

Lima, agosto de 2021

SERIE REVISIONES RÁPIDAS N° 04-2021

Eficacia de Anticuerpos Monoclonales en la prevención y el tratamiento de COVID-19



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Eficacia de Anticuerpos Monoclonales en la prevención y el tratamiento de COVID-19

Ciudad de Lima / Perú / Agosto 2021

Dr. Víctor Suarez Moreno
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Fernando Donaires Toscano
Director General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Nora Reyes Puma
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública
Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento del Ministerio de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Autores

Roger Araujo-Castillo¹

Revisores

Karen Human Sanchez¹

Nora Reyes¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada solo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse y con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Eficacia de Anticuerpos Monoclonales en la prevención y el tratamiento de COVID-19. *Revisión Rápida al 28 de junio 2021*. Elaborado por Roger Araujo. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Centro Nacional de Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, junio de 2021. Serie Revisiones Rápidas N° 04-2021.

TABLA DE CONTENIDOS

MENSAJES CLAVES	7
RESUMEN EJECUTIVO	7
I. INTRODUCCIÓN.....	10
II. OBJETIVO	10
III. METODOLOGÍA.....	10
IV. RESULTADOS	13
V. CONCLUSIONES.....	18
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES	19
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS.....	19
VIII. FINANCIAMIENTO	19
IX. REFERENCIAS	20
X. ANEXOS	23

MENSAJES CLAVES

- La pandemia por COVID-19 continúa, y aún se requiere tratamientos farmacológicos eficaces. Entre ellos, los anticuerpos monoclonales específicos para proteínas del virus SARS-CoV-2 resultan promisorios, motivo por el cual se hizo esta revisión.
- Se identificaron 14 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) comparados con placebo. Cuatro sobre prevención post exposición COVID-19, y diez sobre eficacia mejorando desenlaces clínicos en pacientes con la enfermedad. De estos, dos fueron en pacientes hospitalizados sin enfermedad crítica, y ocho en ambulatorios.
- Los estudios encontrados evaluaron los anticuerpos monoclonales: Bamlanivimab, Bamlanivimab/Etesevimab, Casirivimab/Imdevimab, Sotrovimab, Regdanvimab, y Cilgavimab/Tixagevimab.
- Existe evidencia, que Bamlanivimab IV, Casirivimab/Imdevimab SC, y posiblemente Cilgavimab/Tixagevimab IM serían eficaces para prevenir enfermedad sintomática luego de exposición, sobre todo en aquellos con PCR negativo para SARS-CoV-2.
- La evidencia muestra que ni Bamlanivimab IV, ni Casirivimab/Imdevimab IV tendrían eficacia mejorando desenlaces clínicos como muerte o requerimiento de ventilación mecánica en pacientes con COVID-19 que ya están hospitalizados.
- En pacientes ambulatorios con COVID-19, Bamlanivimab IV en combinación con Etesevimab IV reduciría la proporción de hospitalizaciones o visitas a emergencia o muerte. Igualmente, Casirivimab/Imdevimab IV, muestran reducción significativa en atenciones médicas por COVID-19; y también reducción en hospitalizaciones o muerte.
- Estudios más pequeños en pacientes ambulatorios, mostrarían eficacia de Sotrovimab IV reduciendo hospitalizaciones o muerte; y de Regdanvimab IV reduciendo el requerimiento de hospitalización u oxígeno.
- Ningún estudio mostró diferencias en la proporción de eventos adversos y eventos serios comparados con placebo, por lo que serían medicamentos seguros de administrar.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2 sigue produciendo millones de casos y muertes a nivel global hasta la fecha. Si bien ya existen vacunas eficaces para prevenir dicha enfermedad, algunos medicamentos han mostrado tener un rol terapéutico, como son los anticuerpos monoclonales específicos para proteínas del virus SARS-CoV-2. Por esta razón, se elaboró la presente Revisión Rápida con el fin de identificar y evaluar la evidencia disponible sobre este tema.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia de los anticuerpos monoclonales específicos para SARS-CoV-2 previniendo el desarrollo de COVID-19, o mejorando los desenlaces clínicos de los pacientes con dicha enfermedad.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión rápida basada en dos preguntas: a) En pacientes sin COVID-19 sintomático, ¿el uso de anticuerpos monoclonales específicos para SARS-CoV-2 comparado con no uso o placebo, es eficaz previniendo el desarrollo de COVID-19 sintomático? b) En pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2, ¿el uso de anticuerpos monoclonales específicos para SARS-CoV-2 comparado con no uso o placebo, es eficaz mejorando los desenlaces clínicos de los pacientes? Sólo se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados o no. Para ello, se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE/PubMed, EMBASE/Ovid, LILACS, la Biblioteca Cochrane, MedRxiv, y BioRxiv. Luego de eliminar duplicados, fueron seleccionados los ítems que cumplieran con la pregunta de investigación. No se evaluó riesgo de sesgo ni la calidad de la evidencia identificada.

RESULTADOS

- Se identificaron 14 estudios, 4 sobre prevención post exposición COVID-19, y 10 sobre eficacia mejorando desenlaces clínicos en pacientes con la enfermedad. De estos, 2 fueron en pacientes hospitalizados sin enfermedad crítica, y 8 en ambulatorios. Solo 5 de los 14 estudios fueron publicaciones científicas revisadas por pares.
- Los estudios encontrados evaluaron los anticuerpos monoclonales: Bamlanivimab (LY-CoV555), Bamlanivimab/Etesevimab (LY-CoV555+LY-CoV016), la combinación Casirivimab/Imdevimab (REGN10933+REGN10987), Sotrovimab (GSK4182136), Regdanvimab (CT-P59), y la combinación Cilgavimab/Tixagevimab (AZD7442, AZD8895+AZD1061).

