del propio paciente:

1. Realizar un nivel valle de tacrólimus 24-48 horas antes de iniciar el tratamiento con N/r, que servirá de control basal.
2. En general se recomienda suspender el tratamiento con tacrólimus, 24h antes de iniciar el tratamiento con N/r (día 0).
3. En pacientes muy seleccionados y con alto riesgo de rechazo y/o que hayan recibido el injerto recientemente, una alternativa a considerar es administrar una dosis reducida de tacrólimus, la octava parte de la dosis diaria que esté recibiendo, el día 1 de tratamiento con N/r; y suspender posteriormente el tratamiento con tacrólimus durante los 4 días restantes (días 2 a 5). Este abordaje se debe realizar solo en pacientes muy seleccionados, ya que se ha demostrado que aquellos pacientes que reciben concomitantemente tacrólimus y N/r pueden presentar niveles supratrapéuticos y sufrir efectos adversos graves.
4. Ajustar la dosis de N/r a la función renal de cada paciente según se describe en la siguiente tabla:

Tabla 3. Ajuste de la dosis de nirmatrelvir/ritonavir según la función renal¹⁴

Función renal (Aclaramiento de creatinina)	Régimen de dosificación
Aclaramiento > 60 ml/min	300 mg de nirmatrelvir (2 comp) + 100 de ritonavir (1 comp) dos veces al día durante 5 días.
Aclaramiento 30-60 ml/min	150 mg de nirmatrelvir (1 comp) + 100 de ritonavir (1 comp) dos veces al día durante 5 días.

Aclaramiento < 30 ml/min	300 mg de nirmatrelvir (2 comp) + 100 de ritonavir (1 comp) el día 1, seguido de 150 mg de nirmatrelvir (1 comp) + 100 mg de ritonavir (1 comp) una vez al día durante los 4 días restantes.
Diálisis	300 mg de nirmatrelvir (2 comp) + 100 de ritonavir (1 comp) el día 1, seguido de 150 mg de nirmatrelvir (1 comp) + 100 de ritonavir (1 comp) una vez al día durante los 4 días restantes. Administrar tras la diálisis.

5. Reintroducir el tacrólimus a las 72-96h (día 8 ó 9) de haber finalizado el tratamiento con N/r. Esto se debe a la persistencia en el tiempo de la inhibición de CYP3A4, que puede tardar 3 días en recuperar su actividad completa desde la última toma de N/r. Para ello:
- Obtener niveles plasmáticos de tacrólimus a las 48h de terminar el tratamiento con N/r (día +7).
 - Reintroducir el tacrólimus a una dosis basada en los niveles plasmáticos obtenidos el día +7 o, en su defecto, ajustando la dosis al 80% de la que tenía antes de iniciar el tratamiento antiviral.
 - Realizar una monitorización de tacrólimus cada 3-5 días hasta alcanzar la estabilización de los niveles plasmáticos.

5.1.1.2 Otras interacciones con nirmatrelvir/ritonavir

- **Posaconazol:** en pacientes que precisen mantener la profilaxis antifúngica durante el tratamiento antiviral, valorar sustituir posaconazol por micafungina 50 mg/d.
- **Ruxolitinib:** aunque N/r pueda aumentar los niveles de ruxolitinib, en general no se recomienda la retirada de ruxolitinib, ya que puede causar el síndrome de liberación de citoquinas. Se recomienda valorar junto a hematología el mantenimiento o reducción de dosis de Ruxolitinib, teniendo en cuenta que la administración concomitante de Nirmatrelvir/r y Ruxolitinib puede aumentar los niveles de este último.

