

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit



MANEIG DE LA INFECCIÓ PER SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit

Suport: Societat Catalana d'Hematologia i Hemoteràpia i Societat Catalana de malalties infeccioses i microbiologia clínica

Autors: Rosa Coll¹, Ana Peris², Rosa Benitez², Maria Huguet³, Christelle Ferra⁴, Eva Gimeno⁴, Lluïsa Sorli⁵, Adaia Albasanz⁶ Anna Falcó⁶, Ana Perez⁷, Felipe Peña⁸, Bea Dietl Gómez-Luengo⁹, Irene Garcia-Cadenas¹⁰ Isabel Ruiz⁶

¹ Servei Hematologia, Hospital Josep Trueta – ICO Girona

² Servei Malalties Infeccioses, Hospital Germans Trias i Pujol

³ Servei Hematologia, Hospital Germans Trias i Pujol – ICO Badalona

⁴ Servei Hematologia, Hospital del Mar

⁵ Servei Medicina Interna – Unitat infeccioses, Hospital del Mar

⁶ Servei Malalties Infeccioses, Hospital Vall d'Hebron

⁷ Servei Hematologia, Hospital Vall d'Hebron

⁸ Servei Hematologia, Hospital Duran i Reynals – ICO

⁹ Servei Hematologia, Hospital Mútua de Terrassa

¹⁰ Servei Hematologia, Hospital Sant Pau

1. Maneig de la infecció lleu per SARS-CoV-2 i definició dels diferents grups de risc.

¿Quins són els pacients immunodeprimits d'alt risc de progressió a formes greus de COVID-19?

- Receptors de trasplantament al·logènic de progenitors hematopoètics (TPH) (molt menor risc en pacients amb TPH autòleg) els dos primers anys després del procediment o en curs de tractament immunosupressor i/o amb malaltia empelt contra el receptor (MECR) independentment del temps després del TPH.
- Receptors de CAR-T en els dos primers anys després del procediment
- Pacients amb malaltia hematològica i tractament actiu amb quimioteràpia o amb neutropènia (<500 neutròfils/mcL) o limfopènia (<1000 limfòcits/mcL).
- Pacients en tractament amb corticoides orals a dosis altes i/o durant un temps prolongat (15 mg de prednisona/dia (o equivalent) durant ≥ 4 setmanes).
- Tractament amb immunomoduladors no biològics i citostàtics via orals en els 3 mesos previs a la infecció: metotrexat, leflunomida, 6- mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina, micofenolat, tacròlimus i sirolimus.
- Tractament amb immunomoduladors biològics en els 3 mesos previs a la infecció: inhibidors de la proliferació de cèl·lules B, proteïnes de fusió supressores de limfòcits T, inhibidors de la interleucina, anticossos monoclonals anti-CD52, moduladors de l'esfingosina-1-fosfat, inhibidors de la proteïnasa o inhibidors de la família JAK.
- Tractament amb anticossos monoclonals anti-CD20 en els últims 6 mesos previ a la infecció
- Pacients amb malaltia hematològica NO vacunats > 65 anys amb factors de risc: diabetis mellitus sota tractament, obesitat amb IMC > 35, MPOC, asma, insuficiència renal crònica amb FG < 60 ml/min, insuficiència cardíaca

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit

- Pacients amb malaltia hematològica NO vacunat > 80 anys.

¿Quina és la definició d'infecció per SARS-CoV-2 lleu?

Grup 1. Pacients ambulatoris o hospitalitzats per un altre motiu que presenten símptomes d'infecció respiratòria i (tots):

- Absència de dispnea.
- Freqüència respiratòria <24 rpm.
- SatO₂ ≥94% en aire ambient.
- SENSE necessitat d'oxigenoteràpia

¿Quines són les estratègies de tractament per la infecció per SARS-CoV-2 lleu en pacients immunodeprimits?

- Es recomana tractament precoç (AI) amb:

- o Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) 300/100 mg cada 12 h, via oral, durant 5 dies (AII).

§ En els primers 5 dies de símptomes.

§ Caldrà revisar SEMPRE les interaccions amb altres fàrmacs: Liverpool COVID-19 Interactions
<https://covid19-druginteractions.org>

- o Remdesivir (Veklury®) 200 mg, via EV, (dia 1); 100 mg cada 24 h, via EV, durant 3 dies (BII).

§ En els primers 7 dies de símptomes.

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit

- En pacients seleccionats, severament immunodeprimits o en pacients amb necessitat imminent d'administrar quimioteràpia o teràpia cel·lular, es pot plantejar el tractament amb **(CII)**:
 - Tractament antiviral perllongat a 10 dies de tractament
 - Combinació de dos tractaments antivirals
 - Combinació d'antiviral i plasma convalescent.
 - Combinació d'antiviral i anticòs monoclonal.

