

# ¿POR QUÉ NECESITAMOS PROFILAXIS PREVIA A LA EXPOSICIÓN PARA EL SARS-CoV-2? COMPRENDER LA NECESIDAD MÉDICA INSATISFECHA

[www.medscape.org/interview/prep-sars-cov-2-unmet-need-spanish](http://www.medscape.org/interview/prep-sars-cov-2-unmet-need-spanish)

**Actualización:** Cuando se grabó este programa, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) había otorgado la autorización de uso de emergencia a varios anticuerpos monoclonales. Sin embargo, debido a la alta frecuencia de variantes, la FDA de EE. UU. revocó la autorización de uso de emergencia (Emergency Use Authorization, EUA) de los anticuerpos monoclonales contra el SARS-CoV-2 para la profilaxis previa a la exposición y el tratamiento de COVID-19. Consulte sus pautas nacionales y locales para conocer más información actualizada.

**Dorry Segev, MD, PhD:** Hola a todos. Soy Dorry Segev. Soy profesor de cirugía y salud poblacional y cirujano de trasplantes en New York University Langone Health. También soy director del Centro de Investigación Aplicada Quirúrgica y de Trasplantes de NYU. Bienvenidos a este programa titulado “¿Por qué necesitamos profilaxis previa a la exposición para el SARS-CoV-2?”

Hoy me acompaña y es un placer presentarles a Vineeta Kumar, que es profesora de medicina y profesora de la cátedra Robert and Cutessa Bourge de Nefrología de Trasplantes, además de directora médica del Programa de Trasplantes Renales Incompatibles de UAB, en la Universidad de Alabama en Birmingham. Bienvenida Dra. Kumar.

**Vineeta Kumar, MD, FAST:** Gracias, Dr. Segev.

**Dr. Segev:** En este programa, tenemos algunos objetivos. Uno es hablar de las necesidades médicas insatisfechas pendientes para la COVID-19, hablar sobre qué es esta profilaxis previa a la exposición o PrEP, quiénes son los pacientes que podrían beneficiarse de la PrEP y ofrecer una idea general de los anticuerpos monoclonales disponibles tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea y ofrecer algún contexto para evaluar esto en todo el mundo.

Como sabemos y se ha hecho evidente en el último par de años, las vacunas son la mejor estrategia que tenemos para defendernos del SARS-CoV-2 y la COVID-19. Sin embargo, algunas poblaciones permanecen en riesgo, y estas incluyen a las personas no vacunadas, personas que no pueden vacunarse, como aquellas con antecedentes de reacciones adversas graves a las vacunas, y luego las que sí se vacunan pero, fisiológicamente, no pueden generar una respuesta inmunitaria adecuada a la vacuna, y vamos a hablar mucho de esa población en este programa.

Una de las formas en que hemos descubierto que hay personas que no tienen respuestas inmunitarias suficientes es a través de estudios de investigación de 2 años de duración, en los que incluimos personas que estaban vacunadas y medimos sus respuestas de anticuerpos y respuestas de células T y sabemos que estas son insuficientes y que esa insuficiencia también se correlaciona con una protección clínica insuficiente.

La primera evidencia de esto, que en realidad publicamos en JAMA a principios de 2021, justo después del lanzamiento de las vacunas en Estados Unidos, donde estudiamos a receptores de trasplantes de órganos sólidos que recibieron 2 dosis de una vacuna de ARNm, como era la dosis estándar en Estados Unidos, y evaluamos cuál era la respuesta de anticuerpos contra la proteína espicular en estos pacientes y cómo se comparaba con la de la población inmunocompetente general.

Lo que terminó sucediendo es que los pacientes con trasplantes tenían muchas menos posibilidades de tener anticuerpos detectables después de la vacunación e incluso aquellos que tenían algunos anticuerpos detectables, en general, tenían niveles más bajos de anticuerpos que los inmunocompetentes. Ahora, sí tenían una cierta respuesta a la vacuna, muchos de ellos tenían alguna respuesta a la vacuna, pero no era ni por cerca tan sólida e impresionante como la observada en la población inmunocompetente.

Esto se correlacionaba asimismo con un riesgo mucho más alto de infecciones posvacunación en receptores de trasplantes también. Nuevamente, destacando aún más la importancia de comprender esta inmunogenicidad reducida e incorporar más protecciones para nuestros pacientes inmunodeprimidos que para la población general.