- Respecto al desenlace de Prevención de infección sintomática post-exposición, Bamlanivimab 4200mg IV tendría una eficacia a las 8 semanas del 44%. Casirivimab/Imdevimab 600mg/600mg SC tendría una eficacia de 81.4% a los 28 días en pacientes PCR negativos al momento de recibir la medicación, y 31.5% en pacientes PCR positivos. Cilgavimab/Tixagevimab 300mg IM no tendría efecto significativo 30 a 180 días post-exposición, excepto en aquellos con PCR negativo basal, con una eficacia de 73%.
- Respecto a los desenlaces clínicos en pacientes hospitalizados con COVID-19, ni el estudio ACTIV-3 evaluando Bamlanivimab 7000mg IV, ni el estudio RECOVERY evaluando Casirivimab/Imdevimab 4000 mg/4000 mg IV, encontraron eficacia; ya sea mejorando la recuperación clínica, o disminuyendo muertes/ventilación mecánica, respectivamente.
- Sobre eficacia del tratamiento en pacientes ambulatorios, los tres reportes del estudio BLAZE-1 concluyen que Bamlanivimab IV combinado con Etesevimab (2800mg/2800mg) reduce la proporción de hospitalizaciones o visita a emergencia o muerte a los 29 días entre un 70% y 84%. El estudio de Regeneron® con Casirivimab/Imdevimab IV 1200mg/1200mg, y 4000mg/4000mg, muestra reducción significativa en atenciones médicas hasta el día 29 de 57% en general, 65% si tenían anticuerpos negativos basales, y 71% con factores de progresión. Otro reporte muestra reducción en hospitalizaciones o muerte de 71.3% (1200/1200mg) y 70.4% (600mg/600mg). Sotrovimab 500mg IV redujo hospitalización o muerte hasta el día 29 en 85%; y Regdanvimab IV redujo hospitalización o necesidad de oxígeno a los 28 días en 54% (40mg/Kg), y en 44% (80mg/Kg).
- Los tres reportes del estudio BLAZE-1 concluyen que Bamlanivimab IV no reduce la carga viral a los 11 días; en cambio, Bamlanivimab/Etesevimab 2800mg/2800mg IV si reduce la carga a los 7 y 11 días. Los reportes de Regeneron® concluyen que Casirivimab/Imdevimab IV reduce la carga viral al día 7. Regdanvimab no muestra diferencias significativas en la velocidad de negativización del PCR.
- Ningún estudio mostró diferencias en la proporción de eventos adversos o eventos adversos serios.

CONCLUSIONES

Existe evidencia basada en ensayos clínicos, en su mayoría no revisados por pares, que los anticuerpos monoclonales serían medicamentos seguros y eficaces para prevenir enfermedad sintomática luego de exposición, sobre todo en aquellos con PCR negativo para SARS-CoV-2; y también mejorando los desenlaces clínicos (incluyendo hospitalización o muerte) en pacientes ambulatorios con COVID-19. No tendrían eficacia en el tratamiento de pacientes con COVID-19 ya hospitalizados.

PALABRAS CLAVES: COVID-19; SARS-CoV-2; Tratamiento; Prevención; Anticuerpos Monoclonales.

I. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus 2 del Síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) fue inicialmente reportada en Wuhan, China en diciembre de 2019 (1). El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (2,3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) al 29 de junio de 2021 reportó 2.6 millones de casos nuevos en la última semana, con más de 57 mil nuevas muertes reportadas (4). Desde la identificación inicial del SARS-CoV-2, hasta el momento de este reporte, la OMS ha identificado cuatro como variantes cuya patogenicidad es preocupante y que podrían modificar el curso de la pandemia (5).

Si bien ahora existen vacunas eficaces para prevenir dicha enfermedad (6), el manejo de los pacientes con enfermedad clínica aún está en desarrollo. La búsqueda de alternativas ha mostrado que algunos medicamentos tienen un rol combatiendo la enfermedad (7). Entre estas alternativas figura el uso de anticuerpos monoclonales específicos para la proteína “Spike” del virus SARS-CoV-2 como son las combinaciones de Bamlanivimab/etesevimab, y de Casirivimab/imdevimab (8). Los cuales también podrían tener un rol previniendo infecciones sintomáticas (9). Por esta razón, se elaboró la presente Revisión Rápida con el fin de identificar y evaluar la evidencia disponible sobre este tema.

II. OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es identificar y sistematizar la evidencia disponible sobre la eficacia de los anticuerpos monoclonales específicos para SARS-CoV-2 previniendo el desarrollo de COVID-19, o mejorando los desenlaces clínicos de los pacientes con dicha enfermedad.

III. METODOLOGÍA

3.1. Formulación de pregunta PICO

A) En pacientes sin COVID-19 sintomático, incluyendo positivos o negativos para PCR, ¿el uso de anticuerpos monoclonales específicos para SARS-CoV-2 comparado con no uso o placebo, es eficaz previniendo el desarrollo de COVID-19 sintomático?

P	Pacientes sin COVID-19 sintomático: <ul style="list-style-type: none"> - Con PCR para SARS-CoV-2 negativo - Con PCR para SARS-CoV-2 positivo
I	Anticuerpos monoclonales específicos para SARS-CoV-2 en general. En especial, se incluirá: <ul style="list-style-type: none"> - Bamlanivimab - Bamlanivimab/etesevimab - Casirivimab/imdevimab
C	No intervención: <ul style="list-style-type: none"> - No uso de Anticuerpos monoclonales específicos para SARS-CoV-2 - Placebo
O	Desenlaces de Prevención: <ul style="list-style-type: none"> - Presencia de COVID sintomático. - Duración de Síntomas. - Requerimiento de Hospitalización. - Muerte. - Combinaciones de alguno de ellos.

