

## INMUNOTERAPIA CON ANTICUERPOS F(ab')<sub>2</sub> NEUTRALIZANTES ANTI- SARS-CoV-2 DE SUERO EQUINO EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES AMBULATORIOS CON NEUMONÍA BILATERAL POR COVID-19

CARLOS F. MANGANIELLO<sup>1</sup>, LUIS BASBUS<sup>2</sup>, MARIANA S. CALLEGARI<sup>1</sup>, FEDERICO CAYOL<sup>2</sup>,  
CRISTIAN R. AMARAL DE SOUSA<sup>1</sup>, RAUL E. PORTA<sup>1</sup>  
EN REPRESENTACION DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DE SUERO EQUINO  
DEL HOSPITAL DE BOLÍVAR

<sup>1</sup>Hospital Subzonal de Bolívar Dr. Miguel Capredoni, Bolívar, Provincia de Buenos Aires,

<sup>2</sup>Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

**Resumen** **Introducción:** La inmunoterapia pasiva es una alternativa terapéutica para los pacientes con COVID-19. **Métodos:** Se tomó la decisión de realizar una base de datos prospectiva de los pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, no hipoxémica, tratados de forma ambulatoria en el Hospital de Bolívar, Dr. Miguel Capredoni, provincia de Buenos Aires, Argentina, con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento con suero equino hiperinmune en la reducción de casos graves e internaciones. Realizamos un análisis retrospectivo del período comprendido entre el 26/05/2021 al 28/08/2021, se incluyeron 151 pacientes. Las opciones fueron meprednisona y colchicina asociadas a dos infusiones de suero equino (n = 92) o meprednisona y colchicina durante 10 días por vía oral (n = 59). **Resultados:** No se observaron diferencias en las características poblacionales y comorbilidades entre ambos grupos. El 46% (69) de los pacientes había recibido por lo menos una dosis de vacuna contra COVID-19. Durante el seguimiento el 23% (35) requirió internación, sin diferencias entre el grupo suero equino y el grupo control (p = 0.89). Se observó una tendencia no significativa al riesgo de internación prolongada del 15.7%. (Grupo suero equino 38.1% vs. grupo control 53.8%, *Fisher Exact test* p = 0.41). La mortalidad en el grupo suero equino fue del 3.97% (4), sin observarse diferencias entre ambos grupos. Se observaron diferencias entre los pacientes vacunados y no vacunados, en puntos duros como necesidad de ARM (0% vs. 8% p = 0.001) y muerte (0% vs. 8% p = 0.001). **Discusión:** Si bien las tasas de internación y muerte fueron menores de lo esperado, la utilización de suero equino hiperinmune en el escenario ambulatorio impresiona no aportar beneficio clínico.

**Palabras clave:** neumonía COVID-19, inmunoterapia, suero equino hiperinmune

**Abstract** **Immunotherapy with anti-SARS-COV-2 neutralizing F(ab')<sub>2</sub> antibodies from equine serum in the treatment of out-patients with bilateral COVID-19 pneumonia**

**Introduction:** Passive immunotherapy is a therapeutic alternative for patients with COVID-19. **Methods:** The decision was made to create a prospective database of patients diagnosed with SARS-CoV-2 pneumonia, non-hypoxemic, treated on an outpatient basis at the *Hospital de Bolívar, Dr. Miguel Capredoni*, province of Buenos Aires, Argentina, with the aim of evaluating the efficacy in reducing severe cases and hospitalizations of treatment with hyperimmune equine serum in this subgroup of patients. We performed a retrospective analysis of the period from 05/26/2021 to 08/28/2021, where a total of 151 patients were included. The options were meprednisone plus colchicine associated with two equine serum infusions (n = 92) or oral meprednisone and colchicine for 10 days (59). **Results:** No differences were observed between the population characteristics and comorbidities between both groups. A 46% (69) of the patients had received at least one dose of vaccine against COVID-19. During follow-up, 23% (35) required hospitalization, with no differences between the equine serum group and the control group (p = 0.89). A non-significant trend of 15.7% was observed for the risk of prolonged hospitalization. (Equine serum group 38.1% vs. control group 53.8%, *Fisher Exact test* p = 0.41). Mortality between the equine serum group was 3.97% (4), with no differences between the two groups. Differences were observed between vaccinated and unvaccinated patients in hard points such as the need for MRA (0% vs. 8% p = 0.001) and death (0% vs. 8% p = 0.001). **Discussion:** Although the rate of hospitalization and death were lower than expected, the use of hyperimmune equine serum in the outpatient setting impresses as not providing clinical benefit.

