

# MANEJO TERAPÉUTICO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN POR COVID-19

**I JORNADA DE OTOÑO  
EN ENFERMEDADES  
INFECCIOSAS**

Vigo, 7 Y 8  
de Octubre  
de 2022

Pilar Vázquez Rodríguez

Unidad de E. Infecciosas

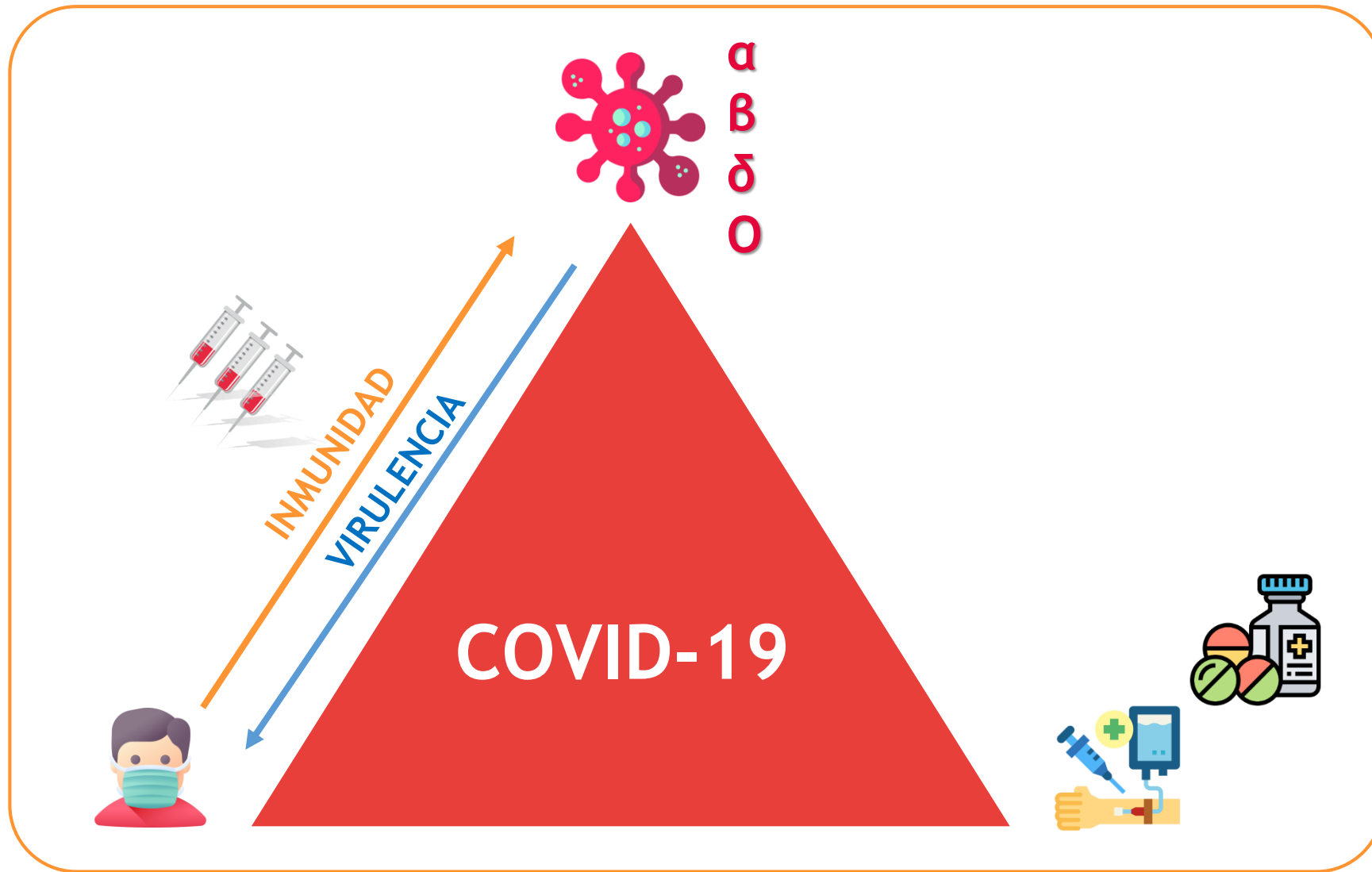
Servicio de M. Interna, Hospital de La Coruña

**Patrocinio científico**



**Patrocinador**





# Tratamientos para la COVID-19

## Opciones terapéuticas

Replicación viral

Respuesta inflamatoria

### Asintomático (PrEP)

- Vacunación
- mAbs
- Tixagevimab + cilgavimab

Dudas en  
ómicron  
(mAbs)

### Exposición (PEP)

- mAbs
- Casirivimab + imdevimab
- Bamlanivimab + etesevimab

No en ómicron

### Leve-moderado

**Remdesivir**

- mAbs
- Casirivimab + imdevimab
- Bamlanivimab + etesevimab
- Sotrovimab
- Antivirales orales
- Nirmatrelvir + ritonavir
- Molnupiravir

### Hospitalizado

UCI

**Remdesivir**

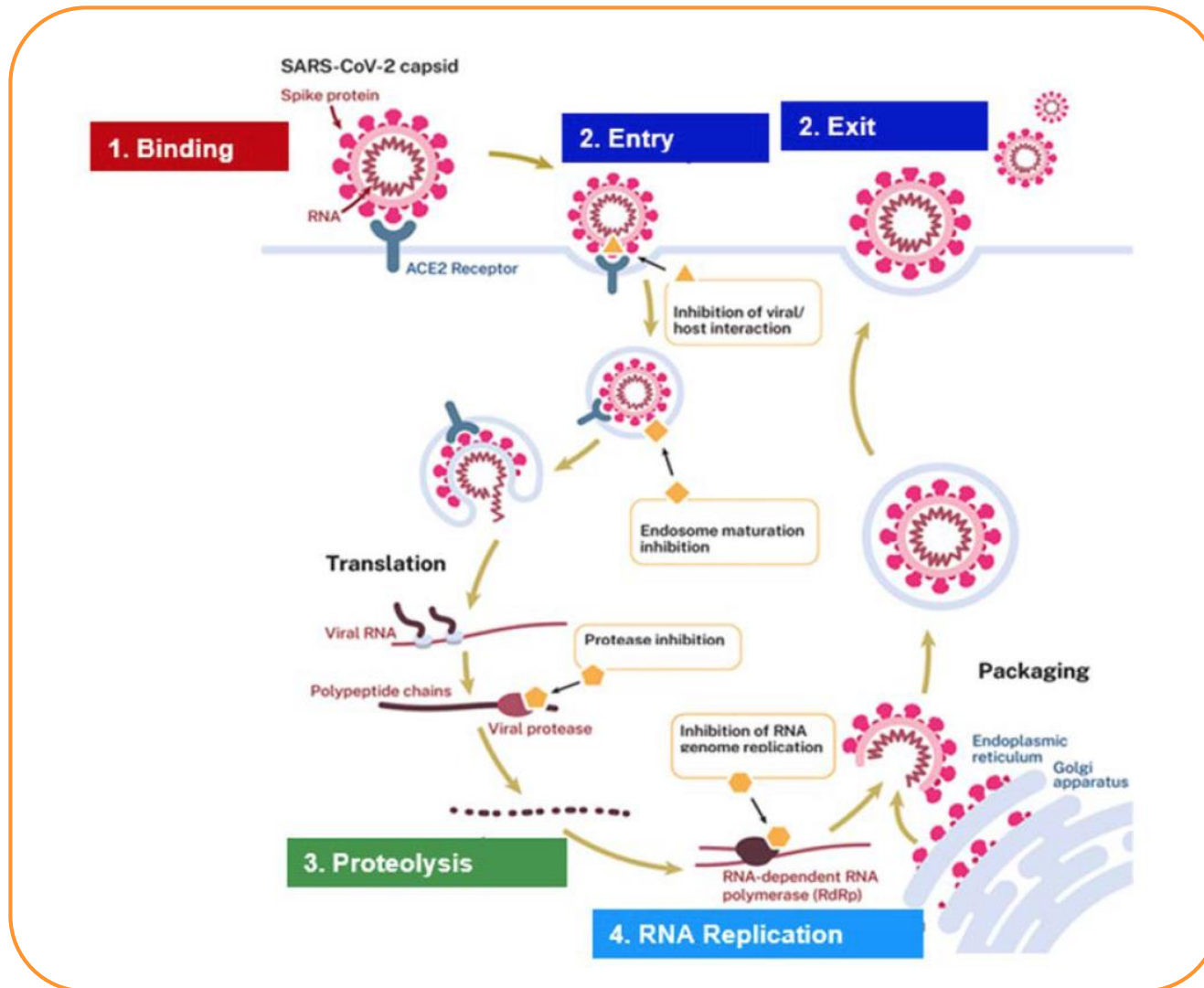
- Dexametasona
- Tocilizumab
- Anakinra
- Baricitinib

mAbs: anticuerpos monoclonales; PEP: profilaxis posexposición; PrEP: profilaxis preexposición.

Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Treatment Guidelines. Disponible en: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov>. Consultado el 2 de junio de 2022.

Bamlanivimab + etesevimab, molnupiravir, tocilizumab, sotrovimab y baricitinib no son fármacos autorizados para la COVID-19 en España.

# Mecanismo de acción de los antivirales



## 3. Proteolysis

Nirmaltrevir / r

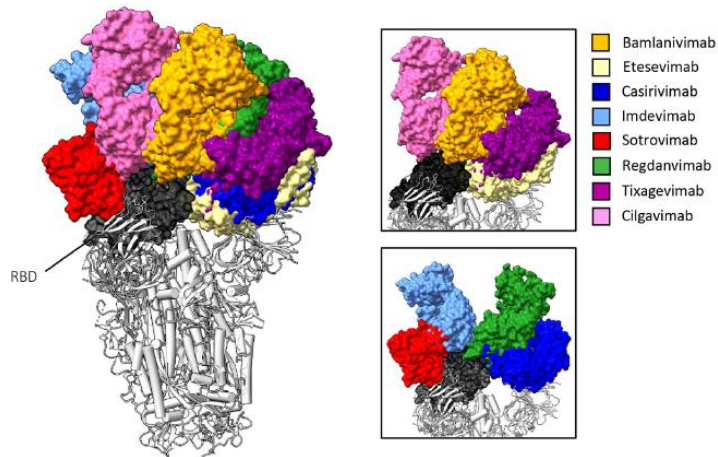
## 4. RNA Replication

Remdesivir

Molnupiravir

Molnupiravir is not licensed in Europe.

# Anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2



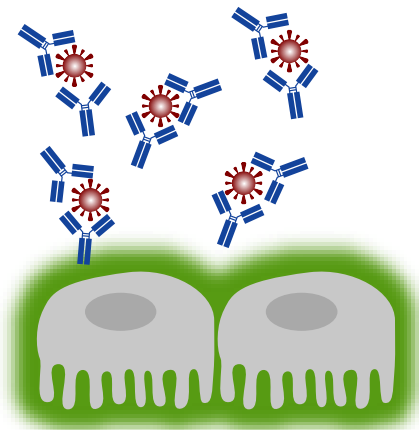
- Se dirigen contra la proteína S del virus.
- Son fármacos diferentes, con resultados no homologables.
- Eficacia demostrada en evitar progresión en pacientes ambulatorios de riesgo con infección activa.
- Resultados negativos en ingresados con neumonía por COVID-19.
- Sotrovimab (500 mg en una única dosis; no se recomienda, por el momento, dosis de 1000 mg).
- Tixagevimab/cilgavimab.

Anticuerpo monoclonal	Actividad frente a ómicron
<b>Bebtelovimab</b>	Activo frente a subvariantes (BA.1, BA.1.1, BA.2, BA.2.12.1 y BA.4/BA.5)
<b>Bamlanivimab más etesevimab</b>	No activo frente a subvariantes
<b>Casirivimab más imdevimab</b>	No activo frente a subvariantes
<b>Sotrovimab</b>	Activo frente a BA.1, BA.1.1. Menor actividad frente a BA.2, BA.2.12.1 y BA.4/BA.5
<b>Tixagevimab más cilgavimab</b>	Menor actividad frente a BA.1, BA.1.1. Activo frente a BA.2, BA.2.12.1 y BA.4/BA.5

# Ac monoclonales

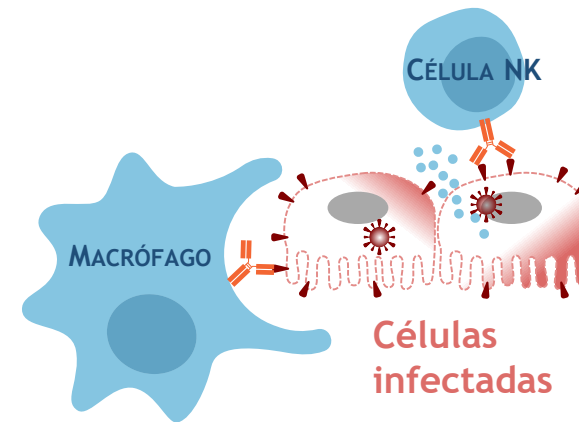
## SOTROVIMAB

**Función neutralizante:**  
Uniéndose a partículas virales y evitando la infección de células sanas<sup>1,2,3</sup>



Células sanas

**Función efectora:**  
Reclutando células del sistema inmunitario para facilitar la eliminación de células infectadas<sup>3</sup>



Células infectadas

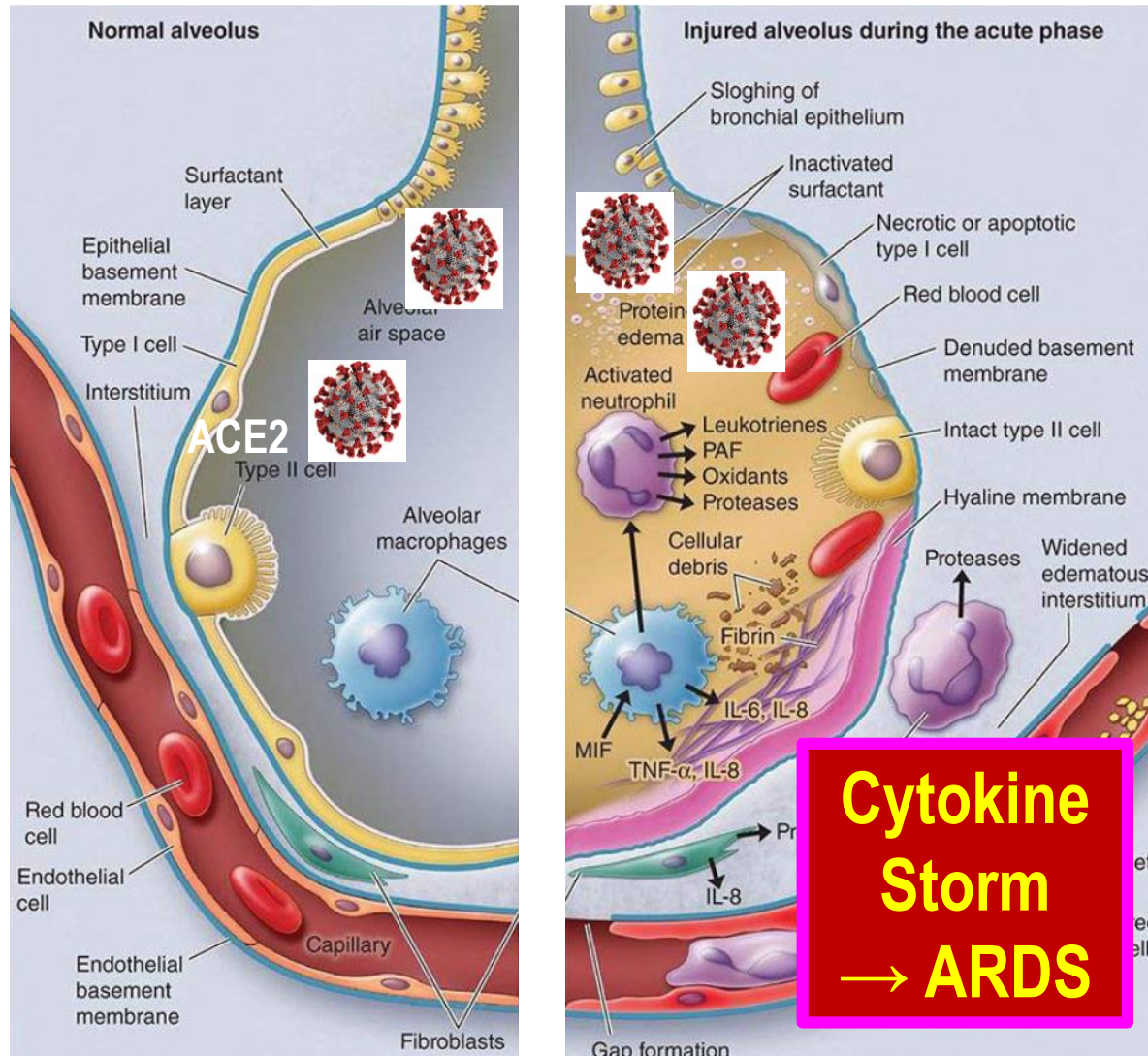
Figuras adaptadas de VIR Biotechnology, Inc. 2020. Disponible en: <https://investors.vir.bio/node/7401/html> [último acceso: 12 de septiembre de 2022].

1. Pinto D, Park YJ, Beltramello M, Walls AC, Tortorici MA, Bianchi S, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. Nature. 2020;583:290-5.

2. Gupta A, González-Rojas Y, Juañez E, Crespo Casal M, Moya J, Falci DR, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody sotrovimab. N Engl J Med. 2021;385:1941-50.

3. Corti D, Purcell LA, Snell G, Velesler D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. Cell. 2021;184:3086-108.