Por ejemplo, cuando estudiamos a 18.000 pacientes con trasplantes completamente vacunados en 17 centros de trasplantes, en un momento en que 2 dosis de las vacunas de ARNm eran el estándar de atención, y luego los comparamos con la población general, los pacientes sometidos a trasplantes tenían un riesgo 82 veces más alto de tener una infección posvacunación en comparación con la población general completamente vacunada, y un riesgo 485 veces más alto de tener una infección posvacunación con hospitalización o muerte asociada, lo que resalta en efecto que no solo estaban ante un mayor riesgo de contraer COVID-19, sino que afrontaban un mayor riesgo de contraer una versión muy grave de la COVID-19 por la cual acabarían en el hospital, o incluso fallecerían a causa esa infección posvacunación.

Nuevamente, enfatizamos que aunque las vacunas son el soporte principal y aún importantes en todos, en cuanto a la suficiencia de la respuesta a la vacuna, había algunas poblaciones que no tendrían el mismo tipo de suficiencia que la población general.

Se realizó un amplio estudio a través del consorcio N3C en el que se estudió a receptores de trasplantes vacunados y se los comparó con receptores de trasplantes no vacunados. Dra. Kumar, ¿quiere contarnos un poco sobre este estudio y cuáles son sus repercusiones?

**Dra. Kumar:** Por supuesto, Dr. Segev. El N3C, que es el National COVID Cohort Collaborative, ese estudio, es en realidad un conjunto de datos de 36 centros de todo Estados Unidos y lo que hicieron fue estudiar una cohorte de pacientes adultos con resultado positivo de COVID-19 entre diciembre de 2020 y abril de 2022, o sea que también se cubrió parte de la era de ómicron junto con la era de delta. Evaluaron el riesgo de complicaciones posvacunación en pacientes con trasplantes de

órganos sólidos frente a pacientes con trasplantes de órganos sólidos con estado de vacunación no confirmado.

Lo que descubrieron es que en una mediana de 149 días después de esa vacunación inicial, aún había un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes no vacunados, en comparación con los receptores de trasplantes vacunados. El mensaje importante del estudio, y hay un par de otros estudios que hemos visto desde entonces, es que aunque el beneficio relativo de la vacuna en pacientes con trasplantes de órganos sólidos sea menor que en la población no inmunodeprimida, los pacientes con trasplantes de órganos sólidos aún obtienen un beneficio significativo con la vacunación en comparación con los pacientes sometidos a trasplantes de órganos sólidos no vacunados, o con un paciente inmunodeprimido sin vacunar.

**Dr. Segev:** Sin embargo, después de que descubrimos que 2 dosis de la vacuna de ARNm a menudo eran insuficientes para nuestros pacientes inmunodeprimidos, llegaron otros descubrimientos para recordarnos que con sensibilización inmunitaria adicional, podemos mejorar la protección y la inmunogenicidad que obtienen nuestros pacientes de las vacunas. Poco después de que surgieron los datos sobre la insuficiencia de 2 dosis, publicamos en *Annals of Internal Medicine* el primer informe de que 3 dosis podrían en realidad ofrecer mucho más beneficio a pacientes inmunodeprimidos que 2 dosis.

Con este y con varios otros ensayos procedentes de Canadá, Francia, Israel y otros lugares, el estándar para los inmunodeprimidos en todo el mundo pasó a ser 3 dosis de una serie de vacunas de ARNm en lugar de 2 dosis, como la serie primaria. No como vacuna de refuerzo de la durabilidad, sino como serie primaria de la inmunización en personas inmunodeprimidas.

Hubo estudios incluso de 4 dosis y una de las cosas que estamos aprendiendo es que si aplicamos más dosis, podemos aumentar las respuestas de anticuerpos. Sin embargo, alcanzamos una especie de punto de saturación en el que podríamos obtener un poco más de respuesta de anticuerpos, pero podríamos no obtener más neutralización.

Esto se ha vuelto especialmente drástico en el contexto de las nuevas variantes de ómicron. Las nuevas variantes de ómicron parecen requerir mucha más inmunogenicidad de la vacuna para lograr la neutralización, ya sea en ensayos de pseudoneutralización o en ensayos de neutralización del virus vivo, y esto, de alguna manera, parece correlacionarse también con la protección clínica.