**Key words:** pneumonia COVID-19, immunotherapy, equine hyperimmune serum

### PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- El empleo de inmunoterapia pasiva con plasma de pacientes convalecientes para casos de neumonía por COVID-19, presenta resultados dispares. El uso de suero equino hiperinmune en neumonías moderadas a graves COVID 19, no brinda reducción en puntos clínicos duros.

### Contribución del artículo al conocimiento

- La infusión de suero equino hiperinmune, no aporta beneficios clínicos en neumonías bilaterales COVID 19 no hipoxémicas.

Desde el inicio de la circulación de la enfermedad hoy conocida como COVID-19 y su declaración de pandemia en marzo del 2020, existieron múltiples intervenciones farmacológicas que han buscado obtener un beneficio en el tratamiento de esta enfermedad<sup>1</sup>.

Dentro de los casos más paradigmáticos se encuentra el uso de dexametasona que ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con requerimiento de oxígeno<sup>2</sup>. De manera simultánea y posteriormente ha habido otros trabajos que intentaron responder este mismo objetivo. El suero equino hiperinmune como parte del tratamiento surge entonces como una posible opción terapéutica (Suero Equino Hiperinmune CoviFab®).

Se han evaluado diferentes anticuerpos monoclonales (mAb) humanos anti-dominio de unión al receptor (RBD) en el tratamiento de COVID-19<sup>3</sup>. Aunque se observó cierto grado de actividad en pacientes con enfermedad leve, no se ha demostrado ningún efecto consistente en pacientes con enfermedad moderada y grave<sup>4</sup>. Se conoce por datos previos que el RBD de la glicoproteína viral provoca altos títulos de mAb contra el SARS-CoV-2 cuando se usa como inmunógeno en caballos. En este sentido, los anticuerpos policlonales equinos (EpAbs) pueden representar una fuente práctica y eficaz de mAb.

Teniendo en cuenta esta fisiopatología, desde marzo del 2020 surgen varios estudios que intentan responder la cuestión sobre el beneficio de la inmunidad pasiva y en qué grupo de pacientes podría generar mayor beneficio. Existe una miríada de estudios con resultados discordantes al respecto, en los cuales no se observó beneficio en pacientes con cuadros moderados a graves<sup>3, 4</sup>. Se considera que la selección de los pacientes, la evolución en la comprensión y el tratamiento de la patología, así como la estandarización de sus cuidados (uso universal de dexametasona, por ejemplo) ha contribuido a generar falta de claridad sobre la eficacia de esta terapia o sobre cuál sería la población y el tiempo exacto en el que el tratamiento aporta el mayor beneficio<sup>5</sup>.

Al inicio de la pandemia, debido a la escasa evidencia en el manejo de estos pacientes, en el Hospital de Bolívar, Dr. Miguel Capredoni, provincia de Buenos Aires, Argentina, se decidió realizar un registro prospectivo de los tratamientos, toxicidades y resultados de los pacientes tratados por COVID-19.

La práctica usual en nuestro centro fue la administración conjunta de colchicina y meprednisona.

En virtud de los estudios iniciales que mostraban beneficio del uso del suero equino hiperinmune, desde mayo de 2021 a agosto de 2021, se decidió ofrecer este tratamiento a los pacientes con neumonía bilateral, no hipoxémica, tratados de forma ambulatoria, de acuerdo a su aceptación y la disponibilidad de la droga al momento del diagnóstico.

