

Editorial

Situación actual de la inmunización pasiva frente a la COVID en los pacientes respiratorios

Current Status of Passive Immunization Against COVID in Respiratory Patients



La enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) ha representado un riesgo significativo para una gran parte de la población mundial, especialmente para los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas y, en concreto, para aquellos con estados inmunitarios deficitarios. La morbilidad en niños ha ido cambiando según las variantes circulantes, siendo menor que en adultos. En la temporada 2022-2023 en España, un 5% de los ingresados por infección SARS-CoV-2 y algo más del 20% de los ingresos en UCI por este motivo fueron niños con COVID-19, principalmente menores de 5 años y niños con comorbilidades (en el grupo de 5 a 14 años), sobre todo enfermedad respiratoria crónica¹.

Todo ello ha llevado a la comunidad científica a investigar líneas efectivas de prevención y tratamiento. Entre estas, destaca la inmunización pasiva como una estrategia efectiva para brindar protección rápida y temporal contra el SARS-CoV-2. Esta inmunización, que debe complementar a la inmunización activa (que fomenta una respuesta inmunitaria más duradera), puede realizarse mediante la transferencia de anticuerpos en plasma de convalecientes de la infección o la administración de anticuerpos monoclonales diseñados específicamente.

Cuando se autorizaron los anticuerpos monoclonales para SARS-CoV-2 en adultos, también se otorgó una autorización de emergencia para adolescentes mayores de 12 años con un peso de 40 kg o más. Esta autorización estuvo restringida a pacientes ingresados por SARS-CoV-2 con condiciones de alto riesgo priorizadas (tabla 1)², con serología negativa o bajo nivel de protección frente al virus². Los niños de menor edad fueron excluidos de los ensayos clínicos³. Aun así, la literatura incluye series de casos clínicos que avalan la seguridad del tratamiento de COVID-19 grave en menores de 12 años con sotrovimab^{4,5}, casirivimab/imdevimab^{4,5} y bamlanivimab, solo o combinado con etesevimab^{4,5}. Sin embargo, la eficacia es difícil de valorar, dado que se trata de estudios pequeños, sin grupo control y con pacientes muy heterogéneos. Por ello, en menores de 12 años hospitalizados con infección COVID-19 y riesgo de progresión a enfermedad grave, se propone usar remdesivir². Para los mayores de 12 años o con peso superior a 40 kg, se siguen las mismas indicaciones que en adultos². En caso de considerar el uso de anticuerpos monoclonales, siempre debe tenerse en cuenta la variante circulante en la zona y sus resistencias.

Los pacientes con enfermedad pulmonar intersticial e infección respiratoria aguda por SARS-CoV-2 parecen tener mayor riesgo de

Tabla 1

Condiciones de alto riesgo en niños (hasta 18 años)

Receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénicos o CAR-T, en los 2 años tras el mismo, en tratamiento inmunosupresor o que tengan EICH independientemente del tiempo desde el trasplante
Inmunodeficiencias primarias: combinadas y de células B en las que se haya demostrado ausencia de respuesta vacunal
Tratamiento inmunosupresor con inmunomoduladores biológicos en los 3 meses anteriores (6 meses en caso de rituximab): fármacos anti-CD20 o belimumab o con corticoides prolongados a dosis altas (> 2 mg/kg/día ≥ 14 días, > 1 mg/kg/día ≥ 28 días, > 20 mg/día ≥ 14 días en niños de ≥ 10 kg de peso)
Pacientes que reciben quimioterapia de alta intensidad para tratamiento de leucemia, y aquellos con recuentos muy bajos de linfocitos (< 100 cél/μl)
Enfermedad crónica compleja con dependencia de dispositivos de asistencia respiratoria
Receptores de trasplante de órgano sólido (menos de 2 años) si altamente inmunodeprimidos (eventos de rechazo, inducción) o comorbilidad (obesidad) o no vacunados
Obesidad (IMC > 35, no vacunados)
Fibrosis quística (si afectación pulmonar grave)

CAR-T: chimeric antigen receptor T-cell («receptor quimérico de antígeno en linfocitos T»); EICH: enfermedad injerto contra huésped; IMC: índice de masa corporal.

ingreso y mortalidad⁶. Sin embargo, en una amplia serie retrospectiva de población china, no se describió un aumento de prevalencia de enfermedades respiratorias crónicas en pacientes con infección por SARS-CoV-2⁷. Los pacientes tratados con fármacos inmunosupresores tienen mayor riesgo, siendo los anticuerpos monoclonales anti-CD20 los que asocian mayor grado de vulnerabilidad frente a la infección. Esto se debe a que la respuesta inmune humoral y la producción de anticuerpos neutralizantes por los linfocitos B son fundamentales para la eliminación de los virus⁸.