El caso es que en receptores de trasplantes que recibieron 3 dosis con respuestas de anticuerpos relativamente bajas, cuando recibieron una cuarta dosis, las respuestas de anticuerpos aumentaron y la neutralización aumentó para algunas de las variantes, pero la neutralización contra las nuevas variantes de ómicron no aumentó. Esto pone de manifiesto que aún, mientras acometemos constantemente a las variantes, habrá algunos casos en los que aunque veamos un aumento en la detectabilidad de anticuerpos, no necesariamente vamos a ver una mejora en la neutralización, y nuestros pacientes permanecerán vulnerables en el contexto de esas nuevas variantes.

Ahora, los pacientes que reciben trasplantes, les mostramos muchos datos de esa población porque es una población particularmente dramática en cuanto a la inmunosupresión, pero los receptores de trasplantes no son la única población que ha sido vulnerable durante la pandemia de COVID-19 y durante la vacunación. Dra. Kumar, ¿quiere contarnos acerca de otras poblaciones, como las de personas con enfermedades reumáticas y musculoesqueléticas y qué se descubrió en esas poblaciones también?

**Dra. Kumar:** Por supuesto, Dr. Segev. Sí, aunque la mayoría de los pacientes que tratamos son receptores de trasplantes de órganos sólidos, al trabajar en un centro de atención de tercer y cuarto nivel muy grande, vemos a muchos pacientes que también reciben inmunosupresión por otros motivos. Motivos reumatológicos, como el lupus, que es muy común, artritis reumatoide o pacientes que tienen deficiencias inmunitarias, como inmunodeficiencia variable combinada.

Lo que estos pacientes tienen en común es aún las 2 vertientes del sistema inmunitario. Ya sea que no están produciendo suficientes anticuerpos o que no pueden generar respuestas de células T específicas del virus al afectar a las células B en el primer caso y a las células T en el último caso, con los medicamentos de uso frecuente. Aunque quisiéramos que las vacunas sean la panacea universal, hay aún un subgrupo de pacientes aquí que también tienen una respuesta muy deficiente. Dr. Segev, ¿es eso a lo que se refiere en cuanto a algunas de estas poblaciones de interés adicionales?

**Dr. Segev:** Gracias por mencionar algunos de estos casos. Recuérdeme, porque hablamos de anticuerpos todo el tiempo, ¿de dónde vienen los anticuerpos? ¿Cómo generamos anticuerpos cuando nos vacunamos?

**Dra. Kumar:** Tremenda pregunta. Hay muchos tipos de vacunas diferentes, vacunas elaboradas con microbios vivos y vacunas con microorganismos atenuados; continuemos solo con la vacuna contra COVID-19 por un momento, la vacuna ancestral contra la COVID-19, de la que sabemos mucho y, por supuesto, tenemos la vacuna bivalente ahora. En respuesta a la vacunación, se produce un efecto de sensibilización. Introducimos una especie de estímulo antigénico, un antígeno, un antígeno específico del virus, que no va a causar enfermedad porque está inactivado, atenuado, pero una partícula extraña, un antígeno extraño, no obstante, y ahora tenemos reconocimiento por las células T, sensibilización de células B, células plasmáticas activadas y entonces estas producen el anticuerpo.

Ese proceso completo lleva, por lo menos, unas semanas, entonces cuando recibimos la vacuna, no estamos inmediatamente protegidos. Debemos recorrer el ciclo de todos esos pasos de reconocimiento de ese antígeno por las células T, la comunicación intercelular entre células T y células B, la sensibilización de células B, la conversión de células B a las células plasmáticas de rápida acción iniciales que, en última instancia, producen ese anticuerpo, motivo por el cual les decimos a nuestros receptores de trasplantes o a nuestros pacientes inmunodeprimidos o a cualquier persona de la población general “Vacúnese, pero aun así tenga cuidado. Se tarda entre 2 y 4 semanas en generar una respuesta”. Y como les mostré de forma elocuente en los datos, más tiempo para nuestros pacientes con inmunodepresión.