B) En pacientes con COVID-19 confirmado, ya sea ambulatorios u hospitalizados, ¿el uso de anticuerpos monoclonales específicos para SARS-CoV-2 comparado con no uso o placebo, es eficaz mejorando los desenlaces clínicos de los pacientes?

P	Pacientes con síntomas de COVID-19 y confirmación diagnóstica: <ul style="list-style-type: none"> - Ambulatorios - Hospitalizados, no críticos - Hospitalizados, críticos
I	Anticuerpos monoclonales específicos para SARS-CoV-2 en general. En especial, se incluirá: <ul style="list-style-type: none"> - Bamlanivimab - Bamlanivimab/etesevimab - Casirivimab/imdevimab
C	No intervención: <ul style="list-style-type: none"> - No uso de Anticuerpos monoclonales específicos para SARS-CoV-2 - Placebo
O	Desenlaces Clínicos de Tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Duración de Síntomas. - Requerimiento de Hospitalización. - Duración de Hospitalización. - Admisión a UCI. - Requerimiento de Ventilación Mecánica. - Muerte. - Combinaciones de alguno de ellos. Reducción de Carga Viral

Se considera eficacia a la Reducción de los Desenlaces de Prevención o Tratamiento en el grupo Intervención respecto al Grupo Control en la Población estudiada.

3.2. Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Estudios que correspondan a la población, intervención, comparador y desenlaces formulados en las dos preguntas PICO.
- Tipo de estudio: Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o no aleatorizados.

Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome respiratorio agudo severo (SARS, causado por SARS-CoV-1) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV- 2.
- Revisiones sistemáticas o narrativas, Estudios observacionales, Protocolos de Investigación, Series o Reportes de caso, Estudios Pre-clínicos, Cartas al editor, y Artículos de opinión.
- No se excluyó por fecha de publicación, procedencia, ni por idioma original del estudio.

3.3. Estrategia de búsqueda

Se confeccionó la estrategia de búsqueda para las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), EMBASE/Ovid, LILACS/Biblioteca virtual en salud (BVS), y Cochrane Library, incluyendo términos en lenguaje natural y lenguaje estructurado (Tesauros, MeSH terms, DeCS terms) según cada base de datos para los términos de la pregunta PICO. Se hizo búsqueda en la literatura gris solo en las bases de pre-publicaciones MedRxiv y BioRxiv. Adicionalmente se agregaron a los resultados de la búsqueda ensayos clínicos listados en las referencias de los estudios incluidos y en las revisiones sistemáticas sobre el tema, que no estén repetidos. La búsqueda sistemática se efectuó hasta el día 28 de junio de 2021. Las estrategias de búsqueda para cada base bibliográfica se muestran en el **Anexo 01**.

3.4. Selección de evidencia y extracción de datos

Luego de la búsqueda, las referencias de los artículos hallados fueron transferidas al gestor de referencias Rayyan®, donde se eliminaron los ítems duplicados. La selección de estudios en las

diferentes fuentes de información consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes; seguida de una fase de lecturas a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas; ambas realizadas por un solo revisor. Finalmente se extrajo los datos de los artículos seleccionados que tuvieran textos completos disponibles en los idiomas inglés, español, o portugués. A diferencia de una revisión sistemática, no se trató de contactar a los autores en caso no se tuviera el texto completo disponible. Los datos extraídos se presentaron de manera narrativa y en tablas cuando fue posible.

3.5. Evaluación de calidad de la evidencia

Para esta revisión rápida, no se hizo evaluación de calidad individual de los estudios seleccionados; ni tampoco se evaluó sesgo de publicación. Tampoco se evaluó la calidad de la evidencia en conjunto según la metodología GRADE.

IV. RESULTADOS

La búsqueda sistemática identificó 196 citaciones. A estas se les sumó una pre-publicación y un comunicado de prensa encontradas en las referencias de las revisiones sistemáticas halladas. Luego de la eliminación de duplicados, y tamizaje de títulos y resúmenes, se seleccionaron 24 estudios para lectura a texto completo como se aprecia en el **Anexo 02** (Diagrama de flujo). De ellos, fueron excluidos diez, por tratarse de inmunoglobulinas inespecíficas (10), ser resúmenes de congreso cuyos datos ya están contenidos en las publicaciones incluidas (11,12), ser un estudio descriptivo (13), o ser estudios observacionales que evalúan efectividad en condiciones reales (14–19). Los detalles se muestran en el **Anexo 03**. Los 14 estudios restantes fueron incluidos en esta revisión rápida, todos fueron ensayos clínicos aleatorizado (ECA) controlados con placebo. Estos fueron publicados como artículos en una revista científica con revisión por pares (20–24), pre-publicaciones (25–31), resumen de congreso científico (32), o como notas de prensa (33). Todos se publicaron entre el 2020 y 2021 en idioma inglés. Cuatro estudios fueron sobre prevención y se detallan en el **Anexo 04**. En cambio, diez fueron sobre manejo de pacientes con enfermedad sintomática; de ellos, dos fueron en pacientes hospitalizados, como se detalla en el **Anexo 05**; y ocho en pacientes ambulatorios, ver **Anexo 06**. Los principales hallazgos se detallan a continuación:

4.1. Eficacia previniendo el desarrollo de COVID-19 sintomático (Anexo 04)

Se encontró un estudio (20) evaluando Bamlanivimab 4200mg en infusión endovenosa como profilaxis post-exposición (PEP). El estudio se hizo en residentes y personal de casas de ancianos sin infección previa, donde hubiera habido al menos un caso índice de COVID-19. Incluyó 588 en el

grupo intervención, y 587 recibieron placebo. La incidencia de infección sintomática con PCR positivo en las 8 semanas siguientes fue 8.5% en el grupo intervención, y 15.2% en el placebo, lo que da una reducción de riesgo absoluto de 6.6% (IC95% 2.6, 10.7), lo que equivale a una eficacia (reducción de riesgo relativo) de 44%. Cuando se restringió el análisis a solo los residentes de la casa de asilo, la reducción fue 61%. Hubo 5 fallecidos, todos en el grupo placebo, y no hubo diferencias en el número de eventos adversos y eventos adversos serios.