5.1.1.3 Motivos de contraindicación del nirmatrelvir/ritonavir

El fármaco de elección será nirmatrelvir/ritonavir tanto en profilaxis como en el tratamiento del COVID-19, siempre y cuando no se den ninguna de las siguientes situaciones:

- Paciente trasplantado en tratamiento inmunosupresor (tacrólimus, fundamentalmente), en el que no sea posible la retirada temporal y monitorización de los niveles plasmáticos del inmunosupresor por la situación clínica del paciente (rechazo agudo, no posibilidad de determinación de niveles, etc...).
- Paciente en tratamiento activo con quimioterapia en el que exista contraindicación de administrar el antiviral con los antineoplásicos (toxicidad

- grave, reducción de eficacia de la quimioterapia) y en donde se considere necesario no retrasar la quimioterapia por la patología del paciente.
- c) Paciente con sonda de aspiración e imposibilidad de vía oral, en los que exista un alto riesgo de progresión a COVID-19 grave o tenga neumonía instaurada.
 - d) Cualquier otra situación clínica en la que el médico responsable del paciente considere inadecuado el empleo de nirmaltrelvir/ritonavir, consensuar con Enfermedades Infecciosas y Farmacia.

5.1.1.4. Recurrencia de los síntomas tras suspender nirmaltrelvir/ritonavir

Otra preocupación con el uso de N/r es la recurrencia de los síntomas y la reaparición del virus después finalizar el tratamiento¹⁵. En este caso se recomienda repetir un nuevo ciclo de tratamiento con N/r.

5.1.2 Remdesivir

Está aprobado para su uso en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave que no requirieron el uso de una cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica. Remdesivir es activo contra todas las variantes del SARS-CoV-2 hasta la fecha, con casos muy puntuales de resistencia. No tiene interacciones farmacológicas. Remdesivir administrado en los 7 primeros días de la infección por SARS-CoV-2 a pacientes con COVID-19 leve, ha demostrado en un ensayo clínico reducir el riesgo de hospitalización y muerte⁹. Remdesivir, en estudios de cohortes, mejora la supervivencia tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados con COVID-19¹⁶, pero no en ensayos clínicos^{16a}. La información del uso de remdesivir en pacientes inmunodeprimidos es más limitada y de menor calidad. No hay ensayos que estudien específicamente el uso de remdesivir para COVID-19 en inmunodeprimidos. Estudios observacionales muestran que, administrado de forma temprana, remdesivir disminuye la tasa de hospitalización, tanto en receptores de órgano sólido⁸ como en pacientes hematológicos¹².

En base a estas consideraciones:

- Recomendar tratamiento con remdesivir como tratamiento precoz de la infección leve, en pacientes con indicación de tratamiento antiviral en los que está contraindicado N/r en base a los motivos anteriormente expuestos (*apartado 5.1.1.3*)"
 - Dosificación: 3 días. La dosis de remdesivir será de 200 mg el primer día, y posteriormente 100 mg el 2º y 3º día. La dilución será en 250 ml de SSF, y la infusión se realizará en una hora de duración.
- Valorar tratamiento con remdesivir como tratamiento de la infección moderada/grave, en pacientes hospitalizados en los que esté contraindicado el uso de N/r en base a los motivos anteriormente expuestos (*apartado 5.1.1.3*)"
 - Dosificación: 5 días. La dosis de remdesivir será de 200 mg el primer día, y posteriormente 100 mg el resto de los días. La dilución será en 250 ml de SSF, y la infusión se realizará en una hora de duración.

Tabla 4. Comparativa de precios Nirmatrelvir/ritonavir vs. Remdesivir

	Nirmatrelvir/ritonavir	Remdesivir
Coste profilaxis (3 días)	0 €	1.435,2 €
Coste tratamiento (5 días)	0 €	2.152,8 €

5.1.3 GS-5245

Actualmente en el centro se encuentra activo en nuestro centro el ensayo “*A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GS-5245 for the Treatment of COVID-19 in Participants With High-Risk for Disease Progression*” que pretende evaluar la eficacia y seguridad de un profármaco oral de remdesivir (GS-5245) en pacientes ambulatorios con infección leve y criterios de alto riesgo de progresión. Este fármaco no presenta interacciones con los inmunosupresores, sí con fármacos antiácidos (por ejemplo, omeprazol) que se deberían evitar.