**Dr. Segev:** Bien, por suerte para quienes no generan anticuerpos, como les estuve diciendo, todas estas poblaciones en riesgo, podemos producirlos en un laboratorio y luego administrarlos a las personas de forma exógena. Durante toda la pandemia, hemos visto el uso de anticuerpos monoclonales y los anticuerpos monoclonales pueden usarse en diferentes etapas de la enfermedad, incluso desde antes de haber estado expuesto a la enfermedad hasta el momento en que se tiene la enfermedad y queremos usarlos como tratamiento. ¿Puede explicarnos las diferentes etapas de la COVID-19 y las posibles utilidades diferentes de estos anticuerpos monoclonales?

**Dra. Kumar:** Por supuesto. Para nuestro público, los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 se encuentran en diferentes niveles, en diferentes etapas de la COVID-19, si se quiere. ¿No sería maravilloso si detectáramos a los pacientes antes de que incluso se expongan al virus y hacer que

tengan un ejército de anticuerpos ya en su sistema? Eso sería la profilaxis previa a la exposición, cuando no han tenido contacto con el virus, no se han expuesto a nadie que tenga SARS-CoV-2 y están puramente en ese espacio de protección en el que si les administramos una carga, ahora si se enfrentan a una infección, pueden tener un sistema de defensa constituido previamente. Esa es la PrEP, la profilaxis previa a la exposición.

Ahora, si no tenemos la suerte de haberlo sincronizado de forma correcta y estuvimos expuestos a alguien, aún no tenemos la infección; es decir, hay exposición pero sin infección, eso es profilaxis posterior a la exposición. Aún más avanzado en la cadena o más avanzado en la progresión natural de esa enfermedad, si estuvimos expuestos y, de repente, empezamos a tener síntomas, pero son síntomas iniciales, lo suficientemente leves, podemos recibir intervención en ese momento. Ese sería el tratamiento ambulatorio inicial.

Hasta ahora, para recapitular, tenemos disponibilidad de anticuerpos monoclonales en la fase previa a la exposición o una vez que hemos estado expuestos y tenemos la fase de síntomas iniciales. Estos son claramente anticuerpos aprobados y disponibles para esas 2 fases. Por el momento, no tenemos nada para una situación de haber estado expuesto, pero sin tener infección todavía.

A medida que avanzamos en la categoría de haber estado expuesto, tenemos infección, no es solo leve ahora, los síntomas están empeorando. Estamos empezando a tener efectos en otros órganos, no solo los efectos generalizados de la enfermedad inherentes que aparecen con cualquier tipo de exposición a un virus. Ahora empezamos a tener enfermedad moderada o enfermedad más grave o enfermedad crítica, el anticuerpo monoclonal, en esa instancia, no es solo anticuerpos monoclonales. Son anticuerpos monoclonales más otras cosas que podemos necesitar, especialmente si pertenecemos a la población con inmunodepresión. Esa es una especie de visión general de las diferentes etapas donde podríamos ser elegibles para tratamiento con anticuerpos monoclonales.

**Dr. Segev:** Excelente, y las 2 áreas en las que vamos a enfocarnos son la profilaxis previa a la exposición, y podríamos pensar en esto analógicamente. Fisiológicamente, no es lo mismo, pero analógicamente a las vacunas, ya que el objetivo de la profilaxis previa a la exposición es evitar que el paciente contraiga COVID-19. Porque una vez que contraemos la COVID-19, ya estamos en un camino por completo diferente, como describió usted, y luego, hablaremos también del rol de estos anticuerpos monoclonales, posiblemente en el tratamiento también.

Antes de hacer esto, ¿quiere darnos una idea de quiénes son estos pacientes vulnerables inmunodeprimidos en quienes podríamos considerar el rol, por ejemplo, de la profilaxis previa a la exposición con anticuerpos monoclonales?

**Dra. Kumar:** Por supuesto. La variedad de pacientes que se beneficiarían de estos no son solo los pacientes que ya mencioné, que son los que reciben trasplantes de órganos sólidos o pacientes con enfermedad reumatológica que reciben inmunosupresión. Podrían ser personas con infección por VIH avanzada no tratada. Podrían ser pacientes con dosis extremadamente altas de corticoesteroides como parte de su quimioterapia o que reciben fármacos alquilantes o antimetabolitos. Podrían ser pacientes que tienen problemas gastrointestinales graves, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn y reciben TNF-alfa u otros fármacos biológicos que son extremadamente inmunosupresores e inmunomoduladores. Esa es la otra situación, en la que puede no haber una verdadera supresión inmunitaria, pero hay interferencia en la comunicación intercelular entre células T y B o la producción de anticuerpos de células B. Estos son todos esos

subgrupos de pacientes. Hay una larga lista y pueden ingresar al sitio web [cdc.gov](https://www.cdc.gov) donde encontrarán una lista extensa de quiénes reunirían los requisitos. Estos son solo algunos ejemplos de los pacientes que entran en la categoría de inmunodeprimidos.