Hubo dos estudios evaluando Casirivimab/Imdevimab (600 mg/600 mg) en forma subcutánea (25,26). Ambos evaluaron la eficacia previniendo infecciones sintomáticas en personas seronegativas que hubieran tenido contacto intra-domiciliario con una persona con COVID-19 confirmado. La Parte A del estudio incluyó solo a aquellos que tuvieran PCR negativo al momento de recibir la intervención (25), mientras que la parte B evaluó a las personas que ya eran PCR positivo al momento de recibir la droga de estudio (26). Parte A incluyó 753 en el grupo intervención, y 752 en grupo placebo. La incidencia de infección sintomática con PCR positivo en los 28 días siguientes fue de 1.5% en el grupo intervención, y 7.8% en el placebo, lo que da una reducción de riesgo relativo de 81.4%, lo cual fue significativo. Parte B incluyó 100 en el grupo intervención, y 104 en grupo placebo. La incidencia de infección sintomática con PCR positivo en los 28 días siguientes fue de 29.0% en el grupo intervención, y 42.3% en el placebo, lo que da una reducción de riesgo relativo significativa de 31.5%.

Se encontró una nota de prensa (33) dando a conocer los resultados de un análisis interino de la combinación de anticuerpos AZD7442 desarrollada por AstraZeneca, que contiene dos anticuerpos de larga duración: Cilgavimab y Tixagevimab. Se evaluó la eficacia de 300mg IM previniendo infección sintomática en personas ≥ 18 años expuestos a un caso confirmado de SARS-CoV-2 en los 8 días previos. Se incluyó 749 en grupo intervención, y 372 en placebo. La incidencia de infección sintomática con PCR positivo entre 30 y 180 días post aplicación, fue 3.07% en el grupo intervención y 4.57% en placebo, lo que corresponde a una reducción de riesgo relativo de 33% (IC95% -26, 65) que no fue significativamente diferente de cero. Cuando se restringió solo a aquellos que eran PCR negativos, es decir los que aún no estaban infectados al momento de recibir la droga de estudio, la incidencia fue 0.84% en el grupo intervención y 3.07% en placebo, lo que corresponde a una reducción de riesgo relativo de 73% (IC95% 27, 90). Según este comunicado, no se cumplió el objetivo primario como profilaxis post-exposición en infectados/no infectados; pero mostró eficacia solo en aquellos que eran PCR negativo al momento de recibir el medicamento.

Ningún estudio mostró diferencias en la proporción de eventos adversos y/o eventos adversos serios.

4.2. Eficacia mejorando desenlaces clínicos en pacientes con COVID-19 (Anexo 05 y 06)

Las 10 publicaciones encontradas sobre eficacia mejorando desenlaces clínicos en pacientes ya infectados fueron en pacientes con enfermedad leve-moderada. Dos estudios, ACTIV-3 y RECOVERY fueron en pacientes hospitalizados pero no críticos (21,27); los otros 8 estudios fueron en pacientes ambulatorios sin requerimiento de oxígeno (22–24,28–32). No se encontró estudios sobre uso en pacientes con enfermedad severa o crítica.

En pacientes hospitalizados, se encontró un análisis interino del estudio ACTIV-3 (21), realizado en pacientes sin daño de órgano blanco, el cual no encontró diferencias en recuperación a los 5 días luego de Bamlanivimab 7000mg IV (50%) comparado con placebo (54%); ni tampoco en recuperación sostenida más allá de los 5 días (82% vs 79%). El estudio RECOVERY (27) analizó el uso de Casirivimab/Imdevimab en su dosis más alta, 4000 mg/4000 mg IV en hospitalizados. Al analizar muerte por cualquier causa hasta el día 28 no encontró diferencias entre intervención o placebo para toda la muestra: 20% vs 21% con un RR de 0.94 (IC95%: 0.86, 1.03); ni para aquellos con anticuerpos negativos basales: 24% vs 30% con un RR de 0.80 (IC95%: 0.70, 0.91). Tampoco encontró diferencias para el desenlace compuesto de ventilación mecánica o muerte por cualquier causa al día 28, ni para toda la muestra: 24% vs 25% con un RR de 0.96 (IC95%: 0.90, 1.04); ni para aquellos con anticuerpos negativos basales: 30% vs 37% con un RR de 0.83 (IC95%: 0.75, 0.92).

En pacientes ambulatorios, se identificaron 3 publicaciones para diferentes dosis de Bamlanivimab, como parte del estudio BLAZE-1, en pacientes ambulatorios sin requerimiento de oxígeno. Chen et al (22) analizando en forma interina tres dosis crecientes de Bamlanivimab IV (700mg, 2800mg, 7000mg) versus placebo en 452 personas encontró menos hospitalizaciones al día 29 en los que recibieron alguna de las dosis del anticuerpo (1.6%) comparado a placebo (6.3%). El estudio de Gottlieb et al (23) analiza la misma población agregando un brazo con la combinación Bamlanivimab/Etesevimab 2800mg/2800mg IV (N=577). En este análisis final, se encontró menos proporción de hospitalizaciones o visita a emergencia o muerte a los 29 días en todos los grupos que recibieron anticuerpos: Bamlanivimab 700mg IV (1.0%), Bamlanivimab 2800mg IV (1.9%), Bamlanivimab 7000mg IV (2.0%), Bamlanivimab/Etesevimab 2800mg/2800mg IV (0.9%) comparado con placebo (5.8%), pero solo la combinación mostró ser significativa. Dougan et al (32) en un resumen de congreso muestra el análisis de una población mucho más grande (N=1035) comparando solo la combinación Bamlanivimab/Etesevimab 2800mg/2800mg IV contra placebo, encontrando una proporción de hospitalizaciones o visita a emergencia o muerte a los 29 días mucho menor en los que recibieron la combinación de anticuerpos (2.12%) en comparación con placebo (6.96%), lo que significa una reducción relativa del 70%, o una reducción absoluta de 4.8% (IC95%: -7.4, -2.3).