Si bien la incidencia de infección por SARS-CoV-2 en pacientes en tratamiento con anti-CD20 es similar a la de la población general, aquellos presentan mayor riesgo de hospitalización, mortalidad y duración de los síntomas. El riesgo de infección es mayor en los 3 meses posteriores a la administración del fármaco, y las recaídas son más frecuentes en los primeros 6 meses tras su uso⁹. Tras la vacunación frente a SARS-CoV-2, el 43% de estos pacientes consiguen respuesta inmune humoral y el 73% respuesta inmune celular frente al virus. Por ello, es fundamental realizar un control de seroconversión tras la vacunación, sobre todo en pacientes vacunados dentro de los 6 meses posteriores a la administración del anti-CD20,

en aquellos con niveles bajos de linfocitos B y en pacientes trasplantados. El tratamiento con tixagevimab y cilgavimab (Evusheld®) en pacientes inmunodeprimidos con baja respuesta inmune a la vacuna disminuyó la tasa y gravedad de las infecciones por COVID-19 durante la epidemia por subvariantes BA.2-BA.5 ómicron. Tras la administración de Evusheld®, los niveles de anticuerpos frente al virus aumentaron en plasma y se mantuvieron durante 6 meses¹⁰. A pesar de estos buenos resultados, debe considerarse que la efectividad de estos anticuerpos monoclonales puede verse mermada con la aparición de nuevas variantes del virus.

Los receptores de trasplante de órgano sólido se han visto especialmente afectados por la COVID-19¹¹, especialmente aquellos con trasplante pulmonar, ya que además de tratarse del órgano diana, tienen habitualmente un alto grado de inmunosupresión. Inicialmente, los estudios mostraron tasas de mortalidad superiores al 30% en receptores de trasplante pulmonar, pero la situación ha mejorado notablemente gracias a la implementación de medidas de prevención, la introducción de antivirales y la vacunación. Se ha observado que los receptores de trasplante pulmonar presentan respuestas inmunitarias más bajas en comparación con la población general¹², pero siguen ofreciendo un papel protector, por lo que se recomienda continuar con la vacunación frente a las nuevas variantes. Dada la mayor susceptibilidad y peor respuesta vacunal, otras estrategias como la profilaxis preexposición con anticuerpos monoclonales ha demostrado ser eficaz. La combinación de tixagevimab/cilgavimab (Evusheld®) demostró eficacia en la profilaxis preexposición en receptores de trasplante pulmonar durante la ola de COVID-19. Los resultados indicaron que estos anticuerpos pueden reducir significativamente la incidencia de infecciones por SARS-CoV-2, especialmente en aquellos con bajas respuestas de anticuerpos tras la vacunación¹³. Sin embargo, debido a la aparición de nuevas variantes, Evusheld® perdió su actividad neutralizante y, por ello, se desaconsejó continuar con su uso, por lo que se han desarrollado otras moléculas como AZ3152 de similares características para la profilaxis preexposición, que tienen actividad frente a las variantes más recientes¹⁴. Además de la reducción del nivel de inmunosupresión cuando acontece la infección, la utilización de algunos anticuerpos monoclonales como sotrovimab demostró una mejoría significativa en las tasas de mortalidad, la estancia en la UCI o la necesidad de oxigenoterapia¹⁵. Otros anticuerpos como casirivimab-imdevimab demostraron también su eficacia en los receptores de trasplante pulmonar con COVID-19. Sin embargo, la pérdida de capacidad para la neutralización viral conllevó que se desaconsejara el uso de estos anticuerpos con la aparición de nuevas variantes. Algunas series de casos evaluaron la utilización de plasma de convalecientes de la infección por SARS-CoV-2 con resultados muy dispares debido a la falta de estandarización en su uso, y no es una práctica que se haya extendido ni que haya continuado hasta la actualidad.

En conclusión, la inmunización pasiva es una estrategia que ha demostrado eficacia en la prevención y mejora de resultados clínicos de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes respiratorios, particularmente cuando esta se asocia con algún tipo de inmunodeficiencia. Debido al constante cambio en las variantes circulantes, es necesario continuar con la investigación de nuevas vacunas y moléculas útiles en la profilaxis preexposición y tratamiento como estrategias de inmunización pasiva.

Consentimiento informado

Debido a las características de este manuscrito, no ha sido precisa la aprobación por parte del Comité de Ética ni la firma de consentimiento informado por parte de sujetos.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este manuscrito.

Contribuciones de los autores

Todos los autores han participado en la elaboración de este manuscrito. Beatriz Solís Gómez fue responsable de la revisión del apartado relacionado con el paciente pediátrico. Raquel Pérez Rojo realizó la revisión del apartado sobre enfermedades intersticiales, mientras que Víctor Manuel Mora Cuesta revisó el contenido relacionado con trasplante pulmonar. Todos los autores contribuyeron a la revisión final del texto, aprobaron la versión final y asumen responsabilidad por el contenido del manuscrito.