El objetivo de este estudio fue comparar la tasa de internación entre el grupo de pacientes tratados con el estándar del centro (colchicina y meprednisona) asociado a suero equino vs. aquellos que solo recibieron colchicina y meprednisona.

Para esto se realizó un análisis retrospectivo, de datos recabados prospectivamente, de los pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID 19, no hipoxémica, tratados de forma ambulatoria.

Se evaluó el requerimiento de internación como variable de resultado primaria, otras variables analizadas fueron mortalidad, requerimiento de ventilación mecánica, internación prolongada y tasa de efectos adversos.

## Materiales y métodos

### Diseño

Se realizó un análisis retrospectivo, de una base prospectiva, en pacientes adultos con diagnóstico tomográfico de neumonía bilateral por COVID-19 (confirmado por método específico) sin hipoxemia y de manejo ambulatorio de inicio. Se comparó a la población que recibió suero equino hiperinmune y el estándar de cuidado en ese momento (meprednisona y colchicina) vs. la población que solo recibió el estándar de tratamiento del centro (meprednisona y colchicina). Todos los pacientes fueron seguidos de manera estructurada hasta los 28 días desde la inclusión.

Grupo suero equino: recibieron tratamiento con suero equino hiperinmune, dosis de 0.13 ml/kg, con un intervalo de 48 horas entre ambas (según prospecto emitido por el laboratorio), de forma endovenosa, en sillones para infusión ubicados en el triaje respiratorio, asociado a tratamiento antiinflamatorio con meprednisona 40 mg y colchicina 0.5mg cada 12 horas por 10 días.

Grupo control: Pacientes tratados solo con corticoides y colchicina, igual dosis.

El periodo de estudio transcurrió entre el 26/05/2021 y el 28/08/2021. Se eligió este periodo debido a que fue un momento donde no hubo diferencias sustantivas en el diagnóstico, categorización de riesgo, medidas de sostén o tratamiento de los pacientes adultos con diagnóstico confirmado de neumonía por COVID-19, y por lo tanto resulta un periodo válido para la comparación.

La recolección de datos fue realizada a través de una base de datos prospectiva confeccionada en el hospital de Bolívar, Dr. Miguel Capredoni, provincia de Buenos Aires, Argentina. Posteriormente se anonimizaron los datos, respetando la confidencialidad de los pacientes.

El estudio fue realizado en ese mismo hospital. Desde el inicio de la pandemia, varias de las salas hospitalarias, tanto de internación general como de cuidados intensivos han sido completamente destinadas a la atención de pacientes con COVID-19.

### **Población**

Para la inclusión en este estudio se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de COVID-19 con neumonía bilateral, no hipoxémica, confirmada por tomografía, tratados en este hospital de Bolívar, que cumplían los siguientes criterios.

### **Criterios de inclusión**

1. Pacientes mayores de 18 años
2. Diagnóstico confirmado de neumonía bilateral por COVID-19, no hipoxémica, evidenciado en tomografía
3. Que el inicio del tratamiento haya sido tratado de forma ambulatoria
4. Diagnóstico confirmado de COVID-19 mediante Test Antígeno SARS-CoV-2 o reacción en cadena de la polimerasa-transcriptasa reversa cualitativa (qRT-PCR -GeneDX Co, Ltd o similar).
5. Que al diagnóstico haya presentado una saturación de oxígeno mayor o igual a 94%, y menos de 10 días del comienzo de los síntomas.

### **Criterios de exclusión**

1. Enfermedad asintomática (individuos con una prueba positiva para SARS-CoV-2, pero que no tienen síntomas), o leve (individuos con síntomas compatibles, pero sin disnea y con un estudio de imagen de tórax normal), moderada (individuos con evidencia de enfermedad del tracto respiratorio inferior en la evaluación clínica o por imágenes, y saturación de oxígeno  $\geq$  94% aire ambiente) sin neumonía bilateral.
2. Pacientes con algún tipo de inmunosupresión (HIV trasplantados, con uso de medicación inmunosupresora). Sospecha clínica o confirmación de otra infección bacteriana, viral o fúngica concomitante al diagnóstico de la infección de COVID-19.