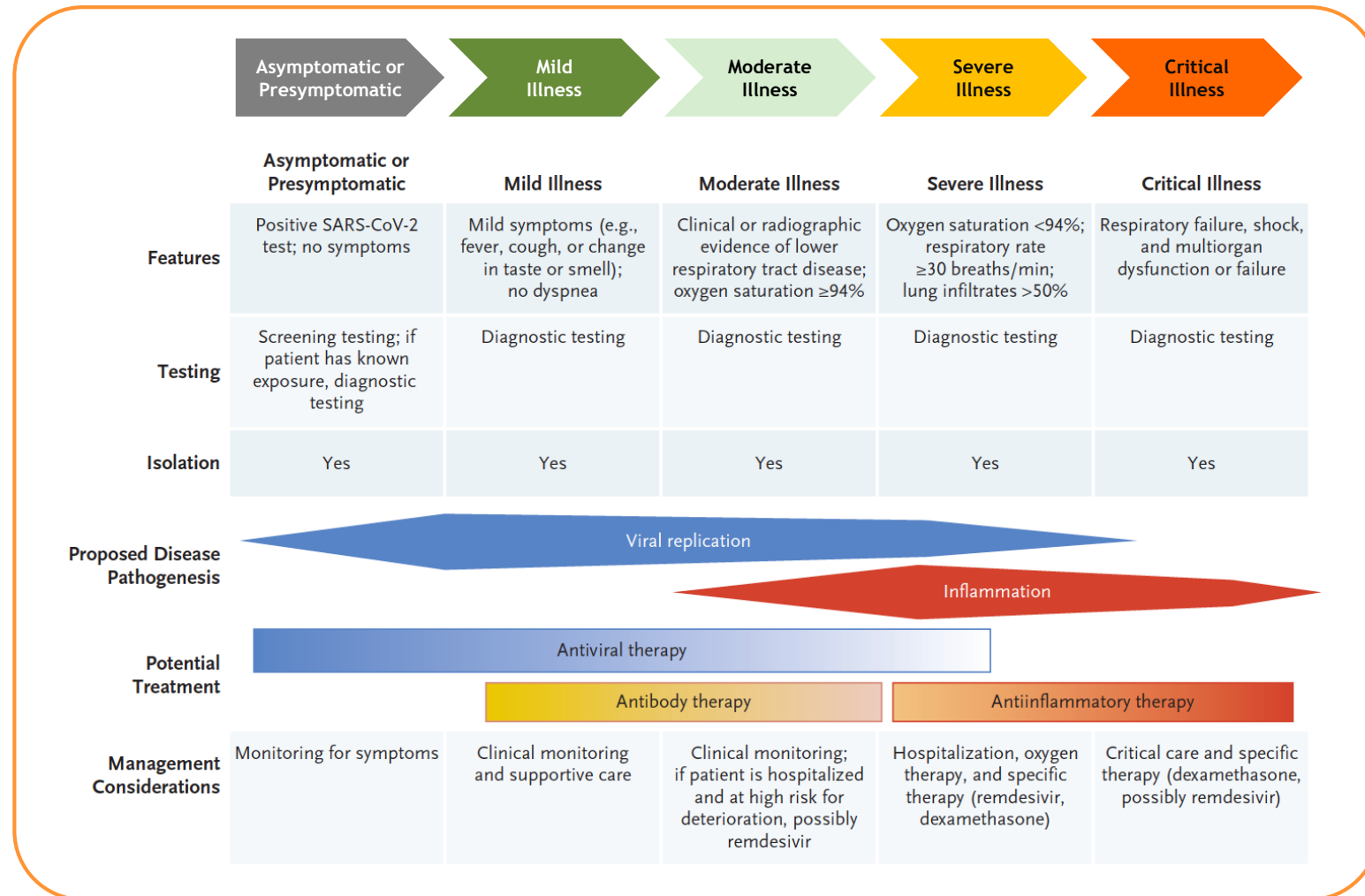
# SARS-CoV-2 (COVID19): Anti-inflammatory Treatment



Adapted from Ware LB et al. NEJM, 2000

- **Corticosteroids**
- **IL-6 inhibitors**
  - Tocilizumab
  - Sarilumab no activity.
  - Siltuximab
- **IL-1 inhibitors**
  - Anakinra
- **JAK inhibitors**
  - Baricitinib (also entry inhibitor)
- **Bruton tyrosin-kinase inhibitors**
  - Acalabrutinib
- **GM-CSF blockers** (Mavrilimumab)
- **Colchicine** (also entry inhibitor)

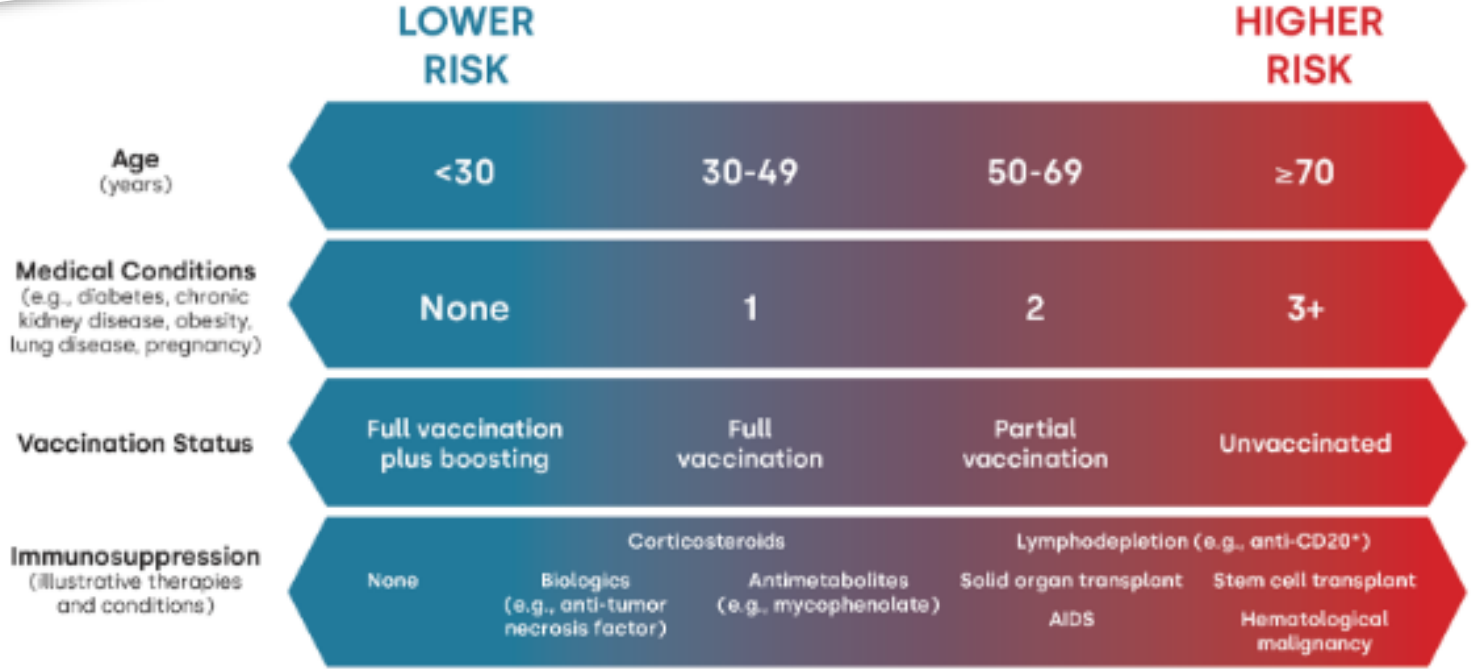
# Características, diagnóstico y manejo de la COVID-19 según el estadio y la gravedad de la enfermedad







# COVID-19 Risk Continuum



*Sociodemographic factors and non-pharmaceutical interventions affect exposure risk*

Original illustration by Dr. William Werbel. Adapted for the **COVID-19** Real-Time Learning Network  
Brought to you by CDC and IDSA

# Guías clínicas para el manejo del paciente con COVID-19





Tratamientos disponibles sujetos a condiciones especiales de acceso para el manejo de la infección respiratoria por SARS-CoV-2

Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2

# Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19

Actualizado 24/05/2022



GRAVEDAD		CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
<b>ASINTOMÁTICO o PRESINTOMÁTICO</b>		Ausencia de síntomas.	<b>Ambulatorio/Domiciliario pacientes alto riesgo<sup>1</sup>:</b> Vigilancia telefónica activa diaria. <b>Resto de pacientes:</b> auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea).	<b>Aislamiento</b> según recomendaciones vigentes de Salud Pública.	No	Recomendación en contra del uso de Dexametasona.
<b>LEVE</b>	<b>DE BAJO RIESGO</b>	<b>Síntomas respiratorios y (todos):</b> · No disnea · Frecuencia respiratoria <22 · SatO <sub>2</sub> basal ≥94%	Auto-vigilancia de síntomas de riesgo (disnea).	<b>Aislamiento</b> según recomendaciones vigentes de Salud Pública.	No	Recomendación en contra del uso de Dexametasona.
	<b>DE ALTO RIESGO<sup>1</sup></b> (ambulatorios u hospitalizados por otra causa)		Pacientes leves de alto riesgo <sup>1</sup> sin posibilidad de vigilancia telefónica activa diaria. Indicado ingreso hospitalario.	Tratamiento sintomático (preferentemente <b>Paracetamol</b> ).	<b>Ver Tabla 1 Sotrovimab<sup>2</sup></b>	Es el único Ac monoclonal disponible para tratamiento que tiene actividad frente a la variante omicron. Todavía se desconoce su eficacia clínica en subvariantes de omicron como BA.2 por lo que las recomendaciones pueden estar sujetas a revisión según aparezca nueva evidencia. <b>*No hay datos, pero se podría valorar en pacientes con inmunosupresión grave (no respondedores a la vacuna, con serología negativa o con bajo nivel de protección) el empleo de tratamiento combinado con antiviral. Ver tabla 2</b>
					<b>Remdesivir<sup>3</sup></b> (pauta de 3 días)	En los 7 primeros días de síntomas.
					<b>Nirmatrelvir/Ritonavir<sup>4</sup></b>	En los 5 primeros días de síntomas. Revisar interacciones. <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/">https://www.covid19-druginteractions.org/</a>
					<b>Dexametasona</b>	Recomendación en contra del uso de Dexametasona.

# Grupos de riesgo para priorizar el uso de fármacos para SARS-CoV-2

<b>Personas con inmunosupresión grave</b>	No se espera una respuesta inmune adecuada a la vacunación.
<b>Personas no vacunadas</b>	Con más de 80 años o con más de 65 y factores de riesgo de progresión a formas graves.
<b>Personas vacunadas (pasados más de 6 meses tras la última dosis)</b>	Con más de 80 años y un factor de riesgo para progresión a formas graves.

## **PACIENTES CON INMUNOSUPRESIÓN GRAVE:**

- Receptores de trasplante de órgano sólido, progenitores hematópoyéticos o CAR-T en los dos primeros años tras el trasplante o en tratamiento inmunosupresor para evitar rechazo.
- Hemodiálisis y diálisis peritoneal.
- Inmunodeficiencias primarias combinadas y con ausencia de respuesta vacunal.
- Pacientes con enfermedad oncológica o hematológica con tratamiento activo con quimioterapia mielotóxica o con neutropenia (< 500 neutrófilos/mcL) o linfopenia (< 1000 linfocitos/mcL).
- Pacientes con infección por VIH con recuento de linfocitos T CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>.
- Pacientes con fibrosis quística.
- Pacientes con Sd.Down a partir de 40 años de edad.
- Tratamiento con corticoides orales a dosis altas y durante un tiempo prolongado.
- Tratamiento con ciertos inmunomoduladores no biológicos en los 3 meses previos: metotrexate, leflunomida, 6 mercaptopurina, azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus y sirolimus.
- Tratamiento con inmunomoduladores biológicos en los 3 meses previos: inhibidores de la proliferación de células B, proteínas de fusión supresoras de linfocitos T, inhibidores de la interleukina, anticuerpos monoclonales anti CD 52, moduladores de la esfingosina-1-1fosfato, inhibidores de la proteinquinasa o inhibidores de la familia JAK.
- Tratamiento con anticuerpos monoclonales antiCD20 en los seis meses previos.

# ANTIVIRALES DISPONIBLES PARA ENFERMEDAD LEVE-MODERADA

	Nirmatrelvir-ritonavir	Sotrovimab	Casirivimab + imdevimab	Remdesivir	Molnupiravir
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibidor de la proteasa viral	Unión a la proteína S, evitando la unión y la entrada en la célula del virus	Unión a la proteína S, evitando la unión y la entrada en la célula del virus	Inhibe la ARN polimerasa viral	Error catastrófico por acumulación de mutaciones en el virus a través de la ARN polimerasa viral
<b>Eficacia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción RR 88 %</li> <li>NNT: 18</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción RR 85 %</li> <li>NNT: 17</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción RR 71 %</li> <li>NNT: 19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción RR 87 %</li> <li>NNT: 22</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción RR 50-30 %</li> <li>NNT: 35</li> </ul>
<b>Dosis y días de tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>300/100 mg cada 12 h</li> <li>5 días</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>500 mg</li> <li>1 dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>600 mg/600 mg</li> <li>1 dosis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Día 1: 200 mg</li> <li>Días 2 y 3: 100 mg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>800 mg cada 12 h</li> <li>5 días</li> </ul>
<b>Vía de administración</b>	v.o.	i.v.	i.v.	i.v.	v.o.
<b>Periodo de ventana de uso</b>	5 días	10 días	10 días	7 días	5 días
<b>Ventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alta eficacia</li> <li>Administración oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alta eficacia</li> <li>Dosis única</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alta eficacia</li> <li>Dosis única</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alta eficacia</li> <li>Experiencia de uso</li> <li>Escasas interacciones farmacológicas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administración oral</li> <li>No previsible las interacciones farmacológicas</li> </ul>
<b>Desventajas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interacciones medicamentosas</li> <li>IR moderada: 150 mg/100 mg cada 12 h</li> <li>No utilizar en pacientes con ClCr &lt;30 o con Child-Pugh C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere infusión i.v. en 30' y observación 1 hora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere infusión i.v. en 30' y observación 1 hora</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Necesita administrarse 3 días i.v.</li> <li>No puede administrarse si ClCr &lt;30</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menor eficacia</li> </ul>
<b>Observaciones</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eficaz en ómicron</li> <li>Evaluar cuidadosamente interacciones farmacológicas: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org/checker">https://www.covid19-druginteractions.org/checker</a></li> <li>No hay datos en mujeres embarazadas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eficaz en ómicron (BA.1 especialmente)</li> <li>Los anticuerpos monoclonales se suelen considerar seguros en el embarazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eficaz en variante delta y previas. No usar en la variante ómicron</li> <li>Los anticuerpos monoclonales se suelen considerar seguros en el embarazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eficaz en ómicron</li> <li>Datos limitados en el embarazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eficaz en ómicron</li> <li>No usar en embarazadas</li> </ul>

González Del Castillo J, et al. REUE. 2022;1:39-43.

Molnupiravir y sotrovimab no son fármacos autorizados para la COVID-19 en España.

# Tratamiento para pacientes de alto riesgo: leves ambulatorios u hospitalizados por otra causa



FÁRMACO	DOSIS	RECOMENDACIONES	PRECAUCIONES
<b>Sotrovimab</b> <sup>1</sup>	En los 5 primeros días de síntomas. 500 mg en infusión iv única.	En pacientes con serología negativa o bajo nivel de protección.	Es el único Ac monoclonal aprobado por la AEMPS para tratamiento que tiene actividad frente a omicron. La eficacia clínica con las subvariantes de omicron como BA.2 aun es desconocida, por lo que las recomendaciones pueden estar sujetas a revisión según aparezca nueva evidencia. *No hay evidencia pero se podría valorar en pacientes con inmunosupresión grave (no respondedores a la vacuna, con serología negativa) el empleo de tratamiento combinado con un antiviral.
<b>Nirmatrelvir/ Ritonavir</b> <sup>2</sup>	En los 5 primeros días de síntomas. Nirmatrelvir 300 mg con RTV 100 mg vo dos veces al día durante 5 días. *Necesario ajuste de dosis si disminución eFGR.	Insuficiencia renal: · Si eFGR>60 ml: sin cambios. · Si eFGR 30-60ml/min: Nirmatrelvir 150 mg con RTV 100 mg PO dos veces al día. · Si eFGR <30: no recomendado · Insuficiencia hepática: no recomendado.	No iniciar sin revisar interacciones. Link a página de interacciones: <a href="https://www.covid19-druginteractions.org">https://www.covid19-druginteractions.org</a>
<b>Remdesivir</b> <sup>3</sup>	En los 7 primeros días de síntomas. RDV 200 mg iv el día 1, seguido de RDV 100 mg IV una vez al día los días 2 y 3.	Contraindicado si FG <30 ml/min.	Riesgo de elevación transitoria de enzimas hepáticas.
<b>Molnupiravir</b> <sup>4</sup>	En los 5 días posteriores al inicio de síntomas. 800 mg vo cada 12 horas durante 5 días.	En caso de considerar su uso, el acceso a este medicamento se hará de forma individualizada a través de la aplicación de medicamentos en situaciones especiales.	
<b>Dexametasona</b>			No está indicada.