Conflictos de interés

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Bibliografía

1. Instituto de Salud Carlos III. Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG). Gripe, COVID-19 y VRS, temporada 2022-2023 [consultado 10 Nov 2024]. España. Madrid: ISCIII; 2023. Disponible en: https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe_anual_sivira_2022-23_26082024
2. Criterios para valorar la administración de las nuevas alternativas terapéuticas antivirales frente a la infección por SARS-CoV-2 [consultado 15 Nov 2024]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/acceso-a-medicamentos-en-situaciones-especiales/criterios-para-valorar-la-administracion-de-las-nuevas-alternativas-terapeuticas-antivirales-frente-a-la-infeccion-por-sars-cov-2/>
3. Rau C, Auer-Hackenberg L, Deubzer HE, Schwabel E, Jaros M, Diederichs A, et al. Treatment of infants and children with SARS-CoV-2 monoclonal antibodies: A European case series. *Pediatr Infect Dis J*. 2023;42:125–9.
4. Blind JE, Sapko M, Killough A, Thornton H, Watson JR. Implementation and patient outcomes of pediatric COVID-19 monoclonal antibody program. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2022;11:565–74.
5. Romani L, Calò Carducci FI, Chirchiù S, Cursi L, de Luca M, di Giuseppe M, et al. Safety of monoclonal antibodies in children affected by SARS-CoV-2 infection. *Children (Basel)*. 2022;9:369.
6. Aveyard P, Gao M, Lindson N, Hartmann-Boyce J, Watkinson P, Young D, et al. Association between pre-existing respiratory disease and its treatment, and severe COVID-19: A population cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9:909–23.
7. Guan WJ, Liang WH, Shi Y, Gan LX, Wang HB, He JX, et al. Chronic respiratory diseases and the outcomes of COVID-19: A nationwide retrospective cohort study of 39,420 cases. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:2645–55.e14.
8. Mehta P, Porter JC, Chambers RC, Isenberg DA, Reddy V. B-cell depletion with rituximab in the COVID-19 pandemic: Where do we stand? *Lancet Rheumatol*. 2020;2:e589–90.
9. Calderón-Parra J, Muñoz-Rubio E, Fernández-Cruz A, García-Sánchez MC, Maderuelo-González E, López-Dosil M, et al. 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. *Clin Infect Dis*. 2022;74:1786–94.
10. Jakimovski D, Eckert SP, Mirmosayyeb O, Thapa S, Pennington P, Hojnacki D, et al. Tixagevimab and cilgavimab (Evusheld™) prophylaxis prevents breakthrough COVID-19 infections in immunosuppressed population: 6-month prospective study. *Vaccines (Basel)*. 2023;11:350.
11. Evans RA, Dube S, Lu Y, Yates M, Arnetorp S, Barnes E, et al. Impact of COVID-19 on immunocompromised populations during the Omicron era: Insights from the observational population-based INFORM study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023;35:100747. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100747>. Erratum in: *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Jul 25;44:101008. doi: 10.1016/j.lanepe.2024.101008.
12. Narasimhan M, Mahimainathan L, Clark AE, Usmani A, Cao J, Araj E, et al. Serological response in lung transplant recipients after two doses of SARS-CoV-2 mRNA vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:708. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines9070708>.
13. Al Jurdi A, Morena L, Cote M, Bethea E, Azzi J, Riella LV. Tixagevimab/cilgavimab pre-exposure prophylaxis is associated with lower breakthrough infection risk in vaccinated solid organ transplant recipients during the omicron wave. *Am J Transplant*. 2022;22:3130–6. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.17128>.
14. Francica JR, Cai Y, Diallo S, Rosenthal K, Ren K, Flores DJ, et al. The SARS-CoV-2 monoclonal antibody AZD3152 potently neutralizes historical and

emerging variants and is being developed for the prevention and treatment of COVID-19 in high-risk individuals. Open Forum Infect Dis. 2023;10 Suppl 2, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofad500.1192>, ofad500.1192.

15. Amani B, Shabestan R, Rajabkhah K, Amani B. Sotrovimab in solid organ transplant recipients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Korean J Transplant. 2023;37:277–85, <http://dx.doi.org/10.4285/kjt.23.0038>.

Víctor M. Mora Cuesta^{a,*}, Beatriz Solís Gómez^b
y Raquel Pérez Rojo^c

^a Servicio de Neumología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España

^b Sección de Neumología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: victormanuel.mora@scsalud.es
(V.M. Mora Cuesta).