2. Maneig de la infecció greu per SARS-CoV-2.

¿Quina és la definició d'infecció per SARS-CoV-2 greu?

Els pacients amb infecció per SARS-CoV-2 greu son aquells que requereixen hospitalització i necessitat d'oxigen relacionada amb la malaltia per la COVID-19. Classifiquem aquests pacients en dos grups:

- Grup 2. Pacients hospitalitzats que requereixen oxigen convencional.
- Grup 3. Pacients hospitalitzats amb necessitat de suport ventilatori, que inclou CNAF (cànules nasals d'alt flux), VMNI (ventilació mecànica no-invasiva), VMI (ventilació mecànica invasiva) o ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*).

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit



¿Quines són les estratègies de tractament per la infecció per SARS-CoV-2 greu en pacients immunodeprimits?

La millor estratègia per al tractament de la infecció greu per SARS-CoV-2 en pacients immunodeprimits és encara desconeguda, donat que aquest perfil de pacient és sovint exclòs o poc representatiu en els assajos clínics¹. Les recomanacions es basen en l'experiència clínica, dades retrospectives i l'extrapolació de les dades obtingudes d'assajos clínics en pacients immunocompetents².

Les recomanacions varien segons el grau de la infecció per SARS-CoV-2 (grup 2 o 3). Generalment, per a pacients immunodeprimits amb malaltia per COVID-19 es recomana l'ús d'antivirals i immunomoduladors (tipus tocilizumab) a les dosis i la duració recomanada per la població general, però tenint en compte certes particularitats que definim a continuació.

Els **antivirals** continuen essent la millor estratègia per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2 en pacients immunodeprimits, demostrant una disminució de la mortalitat als 14 i 28 dies respecte als pacients que no reben antivirals. La particularitat en els pacients immunodeprimits és que existeix la possibilitat de suprimir però no eliminar completament la replicació viral amb el tractament antivíric. El risc de presentar una replicació viral perllongada en aquests pacients fa que ens haguem de plantejar una major durada del tractament antiviral.

No es coneix l'efecte dels **immunomoduladors** per al tractament de la infecció per SARS-CoV-2 en pacients immunodeprimits. S'espera un benefici similar a l'obtingut en pacients immunocompetents, però es desconeix l'augment del risc d'infecció bacteriana, fúngica o parasitària.

No disposem de dades que recomanin l'ús de **corticoides** en pacients immunodeprimits. Les dades que han demostrat una major supervivència amb l'ús de corticoides en pacients amb COVID-19 i necessitat d'oxigen a l'assaig RECOVERY no inclouen el subgrup de pacients immunocompromesos.

L'ús de corticoides pot ser necessari en alguns casos, però s'ha de tenir en compte el seu efecte sobre la immunitat adaptativa, que pot afectar el control de la replicació viral i, per tant, pot augmentar el risc de replicació viral persistent.

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit

No hi ha prou evidència per recomanar o desaconsellar l'ús de **plasma convalescent** en pacients immunodeprimits perquè la majoria de la població inclosa en els assajos clínics realitzats (RECOVERY, CONCOR-1, REMAP-CAP) no era immunodeprimida. Tanmateix, l'estudi RECOVERY va evidenciar una disminució del temps de recuperació i una menor mortalitat en el subgrup de pacients amb càncer que rebien plasma convalescent respecte al grup control.

No disposem actualment d'**anticossos monoclonals** per al tractament de la fase aguda de la infecció per SARS-CoV-2 en pacients immunodeprimits, ja que els disponibles fins ara han anat perdent eficàcia contra les noves variants, alguns com Pemivibart i Sipavibart no tenen autorització per EMA ni la comercialització a Europa, altres es troben encara en fase d'estudi i esperem que pròximament estiguin disponibles.

¿Quines són les recomanacions de tractament per la infecció per SARS-CoV-2 en pacients immunodeprimits del grup 2?

- Remdesivir 200 mg dia 1, seguit de 100mg fins a completar 5 dies (AII).

Considerar afegir:

- La combinació d'un segon antiviral (Nirmatrelvir/ritonavir) (Paxlovid®) en pacients d'alt risc* (BII)
- Plasma convalescent en pacients d'alt risc* (BII)
- Dexametasona 6 mg via oral o 7.2 mg via endovenosa durant 10 dies en pacients amb patró inflamatori només atribuïble a infecció per SARS-CoV2 (B-II), fins i tots alguns estudis mostren un impacte negatiu dels corticoides

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit



Antivirals

L'ús d'antivirals està recomanat en pacients immunodeprimits que presentin infecció per SARS-CoV-2 amb necessitat d'oxigen convencional, amb un major benefici si s'administra de forma precoç (en els primers 10 dies des de l'inici dels símptomes), però sense contraindicar el seu ús de forma tardana.