5.2 Anticuerpos monoclonales.

- a. No recomendados.
- b. Actualmente no disponemos de anticuerpos monoclonales activos frente a variantes circulantes: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/activ?lineage=XBB.1>
Además, se han descrito mutaciones tras el tratamiento con anticuerpos monoclonales¹⁷.
- c. Situación de las variantes en España: <https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActual/es/nCov/situacionActual.htm>

5.3 Plasma hiperinmune.

- d. Existe un ensayo clínico de pequeño tamaño que demuestra beneficio¹⁸ en mortalidad en aquellos pacientes inmunodeprimidos que reciben plasma hiperinmune con título elevado de Ac frente COVID-19. Se sugiere también que el plasma a títulos elevados puede ser efectivo en el tratamiento de las formas recurrentes en pacientes inmunodeprimidos¹⁹.
- e. Su limitación principal es que en la práctica se desconoce si el plasma disponible tiene el título de anticuerpos necesario para ser considerado hiperinmune. Hasta disponer de plasma hiperinmune con títulos de AC no recomendamos el uso de plasma hiperinmune¹⁸.

5.4 Inmunoglobulina inespecífica

- En caso de hipogammaglobulinemia²⁰ y Ac IgG frente SARS-CoV-2 negativos.
 - o Dosificación: 400 mg/kg. El Servicio de Farmacia determinará la velocidad de infusión según la marca de Ig.

5.5 Esteroides

- a. Indicación: insuficiencia respiratoria (definida como $OX < 95\%$) secundaria a neumonitis por COVID-19.
- b. En los pacientes inmunodeprimidos se deben intentar evitar en la medida de lo posible, por riesgo de aumento de infecciones oportunistas asociadas y posible aumento de la mortalidad, especialmente en pacientes con COVID-19 persistente que recibirían ciclos prolongados o frecuentes. Reservar para pacientes con insuficiencia respiratoria comprobada, sin causa alternativa y con parámetros inflamatorios elevados ($PCR > 100$ y/o $LDH > 300$).
- c. Duración: En caso de que el paciente precise esteroides, intentar acortar su duración al mínimo tiempo posible y la dosis mínima eficaz.
 - i. Como máximo, el paciente recibirá 10 días de tratamiento.
 - ii. Si la insuficiencia respiratoria ha mejorado/desaparecido o persiste, pero con una causa clara alternativa, retirar esteroides.
 - iii. No está indicada la pauta descendente de esteroides.
- d. Dosis:
 - i. Dexametasona 6 mg / 24 h vía oral (salvo vía oral no disponible).
 - ii. La dosis IV es dexametasona 7.2 mg / 24 h.
 - iii. No evidencia de que dosis mayores (DXM 6 mg/12 h o bolos de esteroides) sean superiores frente a dosis diaria²¹ y hay datos de mayores efectos adversos.

5.6 Antiinflamatorios/inmunomoduladores.

- En el caso de pacientes con deterioro respiratorio grave, en los que no se puede descartar coinfección bacteriana o sobreinfección por oportunistas, por su vida media más corta y su asociación con una reducción en infecciones secundarias, se preferirá uso de baricitinib²² frente a tocilizumab.
- Baricitinib: 4 mg /24h vía oral. Duración máxima 14 días.
 - o En caso de insuficiencia renal:
 - o Aclaramiento < 60 ml/min: 4 mg /24h vía oral.
 - o Aclaramiento 30 y 60 ml/min: 2 mg una vez al día en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min.
 - o Aclaramiento de creatinina < 30 ml/min: No recomendado.
 - o En caso de insuficiencia hepática:
 - o No se requiere ajuste de dosis si es leve o moderada.
 - o No se recomienda si es grave.

Se debe valorar cada caso en base a las recomendaciones que publicó el Comité para la Evaluación de Riesgos europeo de la Agencia Europea de Medicamento sobre los inhibidores de la JAK, en el que recomienda utilizarlos con precaución en los pacientes de 65 años o más, aquellos con

antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, pacientes fumadores o ex-fumadores durante un tiempo prolongado o con factores de riesgo de neoplasias malignas. En pacientes con riesgo de TEV, estos medicamentos deben utilizarse con cautela.