### **Variables del estudio**

Resultado "internación": Los pacientes fueron controlados de manera telefónica en forma diaria por equipo de médicos asignados a seguimiento de casos COVID-19 positivos. Se controlaron los parámetros de temperatura corporal, saturación de oxígeno y progresión de la disnea.

Aquellos que evolucionaron con persistencia de los registros febriles, con registros de saturación de oxígeno menor a 94% y/o progresión de su disnea, eran re-evaluados en el hall respiratorio COVID-19 donde se realizó la evaluación clínica, de laboratorio con gasometría arterial y TAC de tórax, decidiendo la internación si la saturación de  $O_2$  era menor a 94% por gasometría y/o progresión tomográfica de los infiltrados pulmonares.

A los fines del estudio se incluyeron variables demográficas (edad, sexo, IMC), presencia de comorbilidades (hipertensión, diabetes, obesidad, cáncer, enfermedad pulmonar, enferme-

dad hepática, enfermedad renal, enfermedad coronaria/cardiovascular), *score* de Charlson, relacionadas con el diagnóstico del paciente y su estado basal al momento de la infusión (método diagnóstico, fecha de inicio de síntomas, saturación de  $O_2$ , requerimiento de oxígeno, tipo de dispositivo indicado, fiebre) y relacionadas con la evolución. Operacionalización de variables.

### **Muestreo y cálculo muestral**

Se incluyeron todos los pacientes tratados durante el periodo del estudio en una proporción 2:1 de pacientes no expuestos a suero equino hiperinmune (2 pacientes expuestos por 1 paciente no expuesto).

Debido a que se incluyó la totalidad de los pacientes expuestos en el periodo del estudio y a que estos son un número escaso y fijo, se realizó una estimación de poder con el tamaño muestral alcanzado.

### **Análisis descriptivo**

Se presentaron las variables categóricas como frecuencia absoluta y frecuencia relativa en porcentaje. Se presentaron las variables continuas como media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartil según distribución observada.

Se compararon las características de ambos grupos de pacientes para detectar potenciales confundidores según desbalance entre las ramas de expuestos y no expuestos. Se compararon las características categóricas utilizando el test de Chi cuadrado o exacto de Fisher según supuestos. Se compararon las características cuantitativas utilizando el test de t o el test U de Mann Whitney según supuestos.

### **Objetivo primario de efectividad y objetivos secundarios**

Considerando los eventos de internación y fallecimiento como eventos con datos censurados a derecha, sin eventos competitivos correspondientes al objetivo primario de efectividad, se estimó la incidencia acumulada utilizando el método de Kaplan Meier, con sus intervalos de confianza de 95% (IC95%). Se compararon las curvas de sobrevida entre las 2 ramas del estudio con el test de hipótesis de Cox-Mantel cuya hipótesis nula corresponde a igualdad de las curvas de sobrevida entre los expuestos y no expuestos.

Se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariado para estimar el *Hazard Ratio* (HR) de los expuestos con respecto a los no expuestos, utilizando la internación o muerte como variable de resultado.

Se repitió el mismo análisis para los objetivos secundarios. Se consideró como estadísticamente significativos los p valores menores a 0.05

El análisis estadístico se realizó con el software estadístico STATA versión 15.1 MP - Parallel Edition (Copyright 1985-2017 StataCorp LLC - StataCorp. 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845 USA).

### **Consideraciones éticas**

El estudio fue aprobado por el comité de ética central del ministerio de salud del Gobierno de la Provincia de Buenos Aires según Acta-2021-31086070. La conducción de esta investigación se desarrolló cumpliendo los principios éticos acorde a las normas regulatorias de la investigación en salud humana a nivel nacional e internacional, en concordancia con la Resolución del Ministerio de la Nación Número 1480/2011, la Disposición 6677/10 de ANMAT, la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y todas sus enmiendas, y respetando las Normas de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6.