Se identificaron 3 publicaciones para diferentes dosis de la combinación Casirivimab/Imdevimab en pacientes ambulatorios. Las primeras dos fueron parte del estudio del laboratorio Regeneron® en pacientes sin requerimiento de oxígeno a dos dosis diferentes: 1200mg/1200mg y 4000mg/4000mg. La primera publicación, un análisis preliminar (24), no mostró diferencias significativas en la proporción de personas que tuvieron que ser atendidas medicamente por COVID-19 hasta el día 29, tanto para toda la muestra: 3% si recibieron alguna dosis vs 6% en placebo, reducción absoluta de 3% (IC95%: -16, 9); como para los que tuvieron anticuerpos negativos en la evaluación basal: 6% si recibieron alguna dosis vs 15% en placebo, reducción absoluta de 9% (IC95%: -29, 11). La segunda, aun en pre-publicación (28), analiza la muestra completa, y encuentra que si hay diferencias significativas en la proporción de personas atendidas medicamente hasta el día 29, en toda la muestra: 2.8% intervención vs 6.5% en placebo, reducción relativa 57%; en aquellos con anticuerpos negativos basales: 3.4% intervención vs 9.7% en placebo, reducción relativa 65%; y en aquellos con al menos un factor de riesgo: 2.6% intervención vs 9.2% en placebo, reducción relativa 71%. La tercera publicación (29), también es parte del estudio de Regeneron®, pero analiza población que tenga al menos un factor de progresión hacia enfermedad más severa, y como tal, incluye algunos pacientes de los estudios previos; además, utiliza la dosis de 1200mg/1200mg IV, y una más baja de 600mg/600mg. Encontró que la proporción de hospitalización por COVID-19 o muerte por cualquier causa a los 29 días es menor en aquellos que recibieron 1200mg/1200mg (1.3%) versus placebo (4.6%), con una reducción relativa de 71.3% (IC95%: 51.7, 82.9); así como en los que recibieron la dosis más baja de 600mg/600mg (1.0%) versus placebo (3.2%) con una reducción relativa de 70.4% (IC95%: 31.6, 87.1).

Finalmente se encontraron dos publicaciones para otros dos anticuerpos en pacientes ambulatorios que aún no requerían oxígeno. Una pre-publicación (30) analizó la eficacia de Sotrovimab 500mg IV en casos que además tenían al menos UN factor de progresión a enfermedad más severa. Encontraron que la proporción de pacientes que requirieron Hospitalización mayor a 24 horas o fallecieron de cualquier causa hasta el Día 29 fue 3/291 (1.0%) en el grupo Intervención, y 21/292 (7.0%) en placebo, lo que significa una reducción relativa del 85% (IC95%: 44, 96), siendo esta significativa. Otra pre-publicación (31) analizó el efecto de Regdanvimab a dos dosis, 40mg/Kg IV y 80mg/Kg IV, encontrando un reducción en la mediana de días hasta recuperación clínica, entre los que recibieron anticuerpos: 5.7 (5.15, 7.00) versus placebo: 8.8 (6.72, 11.73) para placebo. Analizando curvas de sobrevida, la recuperación fue 1.56 más rápida (IC95%: 1.11, 2.20) con 40mg/Kg, y 1.43 más rápida (IC95%: 1.02, 2.01) con 80mg/Kg respecto a placebo. El requerimiento de hospitalización u oxígeno hasta 28 días fue 4.0% para 40mg/Kg, 4.9% para 80mg/Kg, y 8.7% para placebo.

Ningún estudio mostró diferencias en la proporción de eventos adversos o eventos adversos serios.

4.3. Eficacia disminuyendo carga viral en pacientes con COVID-19 (Anexo 06)

Entre los 10 estudios evaluando eficacia en pacientes ya infectados, 6 estudios evaluaron eficacia en la disminución de la carga viral (22–24,28,31,32), todos fueron hechos en pacientes ambulatorios con síntomas leves-moderados sin requerimiento de oxígeno.

Se identificó 3 publicaciones para diferentes dosis de Bamlanivimab, todos como parte del ensayo clínico BLAZE-1 en pacientes ambulatorios. Chen et al (22) analizando en forma interina tres dosis crecientes del anticuerpo versus placebo encontró una reducción en el logaritmo de la carga viral al día 11 que solo fue significativa para la dosis de 2800mg IV: -0.53 (IC95%: -0.98, -0.08). El estudio de Gottlieb et al (23) analiza la misma población que el estudio anterior agregando un brazo con la combinación Bamlanivimab/Etesevimab 2800mg/2800mg IV. En este análisis final, no se encontró reducciones significativas para Bamlanivimab solo, pero si para la combinación descrita: -0.57 (IC95%: -1.00, -0.14). Finalmente Dougan et al (32) en un resumen de congreso muestra el análisis de una población mucho más grande (n=1035) para la combinación Bamlanivimab/Etesevimab 2800mg/2800mg IV, encontrando una reducción significativa en el logaritmo de la carga viral al día 7 de iniciado el tratamiento: -1.20 (IC95%: -1.46, -0.94).