Entre los pacientes de alto riesgo con COVID-19 leve-moderada, **redujo el riesgo de progresión de la enfermedad**

**RRR 85 %; (IC del % 97,24 %: 44, 96; P = 0,002)**

El tratamiento de la COVID-19 sintomática resultó en un **riesgo de progresión a enfermedad grave menor.**

**Diferencia - 5,62 % (IC del 95 %: - 7,21, -4,03; P < 0,001)**  
**Reducción de progresión del 88 %**

En pacientes no hospitalizados que tenían un alto riesgo de padecer una enfermedad grave, **redujo el riesgo de progresión de la enfermedad.**

**HR 0,13 (IC del 95 %: 0,03, 0,59; P = 0,008)**  
**Reducción del 87 %**

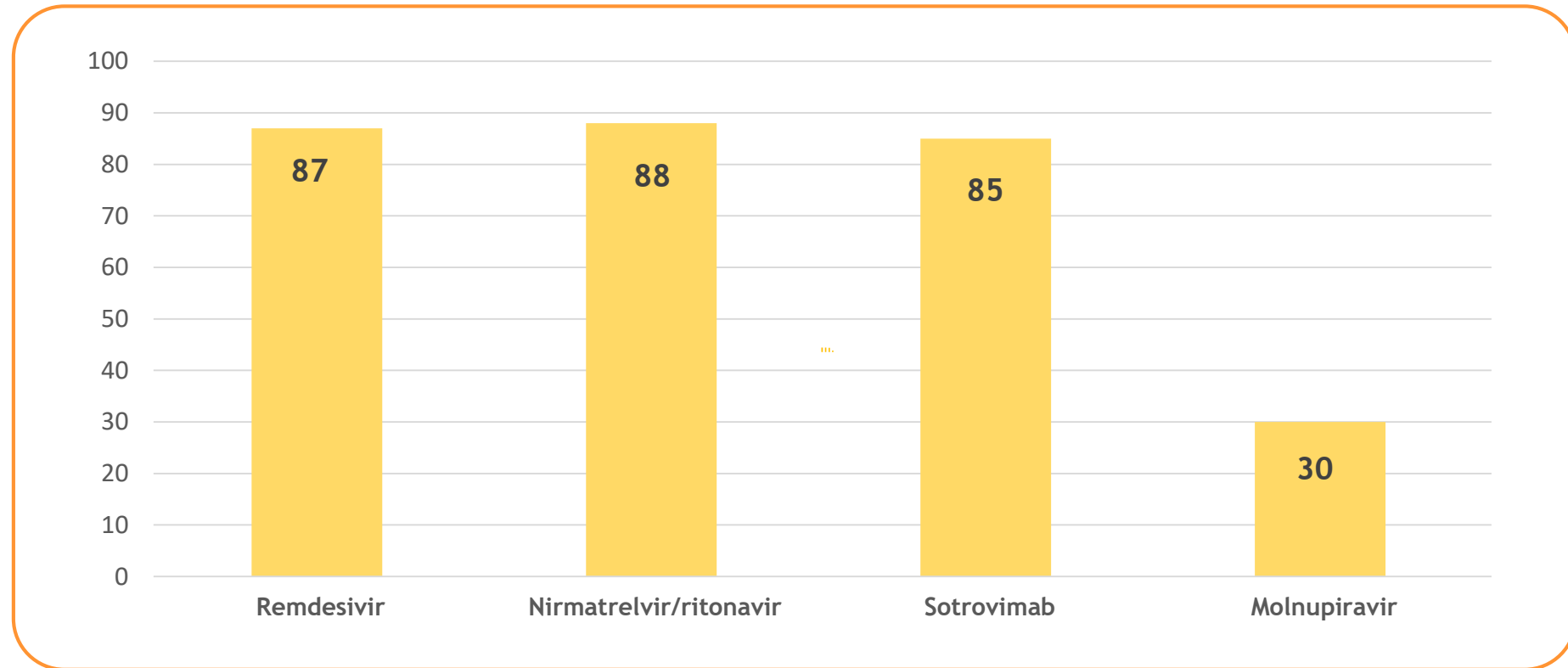
El tratamiento temprano redujo el riesgo de hospitalización o muerte en adultos de riesgo no vacunados con COVID-19

**Diferencia - 6,8 % (IC del 95 %: - 11,3, -2,4; P = 0,001)**

1. Gupta, A., Gonzalez-Rojas, Y., Juarez, E, et al. Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. N Engl J Med 2021;385:1941-50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>; 2. Hammond, J., Leister-Tebbe, H., Gardner, A., et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. N Engl J Med 2022;386:1397-408. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>; 3. Gottlieb, R. L., Vaca, C. E., Paredes, R., et al. Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19 in Outpatients. N Engl J Med 2022;386:305-15. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116846>; 4. Jayk Bernal, A., Gomes da Silva, M. M., Musungaie, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19 in Nonhospitalized Patients. New England Journal of Medicine, 386(6), 509-520. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>  
Molnupiravir no es un fármaco autorizado para COVID-19 en España

# Reducción del riesgo de progresión a enfermedad grave

## Diseño de estudios pivotaes



Eventos n (%)  
Fármaco vs.  
placebo

2 (0,7)  
vs.  
15 (5,3)

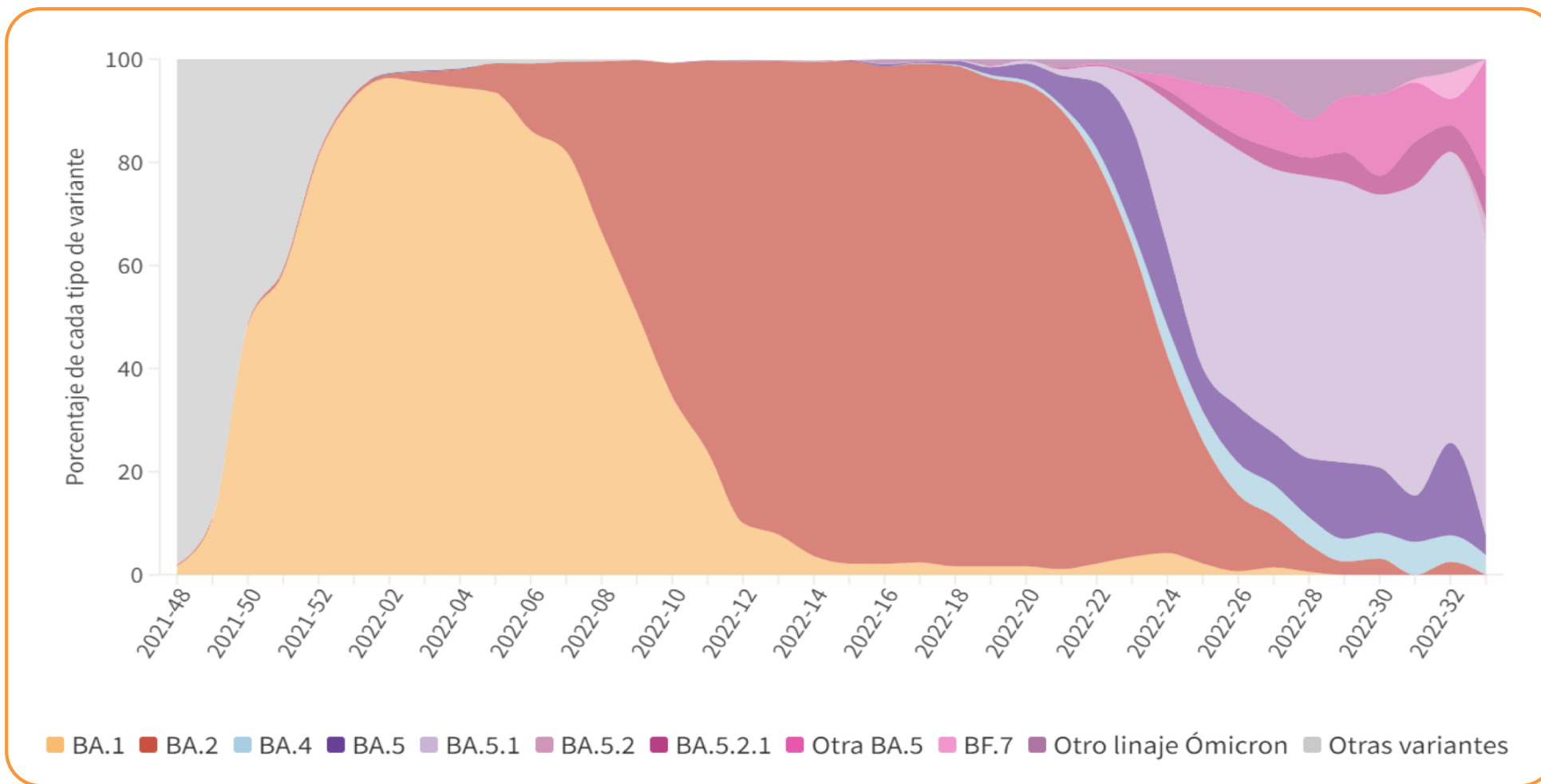
8 (0,77)  
vs.  
66 (6,31)

3 (1)  
vs.  
21 (7)

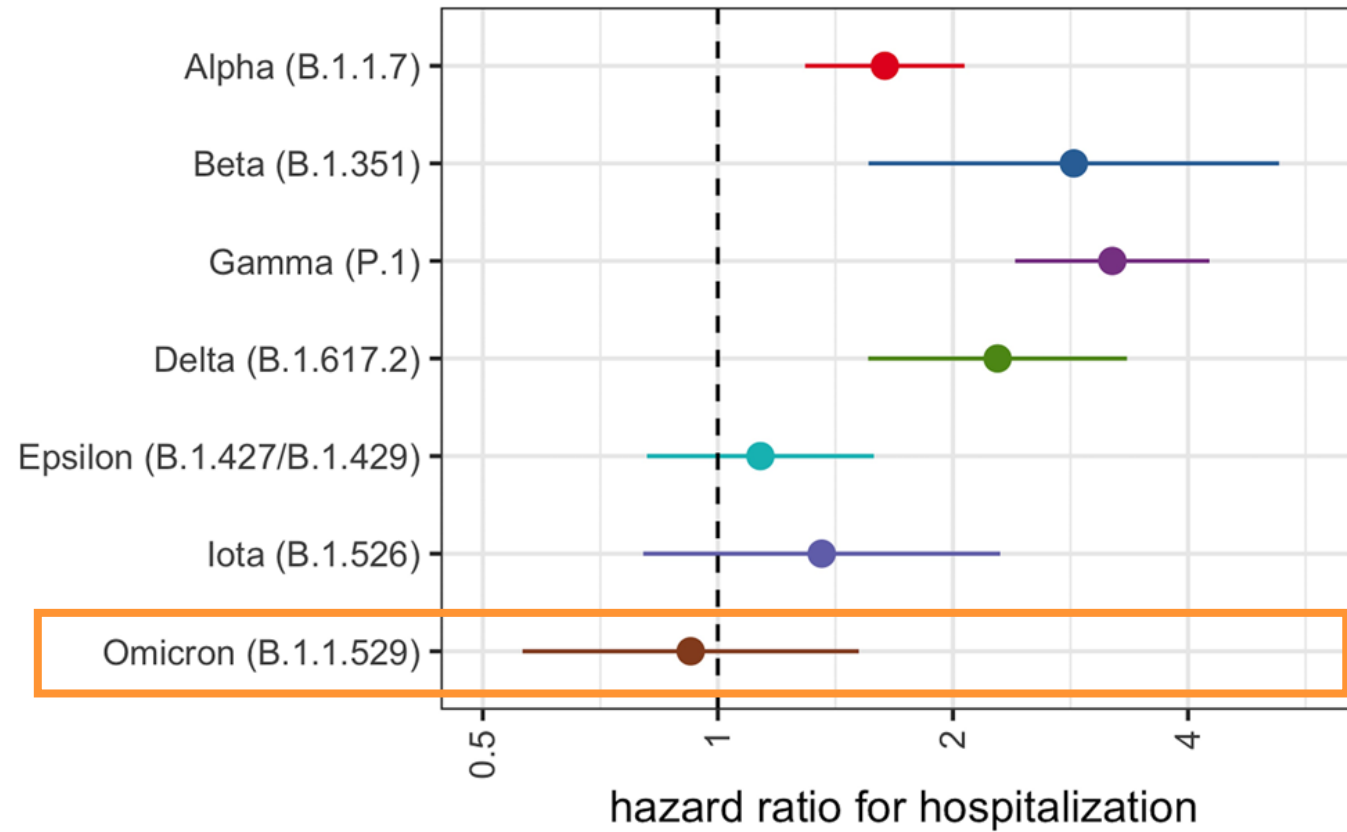
48 (6,8)  
vs.  
68 (9,7)



# Variantes circulantes: impacto sobre los tratamientos



# Patogenicidad VOC

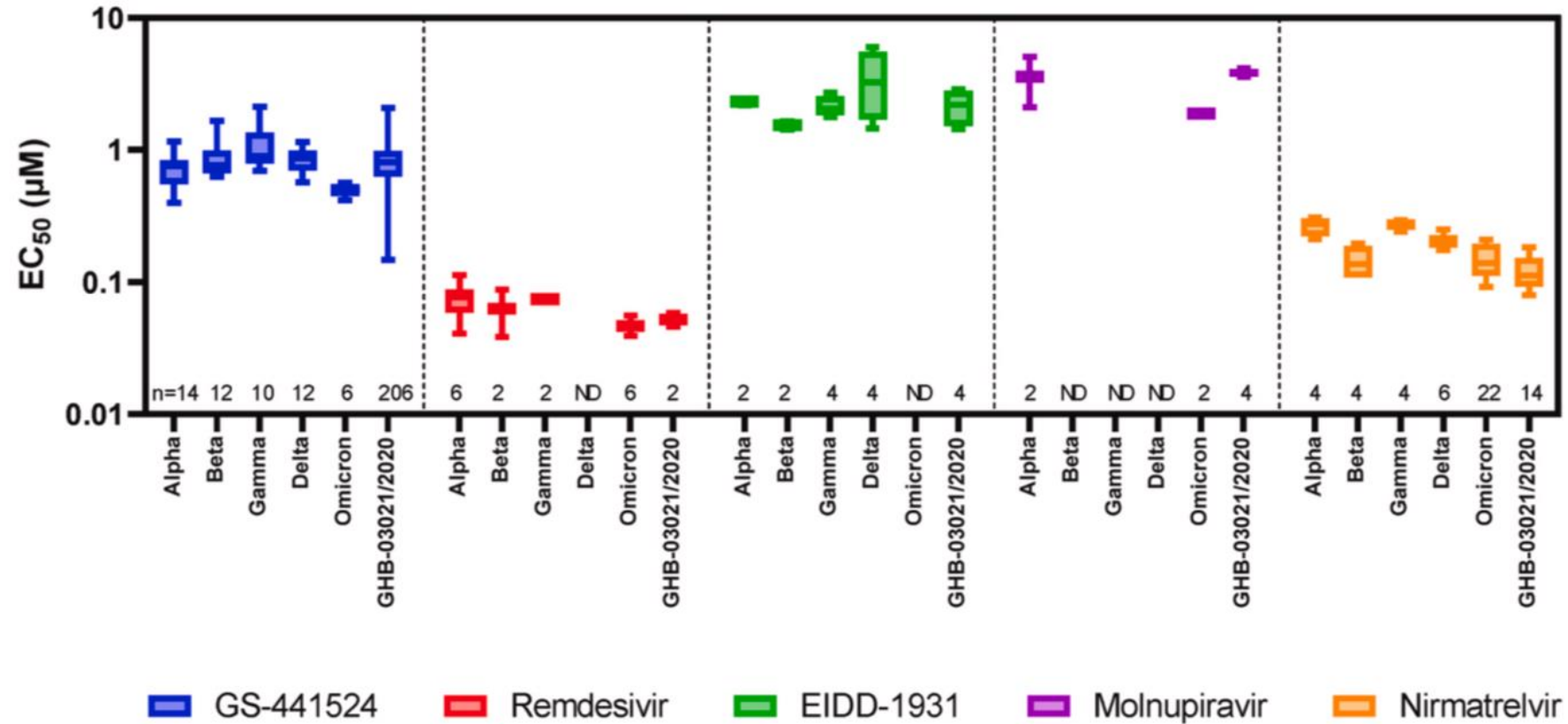


Ajustado por **edad, sexo y vacunación**

VOC: variantes preocupantes.

Paredes MI, et al. Associations between SARS-CoV-2 variants and risk of COVID-19 hospitalization among confirmed cases in Washington State: a retrospective cohort study. Clin Infect Dis. 2022 Apr 12;ciac279.

# Antivirales: impacto de las variantes circulantes



# Ac monoclonales: impacto de las variantes circulantes. Datos in vitro

Test \ mAb	BAM	ETE	BAM/ETE	CAS	IMD	CAS/IMD	CIL	TIX	CIL/TIX	SOT	BEB
Alpha	1 <sub>22</sub>	11 <sub>19</sub>	1.3 <sub>9</sub>	1 <sub>31</sub>	0.6 <sub>32</sub>	0.9 <sub>14</sub>	0.6 <sub>13</sub>	1.5 <sub>13</sub>	0.9 <sub>12</sub>	2 <sub>26</sub>	0.9 <sub>6</sub>
Beta	>1000 <sub>27</sub>	474 <sub>24</sub>	990 <sub>12</sub>	76 <sub>37</sub>	0.6 <sub>37</sub>	1.6 <sub>19</sub>	1.1 <sub>13</sub>	5.8 <sub>15</sub>	2 <sub>13</sub>	1.0 <sub>26</sub>	1 <sub>7</sub>
Gamma	>1000 <sub>16</sub>	348 <sub>16</sub>	404 <sub>4</sub>	124 <sub>24</sub>	0.4 <sub>24</sub>	1 <sub>9</sub>	0.5 <sub>11</sub>	3.7 <sub>11</sub>	0.9 <sub>8</sub>	1 <sub>21</sub>	1 <sub>5</sub>
Delta	>1000 <sub>23</sub>	0.4 <sub>23</sub>	1 <sub>9</sub>	0.7 <sub>30</sub>	2 <sub>31</sub>	1.5 <sub>12</sub>	2.5 <sub>12</sub>	1 <sub>13</sub>	1 <sub>13</sub>	1.3 <sub>23</sub>	1 <sub>11</sub>
Omicron/BA.1	>1000 <sub>37</sub>	428 <sub>37</sub>	887 <sub>14</sub>	>1000 <sub>44</sub>	>1000 <sub>45</sub>	>1000 <sub>18</sub>	272 <sub>40</sub>	264 <sub>42</sub>	75 <sub>25</sub>	3.9 <sub>50</sub>	1 <sub>19</sub>
Omicron/BA.2	>1000 <sub>23</sub>	504 <sub>23</sub>	794 <sub>13</sub>	>1000 <sub>29</sub>	259 <sub>28</sub>	387 <sub>16</sub>	2.1 <sub>27</sub>	641 <sub>26</sub>	8 <sub>21</sub>	23 <sub>35</sub>	1.1 <sub>23</sub>
Omicron/BA.2.12.1	834 <sub>8</sub>	383 <sub>8</sub>	776 <sub>6</sub>	>1000 <sub>9</sub>	88 <sub>9</sub>	143 <sub>7</sub>	3 <sub>9</sub>	354 <sub>9</sub>	9.5 <sub>7</sub>	39 <sub>9</sub>	1 <sub>9</sub>
Omicron/BA.4/5	705 <sub>11</sub>	383 <sub>11</sub>	554 <sub>7</sub>	>1000 <sub>14</sub>	449 <sub>14</sub>	387 <sub>9</sub>	8.6 <sub>14</sub>	>1000 <sub>14</sub>	25 <sub>11</sub>	24 <sub>15</sub>	1.1 <sub>12</sub>
Omicron/BA.2.75	705 <sub>5</sub>	333 <sub>5</sub>	554 <sub>3</sub>	221 <sub>5</sub>	>1000 <sub>5</sub>	>1000 <sub>3</sub>	19 <sub>5</sub>	30 <sub>5</sub>	25 <sub>3</sub>	13 <sub>5</sub>	3.1 <sub>5</sub>

Susceptibility data - Stanford Coronavirus Antiviral & Resistance Database (CoVDB). Actualizado el 7 de septiembre de 2022. Sotrovimab no es un fármaco autorizado para la COVID-19 en España.