Los pacientes, en todos los casos, han firmado de forma voluntaria y certificada, el consentimiento informado recomendado por el responsable del medicamento. Todos los datos del estudio fueron tratados con máxima confidencialidad de manera anónima, con acceso restringido sólo para el personal autorizado a los fines del estudio de acuerdo con la normativa legal vigente Ley Nacional de Protección de Datos Personales 25.326/00 (Ley de Habeas data) y la Ley 26. 529 /09.

Se respetó la autonomía y la confidencialidad del participante. La identidad de los datos personales se mantuvo bajo absoluta confidencialidad y anonimato, solo tuvieron acceso a ellos los investigadores involucrados.

## Resultados

Entre el 26/05/2021 y el 28/08/2021, se registraron 151 pacientes con diagnóstico tomográfico de neumonía bilateral, no hipoxémica, con confirmación etiológica de COVID-19, que inicialmente fue tratada de forma ambu-

latoria. En 92 pacientes se realizó tratamiento con meprednisona, colchicina y dos infusiones de suero equino (grupo inmunoterapia) y 59 pacientes fueron tratados con meprednisona y colchicina (grupo control).

La edad mediana fue de 48 años (RIC 39-58), 54% (82) eran hombres, todos presentaban infiltrados bilaterales en la tomografía, el 11% (16) con infiltrados bilaterales en más del 50% del parénquima pulmonar. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en cuanto a comorbilidades. El 46% (69) de los pacientes había recibido por lo menos una dosis de vacuna contra COVID-19. Se amplían datos en Tabla 1.

En el análisis de subgrupos entre población vacunada vs. no vacunada se encontró diferencia estadísticamente significativa en progresión a ARM 0% (0) vs. 8%,  $p = 0.001$  y muerte 0% vs. 8%,  $p = 0.001$ . Se amplía la información en Tabla 2.

TABLA 1.– Características clínicas, demográficas y tomográficas

Características	Suero Equino N:92 N (%)	Colchicina N:59 N (%)
Edad (años)	50.8 (Media)	50.1 (Media)
Sexo		
Masculino	47 (51.1)	38 (64.4)
Factores de riesgo		
HTA	31 (33.7)	14 (23.7)
DBT	8 (8.7)	10 (16.9)
DLP	7 (7.6)	3 (5.1)
EPOC	2 (2.2)	1 (1.7)
Asma	4 (4.4)	1 (1.7)
IAM	0	3 (5.1)
Autoinmune	1 (1.1)	0
Ninguno	51 (55.4%)	38 (64.5)
Peso		
Normal	32 (34.8)	20 (33.9)
Sobrepeso	32 (34.8)	21 (35.6)
Obesidad	28 (30.4)	18 (30.5)
Vacuna		
Ninguna	53 (57.6)	32 (54.2)
1 dosis	26 (28.3)	22 (37.3)
2 dosis	13 (14.1)	5 (8.5)
Infiltrados en TAC		
TAC leve < 25%	53 (57.6)	36 (61)
TAC moderada 25-50%	29 (31.5)	19 (32.2)
TAC grave > 50%	10 (10.9)	4 (6.8)

HTA: hipertensión arterial; DBT: diabetes; DLP: dislipemia;

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica;

IAM: infarto agudo de miocardio; TAC: tomografía axial computada

TABLA 2.— Resultados: vacunados vs. no vacunados

Características	Vacunados % (N)	No vacunados % (N)	p
Edad mediana RIC	57 (47-70)	44 (36-50)	0.001
Sexo Masculino	51 (23)	49 (22)	0.14
Suero equino	23 (9)	77 (31)	0.28
Internación	22 (9)	23 (12)	0.94
Internación prolongada	10 (4)	10 (5)	0.95
ARM	0	8 (4)	0.001
Muerte	0	8 (4)	0.001

ARM: asistencia respiratoria mecánica

### Objetivo primario

Durante el seguimiento a 28 días, el 23% (35) requirió internación o falleció, sin diferencias estadísticamente significativas, entre grupo inmunoterapia y grupo control (Modelo de riesgos proporcionales de Cox  $p = 0.89$ ). En los análisis exploratorios tampoco se observaron diferencias entre los subgrupos analizados.

