

EDITORIAL

Uso de suero equino hiperinmune para pacientes con COVID-19 en unidades de cuidados críticos*

PABLO SAÚL, MIRIAM BLANCO, MARISOL GARCÍA-SARUBBIO, DARIÓ GODOY, VIVIANA CHEDIACK, CECILIA DOMÍNGUEZ, ALBERTO CREMONA, JAVIER FARINA, ANALÍA DE CRISTÓFANO, LEANDRO AGUIRRE, CECILIA PEREYRA, WANDA CORNISTEIN, EDUARDO SERRA, SONIA VÉLEZ, MARÍA MONTSERRAT LLORIA, ANALÍA COSTAS, SOFÍA ESPOSTO, MARÍA C LLERENA, LAURA SABATER, MARÍA C GARCÍA, MARIELA VELÁSQUEZ, ANALÍA PALAORO, PAULA JUÁREZ, ANA L GONZÁLEZ, MÓNICA LARES, ANA V SÁNCHEZ, SOLEDAD ARESO, JUAN J VIDELA, CARINA BALASINI, ELEONORA CUNTO

Comité de Infectología Crítica. Sociedad Argentina de Terapia Intensiva, Buenos Aires, Argentina

* Correspondencia: eleonora1958@gmail.com

Recibido: 15 enero 2021. Aceptado: 27 enero 2021.

* **Advertencia:** Debido a la pandemia en curso, el carácter preliminar de los datos y la rápida evolución del conocimiento que estamos experimentando día a día sobre el COVID-19, los conceptos vertidos en este documento son provisorios y pueden variar de acuerdo con nueva evidencia.

Introducción

Recientemente la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó el uso de suero equino hiperinmune (SHE) en pacientes adultos con COVID-19 moderado y grave mediante el registro de condiciones especiales (según disposición 4622/2012).¹

El fármaco se administra con la firma previa del consentimiento informado por parte del paciente y con un seguimiento estrecho de datos de seguridad y eficacia a través de un plan de monitoreo de eficacia y seguridad.

El laboratorio que lo comercializa y -esto se ha reproducido en los medios de comunicación-, consigna que:

- Es seguro.
- Reduce la mortalidad en un 45%.
- Reduce el ingreso en terapia intensiva en un 24%.
- Reduce el requerimiento de asistencia respiratoria mecánica en un 36%.
- Logra una mejoría clínica (escala de evaluación ordinal de la Organización Mundial de la Salud) a los 7, 14 y 21 días.

Esto se basa en un estudio fase 2/3 adaptativo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo concluido hace poco tiempo ("A stage 2/3 adaptive,

randomized, controlled, double blind study to investigate the pharmacokinetics, efficacy and safety of the hyperimmune equine serum (INM005) in adults patients with moderate to severe confirmed Sars-CoV 2 disease").

Este estudio evaluó el uso de SHE en casos moderados o graves de COVID-19 contra placebo en un escenario clínico habitual. Se incluyeron pacientes con no más de 10 días de evolución de los de síntomas.

Entre los principales criterios de exclusión figuran: pacientes que estuvieran internados en terapia intensiva, pacientes con requerimiento de ventilación mecánica o pacientes que hayan recibido plasma de convaleciente.

Se administró SHE o placebo en una infusión al día 0 y al día 2. Se incluyó a 242 pacientes.

Si bien el estudio aun no está publicado, el 8 de enero de 2021 se compartieron los datos preliminares del estudio con la comunidad científica a través de una teleconferencia.²

El objetivo de este Editorial es realizar un análisis de estos datos habida cuenta de que, en algunos puntos, se observan discordancias.

Por teleconferencia se muestra que el SHE muestra una capacidad de seroneutralización 100 veces mayor que el plasma de convaleciente con la ventaja adicional de poder ser producido a gran escala, en for-

ma rápida, lo que ya se había descrito en una comunicación breve en la revista Medicina.³

Los datos del estudio muestran claramente que la administración de SHE fue segura sin reacciones adversas graves.

En cuanto a los objetivos de eficacia no se logró el objetivo primario (mejoría clínica de la escala de evaluación ordinal de la Organización Mundial de la Salud a los 28 días). Es decir, el SHE no demostró ser superior al placebo en cuanto a mejoría clínica a los 28 días (diferencia no significativa).

En cuanto a los objetivos secundarios: se observó una mejoría clínica significativa los días 7, 14 y 21. Respecto de la mortalidad, si bien la mortalidad resultó 4,7 puntos porcentuales menor en el grupo SHE frente al placebo (11,4% vs. 6,7%), la diferencia no fue significativa, es decir, no se puede afirmar que el SHE reduzca la mortalidad en forma significativamente mayor que el placebo. Si bien este efecto parece ser mayor en casos graves tampoco se alcanzó una diferencia significativa.