- Tocilizumab: Dosis única de 8 mg/kg IV (máximo 800mg)
 - o Ajuste por peso:
 - o Menos de 60 Kg: 400 mg
 - o 60-69 kg: 500 mg
 - o 70-95 kg: 600 mg
 - o Más de 95 kg: 800 mg
 - o Ajuste función renal: FG \geq 30mL/min no ajuste y FG <30 ml/min: no estudiado
 - o **Segunda dosis.**
Excepcionalmente, en casos muy seleccionados, se puede valorar una segunda dosis en aquellos pacientes que progrese el deterioro clínico con marcadores biológicos de hiperinflamación mantenida y en ausencia de otra causa que lo explique (su aprobación debe acordarse con el Servicio de Farmacia y el coordinador responsable de cada Unidad). Esta se administrará a las 48 h +/-24 h.
 - o **Contraindicaciones para su uso de Tocilizumab:**
 - (1) AST/ALT con valores superiores a 5 veces los niveles de normalidad.
 - (2) Neutrófilos < 500 cell/ μ L
 - (3) Plaquetas < 50.000 cell/ μ L
 - (4) Sepsis activa por otros patógenos que no sean COVID-19
 - (5) Presencia de comorbilidad que puede llevar según juicio clínico a mal pronóstico
 - (6) Diverticulitis complicada o perforación intestinal
 - o Consideraciones
 - Mantener un elevado nivel sospecha reactivación de TB latente.
 - Determinación de marcadores de hepatitis B

5.7 Anticoagulación

Todo paciente ingresado, una vez descartados factores de riesgo hemorrágicos o trombocitopenia severa (<25.000), debe recibir profilaxis con **HBPM sc ajustada a peso:**

- a) < **80 kg:** enoxaparina 40 mg/24h ó bemiparina 3500 UI/24h
- b) **80-100 kg:** enoxaparina 60 mg/24h ó bemiparina 5000 UI/24h
- c) **100 kg:** enoxaparina 80 mg/24h.

Se iniciará desde el área de Urgencias, adaptando en planta la hora de administración (7:00-9:00h am) por si requiriese controles de aXa.

Indicaciones antiaXA: 1. Embarazo 2. Insuficiencia renal 3. Obesidad

5.8 Manejo de sobreinfecciones:

Según guía del PRIOAM. Disponible en: <https://www.guiaprioam.com/>

**6 MOMENTO PARA REINICIAR LA QUIMIOTERAPIA/
TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR TRAS LA INFECCIÓN
COVID-19.**

Dependerá de la enfermedad de base, la urgencia del tratamiento con quimioterapia o inmunosupresor, y de la evolución clínico-virológica de la infección. Esta aproximación individualizada en cada paciente se acordará con el médico responsable del seguimiento de la enfermedad fundamental del paciente.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Laracy JC, Kamboj M, Vardhana SA. Long and persistent COVID-19 in patients with hematologic malignancies: from bench to bedside. *Curr Opin Infect Dis.* 2022;35(4):271-279. doi:10.1097/QCO.0000000000000841
2. World Health Organization. WHO COVID-19 Clinical management: living guidance.
3. Belkin A, Leibowitz A, Shargian L, Yahav D. The unique presentation of SARS-CoV-2 Infection in patients with B-cell depletion: definition of 'persistent inflammatory seronegative COVID.' *Clin Microbiol Infect.* 2023;29(1):1-3. doi:10.1016/j.cmi.2022.10.007
4. Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia.* 2022;36(6):1467-1480. doi:10.1038/s41375-022-01578-1
5. Werbel WA, Weld ED, Advani SD, Patel PK, Sundaram ME, Phadke VK. Your Outpatient has Coronavirus Disease 2019: What Are the Treatment Options in the Current Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Variant Climate? *Clin Infect Dis.* 2023;77(1):32-37. doi:10.1093/cid/ciad178
6. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397-1408. doi:10.1056/nejmoa2118542
7. Salerno DM, Jennings DL, Lange NW, et al. Early clinical experience with nirmatrelvir/ritonavir for the treatment of COVID-19 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* Published online 2022. doi:10.1111/ajt.17027
8. Solera JT, Árbol BG, Bahinskaya I, Marks N, Humar A, Kumar D. Short-course early outpatient remdesivir prevents severe disease due to COVID-19 in organ transplant recipients during the omicron BA.2 wave. *Am J Transplant.* 2023;23(1):78-83. doi:10.1111/ajt.17199
9. Gottlieb RL, Vaca CE, Paredes R, et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. *N Engl J Med.* 2022;386(4):305-315. doi:10.1056/nejmoa2116846
10. Ford ES, Simmons W, Karmarkar EN, et al. Successful Treatment of Prolonged, Severe Coronavirus Disease 2019 Lower Respiratory Tract Disease in a B cell Acute Lymphoblastic Leukemia Patient With an Extended Course of Remdesivir and Nirmatrelvir/Ritonavir. *Clin Infect Dis.* 2023;76(5):926-929. doi:10.1093/cid/ciac868
11. Mikulska M, Sepulcri C, Dentone C, et al. Triple Combination Therapy With 2 Antivirals and Monoclonal Antibodies for Persistent or Relapsed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis.* Published online March 28, 2023:ciad181. doi:10.1093/cid/ciad181
12. Aiello TF, Puerta-Alcalde P, Chumbita M, et al. Current outcomes of SARS-CoV-2 Omicron variant infection in high-risk haematological patients treated early with antivirals. *J Antimicrob Chemother.* 2023;78(6):1454-1459. doi:10.1093/jac/dkad105
13. Lange NW, Salerno DM, Jennings DL, et al. Nirmatrelvir/ritonavir use: Managing clinically significant drug-drug interactions with transplant immunosuppressants. *Am J Transplant.* Published online 2022. doi:10.1111/ajt.16955
14. Ontario Renal Network. COVID-19 Supplemental Clinical Guidance #4: Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid) Use in Patients With Advanced Chronic Kidney Disease