# Resumen antivirales

**Nirmatrelvir/ritonavir**



- < 5 días de síntomas.
- ORAL.
- Revisar interacciones farmacológicas
- No Clcr <30 o Child Pugh C

**Remdesivir**



- <7 días de síntomas
- iv
- No si Clcr <30

**Molnupiravir**



- < 5 días de síntomas
- No usar en embarazo
- Menor eficacia

**Sotrovimab**



- Inmunodeprimido seronegativo
- Pérdida de neutralización BA.2



GRAVEDAD	CRITERIOS	INGRESO/SEGUIMIENTO	TRATAMIENTO SOPORTE	TRATAMIENTO ESPECÍFICO	COMENTARIOS
MODERADA o GRAVE	<b>Síntomas respiratorios y (cualquiera):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disnea</li> <li>- FR &gt;22 rpm</li> <li>- SatO<sub>2</sub> basal &lt; 94%</li> </ul>	<b>Ingreso Hospitalario:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- SatO<sub>2</sub>/24h inicialmente, después según situación clínica.</li> <li>- RX tórax.</li> <li>- Analítica: Hemograma y bioquímica, Ferritina, D-dímero, Proteína C reactiva, Procalcitonina.</li> <li>- Valorar:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Serología para SARS-CoV-2. Importante para decidir tratamiento con mAbs.</li> <li>- Muestras microbiológicas para investigar infección bacteriana.</li> <li>- Troponina.</li> <li>- IL-6 basal y en caso de cambio clínico.</li> <li>- Scores pronósticos.<sup>5-6</sup></li> <li>- TC de tórax para estadiaje de gravedad y descartar TEP en su caso.</li> </ul> </li> </ul>	Tratamiento sintomático (preferentemente <b>Paracetamol</b> ). <b>Oxigenoterapia</b> si precisa. <sup>7</sup> <b>Profilaxis tromboembólica.</b> <sup>8</sup> <b>Considerar tratamiento antibiótico</b> si coinfección o sobreinfección bacteriana basado en sospecha clínica y en resultados de estudios microbiológicos. <sup>9</sup>	<b>Dexametasona</b> <sup>10</sup>	Recomendada si se necesita O <sub>2</sub> de bajo flujo para mantener SatO <sub>2</sub> >94%. Ha demostrado impacto moderado en disminución de mortalidad.
				<b>Tocilizumab</b> <sup>11</sup> o <b>Baricitinib</b> <sup>12-14</sup> + <b>Dexametasona</b>	Recomendado: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Añadir Tocilizumab o Baricitinib si fallo clínico de la Dexametasona.</li> <li>2) Inicio simultáneo (Tocilizumab o Baricitinib + Dexametasona) en pacientes con saturación de oxígeno &lt;92% (basal o con O<sub>2</sub> de bajo flujo) y biomarcadores elevados de inflamación.</li> </ol> Han demostrado impacto en reducción de la mortalidad. En caso de no disponibilidad de Tocilizumab ni Baricitinib podría emplearse otro inhibidor de IL-6 como Sarilumab. <sup>8</sup> Tofacitinib <sup>15</sup> (indicado como alternativa a Tocilizumab o Baricitinib, si no estuviera disponible y/o como alternativa a corticoides si existe contraindicación para corticoides). El riesgo/beneficio del uso concomitante de Tocilizumab y Baricitinib no está bien establecido. Se necesitan más estudios para poder hacer una recomendación sobre su uso combinado. Tocilizumab tiene mayor rapidez de acción y mayor inhibición de la respuesta inflamatoria. Baricitinib ofrece la ventaja de administración vía oral y vida media más corta, e inmunosupresión más rápidamente reversible en caso de sobreinfección.
				<b>Anakinra</b> <sup>16</sup> + <b>Dexametasona</b>	Si existe disponibilidad de suPAR y el resultado es mayor de 6 ng/mL. Tiene actividad inhibiendo IL-1 pero no IL-6. La evidencia de Anakinra es más limitada que para Baricitinib y Tocilizumab, al existir un menor número ensayos clínicos.
				<b>Remdesivir</b> (pauta de 5 días)	Recomendado si se necesita O <sub>2</sub> de bajo flujo para mantener SatO <sub>2</sub> >94%. No ha demostrado disminuir la mortalidad. En un ensayo clínico doble ciego disminuyó tiempo hasta la recuperación. Solo en pacientes con duración de síntomas de hasta 10 días. Se recomienda la administración precoz. Si replicación viral persistente en pacientes inmunodeprimidos considerar ciclos repetidos.
				<b>Sotrovimab</b>	Indicado en pacientes hospitalizados graves inmunodeprimidos con serología negativa o con bajo nivel de protección para SARS-CoV 2.
CRÍTICA	Necesidad de oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o ECMO.	<b>Ingreso en UCRE o UCI</b>		<b>Tocilizumab + Dexametasona</b>	Ha demostrado reducción del riesgo de muerte.
				<b>Baricitinib +/- Dexametasona</b>	Indicado como alternativa a tocilizumab, si no estuviera disponible y/o como alternativa a corticoides si existe contraindicación para corticoides. Menor evidencia con Baricitinib que con Tocilizumab. En caso de no disponibilidad de Baricitinib se podría indicar Tofacitinib. <sup>15</sup>
				<b>Remdesivir</b>	No se recomienda su uso rutinario. Continuar Remdesivir si se ha iniciado antes de la progresión a situación crítica.

ORIGINAL ARTICLE

Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients  
with Severe Covid-19

ORIGINAL ARTICLE

Dexamethasone in Hospitalized Patients  
with Covid-19 — Preliminary Report

The RECOVERY Collaborative Group\*

ORIGINAL ARTICLE

Tocilizumab in Patients Hospitalized  
with Covid-19 Pneumonia

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 4, 2021

VOL. 384 NO. 9

Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** *of* **MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 14, 2022

VOL. 386 NO. 15

Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults  
with Covid-19

ORIGINAL ARTICLE

Interleukin-6 Receptor Antagonists  
in Critically Ill Patients with Covid-19

The REMAP-CAP Investigators\*

*The* **NEW ENGLAND**  
**JOURNAL** *of* **MEDICINE**

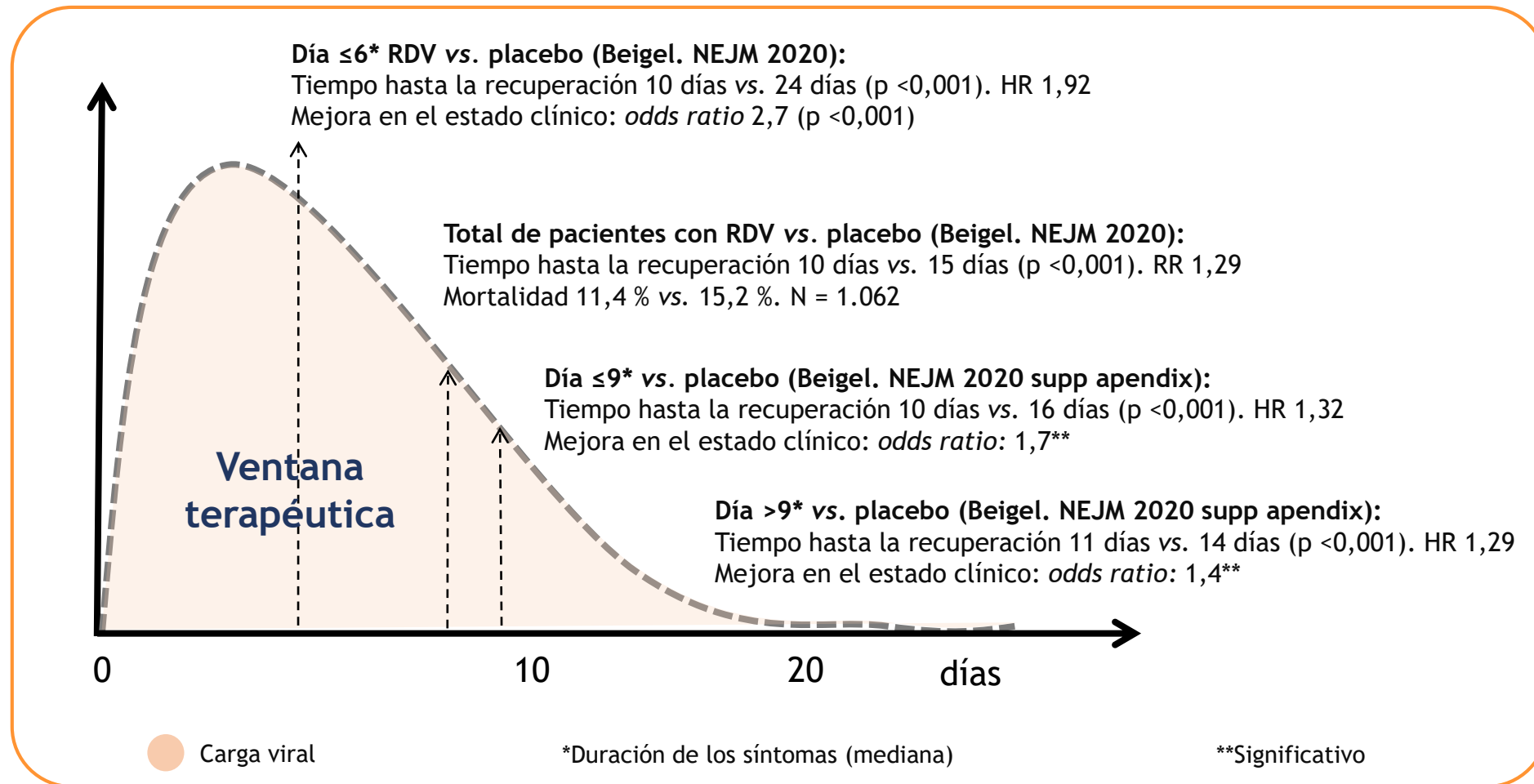
ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 10, 2022

VOL. 386 NO. 6

Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19  
in Nonhospitalized Patients

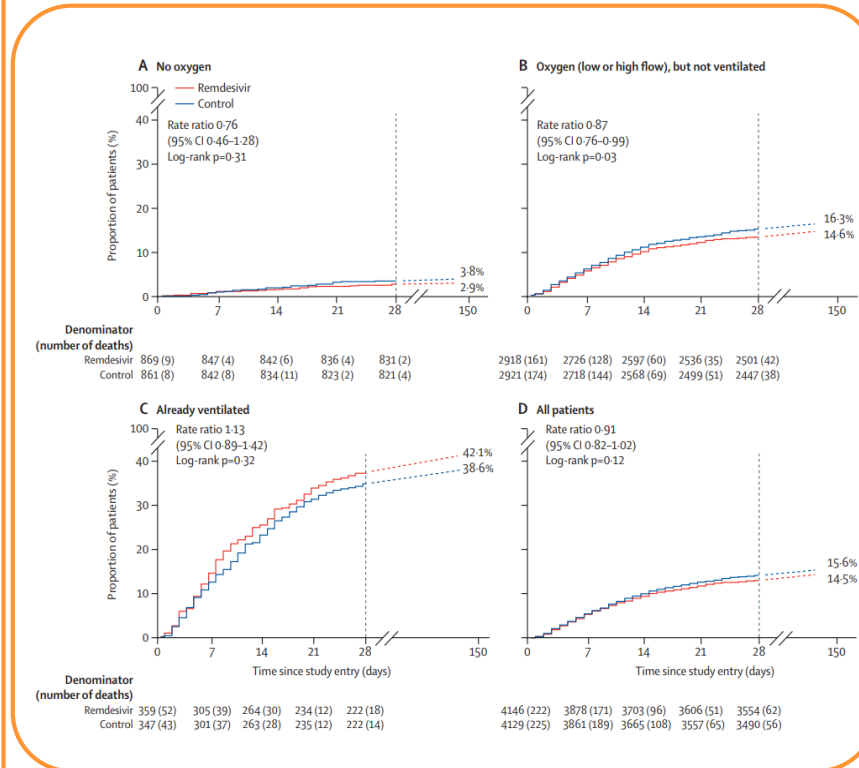
# Replicación viral de SARS-CoV-2 y eficacia de remdesivir





# RDV: efecto sobre la mortalidad. Ensayos clínicos

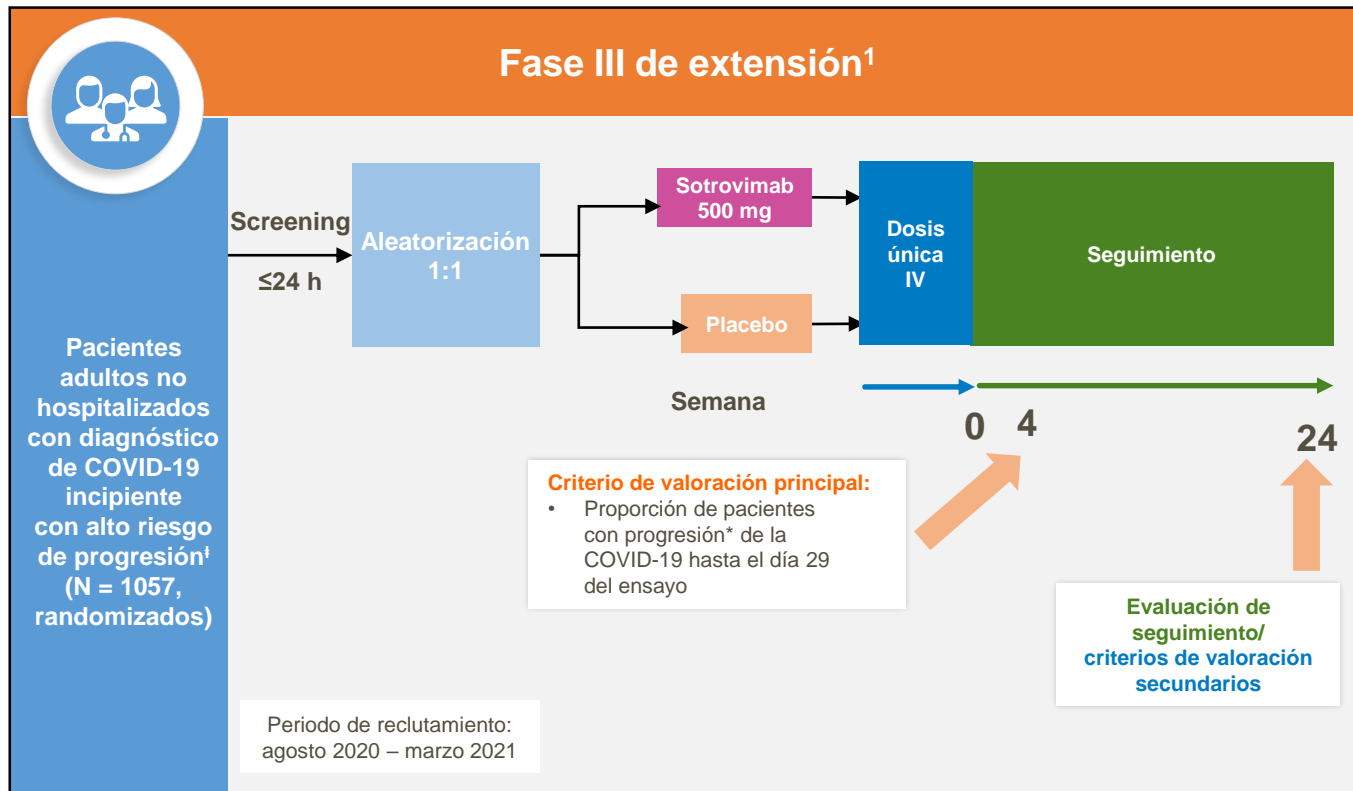
	ACTT-1	DISCOVERY	CATCO	SOLIDARITY
n	1062	832	1282	14221
Diseño	Aleatorizado, doble ciego	Aleatorizado, abierto	Aleatorizado, abierto	Aleatorizado, abierto
% pacientes con VM	26	18	9	8
% pacientes con VMNI o GNAF	18	22	27	23
Días desde el inicio	9	9	8	?
% con corticoides	23	40	87	67-68
Muerte a los 28 días				
Total	HR 0,73 (IC 95 %: 0,52-1,03)	OR 0,93 (95 % CI: 0,57-1,52)	OR 0,83 (95 % CI, 0,67-1,03)	RR 0,91 (IC 95 %: 0,82-1,02)
Sin O <sub>2</sub>	HR 0,82 (IC 95 %: 0,17-4,07)			RR 0,76 (IC 95 %: 0,46-1,28)
<b>Bajo flujo</b>	HR 0,30 (IC 95 %: 0,14-0,64)			RR 0,87 (IC 95 %: 0,76-0,99)
Alto flujo	HR 1,02 (IC 95 %: 0,54-1,91)			
VMI/ECMO	HR 1,13 (IC 95 %: 0,67-1,89)			RR 1,13 (IC 95 %: 0,89-1,42)



ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; GNAF: gafas nasales de alto flujo; VM: ventilación mecánica; VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

# Resumen del estudio COMET-ICE (SOTROVIMAB)

El tratamiento con sotrovimab supuso una **reducción del riesgo relativo del 79%** en cuanto a hospitalizaciones >24 h o muerte en comparación con el placebo (p < 0,001)<sup>α, 1</sup>



El tratamiento con sotrovimab supuso una **reducción del riesgo relativo del 74%** en la **progresión de enfermedad respiratoria por COVID-19 grave y/o crítica<sup>β</sup>**. Ningún participante tratado con sotrovimab requirió uso de oxígeno de alto flujo, mascarilla con reservorio o ventilación mecánica<sup>γ1</sup>

El tratamiento con sotrovimab supuso una **reducción del riesgo relativo del 66%** en la **necesidad de hospitalización (cualquier duración), visita a urgencias o muerte comparado con placebo<sup>δ1</sup>**

## Resultados de **seguridad:**

- Los eventos y reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea (2%), reacciones de hipersensibilidad<sup>ε</sup> (2%) y reacciones relacionadas con la perfusión<sup>ζ</sup> (1%). La reacción adversa más grave fue anafilaxia (0,05%)<sup>1,2</sup>

<sup>ε</sup> incluye erupción cutánea y broncoespasmos. También puede aparecer prurito como una reacción de sensibilidad.

- No se observaron resultados que sugieran el fenómeno de amplificación dependiente de anticuerpos (ADE)<sup>1</sup>

Los participantes fueron categorizados por la mayor categoría de progresión registrada hasta el día 29. <sup>1</sup>Riesgo de progresión definido como uno o más de los siguientes factores: ≥55 años de edad, diabetes con requerimiento de medicación, obesidad (IMC >30 kg/m<sup>2</sup>), enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma moderada a grave<sup>3</sup>; <sup>2</sup>Progresión definida por la necesidad de hospitalización >24 h para el tratamiento agudo de cualquier enfermedad o muerte por cualquier causa<sup>3</sup>; <sup>α</sup> Eventos en día 29: placebo 6% (30/529), sotrovimab 1% (6/528); Riesgo relativo = 0,21 (IC 95%: 0,09; 0,50) P<0,001. <sup>β</sup> La enfermedad COVID-19 respiratoria grave y/o crítica se definió como la necesidad de oxígeno suplementario (enfermedad grave) o ventilación mecánica (enfermedad crítica). y Eventos en día 29: placebo 5% (28/529), sotrovimab 1% (7/528); Riesgo relativo = 0,26 (IC 95%: 0,12; 0,59) p = 0,002. <sup>γ</sup> Eventos en día 29: placebo 7% (39/529), sotrovimab 2% (13/528); riesgo relativo = 0,34 (IC 95%: 0,19, 0,63) P<0,001 <sup>δ</sup> Los signos y síntomas de las RRP pueden incluir fiebre, dificultad para respirar, reducción de la saturación de oxígeno, escalofríos, náuseas, arritmia (p. ej. fibrilación auricular), taquicardia, bradicardia, dolor o malestar en el pecho, debilidad, alteración del estado mental, dolor de cabeza, broncoespasmo, hipotensión, hipertensión, angioedema, irritación de garganta, erupción cutánea que incluye urticaria, prurito, mialgia, mareos, fatiga y diaforesis.