Se encontraron dos publicaciones que evaluaban la combinación Casirivimab/Imdevimab a dos dosis diferentes: 1200mg/1200mg IV y 4000mg/4000mg IV versus placebo, aunque analizaron ambos grupos de intervención como si fuera uno solo. Ambas corresponden al estudio del laboratorio Regeneron® en pacientes ambulatorios sin requerimiento de oxígeno. La primera publicación, un análisis preliminar (24), mostró una reducción en el logaritmo de la carga viral al día 7 que fue significativo en general: -0.41 (IC95%: -0.71, -0.10); y para el subgrupo que tenía anticuerpos negativos de base: -0.56 (IC95%: -1.02, -0.11). La segunda, aún en pre-publicación (28), analiza la muestra completa, reafirmando los hallazgos previos; la reducción fue significativa tanto para toda la muestra: -0.36 (IC95%: -0.56, -0.16); como para el subgrupo que tenía anticuerpos negativos de base: -0.73 (IC95%: -0.97, -0.48).

Finalmente, en la pre-publicación para Regdanvimab a dos dosis, 40mg/Kg IV y 80mg/Kg IV en pacientes ambulatorios sin requerimiento de oxígeno (31), se midió la mediana de tiempo hasta negativizar el PCR, es decir hasta tener un carga viral <2.33 copias/ml. Usando curvas de Kaplan-Meier, se encontró una razón de negativización significativa para la dosis de 40mg/kg: 1.35 (IC95%: 1.00, 1.81), pero no para 80mg/Kg: 1.22 (IC95%: 0.90, 1.63), o para ambos grupos combinados: 1.23 (IC95%: 0.99, 1.65). Ningún estudio mostró diferencias en la proporción de eventos adversos.

V. CONCLUSIONES

- Se identificaron 14 estudios, 4 sobre eficacia previniendo desarrollo de enfermedad después de contacto con un caso confirmado de COVID-19, y 10 sobre eficacia mejorando desenlaces clínicos en pacientes infectados con SARS-CoV-2. De estos últimos, 8 fueron en pacientes ambulatorios, y 2 en pacientes hospitalizados sin enfermedad crítica ni daño de órganos blanco. Solo 5 de los 14 estudios fueron publicaciones científicas revisadas por pares.
- Los estudios encontrados evaluaron los siguientes anticuerpos monoclonales: Bamlanivimab (LY-CoV555), la combinación Bamlanivimab/Etesevimab (LY-CoV555+LY-CoV016), la combinación Casirivimab/Imdevimab (REGN10933+REGN10987), Sotrovimab (GSK4182136), Regdanvimab (CT-P59), y la combinación Cilgavimab/Tixagevimab (AZD7442, AZD8895+AZD1061).
- Respecto a Prevención de infección sintomática post-exposición, Bamlanivimab 4200mg IV tendría una eficacia a las 8 semanas del 44%. Casirivimab/Imdevimab 600 mg/600mg SC tendría una eficacia de 81.4% a los 28 días en pacientes que eran PCR negativos al momento de recibir la medicación, y 31.5% en pacientes que ya eran PCR positivos. Finalmente, un análisis interino de Cilgavimab/Tixagevimab 300mg IM indicaría no efecto significativo entre los 30 y 180 días post-exposición, excepto en pacientes con PCR negativo basal, con una eficacia de 73%.
- Respecto a Desenlaces clínicos en pacientes ya infectados hospitalizados, ni el estudio ACTIV-3 evaluando Bamlanivimab 7000mg IV, ni el estudio RECOVERY evaluando Casirivimab/Imdevimab 4000 mg/4000 mg IV, encontraron eficacia; ya sea mejorando la recuperación clínica, o disminuyendo muertes/ventilación mecánica, respectivamente.
- Sobre eficacia del tratamiento en pacientes ambulatorios, los tres reportes del estudio BLAZE-1 concluyen que Bamlanivimab IV en combinación con Etesevimab (2800mg/2800mg) reducen la proporción de hospitalizaciones o visita a emergencia o muerte a los 29 días entre un 70% y 84%. Dos reportes del estudio de Regeneron® con Casirivimab/Imdevimab IV 1200mg/1200mg, y 4000mg/4000mg, muestran reducción significativa en atenciones médicas hasta el día 29 de 57% en toda la muestra, 65% si tenían anticuerpos negativos basales, y 71% si tenían factores de riesgo para progresión. Otro reporte de dicho estudio muestra reducción en hospitalizaciones o muerte de 71.3% para 1200/1200mg, y 70.4% para 600mg/600mg. Una pre-publicación reportó que Sotrovimab 500mg IV redujo las hospitalizaciones o muerte hasta el día 29 en 85%; y otra reportó que Regdanvimab IV reducía el requerimiento de hospitalización u oxígeno a los 28 días en 54% para la dosis de 40mg/Kg, y 44% para la dosis de 80mg/Kg.

- Respecto a la reducción de carga viral, los tres reportes del estudio BLAZE-1 concluyen que Bamlanivimab IV no reduce la carga viral a los 11 días; en cambio, Bamlanivimab/Etesevimab 2800mg/2800mg IV si reduce la carga tanto a los 7 como a los 11 días. Los reportes de Regeneron® concluyen que Casirivimab/Imdevimab IV reduce la carga viral al día 7 tanto en personas que tenían pruebas serológicas positivas al inicio como las que no. Finalmente, el estudio sobre Regdanvimab no muestra diferencias significativas en la velocidad de negativización del PCR.
- Ningún estudio mostró diferencias en la proporción de eventos adversos o eventos adversos serios.
- Existe evidencia basada en ensayos clínicos, aunque en su mayoría no revisados por pares, que los anticuerpos monoclonales serían seguros y eficaces para prevenir enfermedad sintomática luego de exposición, sobre todo en aquellos que aún tienen PCR negativo para SARS-CoV-2; y mejorando desenlaces clínicos (incluyendo hospitalización y muerte) en pacientes ambulatorios con COVID-19. No tendrían eficacia en el tratamiento de pacientes con COVID-19 ya hospitalizados.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