and Patients on Dialysis with COVID19. Published online April 2022.

15. Pandit JA, Radin JM, Chiang D, Spencer EG, Pawelek JB, Diwan M, Roumani L, Mina MJ., Radin JM, Chiang D, et al. The COVID-19 Rebound Study: A Prospective Cohort Study to Evaluate Viral and Symptom Rebound Differences in Participants Treated with Nirmatrelvir Plus Ritonavir Versus Untreated Controls. *Clin Infect Dis*. Published online 2023. doi:doi: 10.1093/cid/ciad102. Epub ahead of print.

16. Mozaffari E, Chandak A, Zhang Z, et al. Remdesivir Treatment in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Comparative Analysis of In-hospital All-cause Mortality in a Large Multicenter Observational Cohort. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e450-e458. doi:10.1093/cid/ciab875.

16a. Wang Y, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1569-1578. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31022-9. Erratum in: *Lancet*. 2020 May 30;395(10238):1694. PMID: 32423584; PMCID: PMC7190303.

17. Gliga S, Lübke N, Killer A, et al. Rapid Selection of Sotrovimab Escape Variants in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Omicron-Infected Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*. 2023;76(3):408-415. doi:10.1093/cid/ciac802

18. Huygens S, Hofsink Q, Nijhof IS, et al. Hyperimmune Globulin for Severely Immunocompromised Patients Hospitalized With Coronavirus Disease 2019: A Randomized, Controlled Trial. *J Infect Dis*. 2023;227(2):206-210. doi:10.1093/infdis/jiac334

19. Huygens S, Gharbharan A, Serroukh Y, et al. High-titer convalescent plasma plus nirmatrelvir/ritonavir treatment for non-resolving COVID-19 in six immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(7):1644-1648. doi:10.1093/jac/dkad144

20. Upasani V, Townsend K, Wu MY, et al. Commercial immunoglobulin products contain neutralising antibodies against SARS-CoV-2 spike protein. *Clin Infect Dis*. Published online June 20, 2023:ciad368. doi:10.1093/cid/ciad368

21. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, et al. High-Dose Dexamethasone and Oxygen Support Strategies in Intensive Care Unit Patients With Severe COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The COVIDICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2022;182(9):906. doi:10.1001/jamainternmed.2022.2168

22. Sweeney DA, Tuyishimire B, Ahuja N, et al. Baricitinib Treatment of Coronavirus Disease 2019 Is Associated With a Reduction in Secondary Infections. *Open Forum Infect Dis*. 2023;10(5):ofad205. doi:10.1093/ofid/ofad205

18. Denkinger CM, et al. C. Anti-SARS-CoV-2 antibody-containing plasma improves outcome in patients with hematologic or solid cancer and severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Nat Cancer*. 2023 Jan;4(1):96-107.