**Dr. Segev:** Estados Unidos tiene sus propias categorías a través de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). En el Reino Unido, el Servicio Nacional de Salud (NHS) tiene su lista de categorías de personas inmunodeprimidas y esto varía por diferentes países; entonces, de donde sea que miren, asegúrense de conocer las pautas locales de pacientes que se consideran, según las políticas, de más alto riesgo, más vulnerables y elegibles para la administración de compuestos como los anticuerpos monoclonales.

Pasemos a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos. Algunos anticuerpos monoclonales recibieron autorizaciones para uso de emergencia. ¿Quiere contarnos un poco sobre la autorización para uso de emergencia para profilaxis previa a la exposición y la autorización para uso de emergencia para tratamiento?

**Dra. Kumar:** Por supuesto, Dr. Segev. Para nuestro público, aquí es donde vamos a usar algunos nombres farmacológicos complicados, así que presten atención. En el ámbito previo a la exposición, el anticuerpo monoclonal aprobado es tixagevimab más cilgavimab. Nos escucharán referirnos a tixagevimab y cilgavimab como tixa y cilga, o T y C, o tix y cil. Todos se usan indistintamente. Pero este fue el único anticuerpo monoclonal que se aprobó en Estados Unidos y retuvo la actividad de neutralización *in vitro* contra las subvariantes BA.2 de ómicron. Eso por el lado de Estados Unidos.

Ahora, para tratamiento en Estados Unidos, esto es para personas que han tenido infección por SARS-CoV-2, que tienen síntomas en ese momento y entran dentro de las categorías elegibles, la forma abreviada del fármaco para tratamiento para eso es beb, bebtelovimab. El bebtelovimab en realidad retuvo su neutralización *in vitro* y también en el seguimiento de la eficacia clínica desde su lanzamiento, una actividad de neutralización extremadamente buena en todo el espectro de infección, de enfermedad leve a moderada, hasta la infección por SARS-CoV-2 significativa.

El suministro de bebtelovimab disponible en Estados Unidos es limitado y debido a eso, definitivamente está muy regulado con un sistema de niveles. Los pacientes que entonces reciben infusiones de bebtelovimab son exactamente los que cubrimos en esta sesión, que son los pacientes con trasplantes de órganos sólidos que están inmunodeprimidos.

**Dr. Segev:** Bien, entonces en Estados Unidos, previo a la exposición, T y C, tratamiento, bebtelovimab. Ahora, ¿qué pasa en la Unión Europea?

**Dra. Kumar:** En la Unión Europea, los que llevaron la delantera fueron casirivimab e imdevimab, que demostraron una reducción significativa de la infección por SARS-CoV-2 sintomática. Fueron alrededor de 2 semanas y media, pero el rango fue de 2 a 4 semanas después de recibir la infusión, pero todo esto fue en la era previa a ómicron.

En la era de ómicron, la dosis que se requirió para proporcionar neutralización no era fisiológicamente posible con la infusión que estábamos administrando, pero casirivimab e imdevimab tomaron la delantera en ser la PrEP para la infección por SARS-CoV-2. Volvemos a tixa y cilgavimab en Estados Unidos. Por el momento, son los únicos. Nuevamente, un escenario rápidamente cambiante.

**Dr. Segev:** Dijo antes con respecto a T y C, sobre la actividad de neutralización, retuvieron la actividad para BA.2. Siempre estamos persiguiendo estas variantes y, probablemente, habrá nuevas variantes para el momento en que la gente vea esto, que no existían cuando hablamos de este

tema. Cuénteme un poco más, por ejemplo, sobre la BA.4 y BA.5 y lo que está sucediendo con la actividad de neutralización contra estas variantes.

