



Ignacio Pérez Catalán¹
Sergio García Muñoz²
Celia Roig Martí¹
Iris Gómez Alfaro³
Luis Serrano Picazo⁴
Miguel Torres García⁵
Roberto Reig Valero⁶
Raúl Ferrando Piqueres²
Lidón Mateu Campos⁶
José Manuel Ramos Rincón⁷
Jorge Usó Blasco¹

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

¹Medicina Interna, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España.

²Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España.

³Microbiología Clínica, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España.

⁴Hematología, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España.

⁵Neumología, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España.

⁶Medicina Intensiva, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España.

⁷Medicina Interna, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España.

Article history

Received: 30 July 2022; Accepted: 6 September 2022; Published: 18 October 2022

Estimado Editor: En el momento actual, no existen recomendaciones sobre el manejo de la neumonía por SARS-CoV-2 en pacientes inmunodeprimidos ni de la utilidad del tratamiento antiviral más allá de los primeros días de enfermedad en pacientes sin aclaramiento viral. Describimos la buena respuesta a nirmatrelvir/ritonavir de un paciente oncohematológico, que se encuentra en su quinto mes de infección por SARS-CoV-2 y en su quinto ingreso por neumonía recurrente atribuida a la propia infección.

Varón de 68 años con diagnóstico de linfoma difuso de células grandes B en 2009 y tratado con tres ciclos de quimioterapia que se finalizó por complicaciones infecciosas. Presentó en 2014 y 2019 recaídas de la enfermedad que precisaron de nuevo tratamiento. Lleva dos años en remisión completa y con rituximab (RTX) bimensual de mantenimiento (fin de tratamiento 8/11/21). Vacunado con 3 dosis frente al SARS-CoV-2 (Pfizer-BioNTech®, la última 27/11/21).

El 6/1/22 inició cuadro febril y tos, siendo diagnóstico de COVID-19 mediante detección en muestra de exudado nasofaríngeo de RNA de SARS-CoV-2 por PCR a tiempo real (Simplex™ COVID-19 & Flu A/B Direct Kit, Diasorin®) y asociando disnea el día +13. En analítica, destacaba proteína C reactiva (RCP) de 37,70 mg/L (1,00-10,00), procalcitonina (PCT) 0,09 ng/mL (0,0-0,1), ferritina 464 ng/mL (20-300), ausencia de linfopenia y en la radiografía (Rx) de tórax un tenue infiltrado bilateral. Ingresó y recibió durante 6 días 60 mg/24h de metilprednisolona (MTP), con buena evolución clínica, analítica y radiológica. Al ingreso, se realizó estudio serológico de IgG, mediante técnica de análisis quimioluminiscente de micropartículas (CMIA) frente a la proteína S del SARS-CoV 2 (SARS-CoV-2 IgG II Quant, Alinity, Abbott®) e IgM frente a la proteína S del SARS-CoV-2 por técnica de quimioluminiscencia (CLIA) (LIAISON® SARS-CoV-2 IgM, Diasorin®) siendo ambos resul-

tados negativos. Al alta se pautó prednisona (PDN) en pauta descendente.

Tras 10 días y estando con 20 mg de PDN diarios, consultó de nuevo por disnea y tos, con aparición en la Rx de tórax de nuevos infiltrados. Tanto el antígeno como la PCR de SARS-CoV-2 fueron positivos (Ct=17), sin detectarse anticuerpos IgG frente a la proteína S del SARS-CoV-2. Se realizó tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR) que objetivó presencia de vidrio deslustrado en la periferia de ambos lóbulos pulmonares inferiores. No se observó mejoría clínica hasta que no se aumentó la dosis de corticoides a 40 mg de MTP diario, recibiendo el alta en el día 12 de ingreso con 30 mg de PDN. Al alta, PCR de COVID-19 positiva (Ct=18) (día +36 desde inicio de síntomas).

Coincidiendo con el descenso a 10 mg de PDN, volvió a presentar disnea y fiebre (38°C), por lo que ingresó (día +58 de síntomas) habiendo finalizado la pauta descendente de corticoides. Previamente se realizó PET-TC con marcado hipermetabolismo pulmonar bilateral compatible con proceso infeccioso activo. Al ingreso presentó linfopenia, discreta elevación de RCP y afectación intersticial bilateral periférica en Rx de tórax. Seguía sin desarrollar IgG frente a la proteína S y persistía positiva la PCR (Ct=29). Se realizó fibrobroncoscopia en la que sólo destacó la detección por RT-PCR (genes E Y N) (Xpert®Xpress SARS-CoV-2/Flu/RSV, Cepheid®) en el lavado broncoalveolar de SARS-CoV-2 (Ct=17). Se reintrodujeron corticoides y se administró dosis única de sotrovimab 500 mg. Con ello mostró una inmediata mejoría. No obstante, al alta la PCR de SARS-CoV-2 continuaba positiva (Ct=20) y se programó un nuevo descenso de corticoides.