RA realizó la estrategia de búsqueda, la selección de estudios según títulos y resúmenes, la selección de estudios a texto completo, extracción de datos, lectura crítica y redacción de la primera versión del documento. KH y NR revisaron la versión final del manuscrito.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus–Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* el 26 de marzo de 2020;382(13):1199–207.
2. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, Chen R, Jabri A, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med.* el 11 de junio de 2020;382(24):2372–4.
3. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* el 30 de abril de 2020;382(18):1708–20.
4. World Health Organization. Weekly epidemiological update on COVID-19 - 29 June 2021 [Internet]. Emergency Situational Updates. 2021 [citado el 5 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---29-june-2021>
5. Pan American Health Organization (PAHO). COVID-19 Daily Update: 24 June 2021 [Internet]. COVID-19 Daily Updates. PAHO; 2021 [citado el 5 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54435>
6. Kyriakidis NC, López-Cortés A, González EV, Grimaldos AB, Prado EO. SARS-CoV-2 vaccines strategies: a comprehensive review of phase 3 candidates. *Npj Vaccines.* el 22 de febrero de 2021;6(1):1–17.
7. Kumar SU, Priya NM, Nithya SR, Kannan P, Jain N, Kumar DT, et al. A review of novel coronavirus disease (COVID-19): based on genomic structure, phylogeny, current shreds of evidence, candidate vaccines, and drug repurposing. *3 Biotech.* abril de 2021;11(4):198.
8. Pogue JM, Lauring AS, Gandhi TN, Marshall VD, Eschenauer GA, Nagel JL, et al. Monoclonal Antibodies for Early Treatment of COVID-19 in a World of Evolving SARS-CoV-2 Mutations and Variants. *Open Forum Infect Dis.* julio de 2021;8(7):ofab268.
9. Jaworski JP. Neutralizing monoclonal antibodies for COVID-19 treatment and prevention. *Biomed J.* marzo de 2021;44(1):7–17.
10. Herth FJF, Sakoulas G, Haddad F. Use of Intravenous Immunoglobulin (Prevagen or Octagam) for the Treatment of COVID-19: Retrospective Case Series. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2020;99(12):1145–53.
11. Cohen MS, Nirula A, Adams AC, Schade AE, Knorr J, Tuttle JL, et al. Bamlanivimab prevents COVID-19 morbidity and mortality in nursing-home setting. En: *Topics in Antiviral Medicine* [Internet]. Virtual: International Antiviral Society; 2021. p. 32–3. Disponible en: <https://120qrk11gh163n79gg1cg656-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2021/03/march-2021.pdf>
12. O’Brien MP, Neto EF, Chen K-C, Isa F, Heirman I, Sarkar N, et al. Casirivimab with imdevimab antibody cocktail for COVID-19 prevention: Interim results. En: *Topics in Antiviral Medicine* [Internet]. Virtual: International Antiviral Society; 2021. p. 33–4. Disponible en: <https://120qrk11gh163n79gg1cg656-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2021/03/march-2021.pdf>

13. Tulledge-Scheitel S, Bell SJ, Larsen JJ, Bierle DM, Takahashi P, Moehnke DE, et al. A mobile unit overcomes the challenges to monoclonal antibody infusion for COVID-19 in skilled care facilities. *J Am Geriatr Soc.* abril de 2021;69(4):868–73.
14. Bariola JR, McCreary EK, Wadas RJ, Kip KE, Marroquin OC, Minnier T, et al. Impact of monoclonal antibody treatment on hospitalization and mortality among non-hospitalized adults with SARS-CoV-2 infection. *medRxiv.* el 30 de marzo de 2021;2021.03.25.21254322.
15. Ganesh R, Pawlowski C, O'Horo JC, Arndt LL, Arndt R, Bell SJ, et al. Association of Intravenous Bamlanivimab Use with Reduced Hospitalization, Intensive Care Unit Admission, and Mortality in Patients with Mild to Moderate COVID-19. *medRxiv.* el 25 de mayo de 2021;2021.05.23.21257670.
16. Kumar RN, Wu E-L, Angarone MP, Stosor V, Ison MG, Moore WJ, et al. Real-World Experience of Bamlanivimab for COVID-19: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis.* el 13 de abril de 2021;(ciab305):Online ahead of print.
17. Rainwater-Lovett K, Redd JT, Stewart MA, Calles NE, Cuff T, Fang M, et al. Real-world Effect of Monoclonal Antibody Treatment in COVID-19 Patients in a Diverse Population in the United States. *medRxiv.* el 10 de abril de 2021;2021.04.08.21254705.
18. Verderese JP, Stepanova M, Lam B, Racila A, Kolacevski A, Allen D, et al. Neutralizing Monoclonal Antibody Treatment Reduces Hospitalization for Mild and Moderate COVID-19: A Real-World Experience. *Clin Infect Dis.* el 24 de junio de 2021;(ciab579):Online ahead of print.
19. Webb BJ, Buckel W, Vento T, Butler AM, Grisel N, Brown SM, et al. Real-World Effectiveness and Tolerability of Monoclonal Antibodies for Ambulatory Patients with Early COVID-19. *medRxiv.* el 17 de marzo de 2021;2021.03.15.21253646.
20. Cohen MS, Nirula A, Mulligan MJ, Novak RM, Marovich M, Yen C, et al. Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* el 6 de julio de 2021;326(1):46–55.
21. Lundgren JD, Grund B, Barkauskas CE, Holland TL, Gottlieb RL, Sandkovsky U, et al. A Neutralizing Monoclonal Antibody for Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* el 22 de diciembre de 2020;384(10):905–14.
22. Chen P, Nirula A, Heller B, Gottlieb RL, Boscia J, Morris J, et al. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* el 28 de octubre de 2020;384(3):229–37.
23. Gottlieb RL, Nirula A, Chen P, Boscia J, Heller B, Morris J, et al. Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* el 16 de febrero de 2021;325(7):632–44.
24. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med.* el 17 de diciembre de 2020;384(3):238–51.
25. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Musser BJ, Isa F, Chan K-C, Sarkar N, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination for Covid-19 Prevention. *medRxiv.* el 1 de enero de 2021;2021.06.14.21258567.