**Dra. Kumar:** Gracias por plantear esto Dr. Segev. Se publicó un excelente artículo en *The New England Journal* que nos mostró la actividad de neutralización media de estos anticuerpos monoclonales a través de todo el espectro, desde la profilaxis previa a la exposición con ese único medicamento, tixagevimab/cilgavimab, hasta múltiples fármacos para tratamiento. Lo que sucedió con la evolución de las variantes virales, la cantidad de dosis requerida para proporcionar actividad de neutralización ha aumentado más y más, a un punto que no es seguro infundir ese tipo de dosis, a la dosis aprobada. Por ejemplo, si consideramos tixagevimab y cilgavimab, específicamente, en este momento, se considera que la BA.4.6 es resistente a tixagevimab/cilgavimab. En la actualidad en Estados Unidos, la BA.4.6 representa el 11% de la cepa circulante. Nuevamente, son cifras que actualizamos rápidamente.

De alguna manera nos recuerda que, hace 3 meses, tixagevimab/cilgavimab tenían actividad *in vitro* casi universal contra las variantes circulantes. Solo en ese breve período, la variante resistente ha aumentado del 2% al 4% al 6%, y recientemente al 11%. Este es un llamado de atención a nuestros oyentes para que monitoreen constantemente el propio entorno local y vean cuáles son los porcentajes para poder tomar las mejores decisiones para sus pacientes.

**Dr. Segev:** Excelente. Hablemos rápidamente de algunos de los grandes estudios que nos ayudaron a comprender el rol de la profilaxis previa a la exposición. Comencemos con el estudio de eficacia preliminar con casirivimab/imdevimab.

**Dra. Kumar:** Por supuesto. El estudio de casirivimab/imdevimab fue un estudio en el que se administró mediante infusión ese anticuerpo monoclonal en la categoría de profilaxis primaria previa a la exposición y se comparó con pacientes que no recibieron la infusión; es decir, los que recibieron placebo. En realidad, sí recibieron una infusión, pero fue de placebo. Cuando compararon estas 2 categorías, lo que descubrieron fue el tiempo transcurrido hasta la infección sintomática, si ese era el criterio de valoración, entonces desde la exposición hasta la infusión monoclonal, no a la infección, hasta el inicio de la infección sintomática en esta población, pudieron mostrar una reducción del riesgo relativo de casi el 80% en el grupo que recibió casirivimab/imdevimab, en comparación con el grupo que no recibió la profilaxis con el anticuerpo monoclonal.

Esto realmente fue un estudio de eficacia preliminar pues nos informó que la infusión pasiva de anticuerpos monoclonales aún ofrecía protección, ya que se obtenían anticuerpos de pacientes que habían tenido exposición previa a la COVID-19 o infecciones previas por SARS-CoV-2. Entonces, realmente, en términos de la heterogeneidad de los anticuerpos generados por esta técnica *in vitro*, demostró ser extremadamente eficaz y ese fue el espíritu o lo que encendió la llama de continuar desarrollando fármacos en esta área.

**Dr. Segev:** Eso fue excelente en el estudio original que acaba de mencionar y luego, hay datos de receptores de trasplantes también, cuando este fármaco estuvo disponible en aquel momento, las variantes fueron sensibles a él. Los receptores de trasplantes tuvieron una protección impresionante también. Sin embargo, como ya nos recordó, y según sabemos de la situación en continuo cambio, esto ya no se recomienda porque no es activo contra el grupo de variantes de ómicron. Ahora, en el ámbito de tixagevimab/cilgavimab o TC, ¿quiere resumir brevemente el estudio PROVENT?

**Dra. Kumar:** Por supuesto. El ensayo PROVENT se realizó en pacientes de alto riesgo no vacunados y demostró una reducción de infecciones de 77% en el grupo tratado en comparación con el grupo que recibió placebo. Lo interesante fue que esta protección se mantuvo hasta casi 6 meses, 180+

días, después de la infusión. Puedo ahondar en detalles, pero el estudio PROVENT además no fue necesariamente en receptores de trasplantes o inmunodeprimidos. Se realizó en personas que no podían recibir la vacuna o que se creía que tenían una mala respuesta a la vacuna y este fue el grupo al que luego se le administró la infusión y se lo comparó con el placebo. Ese es el estudio PROVENT.