Es recomana l'administració d'una dosi de càrrega de 200 mg el primer dia seguit de 100 mg els dies següents fins a completar un total de 5 dies.

En pacients amb alt risc de replicació viral perllongada*, es pot valorar estendre la pauta de 5 dies a 10 dies (*ESTUDI: Folgueira et al). En cas que el pacient presenti una progressió de la malaltia amb necessitat de CNAF, VMNI, VMI o ECMO es recomana completar la pauta, no retirar-la.

Remdesivir no està contraindicat en pacients amb insuficiència renal/teràpia renal substitutiva i no necessita ajustar la dosi. En canvi, Remdesivir sí que està contraindicat en pacients amb insuficiència hepàtica. Les recomanacions són les següents:

- No iniciar remdesivir en pacients amb ALT > 5 cops el límit superior de la normalitat a l'inici.
- Interrompre el tractament amb remdesivir en pacients que presentin: ALT > 5 cops el límit superior de la normalitat durant el tractament amb remdesivir o elevació d'ALT juntament amb signes o símptomes d'afectació hepàtica o elevació de bilirubina conjugada.

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit



Corticoides

L'ús de corticoides s'ha de valorar de forma molt individualitzada. Podria plantejar-se en pacients immunodeprimits que necessitin un augment progressiu dels requisits d'oxigen tot i el correcte ús de teràpia de suport i l'ús d'antivirals. En aquests casos és prioritari descartar altres causes d'empitjorament com les coinfeccions o la malaltia trombo-embòlica. En cas que es confirmi, s'aconsella retirar o reduir de forma ràpida els corticoides.

En pacients immunodeprimits amb necessitat d'oxigen a baix flux (ulleres nasals o mascareta tipus Venturi) que es troben en un curs precoç de la malaltia (<10 dies des de l'inici dels símptomes), s'haurien d'evitar els corticoides. Tampoc no s'haurien d'utilitzar en pacients que no requereixin oxigenoteràpia, excepte si el necessiten per un altre motiu no relacionat amb la malaltia per la COVID-19.

Plasma convalescent

No hi ha evidència científica sòlida. Possible indicació en combinació amb antivirals en pacients immunodeprimits d'alt risc de malaltia greu o de malaltia persistent*, en pacients amb insuficiència respiratòria aguda secundària a la infecció i en aquells pacients amb una serologia per SARS-CoV2 negativa.

La repetició de la dosi de plasma convalescent es considera a l'apartat següent (COVID19 persistent).

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit



¿Quines són les recomanacions de tractament per la infecció per SARS-CoV-2 en pacients immunodeprimits del grup 3?

- Remdesivir 200 mg dia 1, seguit de 100 mg fins a completar 5 dies (AII).
- Plasma convalescent en pacients d'alt risc* (BII)

Considerar afegir:

- La combinació d'un segon antiviral (Remdesivir + Nirmatrelvir/Ritonavir, (Paxlovid®) en pacients d'alt risc* (BII)
- Corticoides: dexametasona 7.2 mg via endovenosa durant 10 dies en pacients amb patró inflamatori només atribuïble a infecció per SARS-CoV2 i sense presència de coinfeccions que presentin risc de progressió amb els corticoides (B-II).
- Immunomoduladors (tocilizumab) Es recomana utilitzar-ne un dels següents en cas de no presentar resposta als corticoides (BII):
-

Corticoides

És important descartar la presència de coinfeccions que puguin progressar amb l'ús de corticoide com són altres infeccions virals, especialment la pneumonitis per citomegalovirus i/o la infecció fúngica invasiva.

Plasma convalescent

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit

Considerar afegir plasma convalescent en pacients crítics sota ventilació mecànica (invasiva/no invasiva) preferiblement durant les primeres 48 hores des de l'inici de la ventilació, però amb pitjors resultats en pacients amb fase avançada.

Immunomoduladors.

Es recomana afegir un altre immunomodulador (tocilizumab) a la dexametasona en aquells pacients amb infecció per SARS-CoV-2 que es trobin hipoxèmics i presentin progressió clínica (augment de les necessitats d'oxigen i inflamació sistèmica) tot i l'ús de tractament de suport, antivirals i dexametasona. En aquests casos és prioritari descartar altres causes d'empitjorament com les coinfeccions o la malaltia trombo-embòlica. Un cop instaurat el tractament immunomodulador es recomana monitorar l'aparició d'infeccions bacterianes, fúngiques o parasitàries.

3. Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 persistent

Aquest capítol de la guia es base amb les recomanacions del grup d'experts amb un nivell d'evidència baix amb grau de recomanació moderada. La definició de pacient amb SARS-CoV-2 persistent serà aquell amb:

- Test ràpid d'antigen (TAR) positiu, PCR POSITIVA amb < 30 CT (segons estàndards de cada centre sanitari) o cinètica descendent **al cap de 21 dies** després d'haver iniciat el tractament antiviral.
- Nova positivització o reaparició de la clínica respiratòria després d'una negativització prèvia de la PCR amb la mateixa soca viral.

No es menciona a la guia de tractament el maneig ni seguiment del pacient amb Long COVID⁴ (malaltia crònica associada a la infecció que es produeix després de la infecció per SARS-CoV-2 i que està present almenys durant 3 mesos com a estat de malaltia contínua, recurrent i remitent o progressiva que afecta un o més òrgans).

DEFINICIÓ DE PACIENT DE MOLT ALT RISC DE COVID PERSISTENT

- A. Al·lo-TPH o teràpia CART fa <12 mesos, malaltia empelt contra receptor amb immunosupressió sense límit de temps des del TPH
- B. Síndrome limfoproliferativa amb tractament actiu o en els últims 12 mesos amb: Anti-CD20, anticossos biespecífics, anti-CD52, inhibidors BTK, inhibidors BCL2, inhibidors PI3K
- C. Mieloma múltiple refractari a dues línies de tractament amb tractaments amb: anti-CD38, anti-BCMA, CART
- D. Neoplàsia hematològica o hemopatia benigna sense vacunació
- E. Neoplàsia hematològica o hemopatia benigna amb serologia anti-S negativa / anti-S <260 BAU/mL.
- F. Pacient que rebrà un al·loTPH o CAR-T els pròxims 30 dies*

*Requereix ràpida negativització per a poder rebre el tractament previst.

Tractament pacient amb SARS-CoV-2 persistent

Es recomana nova tanda de tractament antiviral:

- Remdesivir ®10 dies si tractament previ amb Paxlovid®
- Paxlovid® 10 dies si tractament previ amb Remdesivir®

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit

En pacient seleccionat (que requereixin negativització precoç de la càrrega viral per continuar tractament habitual o rebre teràpia cel·lular/TPH), es valorarà la possibilitat de realitzar una teràpia antiviral combinada amb Remdesivir i Paxlovid, ambdós amb pauta de 10 dies.

Associar sempre, si disponibilitat l'administració de plasma convalescent cada 21 dies fins a la negativització de la PCR o fins obtenir un recompte CT > 30 (segons estàndard de cada centre sanitari)

Si el pacient presenta simptomatologia respiratòria (tos, expectoració, dispnea) o febre persistent de l'inici de la clínica cal completar estudi amb TC toràcic per descartar malaltia pulmonar intersticial i/o pneumònia organitzativa.

4. Recomanacions generals de vacunació SARS-CoV-2 en pacients hematològics (ECIL-10)

RECOMANACIONS GENERALS PER A TOTS ELS PACIENTS HEMATOLÒGICS, INCLOSOS TRASPLANTAMENT DE PROGENITORS HEMATOPOÈTICS I PACIENTS CAR-T

- A part de la vacunació cal mantenir les mesures d'higiene i aïllament social d'acord amb les recomanacions nacionals del moment actual
- En pacients que no han estat vacunats ni tenen evidència confirmada d'infecció COVID-19 passada, cal iniciar esquema de vacunació d'acord amb les recomanacions internacionals actuals. Preferentment 2-4 setmanes abans de l'inici de tractament hematològic que li correspongui, durant el manteniment o en acabar el tractament hematològic.
- Els pacients que han completat l'esquema de vacunació o han superat la infecció confirmada han de rebre reforç anual d'acord amb la normativa nacional. Si s'administra durant l'època d'hivern, es pot fer administració simultània amb la vacuna d'influència d'acord amb les recomanacions locals.
- No es recomana la quantificació d'Anticossos Anti-SARS-CoV2 per definir la necessitat de Reforç vacunal
- Per a les vacunes mRNA es recomana interval de 3 setmanes entre la 1a i 2 da dosi. La 3a dosi s'ha d'administrar 3 mesos després de la 2a. Els reforços han d'iniciar-se almenys 3 mesos després de la darrera dosi o segons les recomanacions nacionals.
- Per a pacients amb la infecció confirmada, els reforços han d'administrar-se almenys 3 mesos després de la resolució de