Con el descenso de PDN, presentó síntomas respiratorios precisando ingreso, similar a los tres ingresos anteriores: reaparición de infiltrados radiológicos con PCR de SARS-CoV-2 positiva (Ct=27). Tras unos días de ingreso y ante la ausencia de mejoría, se aumentó la corticoterapia (40 mg MTP) con re-

Correspondencia:

Celia Roig Martí

Medicina Interna, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, España.

E-mail: celia.roig.marti@gmail.com

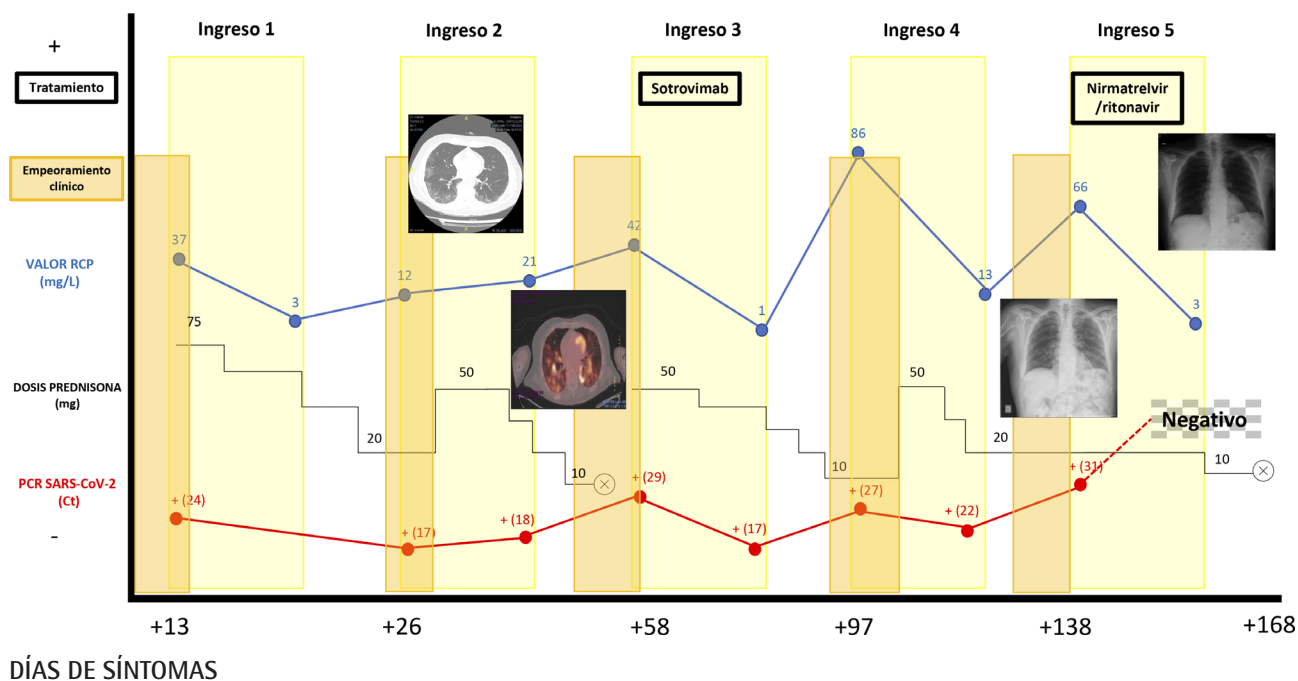


Figura 1 Evolución clínica, analítica y radiológica del paciente

solución las alteraciones clínicas, analíticas y radiológicas. Al alta se mantuvo PDN 20 mg y la PCR de SARS-CoV-2 era positiva (Ct=22).