IC = intervalo de confianza; IV = intravenoso; NYHA = New York Heart Association (Asociación cardiológica de Nueva York); SARS-CoV-2 = coronavirus del síndrome agudo respiratorio grave 2.

1. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, et al. Effect of sotrovimab on hospitalization or death among high-risk patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. JAMA. 2022;327(13):1236–46. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2790246>; 2. European Medicines Agency. Xevudy Summary of Product Characteristics (accessed June 07, 2022);

# Resumen



El tratamiento con sotrovimab supuso una **reducción del riesgo relativo del 79%** en cuanto a **hospitalizaciones >24 horas o muerte** en comparación con el placebo ( $p < 0,001$ )<sup>\*,1</sup>



El uso de anticuerpos monoclonales en **paciente vacunado** reduce el riesgo de hospitalización o muerte. Se ha observado que, al tratar con mAbs, el NNT<sup>a</sup> para prevenir 1 hospitalización se correlacionó con el grado de comorbilidad médica.<sup>2,3</sup>



**Menor número de hospitalizaciones, ingreso en UCI y muerte en pacientes de muy alto riesgo**  
<sup>b</sup> tratados con mAbs frente al SARS-CoV-2<sup>4,5</sup>

\*Eventos en día 29: placebo 6% (30/529), sotrovimab 1% (6/528); Riesgo relativo = 0,21 (IC 95%: 0,09; 0,50)  $P < 0,001$

a. El NNT fue de 255 entre personas vacunadas sin comorbilidad médica de alto riesgo, mientras que el NNT estuvo entre 3 y 8 entre pacientes con múltiples condiciones médicas de alto riesgo. (NNT para grupos de pacientes con MASS Score  $\geq 4$ ); b. Alto riesgo, paciente inmunocomprometido, paciente trasplantado; <sup>1</sup>.Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Moya J, Rodrigues Falci D, et al. Effect of sotrovimab on hospitalization or death among high-risk patients with mild to moderate COVID-19: A randomized clinical trial. JAMA [Internet]. 2022;327(13):1236–46. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2790246>; <sup>2</sup>. Aggarwal NR, Beaty LE, Bennett TD, Carlson NE, Davis CB, Kwan BM, et al. Real world evidence of the neutralizing monoclonal antibody sotrovimab for preventing hospitalization and mortality in COVID-19 outpatients. J Infect Dis [Internet]. 2022 [citado el 25 de mayo de 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35576581/>; <sup>3</sup>. Bierle DM, Ganesh R, Tulledge-Scheitel S, Hanson SN, Arndt LL, Wilker CG, et al. Monoclonal antibody treatment of breakthrough COVID-19 in fully vaccinated individuals with high-risk comorbidities. J Infect Dis. 2022 ;225(4):598–602. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/225/4/598/6429422?searchresult=1>; <sup>4</sup>. Klein EJ, Hardesty A, Vieira K, Farmakiotis D. Use of anti-spike monoclonal antibodies in kidney transplant recipients with COVID-19: efficacy, ethnic and racial disparities. Am J Transplant. 2021;00:1–6. <https://doi.org/10.1111/ajt.16843>; <sup>5</sup>. Guillaume Martin-Blondel , Anne-Genevieve Marcelin , Cathia Souli ´e , Sofia Kaisaridi , Clovis Lusivika-Nzinga , C ´eline Dorival , Laura Nailler , Anaˆıs Boston, Cl ´ea Melenotte , G ´eraldine Gaube , Christophe Choquet , Roland Liblau , Fabrice Carr, Youri Yordanov , on behalf of the COCOPREV Study Group, Outcome of very high-risk patients treated by Sotrovimab for mild-to-moderate COVID-19 Omicron, a prospective cohort study (the ANRS 0003S CoCoPrev study), Journal of Infection (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2022.04.010>

# Corticoides



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

## Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19

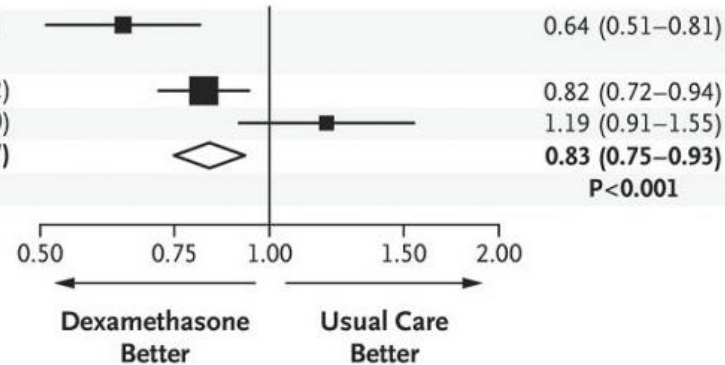
The RECOVERY Collaborative Group\*

**RECOVERY**  
Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy

### Respiratory Support at Randomization

	Dexamethasone <i>no. of events/total no. (%)</i>	Usual Care <i>no. of events/total no. (%)</i>	Rate Ratio (95% CI)
Invasive mechanical ventilation	95/324 (29.3)	283/683 (41.4)	0.64 (0.51–0.81)
Oxygen only	298/1279 (23.3)	682/2604 (26.2)	0.82 (0.72–0.94)
No oxygen received	89/501 (17.8)	145/1034 (14.0)	1.19 (0.91–1.55)
<b>All Patients</b>	<b>482/2104 (22.9)</b>	<b>1110/4321 (25.7)</b>	<b>0.83 (0.75–0.93)</b>

Chi-square trend across three categories: 11.5



### Ensayo clínico multiplataforma

- Dexametasona 6 mg/24 h × 10 días vs. placebo
- Aleatorización 6.425 pacientes 2:1
- Objetivo primario: mortalidad a los 28 días
- Mejoría en la supervivencia en pacientes con oxígeno o que requirieron ventilación mecánica

# Corticoides

## Recomendaciones sobre el uso de corticoides:

- No utilizar en pacientes sin necesidad de oxígeno suplementario.
- Dosis superiores a 6 mg de dexametasona (o equivalente) no aportan ventajas (Granholm A, et al; Intensive Care Med. 2022).
- Su administración en pulsos no ofrece ventajas (Mohanty RR, et al; J Pharm Pharm Sci. 2022).
- Se deben evitar en la fase inicial de la enfermedad (<9 días) y en pacientes con inmunodepresión grave (Pérez de Llano et al; Arch Bronconeumol. 2022).

# Fármacos antiinflamatorios: tocilizumab, anakinra, inhibidores de JAK (baricitinib, ruxolitinib, tofacitinib)

Fármaco	Acción	Contexto clínico	Estudio	Variable	Resultado
Tocilizumab	Anti-IL-6	Neumonía, hipoxia, hospitalizados Neumonía, UCI	RECOVERY <sup>1</sup> REMAP-CAP <sup>2</sup>	VM o muerte Supervivencia	F: 0,84 (0,77-0,92) F: 1,61 (1,25-2,08)
Baricitinib	Inhibidor de JAK	Neumonía, hospitalizados (RDV + BAR vs. BAR) Neumonía, hospitalizados (BAR vs. SOC)	ACTT2 <sup>3</sup> COV-BARRIER <sup>4</sup>	DHR Mortalidad	F: 1,16 (1,01-1,32) F: 0,62 (0,47-0,83)
Anakinra	Anti-IL-1	Neumonía, hospitalizados, PCR >25mg/l Neumonía, hospitalizados, suPAR ≥6 ng	CORIMUNO-ANA-1 <sup>5</sup> SAVE-MORE <sup>6</sup>	VM o muerte Mortalidad 28 días	NF: 0,97 (0,62-1,52) F: 0,45

BAR: baricitinib; DHR: días hasta recuperación; F: favorable al fármaco; NF: no favorable al fármaco; RDV: remdesivir; SOC: *standard of care*; suPAR: *soluble urokinase plasminogen activator receptor*; VM: ventilación mecánica.

# Biológicos antiinflamatorios: tocilizumab, anakinra, baricitinib.

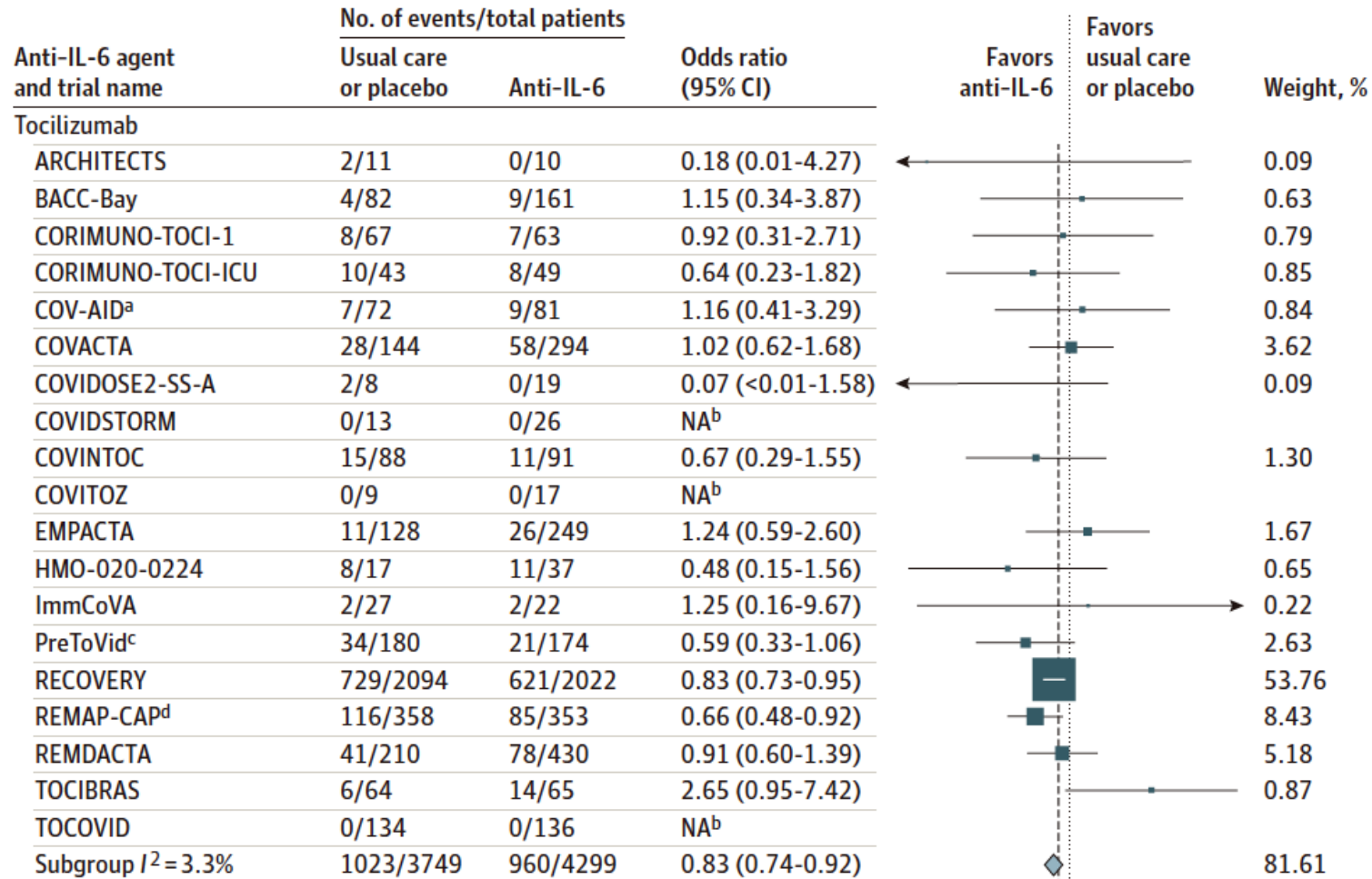
## Particularidades y aspectos prácticos

- La mayoría de los estudios han usado los biológicos en **combinación con corticoides** (o con antivirales). No hay suficiente experiencia con su uso en monoterapia.
- Baricitinib + remdesivir ha mostrado igual eficacia que dexametasona + remdesivir, con menos efectos adversos (Wolfe et al. Lancet Respir Dis. 2022).
- Tal y como ocurre con los corticoides, se ha de ser cauto con su empleo en inmunodeprimidos. Se deben evitar, en medida de lo posible, en replicación viral.

Fármaco	Administración	Dosis	Contraindicaciones
Tocilizumab	Intravenosa	8 mg/kg (única, puede repetirse)	Enzima hepática >10 x ULN Neutrófilos <1 x 10 <sup>9</sup> /l Recuento de plaquetas <50 x 10 <sup>3</sup> /μl
Baricitinib	Oral	4 mg (máx. 14 días)	Aclaramiento de creatinina <30 ml/min
Anakinra	Subcutánea	100 mg (10 días)	Neutropenia <1,5 x 10 <sup>9</sup> /l

Adaptado de:  
Chen et al. International Immunopharmacology 2021  
Kyriazopoulou et al. Lancet Rheumatol 2021

# Tocilizumab\*



## Inhibidor de la IL-6:

- Múltiples estudios publicados
- Varios metaanálisis
- Reducción de la mortalidad a los 28 días
- También con sarilumab

## Indicación:

- Pacientes con **insuficiencia respiratoria de rápida evolución** (<72 h desde el ingreso a la necesidad de O<sub>2</sub> a flujos elevados) y que presentan **marcadores de inflamación elevados (PCR >75 mg/l)**

## Dosis:

- Varias publicadas
- 8 mg/kg máximo 800 mg una dosis
- 2<sup>a</sup> dosis a las 12-24 h según respuesta



# Baricitinib



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Baricitinib plus Remdesivir for Hospitalized Adults with Covid-19

ACTT-2 TRIAL

	Baricitinib + Remdesivir	Remdesivir
<b>Median time to recovery</b>	<b>7 Days</b>	<b>8 Days</b>
	Rate ratio for recovery, 1.16; 95% CI, 1.01 to 1.32; P=0.03	
<b>Time to recovery among patients receiving high-flow oxygen or noninvasive ventilation</b>	<b>10 Days</b>	<b>18 Days</b>
	Rate ratio for recovery, 1.51; 95% CI, 1.10 to 2.08	
<b>Serious adverse events</b>	<b>16%</b>	<b>21%</b>

**Baricitinib + remdesivir reduced recovery time and accelerated improvement in clinical status.**

**Baricitinib y RDV** fue **SUPERIOR** a RDV sólo en **reducir el tiempo hasta la recuperación y mejorar la clínica** del paciente con COVID (sobre todo: **O2 alto flujo** o **VMNI**). Además: menos EA.  
Los beneficios son independientes de la duración de los síntomas y de la gravedad.

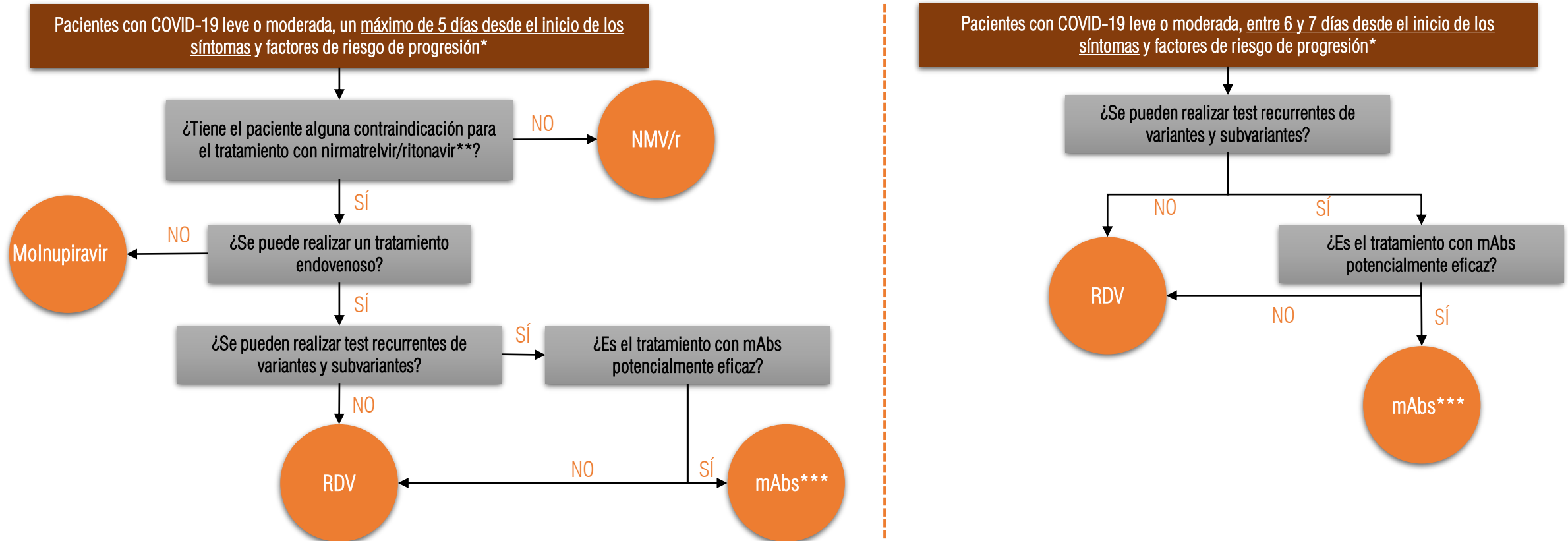
Kalil AC et al [published online ahead of print, 2020 Dec 11]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2031994. doi:10.1056/NEJMoa2031994  
\* Baricitinib no está autorizado para su uso en COVID-19

# Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19

## Fármacos OPCIONALES para el tratamiento COVID-19

TRATAMIENTO	EVIDENCIA. POSIBLE INDICACIÓN
Plasma hiperinmune	Valorar su uso en combinación con Remdesivir o con otras estrategias en pacientes con inmunosupresión grave.

# Algoritmos de la ESCMID para el tratamiento de pacientes no hospitalizados con COVID-19 leve/moderada y factores de riesgo de evolución



\*Factores de riesgo para la progresión de la enfermedad:  $\geq 60$  años de edad; índice de masa muscular (IMC)  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>; fumar cigarrillos; enfermedad inmunosupresora (incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con recuento de células CD4  $< 200$  mm<sup>3</sup>) o inmunosupresión yatrogénica prolongada; enfermedad pulmonar, cardiovascular, renal o de células falciformes crónica; hipertensión; diabetes; cáncer; trastornos del neurodesarrollo u otras condiciones médicamente complejas, o dependencia tecnológica relacionada con la medicina.

\*\*Revisar las posibles interacciones farmacológicas entre nirmatrelvir/ritonavir y los medicamentos actuales del paciente. Recursos sugeridos: • Interacciones de Liverpool COVID-19 • Recomendaciones de NIH • Recomendaciones de ISDA. Evaluación cuidadosa de riesgo-beneficio en mujeres embarazadas y en pacientes sometidos a hemodiálisis.