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit
l'episodi (es considera resolució de l'episodi la resolució simptomàtica del pacient)

- Igualment, s'ha de vacunar tot el personal sanitari assistencial que té contacte amb els pacients Hematològics, segons les recomanacions per a la població general
- En pacients pediàtrics es recomana inici de vacunació COVID-19 des dels 6 mesos amb dosis i vacunes aprovades per a aquesta població
- La profilaxi amb Anticossos Monoclonals no reemplaça les vacunacions i actualment no els tenim disponibles per a un ús general a Espanya

RECOMANACIONS ESPECÍFIQUES PER A PACIENTS NO TRASPLANTATS

- Són candidats a rebre vacunes mRNA o proteiques segons disponibilitat. Actualment, no hi ha diferències en temes de seguretat en aquest grup de pacients.
- L'inici de tractament no s'ha d'endarrerir per l'administració de les vacunes COVID-19
- L'esquema de vacunació s'ha de mantenir fins i tot en poblacions que en principi s'espera que no generin una resposta immune adequada a les vacunes (Anti-CD20, CAR-T, Biespecífics, Hipogammaglobulinèmies, limfopènia profunda, Leucèmies Agudes en inducció)

RECOMANACIONS ESPECÍFIQUES PER A PACIENTS TRASPLANTATS

- L'esquema complet de vacunació s'ha d'iniciar després del dia +90 i tenint en compte l'estat immune del pacient i la prevalença de COVID a la població general
- El risc malaltia empelt contra receptor (MECR) després de la vacunació no està clarament establert, però és un risc que cal tenir en compte en definir l'inici de la vacunació

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit



RECOMANACIONS EN PACIENTS CAR-T

- Els pacients amb aplàsia B generalment no aconsegueixen establir una resposta immune adequada amb les vacunes. El nivell de protecció aconseguit no està clarament establert
- L'esquema complet de vacunació s'ha d'iniciar després del dia +90 i tenint en compte l'estat immune del pacient i la prevalença de COVID a la població general.

Definicions

1.- Oxigen convencional. Fa referència a la suplementació amb oxigen que NO són: cànules nasals d'alt flux (CNAF), ventilació mecànica no invasiva (VMNI), ventilació mecànica invasiva (VMI) o ECMO.

Bibliografia

1. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. N Engl J Med. 2022 Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542
2. Amstutz A, Speich B, Mentré F, et al. Effects of remdesivir in patients hospitalised with COVID-19: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. The Lancet Respiratory Medicine [Internet] 2023 [cited 2023 Feb 23];0(0). Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(22\)00528-8/fulltext#%2](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(22)00528-8/fulltext#%2)
3. Consultar documento sobre uso de Ac monoclonales. <https://covid19.seimc.org/index.php/papel-de-los-anticuerpos-monoclonales-en-pacientes-con-covid-19>
4. Long COVID defined. E. Wesley Ely. N. Engl J Med 2024 Nov 7; 391 (18): 1746-1753

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit



Taula resum de tractament

	RX Tórax	INGRÉS	Pacient immunodeprimit estàndard	Pacients immunodeprimits sever
LLEU No insuficiència respiratòria, no dispnea, SatO ₂ ≥94% aire ambient	Normal	NO	-Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) 30/100 mg/12h vo x 5 dies ◐ -Remdesivir 200mg iv D+1 i 100mg D+2 i D+3	- Antivirals perllongat 10 dies ◐ -Antivirals combinats ◐ -Antiviral + plasma convalescent ◐ -Antiviral + anticòs monoclonal*
MODERAT Requeriment oxigenoteràpia convencional (VMK)	Normal/ Infiltrat	SI	-Remdesivir 200mg iv D1 i 10mg dies +2 a +5 ± Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) 30/100 mg/12h vo x 5-10 dies ± Plasma convalescent ± Dexametasona 6mg vo / 7.2 mg iv/d x 10d si patró inflamatori	
GREU Requeriment de CNAF (cànules nasals d'alt flux), VMNI (ventilació mecànica no invasiva), ECMO (Extracorporeal Membrane Oxygenation)	Infiltrat	SI	-Remdesivir 200mg iv D1 i 10mg D+2 a D+5 + Plasma convalescent ± Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) 30/100 mg/12h vo x 5-10 dies ± Dexametasona 7.2 mg iv/d x 10d si patró inflamatori**	

*No comercialitzat a Europa

** Tocilizumab o baricitinib si no resposta a corticoides en casos seleccionats

Maneig de la infecció per SARS-CoV-2 en pacient immunodeprimit