Tras 9 días de 20 mg diarios de PDN reaparición de síntomas previos. Ingresó en el día +138 de síntomas. En este momento, empeoramiento radiográfico con antígeno y PCR de SARS-CoV-2 positivos (Ct=31). Se administró fuera de indicación y tras el consentimiento verbal del paciente, nirmatrelvir/ritonavir durante 5 días y se mantuvo la dosis de PDN 20 mg. Con ello se objetivó una mejoría clínica inmediata así como normalización analítica y radiológica. Se obtuvo el primer resultado negativo de PCR de SARS-CoV-2 desde el inicio de enfermedad.

Tras el alta de este quinto y último ingreso se redujeron progresivamente los corticoides hasta lograr su retirada sin recaída de la enfermedad. Actualmente se encuentra en su día +75 desde la toma de nirmatrelvir/ritonavir y el paciente continúa asintomático. La evolución del paciente queda resumida en la Figura 1.

La corticoterapia podría contribuir a reducir el aclaramiento viral [1] y empiezan a describirse casos con persistencia de la actividad viral y recaída de la neumonía en pacientes con tratamiento inmunosupresor, especialmente con RTX (anticuerpo monoclonal anti-CD20) [2-4]. Tras una revisión bibliográfica, encontramos la descripción de 3 casos en los que se comunica la administración de tratamiento antiviral más allá de los primeros días de síntomas en pacientes

en tratamiento con fármacos anti-CD20 y con evidencia de persistencia de actividad viral prolongada [5-7]. En todos, el antiviral empleado fue remdesivir y aunque los síntomas remitieron, más tarde se produjo recaída de la enfermedad con positividad de la PCR. En estos casos, remdesivir parece contribuir a atenuar la infección pero no a eliminarla por completo. En cambio, no encontramos ninguna experiencia similar con nirmatrelvir/ritonavir. Por tanto, el presente trabajo describe la primera experiencia hasta la fecha de una excepcional respuesta clínica al tratamiento tardío con nirmatrelvir/ritonavir en paciente inmunosuprimido con fármaco anti-CD20 y evidencia de infección prolongada por SARS-CoV-2.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTOS DE INTERÉS

En cuanto a los conflictos de interés, Ignacio Pérez Catalán ha participado en varias reuniones científicas remuneradas por el laboratorio Gilead sobre el tratamiento antiviral de la COVID-19 durante el presente año 2022. El resto de autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tang X, Feng YM, Ni JX, Zhang JY, Liu LM, Hu K, et al. Early Use of Corticosteroid May Prolong SARS-CoV-2 Shedding in Non-Intensive Care Unit Patients with COVID-19 Pneumonia: A Multicenter, Single-Blind, Randomized Control Trial. *Respiration*. 2021;100(2):116-126. doi: 10.1159/000512063.
2. Morel A, Imbeaud S, Scemla A, Péré H, Fourgeaud J, Amrouche L, et al. Severe relapse of SARS-CoV-2 infection in a kidney transplant recipient with negative nasopharyngeal SARS-CoV-2 RT-PCR after rituximab. *Am J Transplant*. 2022 Feb 12;10.1111/ajt.17000. doi: 10.1111/ajt.17000.
3. Prasad RM, Srivastava S, Wang E, Liu JZ, Gami R, Abdelgadir A, et al. Effect of Immunosuppressive Diseases and Rituximab Infusions on Allowing COVID-19 Infection to Relapse. *Perm J*. 2021 Oct 29;26(1):123-131. doi: 10.7812/TPP/21.035.
4. Martínez-Chinchilla C, Vazquez-Montero L, Palazón-Carrión N, Fernández-Román IM, López-Barba J, de la Cruz-Merino L, et al. Persistence of SARS-CoV-2 Infection in Severely Immunocompromised Patients With Complete Remission B-Cell Lymphoma and Anti-CD20 Monoclonal Antibody Therapy: A Case Report of Two Cases. *Front Immunol*. 2022 Apr 14;13:860891. doi: 10.3389/fimmu.2022.860891.
5. Baang JH, Smith C, Mirabelli C, Valesano AL, Manthei DM, Bachman MA, et al. Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient. *J Infect Dis*. 2021 Jan 4;223(1):23-27. doi: 10.1093/infdis/jiaa666.
6. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2291-2293. doi: 10.1056/NEJMc2031364.
7. Camprubi D, Gaya A, Marcos MA, Martí-Soler H, Soriano A, Mosquera MDM, et al. Persistent replication of SARS-CoV-2 in a severely immunocompromised patient treated with several courses of remdesivir. *Int J Infect Dis*. 2021 Mar;104:379-381. doi: 10.1016/j.ijid.2020.12.050.