\*\*\*Considerar las siguientes cuestiones antes de prescribir mAb: disponibilidad de medicamentos; disponibilidad de centros de infusión; factibilidad de realizar una detección oportuna de anticuerpos basales o, alternativamente, una monitorización constante de la circulación de la variante de interés para seleccionar el tratamiento adecuado o excluir a los pacientes en los que la administración de mAb puede resultar ineficaz. ESCMID: Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades; mAb: anticuerpos monoclonales *anti-spike*; NMV/r: nirmatrelvir/ritonavir.

# Recomendaciones de la ESCMID para paciente hospitalizado



## Summary of recommendations and dosages

Severity of disease/ setting	Treatment recommended	Dosages	European medicine agency authorization <sup>a</sup>	Comments
Mild COVID-19 Outpatient setting	AntiSpike monoclonal antibodies (conditional recommendation)	Bamlanivimab 700 mg + etesevimbab 1400 mg Casirivimab 1200 mg + Imdevimab 1200 mg	Rolling review	Only in patients with risk factors for disease progression <sup>b</sup>
Mild COVID-19 Inpatient setting	Casirivimab/imdevimab (conditional recommendation)	Casirivimab 4 g plus imdevimab 4 g	Rolling review	
Severe or Critical COVID-19	Remdesivir (conditional recommendation)	200 mg IV loading dose, followed by 100 mg daily for 5 days	Approved	
	Casirivimab/imdevimab (conditional recommendation)	Casirivimab 4 g plus imdevimab 4 g	Rolling review	
	Dexamethasone (strong recommendation)	6 mg PO or IV daily for 10 days or until discharge	Approved	recommended in patients receiving oxygen supplement
	Tocilizumab (Strong recommendation)	8 mg per kg of actual body weight (up to a maximum of 800 mg), as an intravenous infusion over a period of 1 hour. A second dose may be repeated 12 to 24 hr later	Approved	
	Remdesivir (conditional recommendation)	200 mg IV loading dose, followed by 100 mg daily for 5 days	Approved	Not recommended in patients requiring high-flow oxygen supplementation

Age  $\geq 55$  years and at least one of the following: cardiovascular disease; hypertension; chronic obstructive pulmonary disease or other chronic respiratory conditions.

<sup>a</sup> <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/covid-19-treatments>; accessed 20 October 2021.

<sup>b</sup> Risk factors for disease progression to consider for mAb treatment in adult patients: Body mass index  $\geq 35$ , Chronic kidney disease, Diabetes, Immunosuppressive disease, Age  $\geq 65$  years.

# ESCMID COVID-19 Treatment Guidelines

	Not Hospitalized: Mild-Moderate disease	Hospitalized: Mild-Moderate disease, Room Air	Hospitalized: Severe but non-critical disease (SpO <sub>2</sub> ≤ 94% on Room Air)	Hospitalized: Critical disease (High flow, MV, Septic Shock, ECMO)
Bamlanivimab + etesevimab	Conditional recommendation <i>Only in patients with risk factors for disease progression*</i>	NA	NA	
Casirivimab + imdevimab	Conditional recommendation <i>Only in patients with risk factors for disease progression*</i>	Conditional recommendation	Conditional recommendation	
RDV	Conditional recommendation <i>High risk for progression to severe disease within 7 days of symptoms onset</i>	Conditional recommendation	Conditional recommendation	Not recommended in patients requiring high-flow O <sub>2</sub> , IMV, or ECMO
NMV/r	Conditional recommendation <i>Non-severe unvaccinated patients at highest risk of progression within 5 days of symptoms onset</i>	Not recommended	Not recommended	
DEX	NA	Not recommended	Strong recommendation <i>Recommended in patients receiving O<sub>2</sub></i>	
TOCI	NA	NA	Strong recommendation	

\*Risk factors for disease progression to consider for monoclonal antibody treatment in adult patients: body mass index ≥35 kg/m<sup>2</sup>, chronic kidney disease, diabetes, immunosuppressive disease, age ≥65 years, age ≥55 years and ≥1 additional comorbidity including, cardiovascular disease, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease or other chronic respiratory conditions.

COVID-19, coronavirus disease 2019; DEX, dexamethasone; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. IMV, invasive mechanical ventilation; NA, not applicable; O<sub>2</sub>, oxygen; RDV, remdesivir; TOCI, tocilizumab

ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. Accessed Sep 2022. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management

ESCMID COVID-19 guidelines: update on treatment for patients with mild/moderate disease. Accessed Sep 2022. ESCMID COVID-19 guidelines: update on treatment for patients with mild/moderate disease

thebmj Visual summary

## Treatments for covid-19

Overview of rapid recommendations

See an interactive version of this graphic online  
<https://bit.ly/BMJrrcovid>

### Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



### Interventions

Strong recommendations in favour

For those with highest risk of hospital admission

Weak or conditional recommendations in favour

#### Disease severity

##### Non-severe

Absence of signs of severe or critical disease

##### Severe

Oxygen saturation <90% on room air  
 Signs of pneumonia  
 Signs of severe respiratory distress

##### Critical

Requires life sustaining treatment  
 Acute respiratory distress syndrome  
 Sepsis  
 Septic shock

**Nirmatrelvir and ritonavir**

**Molnupiravir**  
 Requires mitigation strategies to reduce potential harms

**Remdesivir**

**Corticosteroids**  
**IL-6 receptor blockers**  
**Baricitinib**  
 All three may be combined

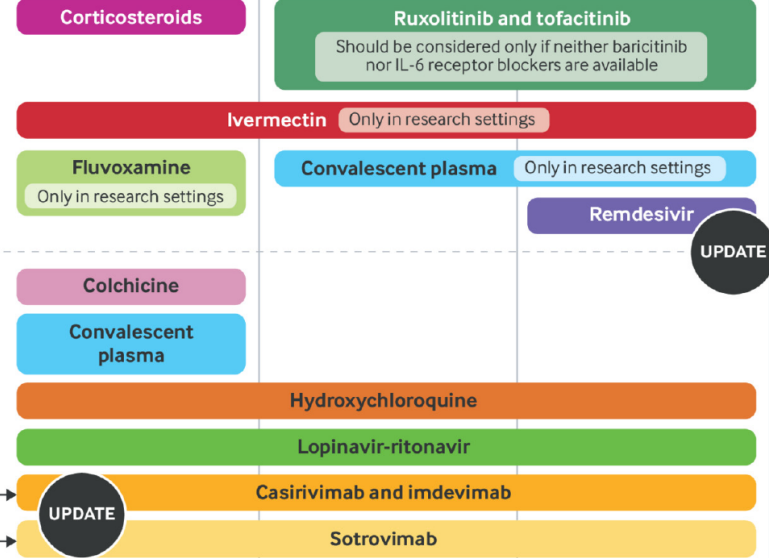
**Remdesivir**

UPDATE

UPDATE

Weak or conditional recommendations against

Strong recommendations against



### Reasons for change in RDV recommendations

- significant 17% lower RR of death or progression to needing MV in patients requiring supplemental oxygen at baseline, vs SoC (RR: 0.83; 95% CI: 0.75–0.93).
- Additionally, SOLIDARITY showed a statistically significant 13% lower RR of mortality with RDV treatment for those patients hospitalized on supplemental oxygen and not requiring MV vs SoC (RR: 0.87; 95% CI: 0.76–0.99).

### WHO update 16 September 2022

- **Remdesivir:** a conditional recommendation for its use in patients with severe covid-19; and a conditional recommendation against its use in patients with critical covid-19.
- **Concomitant use of IL-6 receptor blockers** (tocilizumab or sarilumab) and the **JAK inhibitor baricitinib:** these drugs may now be combined, in addition to **corticosteroids**, in patients with severe or critical covid-19.
- **Sotrovimab and casirivimab-imdevimab: strong recommendations against** their use in patients with covid-19, replacing the previous conditional recommendations for their use.

# Summary of Key Guidelines Recommendations- Antiviral therapy

Guidelines	Not Hospitalized	Hospitalized Not on O <sub>2</sub>	Hospitalized on O <sub>2</sub> Low-flow	Hospitalized on O <sub>2</sub> High-flow/NIV	Hospitalized on MV or ECMO
<b>SEIMC<sup>1</sup></b>	<b>RDV, NMV/r, MLV, STR</b> <i>Non-severe patients at highest risk of hospitalization</i>		<b>RDV (+ DXMT)</b> <i>(+TOCI or BARI if worsening )</i>	<b>DXMT + TOCI or DXMT + BARI</b> RDV Not recommended <i>Continue RDV treatment if already started</i>	
<b>ESCMID<sup>2,3</sup></b>	<b>NMV/r, RDV, MLV, mAbs</b> <i>Non-severe patients at highest risk of hospitalization</i>		<b>RDV</b>		Not recommended
<b>IDSA<sup>4</sup></b>	<b>NMV/r, RDV, MLV, mAbs</b>		<b>RDV + DXMT</b> <i>RDV + BARI if corticosteroids can't be used</i>		Not recommended
<b>NIH<sup>5</sup></b>	<b>NMV/r, RDV, MLV, mAbs</b> <i>Mild-moderate patients at high risk of disease progression</i>	<i>RDV may be appropriate for high-risk patients</i>	<b>RDV</b> <i>Patient requires minimal O<sub>2</sub></i> <b>RDV + DXMT</b>	<b>High-flow/NIV</b> <b>RDV + DXMT</b> <b>RDV + DXMT + TOCI* or</b> <b>RDV + DXMT + BARI*</b> <i>Patients with rapidly increasing O<sub>2</sub> needs and systemic inflammation</i>	Not recommended
<b>WHO<sup>6</sup></b>	<b>NMV/r, RDV, MLV</b> <i>Non-severe patients at highest risk of hospitalization</i>	<b>DXMT + TOCI or DXMT + BARI</b> <b>RDV</b>			<b>RDV not recommended</b>

\*If BARI or TOCI are unavailable, may use tofacitinib instead of BARI or IV sarilumab instead of TOCI. BARI, baricitinib; DEX, dexamethasone; ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. IDSA, Infectious Diseases Society of America; IMV, invasive mechanical ventilation; mAbs: Monoclonal Antibodies; MHLW, Ministry of Health, MLV: Molnupiravir; NMV/r: Nirmatrelvir/ritonavir; Labor, and Welfare; NA, not applicable; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NIH, National Institutes of Health; NIV, noninvasive ventilation; O<sub>2</sub>, oxygen; RDV, remdesivir; STR: Sotrovimab; TOCI, tocilizumab; WHO, World Health 1. Recomendaciones SEIMC para el manejo clínico de pacientes con COVID-19. (24/05/2022) Accessed Sep 2022. SEIMC- Recomendaciones-COVID; 2. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management. Accessed Sep 2022. ESCMID COVID-19 living guidelines: drug treatment and clinical management ; 3. ESCMID COVID-19 guidelines: update on treatment for patients with mild/moderate disease. Accessed Sep 2022. ESCMID COVID-19 guidelines: update on treatment for patients with mild/moderate disease; 4. IDSA. Infectious Diseases Society of America guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Accessed Sep 2022. <http://www.idsociety.org/COVID19guidelines> ; 5. NIH. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Accessed Sep 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>; 6. WHO. Therapeutics and COVID-19: living guideline. Accessed Sep 2022. <https://app.magicapp.org/#/guideline/nBkO1E> Agarwal et al, A living WHO guideline on drugs for COVID-19 BMJ 2022; BMJ 2020;370:m3379 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3379>

Molnupiravir, Tocilizumab y Baricitinib no son fármacos autorizados para COVID-19 en España

# OTROS PERFILES DE PACIENTES: IMD



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JANUARY 27, 2022

VOL. 386 NO. 4

Early Remdesivir to Prevent Progression to Severe Covid-19  
in Outpatients

R.L. Gottlieb, C.E. Vaca, R. Paredes, J. Mera, B.J. Webb, G. P. ...  
A. Hidalgo, Y. Sachdeva, S. Mittal, O. Osiyemi, J. Skarbinski,  
M. Abdelghany, S. Davies, N. Behenna-Renton, F. Duf...  
J.T. Schiffer, and J.A. Hill, for the GS-US-

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early Treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2  
Neutralizing Antibody Sotrovimab

...zalez-Rojas, M.D., Erick Juarez, M.D.,  
...Moya, M.D., Diego R. Falci, M.D., Ph.D.,  
...Hanzhe Zheng, Ph.D., Nicola Scott, M.Sc.,  
...M. Hebner, Ph.D., Jennifer Sager, Ph.D.,  
...D., Craig Tipple, M.B., B.S., Ph.D.,  
...Alexander, M.D., Phillip S. Pang, M.D., Ph.D.,  
...on, M.D., Melissa Aldinger, Pharm.D.,  
...D., for the COMET-ICE Investigators\*

<5 % INMUNODEPRIMIDOS  
NO VACUNADOS

The NEW  
JOURNAL

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 10, 2022

VOL. 386 NO. 6

Molnupiravir for Oral Treatment of Covid-19  
in Nonhospitalized Patients

A. Jayk Bernal, M.M. Gomes da Silva, D.B. Musungaie, E. Kovalchuk, A. Gonzalez, V. Delos Reyes,  
A. Martín-Quiros, Y. Caraco, A. Williams-Díaz, M.L. Brown, J. Du, A. Pedley, C. Assaid, J. Strizki, J.A. Grobler,  
H.H. Shamsuddin, R. Tipping, H. Wan, A. Paschke, J.R. Butterson, M.G. Johnson, and C. De Anda,  
for the MOVE-OUT Study Group\*

The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

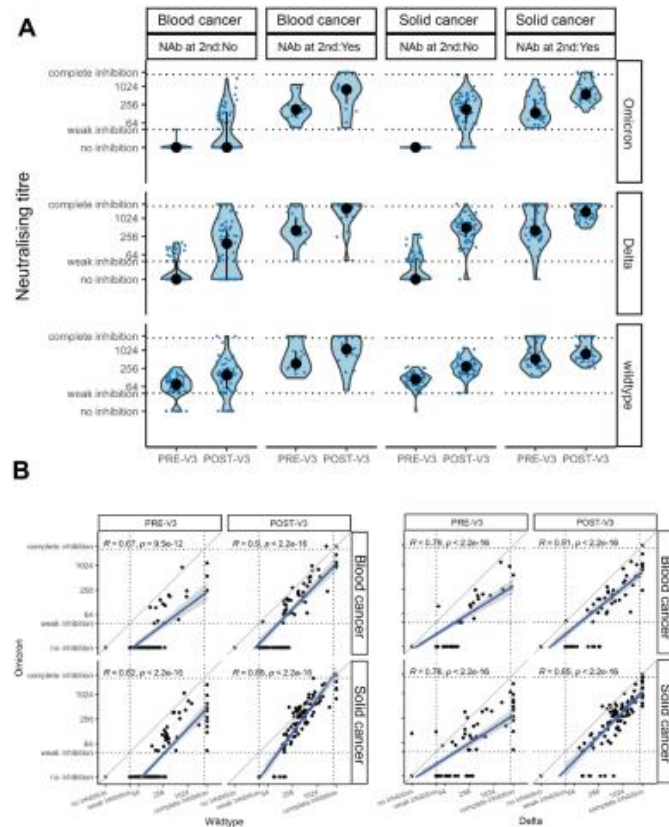
APRIL 14, 2022

VOL. 386 NO. 15

Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults  
with Covid-19

Jennifer Hammond, Ph.D., Heidi Leister-Tebbe, B.S.N., Annie Gardner, M.P.H., M.S.P.T., Paula Abreu, Ph.D.,  
Weihsang Bao, Ph.D., Wayne Wisemandle, M.A., MaryLynn Baniecki, Ph.D., Victoria M. Hendrick, B.Sc.,  
Bharat Damle, Ph.D., Abraham Simón-Campos, M.D., Rienk Pypstra, M.D., and James M. Rusnak, M.D., Ph.D.,  
for the EPIC-HR Investigators\*

La eficacia de las vacunas es menor frente a la variante ómicron-situación del paciente oncológico.