**Dr. Segev:** Una demostración impresionante de que los anticuerpos monoclonales previos a la exposición pueden funcionar cuando las variantes son sensibles a esos anticuerpos. El estudio PROVENT incluyó a algunos pacientes receptores de trasplantes, pero también hubo varios estudios que surgieron poco después que mostraron una reducción sustancial en la COVID-19 sin síntomas, la sobrevida libre de COVID-19 sintomática en receptores de trasplantes específicamente también. Dos consecutivos en julio y en agosto de 2022 publicados en *Kidney International*, e incluso varios más adelante, que mostraron reducción, una reducción sustancial de la infección por ómicron en ese momento con esas variantes de ómicron.

Ya hemos hablado de esto algunas veces. ¿Quiere comentarnos un poco más sobre hacia dónde están virando las variantes y qué estamos viendo en Estados Unidos, por ejemplo, ahora, y qué esperamos ver en los próximos meses?

**Dra. Kumar:** Por supuesto. Dr. Segev, simplemente para complementar los datos de la vida real que ya mencionó en el estudio de *Kidney International* y el otro. Lo que también fue muy importante de esos estudios fue que pudimos encontrar eso también en receptores de trasplantes de órganos sólidos, fue tolerable y la tasa de reacciones adversas a tixagvimab y cilgavimab fue extremadamente infrecuente. Hubo menos del 4% y fueron muy leves. En ambos estudios, hubo solo 2 pacientes, 1 en cada estudio, que desarrolló un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca leve y el otro desarrolló fibrilación auricular, que requirió cardioversión. Entonces, una vez más, extremadamente bien tolerado, incluso en la experiencia en la vida real.

Por supuesto, como usted nos recuerda y me recuerda que comparta, esto de alguna manera es en la era de ómicron, y ahora con las variantes de ómicron que circulan, como acabamos de mencionar, la subvariante BA.4.6 está aumentando en Estados Unidos, y se considera que es resistente a tixagvimab/cilgavimab, realmente recordándonos a todos que debemos recalcar a nuestros pacientes que no dependan de solo una modalidad de protección.

Reciban la serie de vacunas primaria. Ahora está el paso de la vacuna ancestral a la bivalente, así que aplíquense la vacuna de refuerzo. Sigán usando mascarilla, reciban la profilaxis primaria previa a la exposición y continúen con la filosofía de “vivir de forma segura”, en la mayor medida posible. Difícil como suena, este es un subgrupo de nuestros pacientes que son vulnerables y aunque todos queremos que la pandemia se apure y termine, eso es cierto para algunos, pero no para otros, y protegerlos y ayudarlos a protegerse tiene importancia crucial.

**Dr. Segev:** Mencionó las vacunas bivalentes que recientemente surgieron y eso de alguna manera nos lleva a direcciones futuras, ¿no es así? Actualmente, hay algunas opciones terapéuticas ambulatorias. Hablamos mucho de la profilaxis previa a la exposición, pero para aquellos que lamentablemente contraen COVID-19, ¿puede comentarnos un poco sobre las opciones terapéuticas ambulatorias actuales y luego lo que pueda conocer que esté en preparación en cuanto a anticuerpos monoclonales y tal vez qué le gustaría que esté en preparación en cuanto a anticuerpos monoclonales?

**Dra. Kumar:** Me encanta esa pregunta Dr. Segev. Voy a comenzar por cuál es mi deseo. Deseo algo así como la luna. Deseo que la pandemia termine, que tengamos estas opciones terapéuticas

maravillosas que corten todo de raíz y no dejen que nuestros pacientes sufran. La realidad de eso no está tan lejos, pero aún tenemos un camino por recorrer.

Entonces, hablando de cuáles son las opciones terapéuticas actuales disponibles. Ya hablamos de bebtelovimab, que parece ser el más eficaz, pero debido a su suministro limitado, tenemos que recurrir a otras opciones posibles. Las opciones orales disponibles para nuestros pacientes infectados con SARS-CoV-2 que ahora tienen COVID-19 son 2: molnupiravir y el otro fármaco es la combinación de nirmatrelvir y ritonavir.

El otro tratamiento ambulatorio aparte de los anticuerpos monoclonales y los fármacos orales es la opción intravenosa de remdesivir. Si está en una institución donde se tiene la posibilidad de proveer el servicio, de lunes a domingo, los 7 días de la semana, con al menos 3 dosis de remdesivir intravenoso en 3 días consecutivos, esa es otra opción. El fármaco está disponible. En realidad, contar con el personal, el apoyo y la disponibilidad del centro de infusión durante toda la semana es lo que se convierte en un paso limitante de las posibilidades.