### Objetivo secundario

De los 35 pacientes que requirieron internación, 18 tuvieron una internación prolongada, superando los 7 días de internación. Se observó una reducción numérica del 15.7% en el riesgo de internación prolongada a favor del grupo de tratamiento con suero equino (grupo suero equino 38.1% vs. grupo control 53.8%) si bien esto no fue estadísticamente significativo (Fisher Exact test  $p = 0.41$ ). La mortalidad durante el seguimiento fue del 3.97%, sin observarse diferencias entre ambos grupos<sup>4</sup>.

En este subgrupo de pacientes la infusión de suero equino hiperinmune no modificó la tasa de ingreso a asistencia ventilatoria mecánica.

### Discusión

Los anticuerpos policlonales equinos son usados desde hace décadas en el manejo de emergencias clínicas, tales como el envenenamiento de serpientes y escorpiones, toxina tetánica, intoxicación botulínica y cuadros de infecciones graves por gripe aviar<sup>6-9</sup>. Con el advenimiento de la pandemia por COVID-19, se planteó su utilidad para esta patología, con el objetivo de evitar la progresión de las formas graves de neumonía por SARS-CoV-2.

En nuestro trabajo, que incluyó a pacientes con neumonía bilateral, no hipoxémica, tratados en forma ambulatoria, el agregado de suero equino hiperinmune al tratamiento estándar no demostró beneficio en el objetivo

primario de disminución de la tasa de internación. En ambos grupos el 23% de los casos requirió internación, sin diferencias estadísticamente significativas (Modelo de riesgos proporcionales de Cox  $p = 0.89$ ).

Estos resultados se asemejan a los presentados por el estudio PLASMAR, que comparó la inmunización pasiva con suero hiperinmune de convalecientes vs. placebo en enfermos con neumonía grave bilateral. En dicho estudio no se encontró disminución de la mortalidad con la estrategia de inmunoterapia pasiva, 10.96% grupo intervención vs. 11.43% en grupo placebo, (IC 95% -7.8 a 6.8). Tampoco demostró beneficio en otros parámetros de eficacia<sup>10</sup>. En otro estudio clínico que también incluyó enfermos con diagnóstico de neumonías moderadas a graves con requerimiento de internación, y se comparó la utilización de suero equino hiperinmune vs. placebo, no se evidenció beneficio con el tratamiento inmunológico en su objetivo primario, que consideró la mejoría en 8 parámetros clínicos pre-definidos a los 28 días<sup>11</sup>.

Dada la falta de eficacia de la inmunoterapia pasiva en los casos graves, se considera que su uso, cuando el cuadro clínico ya está establecido, no es una estrategia adecuada.

En el estudio INFANT-COVID-19, que utilizó plasma de convalecientes en forma precoz en pacientes con cuadros más leves de COVID y con riesgo de evolución tórpida, con el objetivo de prevenir formas severas de la enfermedad, se observó una reducción significativa de la proporción de cuadros respiratorios graves (riesgo relativo, 0.52; 95% intervalo de confianza [CI], 0.29 to 0.94;  $P = 0.03$ )<sup>12</sup>. Este estudio es el único en que el tratamiento fue instituido de forma precoz, antes del desarrollo de neumonía bilateral, pudiendo considerarse que, de utilizar inmunoterapia pasiva debe hacerse de forma precoz para que ésta sea eficaz.

Por otro lado, en nuestro trabajo, ambos grupos recibieron doble tratamiento anti-inflamatorio con meprednisona y colchicina<sup>13</sup> lo que era considerado la práctica recomendada de tratamiento en nuestro centro en aquel



momento. No podemos descartar que esto haya influido en los resultados.

