

Uso de remdesivir en ciclos repetidos y terapia de mantenimiento con emtricitabina/tenofovir contra SARS-CoV-2 persistente en paciente inmunocomprometido

WANG SHAN S, MORENO DÍAZ R, APEZTEGUIA FERNÁNDEZ C

Hospital Universitario Infanta Cristina. Servicio de Farmacia. Parla (España)

Fecha de recepción: 15/11/2021 - Fecha de aceptación: 14/12/2021

RESUMEN

El estado inmunitario del organismo es determinante en la evolución de la infección producida por el virus SARS-CoV-2. La inmunosupresión constituye uno de los factores de riesgo que incrementa la reactivación del virus en el organismo, sumado al propio estado de salud del hospedador y factores virológicos como la carga viral y el genotipo del virus (Ye *et al.* 2020). El Grupo de Investigación Long COVID ACTS sugiere la importante actividad de los anticuerpos en el control de la enfermedad, pues una actividad inmunitaria debilitada y ausencia de respuesta humoral parece aumentar la persistencia del virus en el organismo, con la consecuente subsistencia de la sintomatología dando lugar a una situación de COVID persistente o long COVID, término que se define como "la per-

sistencia o desarrollo de síntomas más allá de las 4 semanas desde el inicio de la enfermedad" (Naeije & Caravita, 2021). El COVID persistente surge con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada, con una o más comorbilidades y un estado inmunitario comprometido.

Presentamos un caso de un varón de 72 años diagnosticado de leucemia linfocítica crónica en tratamiento quimioterápico, que dio positivo en la prueba de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) con un umbral de ciclos (CT) menor a 20 durante más de 90 días y una sintomatología severa. El caso fue valorado por un equipo multidisciplinar. Se planteó la utilidad de tratamientos como el uso de ciclos repetidos de remdesivir seguido de tratamiento mantenido con emtricitabina/tenofovir disoproxil.

Palabras clave: COVID-19, COVID permanente, inmunosupresión, remdesivir, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, hipogammaglobulinemia.

Use of repeated courses of remdesivir and maintenance treatment with emtricitabine/tenofovir against persistent SARS-CoV-2 in immunocompromised patient

SUMMARY

The body's immune system status is decisive in the evolution of the infection caused by the SARS-CoV-2 virus. Immunosuppression along with host health status and virologic factors such as viral load and variant genotype are risk factors that increase the possibility of viral reactivation (Ye *et al.* 2020). The group Long COVID ACTS suggests the impor-

tant activity of antibodies to control the disease. A weakened immune system and lack of humoral response appear to increase the persistence of the virus in the body and the consequent persistence of symptoms leading to a persistent or long COVID situation, which is defined as "the persistence or development of symptoms beyond 4 weeks from the onset of the disease" (Naeije

& Caravita, 2021). Persistent COVID is more frequent in elderly patients, with comorbidities and immunocompromised status.

We present a case of a 72-year-old man diagnosed with chronic lymphocytic leukemia under chemotherapy treatment. COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) testing was positive with cycle threshold (CT) values <20 for more than 90 days and severe symptoms. The case was evaluated by a multidisciplinary team. Repeated courses of remdesivir and maintenance treatment with emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate were applied.

Key words: COVID-19, long COVID, immunosuppression, remdesivir, emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate, hypogammaglobulinemia.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad producida por SARS-CoV-2 cursa generalmente con fiebre, tos y disnea, mientras que un 20% de los casos puede derivar en una infección grave que produce insuficiencia respiratoria y neumonía. Existen diferentes factores de riesgo que incrementan estas formas clínicas severas. La edad avanzada y presencia de enfermedades crónicas (diabetes, EPOC, cáncer, etc.) pueden ocasionar una peor evolución de la infección. Factores como el género masculino, tabaquismo o el estado inmunológico deprimido empeoran el pronóstico de la enfermedad. Un estado de inmunosupresión incrementa la persistencia del virus en el organismo, describiéndose casos donde llega a persistir más de 60 días aumentando el riesgo de infección severa (Gesiotto *et al.* 2021).