En cuanto a lo que está en preparación, hay un par de cosas. Todas en el ámbito del tratamiento. Ensitrelvir, que es un inhibidor de la proteasa de tipo 3C, se está desarrollando para el tratamiento oral, para la COVID-19 leve o moderada. Si ingresan al sitio web de los Institutos Nacionales de Salud (Estados Unidos), pueden ver el diseño del ensayo de estudio para esto. Otro fármaco oral, y me pone contenta que ahora el foco esté en los fármacos orales en lugar de en las infusiones intravenosas, y ahora que algunos de estos fármacos orales han funcionado y conocemos las ventajas y las desventajas y cómo optimizarlos, qué maravilloso es que podamos hacer una prescripción para un paciente y puedan tomar ese medicamento en su casa sin tener que ir a un centro o una clínica para la infusión. Especialmente cuando se sienten mal.

Este nuevo fármaco incipiente todavía no tiene nombre. Es una sopa de letras y algunos números, ALG-097558. También es un inhibidor de 3CLPro. Interfiere en la replicación viral y también es para el tratamiento de la infección por COVID-19. Entonces, hasta donde yo sé, por el momento, fuera de tixagevimab/cilgavimab, no hay otro fármaco que se esté estudiando en la categoría de profilaxis primaria previa a la exposición.

**Dr. Segev:** Dra. Kumar, ha sido maravilloso conversar con usted sobre todos los desafíos que han tenido nuestros pacientes inmunodeprimidos y las posibles maneras que hemos propuesto a través de la ciencia para abordar algunos de esos desafíos y los desafíos continuos que tenemos.

También quiero agradecer al público que participa en esta actividad y espero que hayan aprendido algo hoy y que también hayan disfrutado esta conversación. Los invito a continuar con la actividad para responder las preguntas siguientes y completar la evaluación a fin de que podamos diseñar nuevos programas en el futuro. Gracias Dra. Kumar.

**Dra. Kumar:** Gracias, Dr. Segev. Sigamos todos siendo fuentes confiables de información para nuestros pacientes que recurren a nosotros para que los guiemos en estos momentos difíciles. Ha sido un placer. Gracias por invitarme y por darme la posibilidad de que tengamos esta conversación.

*Esta transcripción no ha sido editada y corregida.*

**Exención de responsabilidad del programa de COVID-19**

Nota: La información sobre el brote de coronavirus se encuentra en continua evolución. El contenido de esta actividad representa una referencia histórica a la información que estaba disponible al momento de esta publicación. Seguimos ampliando la serie de actividades sobre este tema a medida que surge nueva información. Es política de *Medscape Education* evitar mencionar marcas o fabricantes específicos en actividades educativas acreditadas. Sin embargo, en esta actividad se proveen los nombres de los fabricantes relacionados con las vacunas contra la COVID-19 aprobadas con el fin de promover la claridad. El uso de los nombres de los fabricantes no debe considerarse un aval de ningún producto o fabricante específico por parte de Medscape.

### **Exención de responsabilidad**

Este documento es solo para fines educativos. No se otorgará ningún crédito de Formación Médica Continuada (CME) por leer los contenidos de este documento. Para participar en esta actividad, visite [www.medscape.org/viewarticle/985337](http://www.medscape.org/viewarticle/985337).

Para cualquier consulta relacionada con el contenido de esta actividad, póngase en contacto con el proveedor de esta actividad formativa en [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

Para asistencia técnica, póngase en contacto con [CME@medscape.net](mailto:CME@medscape.net).

La actividad educativa aquí presentada puede incluir situaciones simuladas basadas en casos. Los pacientes que se describen en esas situaciones son ficticios y no se pretende establecer ni se debe inferir ninguna relación con pacientes reales.

El material aquí presentado no refleja necesariamente las opiniones de Medscape, LLC, o de las empresas que patrocinan los programas educativos en [medscape.org](http://medscape.org). Estos materiales pueden incluir productos terapéuticos que no han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos y usos fuera de indicación de productos aprobados. Antes de utilizar cualquiera de los productos terapéuticos que aquí se comentan, se debe consultar a un profesional sanitario cualificado. Los lectores deben verificar toda la información y los datos antes de tratar a pacientes o aplicar cualquiera de los medicamentos que se describen en esta actividad educativa.

Medscape Education © 2022 Medscape, LLC