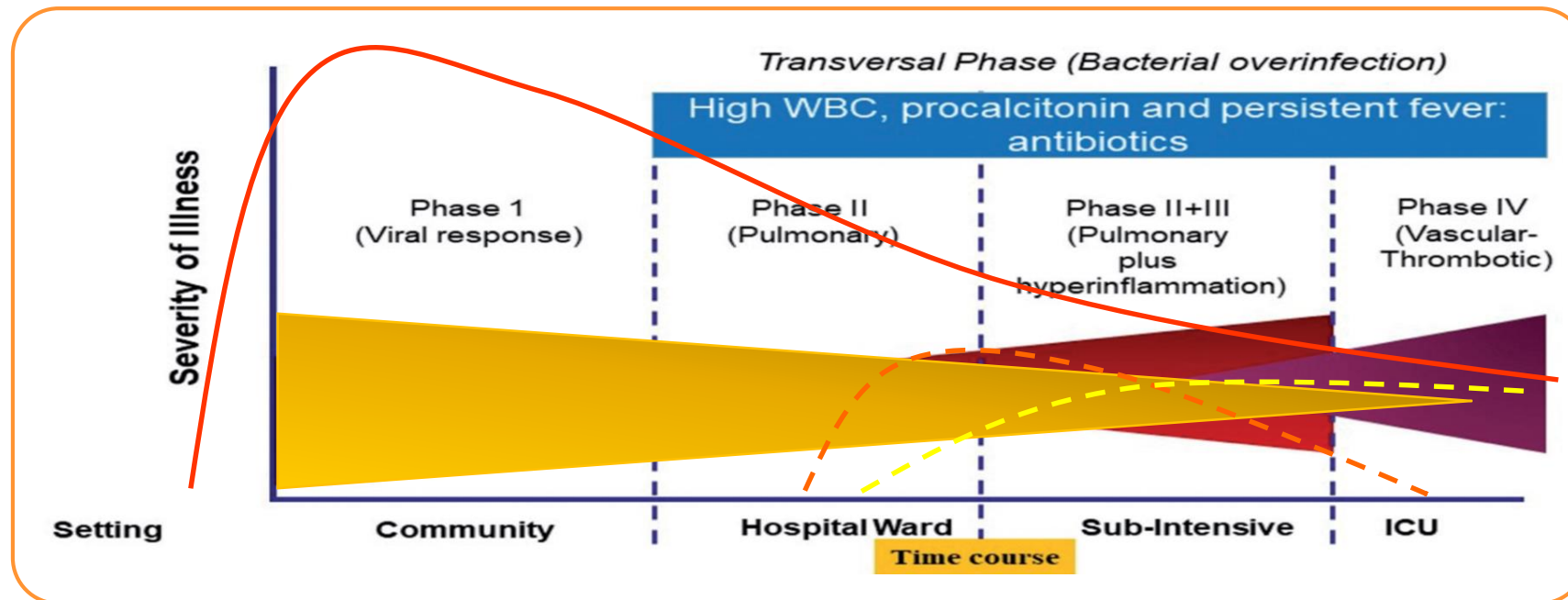
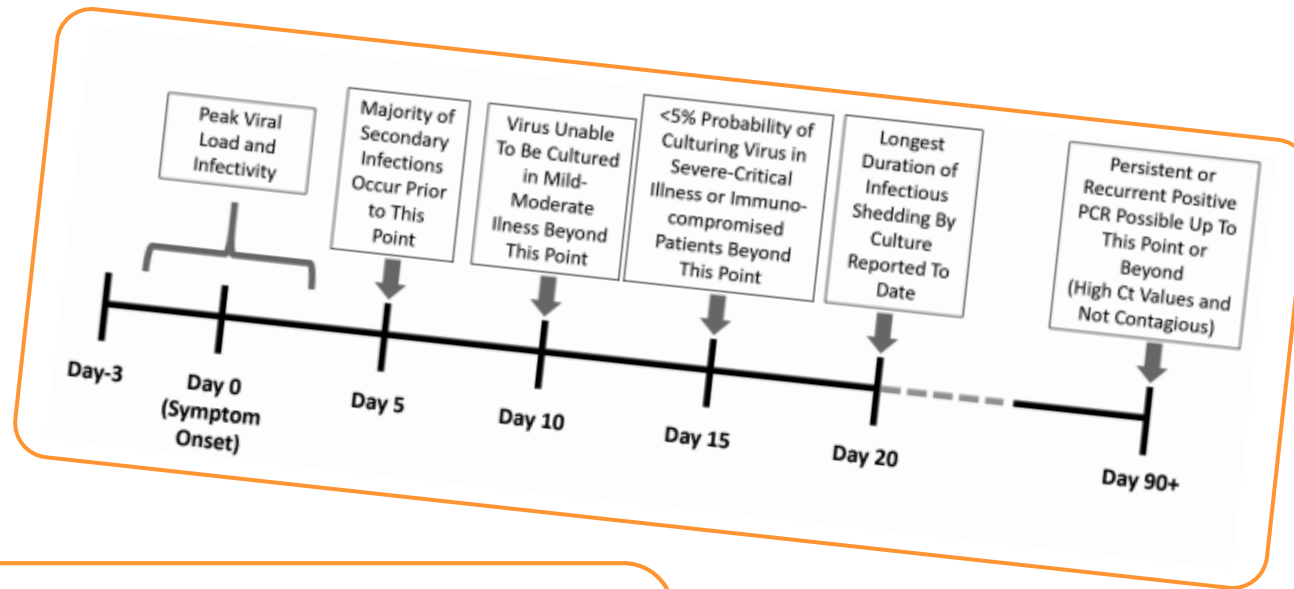


	Detectable NAb against Omicron		
	Patients (n)	OR(95%CI)	p-value
<b>Cancer patients, n=199</b>			
<b>Intercept</b>		1.64(0.85-3.21)	0.22
<b>Cancer Type</b>			
Solid (vs. blood cancer)	115/199	7.51(4.05-14.63)	<0.0001*
<b>Vaccine Type (1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> dose)</b>			
BNT162b2 (vs ChAdOx1)	66/199	0.91(0.49-1.73)	0.82
<b>Age</b>			
>60 years (vs <= 60 years)	107/199	0.60(0.32-1.09)	0.17
<b>Sex</b>			
Male (vs female)	113/199	1.12(0.61-2.07)	0.76
<b>Blood cancer patients, n=84</b>			
<b>Intercept</b>		18.96(2.77-194.74)	0.020
<b>Diagnosis (vs Myeloma)</b>			
Acute leukemia	10/84	0.10(0.008-0.78)	0.088
Chronic lymphocytic leukemia	17/84	0.27(0.03-2.15)	0.31
Myelodysplastic syndrome	3/84	0.32(0.02-7.08)	0.52
Lymphoma	25/84	0.18(0.02-1.26)	0.17
<b>Vaccine Type (1<sup>st</sup> and 2<sup>nd</sup> dose)</b>			
BNT162b2 (vs ChAdOx1)	31/84	0.53(0.18-1.55)	0.33
<b>Age</b>			
>60 years (vs <= 60 years)	46/84	1.56(0.49-5.20)	0.53
<b>Status after most recent anti-cancer therapy (vs complete response)</b>			
Never treated	12/84	0.85(0.16-4.95)	0.87
Progressive disease	10/84	0.08(0.01-0.46)	0.027*
Partial response	17/84	0.22(0.03-1.30)	0.18
Stable disease	5/84	0.06(0.003-0.54)	0.056
<b>Anti-cancer therapy †</b>			
B-cell depleting therapy (anti-CD20 [within 12 months] or BTKI [within 28 days])	15/84	0.04(0.003-0.21)	0.0074*
Targeted therapy within 28 days	26/84	0.64(0.10-3.19)	0.66
Chemotherapy within 28 days	13/84	1.71(0.34-11.04)	0.60
HSCT or CAR-T within 6 months	10/84	0.21(0.03-1.20)	0.15

# Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infectivity: When Is It Safe to Discontinue Isolation?

Chanu Rhee,<sup>1,2,3</sup> Sanjat Kanjital,<sup>1,2</sup> Meghan Baker,<sup>1,2,3</sup> and Michael Klompas<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Population Medicine, Harvard Medical School/Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts, USA, <sup>2</sup>Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA, and <sup>3</sup>Infection Control Department, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, USA



**Pacientes más graves e IMD: fase viral es más prolongada (menos capacidad de aclaramiento viral)**

The Journal of Infectious Diseases

**BRIEF REPORT**

Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient

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

Carlos Martínez-Chinchilla<sup>1†</sup>, Lucía Vazquez-Montero<sup>2†</sup>, Natalia Palazón-Carrión<sup>2,3</sup>, Isabel M. Fernández-Román<sup>1</sup>, José López-Barba<sup>4</sup>, Luis de la Cruz-Merino<sup>2,3</sup>, Jesús Rodríguez-Baño<sup>3,4,5\*‡</sup> and Zaira R. Palacios-Baena<sup>4,5‡</sup>



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Infectious Diseases

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijid](http://www.elsevier.com/locate/ijid)



INTERNATIONAL SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES

Case Report

Persistent replication of SARS-CoV-2 in a severely immunocompromised patient treated with several courses of remdesivir

Daniel Camprubí<sup>a,\*</sup>, Anna Gaya<sup>b</sup>, Maria Angeles Marcos<sup>c</sup>, Helena Martí-Soler<sup>a</sup>, Alex Soriano<sup>d</sup>, Maria del Mar Mosquera<sup>c</sup>, Aina Oliver<sup>b</sup>, Marta Santos<sup>c</sup>, Jose Muñoz<sup>a</sup>, Carol García-Vidal<sup>d</sup>

Tras la primera ola, se comenzaron a publicar casos de **IMD** con **cuadros graves y prolongados** de replicación viral y **mala evolución**

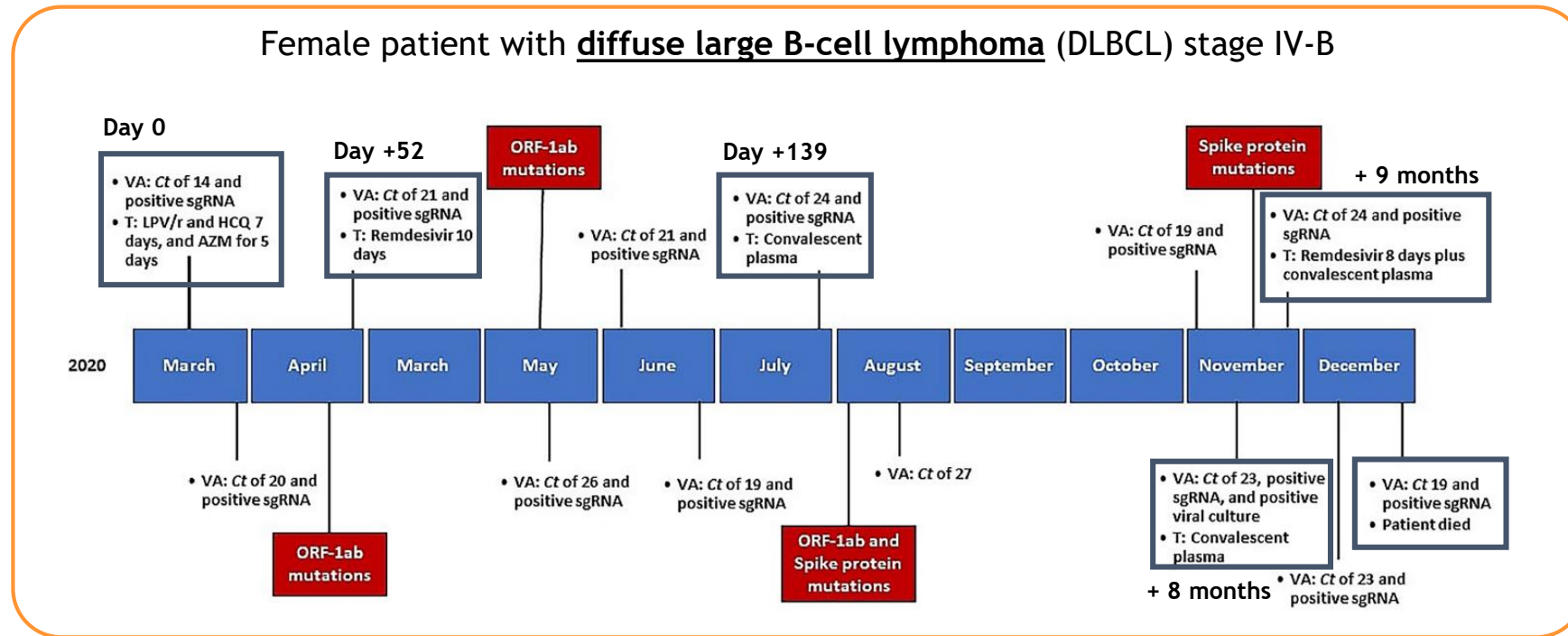
\* Más frecuente en terapias deplectivas de LB

Hoon Baang J, et al. Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient. J Infect Dis. 2021;223(1):23-7.

Martinez-Chinchilla C, 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.

Camprubí D, et al. Persistent replication of SARS-CoV-2 in a severely immunocompromised patient treated with several courses of remdesivir. Int J Infect Dis. 2021;104:379-81.

# Resistencia viral debido a presión terapéutica en pacientes con replicación prolongada



Sustained SARS-CoV-2 replications in immunosuppressed patients occurs. Virus resistance due to the pressured exerted by progressive use of treatments (the virus accumulated 29 mutations in nucleotides and 22 amino acid changes).

**Extended and combined antiviral strategies as well as specific strategies may be needed to prevent epidemiological threat.**

**RESERVORIO VIRAL: Mayor riesgo de mutaciones de escape ¿Tto combinado?**

 **mSphere**  
**Emergence of Multiple SARS-CoV-2 Antibody Escape Variants in an Immunocompromised Host Undergoing Convalescent Plasma Treatment**

**Sotrovimab drives SARS-CoV-2 omicron variant evolution in immunocompromised patients**

  
ARTICLE  
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-29104-y> OPEN  
**De novo emergence of a remdesivir resistance mutation during treatment of persistent SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient: a case report**

**Emergence of multiple SARS-CoV-2 mutations in an immunocompromised host**  
Elham Khatamzas<sup>1#</sup>, Alexandra Rehn<sup>2,6</sup>, Maximilian Muenchhoff<sup>3,4,6</sup>, Johannes Hellmuth<sup>1,4</sup>, Erik Gaitzsch<sup>1</sup>, Tobias Weiglein<sup>1</sup>, Enrico Georgi<sup>2,6</sup>, Clemens Scherer<sup>4,9</sup>, Stephanie Stecher<sup>5</sup>, Oliver Weigert<sup>1,7,8</sup>, Philipp Gierl<sup>2,6</sup>, Sabine Zange<sup>2,6</sup>, Oliver T. Keppler<sup>3,6</sup>, Joachim Stemmler<sup>1</sup>, Michael von Bergwelt-Baildon<sup>1,7,8</sup>, Roman Wölfel<sup>2,6</sup>, Markus Antwerpen<sup>2,6</sup>

Chen L, et al. Emergence of Multiple SARS-CoV-2 Antibody Escape Variants in an Immunocompromised Host Undergoing Convalescent Plasma Treatment. mSphere. 2021;6(4):e0048021; Gandhi S, et al. De novo emergence of a remdesivir resistance mutation during treatment of persistent SARS-CoV-2 infection in an immunocompromised patient: a case report. Nat Commun. 2022;13:1547; Destras G, et al. Sotrovimab drives SARS-CoV-2 omicron variant evolution in immunocompromised patients. Lancet Microbe. 2022;3(8):e559; Khatamzas E, et al. Emergence of multiple SARS-CoV-2 mutations in an immunocompromised host. medRxiv. Preprint.

## Prolonged viral replication in patients with hematologic malignancies hospitalized with COVID-19

- Linfoma
- Hipogammaglobulinemia
- QT últimos 3 meses
- Rituximab (α-CD20).

Table 2. Univariate and multivariate risk factors for prolonged viral shedding.

Risk factor	Non-prolonged viral shedding N=50 (%)	Prolonged viral shedding N=17 (%)	Univariate odds ratio (95% CI)	P-value	Multivariate odds ratio (95% CI)	P-value
Age > 65 years	27 (54.0)	4 (23.5)	0.26 (0.08-0.91)	<b>0.047</b>	0.47 (0.08-2.61)	0.387
Male sex	33 (66.0)	9 (52.9)	0.58 (0.19-1.77)	0.336	-	-
Lymphoma	18 (36.0)	12 (70.6)	4.27 (1.30-14.06)	<b>0.013</b>	5.44 (1.24-23.84)	<b>0.025</b>
Acute leukemia	5 (10.0)	1 (5.9)	0.56 (0.61-5.19)	1.000	-	-
Myelodysplastic syndrome	5 (10.0)	0 (0)	-	0.319	-	-
Multiple myeloma	4 (8.0)	3 (17.6)	2.46 (0.49-12.35)	0.358	-	-
Chronic lymphocytic leukemia	9 (18.0)	1 (5.9)	0.56 (0.07-4.51)	0.432	-	-
Chronic myeloid leukemia	3 (6.0)	0 (0)	-	0.565	-	-
Others	6 (12.0)	0 (0)	-	0.325	-	-
Hematopoietic stem cell transplant	10 (20.0)	4 (23.5)	1.23 (0.33-4.60)	0.740	-	-
CAR-T cell therapy	0 (0)	3 (17.6)	-	<b>0.014</b>	-	-
Hypertension	22 (44.0)	4 (23.5)	0.39 (0.11-1.37)	0.160	-	-
Diabetes mellitus	11 (22.0)	2 (11.8)	0.47 (0.09-2.39)	0.490	-	-
Chronic heart disease	17 (34.0)	4 (23.5)	0.60 (0.17-2.12)	0.550	-	-
Chronic lung disease	6 (12.0)	1 (5.9)	0.46 (0.05-4.11)	0.689	-	-
Chronic renal failure	11 (22.0)	1 (5.9)	3.18 (1.35-7.49)	0.270	-	-
Chronic liver disease	5 (10.0)	4 (23.5)	2.77 (0.65-11.83)	0.216	-	-
Solid organ transplant	4 (8.0)	1 (5.9)	0.72 (0.08-6.92)	1.000	-	-
Prior corticosteroid use	22 (44.0)	13 (76.5)	4.14 (1.18-14.47)	<b>0.026</b>	1.39 (0.23-8.31)	0.721
Hypogammaglobulinemia	11 (22.0)	11 (64.7)	6.50 (1.96-21.56)	<b>0.001</b>	4.64 (1.10-19.60)	<b>0.037</b>
Active hematologic malignancy	25 (50.0)	15 (88.2)	7.50 (1.55-36.27)	<b>0.009</b>	3.61 (0.53-24.36)	0.188
Prior rituximab (12 months)	5 (10.0)	10 (58.8)	12.86 (3.38-48.94)	<b>&lt;0.001</b>	2.52 (0.26-24.60)	0.427
Prior chemotherapy (3 months)	20 (40.0)	16 (94.1)	24.0 (2.95-195.60)	<b>&lt;0.001</b>	27.21 (2.88-257.40)	<b>0.004</b>
Current neutropenia	4 (8.0)	2 (11.8)	1.53 (0.26-9.23)	0.639	-	-
Long-term lymphopenia	20 (40.0)	12 (70.6)	3.60 (1.10-11.80)	<b>0.029</b>	2.87 (0.52-15.85)	0.227



# Incidence, Clinical Presentation, Relapses and Outcome of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Patients Treated With Anti-CD20 Monoclonal Antibodies

Jorge Calderón-Parra,<sup>1,2</sup> Elena Muñoz-Rubio,<sup>1,2,3</sup> Ana Fernández-Cruz,<sup>1,2</sup> María Cristina García-Sánchez,<sup>1</sup> Esther Maderuelo-González,<sup>1</sup> Marcos López-Dosil,<sup>2</sup> Marina Calvo-Salvador,<sup>4</sup> Isolina Baños-Pérez,<sup>5</sup> Manuel Valle-Falcones,<sup>6</sup> and Antonio Ramos-Martínez<sup>1,7</sup>

Table 5. Individual Characteristics of Patients Experiencing a Relapse Episode After a SARS-CoV-2 Infection