Actualmente no existe una evidencia sólida, basada en ensayos clínicos, para recomendar una terapia eficaz en el tratamiento de COVID-19. El único medicamento autorizado por la EMA es el remdesivir, indicado en pacientes adultos que requieran oxígeno suplementario, pero no ventilación mecánica u oxigenación por membrana extracorpórea, con una duración máxima de 5 días. Un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado de remdesivir versus placebo en pacientes hospitalizados con COVID-19 demostró la reducción del tiempo de recuperación en estos pacientes de forma significativa (Helleber *et al.* 2020).

Asimismo, combinaciones de antivirales como emtricitabina/tenofovir, han sido analizados como tratamiento de la enfermedad, pues según del Amo *et al.* (2020) pacientes VIH+ que recibían tratamiento con esta combinación tuvieron menor riesgo de infección por COVID-19 y hospitalización.

Nuestro objetivo consiste en describir la efectividad del tratamiento de más de un ciclo de remdesivir y la terapia de mantenimiento con emtricitabina/tenofovir en un paciente con COVID persistente.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 72 años, con leucemia linfocítica crónica (LLC) e hipogammaglobulinemia, diabético y exfumador, es ingresado en urgencias en enero de 2021 por pancitopenia y fiebre tras administración de venetoclax para el control de su patología hematológica. Se descartó infección por SARS-CoV-2 tras PCR negativa al ingreso. El paciente había pasado en septiembre de 2020 la enfermedad COVID-19 con un cuadro sintomático leve.

Una radiografía de tórax mostró infiltrado pulmonar en lóbulo inferior izquierdo con sospecha inicial de etiología bacteriana, instaurándose antibioterapia de amplio espectro con meropenem y levofloxacino, logrando reducir la fiebre hasta la aparición de un nuevo pico febril tras más de dos semanas desde el ingreso. Se realizó prueba de antígenos de galactomanano en sangre confirmándose aspergilosis pulmonar, que fue tratado con voriconazol. Se repitió PCR para COVID-19 que resultó positiva con una alta carga viral CT<20 ciclos. Desarrolló disnea, taquipnea y saturación baja, llegando a necesitar 15 litros por minutos de reservorio para mantener una saturación al 94%. Se administró remdesivir durante 5 días con bolos de esteroides con mejoría clínica pero posteriormente el paciente empeoró su situación clínica, detectándose una alta carga viral mediante PCR y empeoramiento del estado pulmonar. Tras valorar el caso con un equipo multidisciplinar constituido por internistas, intensivistas, microbiólogos y farmacéuticos, se aprobó el trata-

miento de un segundo ciclo de remdesivir de 10 días seguido de un periodo de mantenimiento con emtricitabina 200 mg-tenofovir disoproxil 245 mg, que prolongó dos meses de tratamiento. Durante este tiempo el paciente continuó con una alta carga viral y sintomatología severa. Se iniciaron terapias posteriores de rescate como la administración de plasma hiperinmune, sin éxito. Un incremento del número y tamaño de adenopatías sugerían importante progresión tumoral y finalmente falleció.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio se ha basado en un caso de COVID persistente cuya infección por SARS-CoV-2 persistió más de 90 días en un paciente inmunocomprometido y de edad avanzada. La bibliografía describe casos de COVID persistente en pacientes con estado inmunológico comprometido y/o recibían tratamiento inmunosupresor. Los pacientes, independientemente de la raza, el sexo o la edad, presentaban en común poblaciones linfocitarias disminuidas y supresión de respuesta humoral, como el caso de nuestro paciente con LLC.

Además de la cobertura clínica basada en la administración de oxígeno y antibioterapia, se emplearon ciclos repetidos de remdesivir con bolos de corticoides. En el caso descrito en nuestro centro, se logró mejoría clínica tras cada ciclo con remdesivir, pero la enfermedad volvía a manifestarse días después de finalizar el tratamiento, mientras la carga viral se mantenía elevada. Este hecho, contrasta con la hipótesis propuesta por Helleberg *et al.* (2020) acerca del uso de remdesivir en monoterapia. El autor observó que en los pacientes inmunocomprometidos remdesivir suprimía la replicación viral pero no lograba el aclaramiento de la carga viral ni la remisión de la enfermedad, pues una vez suspendido el tratamiento los síntomas reaparecían. En nuestro paciente tampoco logró reducir la carga viral.