En el impacto de ingreso en terapia intensiva, tampoco hubo una diferencia estadísticamente significativa (13% SHE vs. 17% placebo; $p = 0,11$).

En cuanto a la reducción de la progresión a la ventilación mecánica, la situación es similar (SHE 9% vs. placebo 14%, $p = 0,20$), sin significancia estadística.

Se muestra que hay una tendencia a una mejor respuesta al SHE en pacientes graves que en moderados, aunque no se alcanza la significación estadística.

Implicancias para el intensivista que atiende día a día pacientes moderados o graves con COVID-19

- El SHE parece ser un fármaco seguro.
- Existen algunos datos alentadores en cuanto a la mortalidad, el requerimiento de terapia intensiva y la progresión a ventilación mecánica, especialmente en pacientes graves, aunque el estudio no mostró significancia estadística. Creemos que lo apropiado sería extender el estudio e incluir pacientes graves para obtener datos más robustos. Reconocemos que esto puede no ser posible o ser muy difícil en el contexto de la dinámica de la pandemia. Consideramos una alternativa interesante, realizar estudios con grupo de control histórico que, si bien aportan datos menos robustos, podrían complementar la información aportada por el estudio aleatorizado y, al mismo tiempo, no interferir con el uso del SHE.
- Por los datos preliminares, no parece ser de utilidad en casos moderados

Recomendación sobre el uso de SHE

Debido a la escasa evidencia disponible hasta ahora, no se puede hacer una recomendación fuerte

para su uso o incluirlo dentro de la pauta de cuidado estándar del paciente.

Consideramos que, según los datos preliminares, no sería conveniente, especialmente en situaciones de poca disponibilidad o accesibilidad por su costo, el uso en pacientes moderados, ya que no parece brindar mayor beneficio en comparación con el cuidado estándar.

Se podría considerar el uso en pacientes graves (dentro de los 10 días de inicio de los síntomas), evaluando caso por caso, con firma previa de un consentimiento informado y, de preferencia, en el contexto de un ensayo clínico (por ejemplo, un estudio con control histórico) para incrementar la evidencia sobre el SHE.

Debido a que fueron criterios de exclusión del estudio no recomendamos la administración de SHE en:

- Pacientes internados en terapia intensiva
- Pacientes que requieren ventilación mecánica
- Pacientes que recibieron plasma de convaleciente

Costo y accesibilidad

Como se trata de un fármaco de reciente comercialización, la información disponible es escasa. El costo aproximado del tratamiento, según los valores publicados en línea, sería de unos 200.000 pesos (aproximadamente 1000 dólares) para un tratamiento estándar de 4 ampollas en un paciente de 70 kg.

Al ser un fármaco desarrollado íntegramente por la ciencia argentina (lo cual es un orgullo) debería ser accesible a toda la población que lo requiera a un costo razonable que no implique distraer, en forma significativa, recursos de la atención habitual de los pacientes.

Administración del SHE

El suero se presenta en frascos ampolla de 5 ml, con 30 mg/ml (total de una ampolla 150 mg/ml). La dosis es de 4 mg/kg el día 0 y de 4 mg/kg el día 2.

Se diluye en solución fisiológica hasta obtener un volumen de 100 ml y se infunde en bomba de infusión continua a 2 ml/min (50 min).

En el prospecto, no está recomendada la premedicación con dexametasona o anti-H1; sin embargo, debido a que se trata de un suero de origen equino, se debe tener preparado y disponible el tratamiento para una eventual reacción anafiláctica.

Conclusiones

Existen pocos datos disponibles acerca del uso de SHE en pacientes con COVID-19. Si bien parece ser un fármaco con un perfil de seguridad aceptable, no hay, por el momento, evidencias sólidas sobre su eficacia en pacientes con COVID-19.

Consideramos que se deben seguir realizando estudios adicionales, sobre todo en pacientes graves, para poder definir mejor el rol del SHE en el tratamiento de la enfermedad.

3. Zyberman V, Sanguinetti S, Pontoriero A, et al. Development of a hyperimmune equine serum therapy for COVID-19 in Argentina. *Medicina (B Aires)* 2020;80(supl. III):1-6. PMID: 32658841

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Bibliografía

1. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/anmat-autorizo-el-suero-equino-hiperinmune-paratrtatar-pacientes-con-covid-19>
2. https://www.youtube.com/watch?v=jQV4Ly_2u7k/watch?v=jQV4Ly_2u7k

Cómo citar este artículo: Saúl P, Blanco M, García-Sarubbio M, et al. **Uso de suero equino hiperinmune para pacientes con COVID-19 en unidades de cuidados críticos.** RATI. 2021;38: e765.27012021.