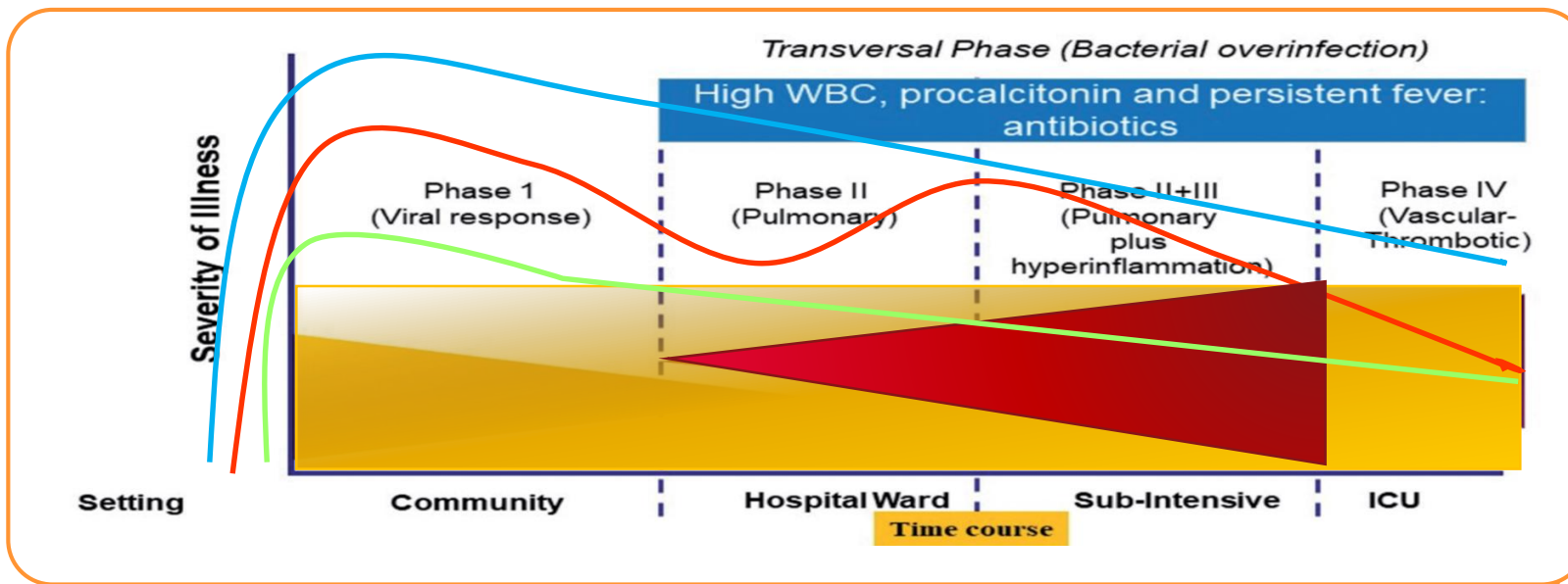
Patient	Recurrence Classification	Demographic	Anti-CD20	Group	Time to No. Relapses	Status Between Episodes	Clinical Presentation	Diagnoses	Management	Outcomes
1	Relapse	35 years old, female	Multiple sclerosis ocrelizumab	3-6 months	2 38 days 112 days	Dyspnea of moderate exertion	Fever, dyspnea, cough	Nasopharyngeal RT-PCR (Ct unknown)	Corticoid	Radiological improvement. Persistent dyspnea
2	Relapse	58 years old, male	High-grade lymphoma	< 3 months	6 34 days 143 days	Asymptomatic	Fever, dyspnea, cough	Pulmonary biopsy and BAL RT-PCR (Ct 22)	Corticoid convalescent plasma remdesivir	Since plasma and remdesivir, asymptomatic and radiological resolution
					38 days	Asymptomatic	Fever	BAL RT-PCR (Ct 23)	Corticoid	Continues with migratory infiltrates.
					17 days	Asymptomatic	Worsening and new pulmonary infiltrates			Asymptomatic
					14 days	Asymptomatic	Fever, dyspnea, cough	No confirmation (no test done)	No specific treatment	Radiological resolution
							New pulmonary infiltrates			Asymptomatic
					11 days	Dyspnea of moderate exertion	Fever, dyspnea, cough	Nasopharyngeal RT-PCR (Ct 29)	No specific treatment	Radiological improvement. Persistent dyspnea
					15 days	Asymptomatic	Dyspnea	Nasopharyngeal RT-PCR (Ct 21)	Corticoid	Asymptomatic
					17 days	Asymptomatic	Worsening and new pulmonary infiltrates		Immunoglobulin	No radiological follow-up
					11 days	Asymptomatic	Fever, dyspnea, cough	BAL RT-PCR (Ct 34)	Corticoid convalescent plasma	Asymptomatic
					11 days		New pulmonary infiltrates		Immunoglobulin	No radiological follow-up
					14 days	Dyspnea of moderate exertion	Fever, dyspnea, cough,	BAL RT-PCR (Ct 23)	Corticoid	Radiological improvement. Asymptomatic
							New pulmonary infiltrates		Remdesivir convalescent plasma tocilizumab	
9	Possible relapse	80 years old, female	Vasculitis Rituximab	3-6 months	1 51 days	Asymptomatic	Fever, dyspnea, cough, new pulmonary infiltrates	Nasopharyngeal RT-PCR (Ct 35)	Corticoid	Asymptomatic
			HT, DM, CRF		95 days		Thromboembolism			No radiological follow-up

Table 4. Risk Factors for Relapses During the First Episode of SARS-CoV-2 Infection

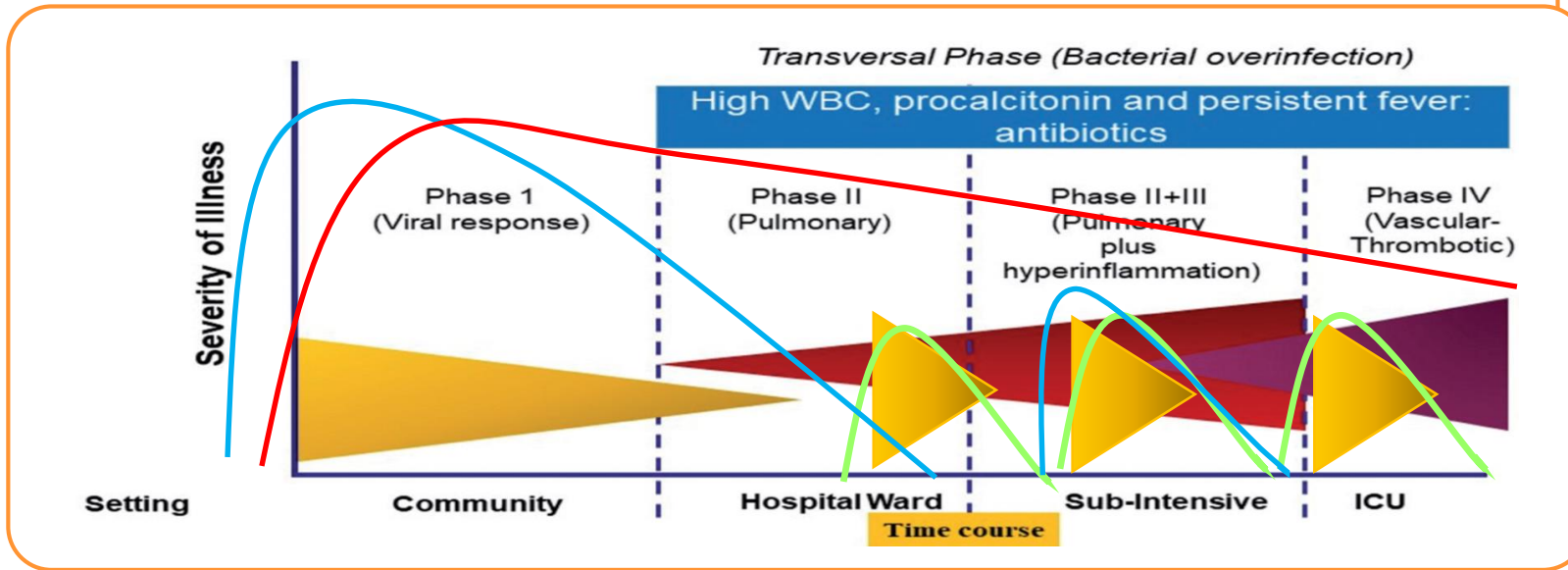
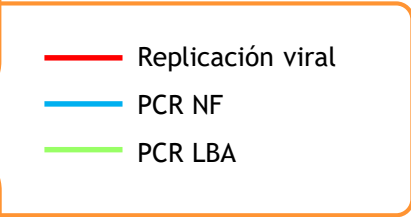
Variable	Relapses	OR	95% CI
Age	53 (35-68)		
Gender (female)	44.4% (4)		
Charlson comorbidity index	2 (0-6)		
Drug			
Rituximab	77.8% (7)		
Ocrelizumab	22.2% (2)		
Obinutuzumab	0		
Indication			
Hematological Malignancy	11.1% (1)		
Neurological	44.4% (4)		
Systemic	33.3% (3)		
Hematological nonmalignant	11.1% (1)		
Group <sup>a</sup>			
< 6 months	22.0% (3)		
> 6 months	0		
Post-COVID anti-CD20 dose	44.4% (4)		
Chronic corticosteroids	22.2% (2)		
Other immunosuppressant	0		
Persistent positive RT-PCR	37.8% (5)		
Serum antibody detection	0		
Cough	77.8% (7)		
Fever	100% (9)		
Asthenia	77.8% (7)		
Arthromyalgia	33.3% (3)	40.0% (16)	1.000
Dyspnea	77.8% (7)	23.8% (10)	.019
Pulmonary infiltrate	77.8% (7)	64.3% (18)	1.000
Acute corticoid treatment	77.8% (7)	35.7% (15)	.024

- Anti-CD20 (3-6 meses). 15% COVID-19 RECURRENTE/PERSISTENTE
- Uso de esteroides en la primoinfección
- Clínica persistente o recurrente
- Infiltrados intersticiales persistentes o cambiantes
- PCR NF + o -
- PCR SARS-CoV-2 LBA
- CD4/CD8 en LBA invertido



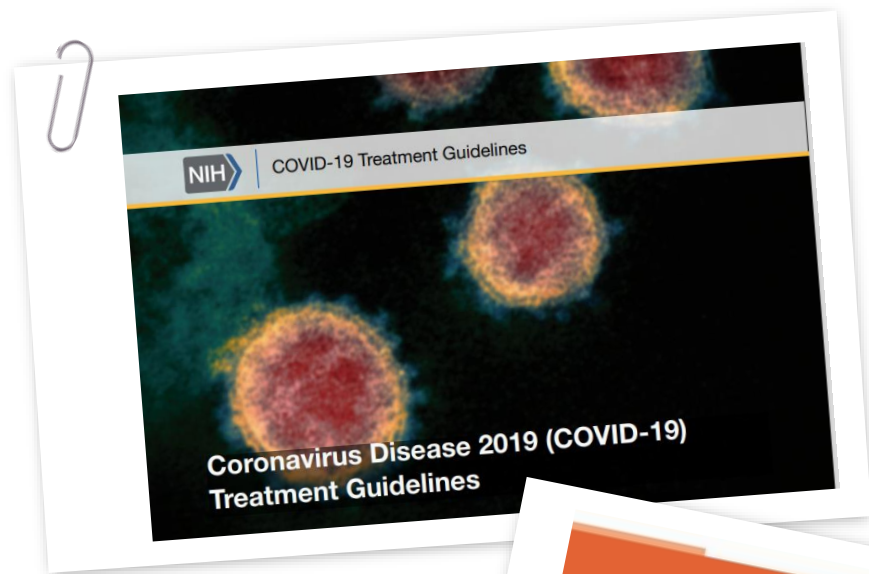


- **Replicación viral más prolongada**
- A veces se detecta sólo en LBA
- Sin producción de Ac

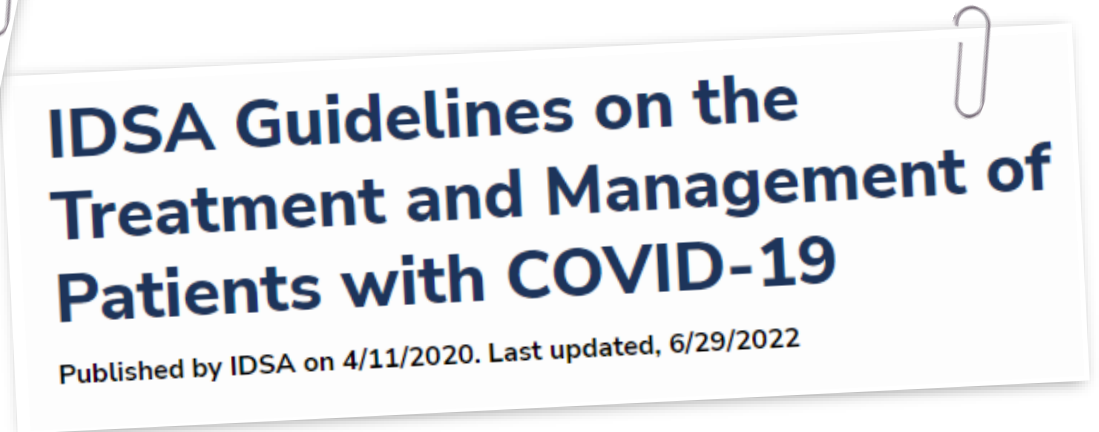
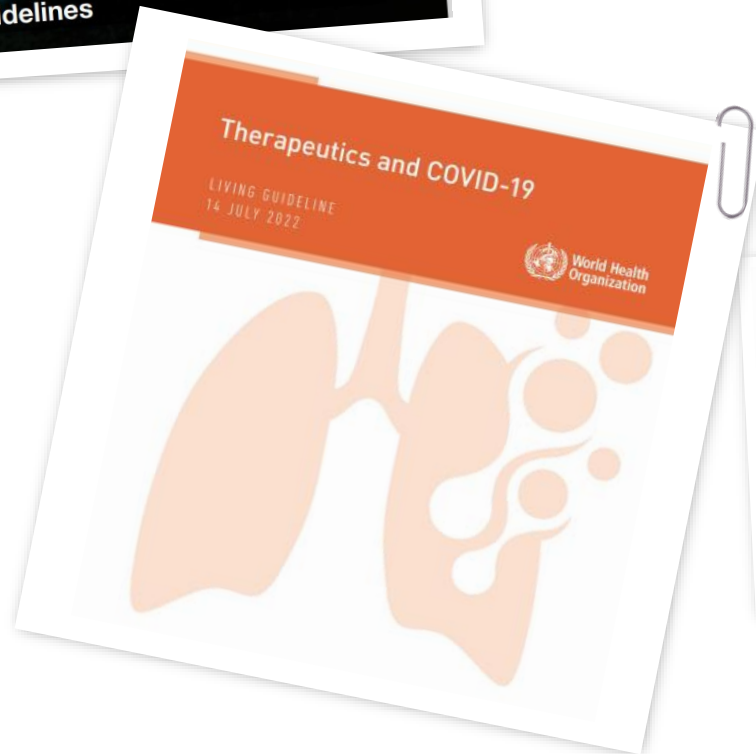


- **Cuadro recurrente** con episodios de replicación viral y clínica respiratoria recortados en el tiempo y posibilidad de progresión a cuadros más graves

Adaptade de Lauretani F, et al. Assessment and treatment of older individuals with COVID-19 multi-system disease: Clinical and ethical implications. Acta Biomed. 2020;91(2):150-68; Sethuraman N, et al. Interpreting Diagnostic Test for SARS-Cov-2. JAMA. 2020;323(22):2249-51.



Mismo tratamiento para todos  
los pacientes con riesgo de  
progresión



¿Posibilidad de terapias combinadas?

# IMD

- Remdesivir
- Nirmatrelvir + ritonavir
- Sotrovimab
- Molnupiravir
- Plasma Hiperinmune
- **Tratamiento combinado**
- \* **¿Prolongar tto?**



Opinión del autor

MENSA



## < Remdesivir


> Espectro

∨ Dosis

### ■ ADULTO

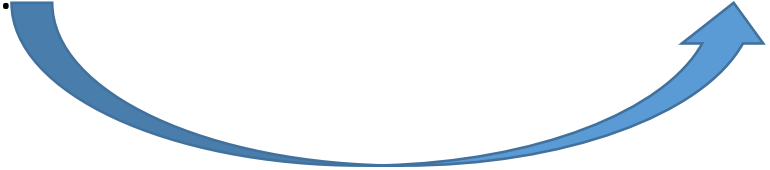
En adultos y adolescentes ( $\geq 40$  kg) dosis de 200 mg iv (infundidos en  $\geq 30$  min) el primer día, seguido de dosis de mantenimiento de 100 mg/24 h iv (infundidos en 30 min), 3-5 días (10 días en pacientes que requieren ventilación mecánica o ECMO o sufren inmunodepresión humoral importante). Los pacientes que mejoran y pueden ser dados de alta no necesitan completar 5 días de tratamiento. No se administra por vía oral porque sufre un importante efecto de primer paso.

### ■ NIÑO

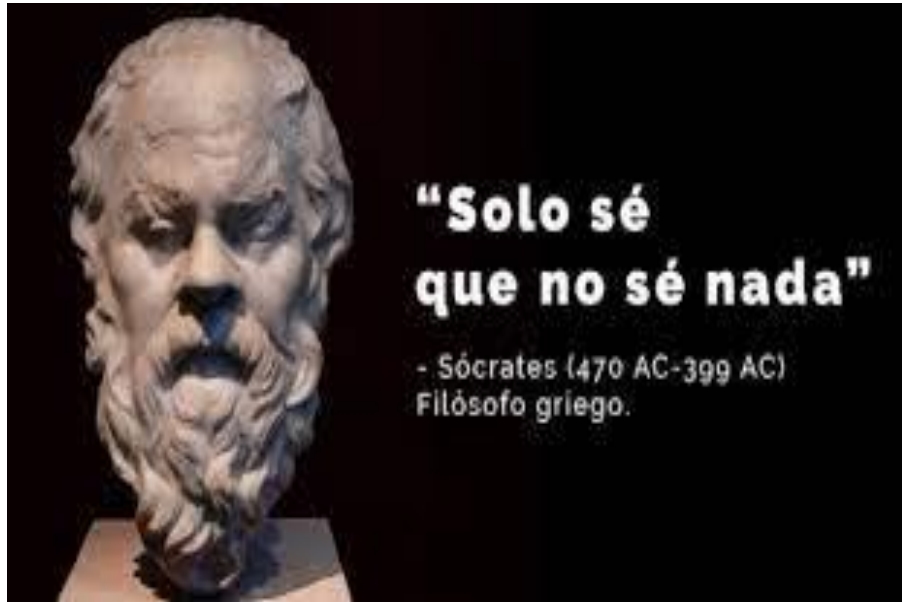
Niños de 3,5 a 40 kg, dosis inicial de 5 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg, durante 5 días (puede ampliarse a 10 días si no se observa una mejora clínica). 

# HÁNDICAPS / CONCLUSIONES

- Muchos estudios hechos en no vacunados.
- Ensayos clínicos con perfiles diferentes de pacientes ¿redefinir end-points?
- Lecciones aprendidas del VIH: “**TEST AND TREAT**”, “**EARLY AND HARD**”.
- ¿Cómo cuantificar la “**actividad**” del **virus**?
- ¿Biomarcadores?
- **Individualizar** el tratamiento (pautas, duración, ...) / **combinaciones**.
- **Paciente inmunodeprimido:**
  - Curso prolongado y en ocasiones más grave de la enfermedad.
  - Replicación prolongada y mantenida: RESERVORIOS VIRALES -> mayor riesgo de mutaciones de escape. En ocasiones sólo se objetiva en tracto respiratorio inferior.
  - Ttos combinados y de mayor duración (INDIVIDUALIZAR).
  - REGISTROS de estos pacientes.



**Establecer objetivos es el primer paso para convertir lo invisible en visible.**



**"Solo sé  
que no sé nada"**

- Sócrates (470 AC-399 AC)  
Filósofo griego.



*Muchas  
Gracias!*