En nuestro estudio identificamos un beneficio no estadísticamente significativo, en el objetivo secundario de tasa de internación mayor de 7 días, siendo en el grupo inmunoglobulina hiperinmune 38.1% vs 53.8% en el grupo control; con una reducción del riesgo relativo de 15.7% (Fisher Exact  $p = 0.23$ ). Este resultado va en consonancia con el estudio REMDESIVIR que demostró una reducción estadísticamente significativa de la estancia hospitalaria, en pacientes con neumonías moderadas a severas, con una mediana de 10 días en grupo intervención vs 15 días en el grupo placebo (frecuencia de rango para la recuperación, 1.29; 95% CI, 1.12 to 1.49;  $P < 0.001$ , by a log-rank test)<sup>14</sup>.

Teniendo en cuenta lo expuesto anteriormente consideramos que la utilización de suero hiperinmune en pacientes críticos no aporta beneficios, por lo que en el enfoque de tratamiento de este subgrupo de pacientes se deben considerar otras opciones.

A partir de la evidencia de que las vacunas evitan las formas graves y mortalidad, consideramos que los sistemas de salud deben tener como objetivo el uso extendido en la población.

En conclusión, si bien la tasa de internación y muerte fueron menores de lo esperado, la utilización de suero equino hiperinmune en el escenario ambulatorio impresiona no aportar beneficio clínico en pacientes con neumonía por COVID-19 no hipoxémicas.

**Agradecimientos:** Los autores expresan su agradecimiento a los participantes del estudio de Suero Equino del Hospital de Bolívar, investigadores, y coordinadores, como asitambién a la Directora del Hospital Dra. Marcela Laborde y la Secretaria de Salud de la ciudad Dra. María Jofre, por el apoyo y la confianza para realizar el trabajo; y brindar los recursos económicos para llevar adelante la investigación.

**Conflictos de interés:** Ninguno por declarar

## Bibliografía

- World Health Organization. WHO Coronavirus COVID-19 dashboard. World Health Organization. 2022. En: <https://covid19.who.int/>; consultado marzo 2022.
- RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Eberson JR, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2021; 384: 693-704.
- Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2333-44.
- Rosas IO, Bräu N, Waters M, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with severe COVID-19 pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384: 1503-16.
- Angriman F, Ferreyro BL, Burry L, et al. Interleukin-6 receptor blockade in patients with COVID-19: placing clinical trials into context. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 655-64.
- Lang J, Attanath P, Quiambao B, et al. Evaluation of the safety, immunogenicity, and pharmacokinetic profile of a new, highly purified, heat-treated equine rabies immunoglobulin, administered either alone or in association with a purified, Vero-cell rabies vaccine. *Acta Trop* 1998; 70:317-33.
- Quiambao BP, Dytioco HZ, Dizon RM, Crisostomo ME, Laot TM, Teuwen DE. Rabies post-exposure prophylaxis in the Philippines: health status of patients having received purified equine F(ab')<sub>2</sub> fragment rabies immunoglobulin (Favirab). *PLoS Negl Trop Dis* 2008; 2: e243.
- Herbreteau CH, Jacquot F, Rith S, et al. Specific polyclonal F(ab')<sub>2</sub> neutralize a large panel of highly pathogenic avian influenza A viruses (H5N1) and control infection in mice. *Immunotherapy* 2014; 6: 699-708.
- Bal C, Herbreteau CH, Buchy P, et al. Safety, potential efficacy, and pharmacokinetics of specific polyclonal immunoglobulin F(ab')<sub>2</sub> fragments against avian influenza A (H5N1) in healthy volunteers: a single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 study. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 285-92.
- Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *N Engl J Med* 2021; 384: 619-29.
- Lopardo G, Belloso WH, Nannini E, et al. RBD-specific polyclonal F(ab')<sub>2</sub> fragments of equine antibodies in patients with moderate to severe COVID-19 disease: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 2/3 clinical trial. *E Clinical Medicine* 2021; 34: 100843.
- Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *N Engl J Med* 2021; 384: 610-8.
- RECOVERY Collaborative Group. Colchicine in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 1419-26.
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 1813-26.