Entre las combinaciones de antivirales, destacan los ensayos realizados con lopinavir/ritonavir en pacientes hospitalizados por COVID-19, cuyos resultados rechazaron su utilidad como tratamiento efectivo (Horby *et al.* 2020). Sin renunciar a la hipótesis de que los antirretrovirales pudieran tener algún efecto terapéutico en el control de la enfermedad, se planteó la combinación de emtricitabina/tenofovir en mantenimiento con el objetivo de lograr controlar la infección por SARS-CoV-2. Según del Amo *et al.* (2020) la reducción del riesgo de enfermedad grave COVID-19 observado en pacientes VIH+ podía ser debido al uso de antivirales, pues estudios moleculares sugerían que inhibidores de la transcriptasa inversa eran eficaces contra el virus al inhibir la RNA-polimerasa dependiente de RNA. A pesar de ello, la evidencia existente sigue siendo pobre. Nuestro paciente inició tratamiento con emtricitabina/tenofovir tras dos meses hospitalizado, que finalizó sin beneficios ni mejoría.

El desconocimiento actual de la enfermedad y las causas que favorecen la persistencia del virus en ciertos pacientes sigue promoviendo el uso de tratamientos experimentales que no han demostrado su eficacia en ensayos clínicos. La importancia de realizar estudios clínicos de rigor metodológico es cada vez mayor. Pasada la crisis sanitaria inicial, los farmacéuticos deben liderar el uso del medicamento basándose en la mejor evidencia disponible, huir de terapias experimentales prometedoras que no son acompañadas de datos que las avalen y promover la realización de ensayos clínicos prevaleciendo siempre en primer lugar la seguridad y el bienestar de los pacientes sobre cualquier interés.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ye G, Pan Z, Pan Y, Deng Q, Chen L, Li J, et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation. *J Infect.* mayo de 2020;80(5):e14-7.
2. Guerrero Caballero S, Bilbao Fernández S. Persistencia del virus SARS-CoV-2 como causa etiológica de la sintomatología de larga duración en pacientes con COVID-19 persistente. *Med Gen Fam.* 20 de abril de 2021;10(2):85-90.
3. Gesiotto Q, Cheema A, Avaiya K, Shah B, Greene J. COVID-19 Virus Infection in Three Patients With Hypogammaglobulinemia. *Cureus.* 13(5):e15256.
4. Naeije R, Caravita S. Phenotyping long COVID. *Eur Respir J.* 26 de agosto de 2021;58(2):2101763.
5. McKemey E, Shields AM, Faustini SE, Hill HJ, Barnskaya A, Stamataki Z, et al. Resolution of Persistent COVID-19 After Convalescent Plasma in a Patient with B Cell Aplasia. *J Clin Immunol.* julio de 2021;41(5):926-9.
6. Helleberg M, Niemann CU, Moestrup KS, Kirk O, Lebech A-M, Lane C, et al. Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive

- to Two Courses of Remdesivir Therapy. *J Infect Dis.* 23 de julio de 2020;jjaa446.
7. Camprubí D, Gaya A, Marcos MA, Martí-Soler H, Soriano A, Mosquera M del M, et al. Persistent replication of SARS-CoV-2 in a severely immunocompromised patient treated with several courses of remdesivir. *Int J Infect Dis.* marzo de 2021;104:379-81
 8. Horby PW, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Emberson J, et al. Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet.* octubre de 2020;396(10259):1345-52.
 9. del Amo J, Polo R, Moreno S, Díaz A, Martínez E, Arribas JR, et al. Incidence and Severity of COVID-19 in HIV-Positive Persons Receiving Antiretroviral Therapy. *Ann Intern Med.* 26 de junio de 2020;M20-3689
 10. Monrad I, Sahlertz SR, Nielsen SSF, Pedersen LØ, Petersen MS, Kobel CM, et al. Persistent Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Immunocompromised Host Displaying Treatment Induced Viral Evolution. *Open Forum Infect Dis.* 1 de julio de 2021;8(7):ofab295.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.