26. O'Brien MP, Forleo-Neto E, Sarkar N, Isa F, Hou P, Chan K-C, et al. Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination in Early SARS-CoV-2 Infection. medRxiv. el 1 de enero de 2021;2021.06.14.21258569.
27. Horby PW, Mafham M, Peto L, Campbell M, Pessoa-Amorim G, Spata E, et al. Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv. el 1 de enero de 2021;2021.06.15.21258542.
28. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Cocktail Clinical Outcomes Study in Covid-19 Outpatients. medRxiv. el 1 de enero de 2021;2021.05.19.21257469.
29. Weinreich DM, Sivapalasingam S, Norton T, Ali S, Gao H, Bhore R, et al. REGEN-COV Antibody Cocktail in Outpatients with Covid-19. medRxiv. el 1 de enero de 2021;2021.06.09.21257915.
30. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Casal MC, Moya J, Falci DR, et al. Early Covid-19 Treatment With SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody Sotrovimab. medRxiv. el 1 de enero de 2021;2021.05.27.21257096.
31. Eom JS, Ison M, Streinu-Cercel A, Sandulescu O, Preotescu L-L, Kim Y-S, et al. Efficacy and safety of CT-P59 plus standard of care: a phase 2/3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial in outpatients with mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Res Sq [Internet]. el 16 de marzo de 2021 [citado el 25 de julio de 2021]; Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-296518/v1>
32. Dougan M, Nirula A, Adams AC, Schade AE, Sabo J, Patel DR, et al. Bamlanivimab+etesevimab for treatment of COVID-19 in high-risk ambulatory patients. En: Topics in Antiviral Medicine [Internet]. Virtual: International Antiviral Society; 2021. p. 33. Disponible en: <https://120qrk11gh163n79gg1cg656-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2021/03/march-2021.pdf>
33. AstraZeneca. Update on AZD7442 STORM CHASER trial in post-exposure prevention of symptomatic COVID-19 [Internet]. 2021 [citado el 25 de julio de 2021]. Disponible en: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-azd7442-storm-chaser-trial.html>

X. ANEXOS

ANEXO 01. Estrategias de búsqueda

Base: MEDLINE/OVID		
Fecha: 28 de junio de 2021		
1	("Coronavirus Infections"[MeSH Terms] OR "COVID-19"[MeSH Terms] OR "SARS-CoV-2"[MeSH Terms])	98 139
2	("coronavirus*" [All Fields] OR "coronavirus*" [All Fields] OR "COVID19"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "covid 19"[All Fields] OR "COVID2019"[All Fields] OR "covid 2019"[All Fields] OR "covid 2019"[All Fields] OR "sars cov"[All Fields] OR "sars cov"[All Fields] OR "SARSCoV"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "SARSCoV2"[All Fields] OR "sarscov 2"[All Fields] OR "sars cov2"[All Fields] OR "sarscov 2"[All Fields] OR "sars cov2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 2"[All Fields] OR "sars cov 19"[All Fields] OR "sars cov 19"[All Fields] OR "SARSCoV19"[All Fields] OR "sars cov19"[All Fields] OR "sars cov19"[All Fields] OR "sars cov 19"[All Fields] OR "sars cov 19"[All Fields] OR "sars cov 19"[All Fields] OR "sars cov 2019"[All Fields] OR "sars cov 2019"[All Fields] OR "SARSCoV2019"[All Fields] OR "sars cov 2019"[All Fields] OR "sars cov 2019"[All Fields] OR "CoV"[All Fields] OR "nCoV"[All Fields] OR "n-CoV"[All Fields] OR "2019 cov"[All Fields] OR "2019 cov"[All Fields] OR "2019CoV"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "2019 ncov"[All Fields] OR "2019ncov"[All Fields] OR "cov 2019"[All Fields] OR "cov 2019"[All Fields] OR "CoV2019"[All Fields] OR "ncov 2019"[All Fields] OR "ncov 2019"[All Fields] OR "nCoV2019"[All Fields] OR "cov 19"[All Fields] OR "cov 19"[All Fields] OR "CoV19"[All Fields] OR "ncov 19"[All Fields] OR "ncov 19"[All Fields] OR "nCoV19"[All Fields] OR "ncorona*" [Title/Abstract] OR "2019 novel*" [Title/Abstract])	162 533
3	(1 OR 2)	165 852
4	(3) AND (fha[Filter])	118 645
5	("Antibodies, Monoclonal"[MeSH Terms])	249 014
6	("bamlanivimab"[All Fields] OR "etesevimab"[All Fields] OR "casirivimab"[All Fields] OR "imdevimab"[All Fields] OR "sotrovimab"[All Fields] OR "regdanvimab"[All Fields] OR "REGEN-COV"[All Fields] OR "REGN10933"[All Fields] OR "REGN10987"[All Fields] OR "LY-CoV555"[All Fields] OR "LY-CoV016"[All Fields] OR "LY3832479"[All Fields] OR "VIR-7831"[All Fields] OR "GSK4182136"[All Fields] OR "CT-P59"[All Fields])	85
7	("tocilizumab"[Title/Abstract] OR "atlizumab"[Title/Abstract] OR "itolizumab"[Title/Abstract] OR "sarilumab"[Title/Abstract] OR "lenzilumab"[Title/Abstract] OR "otilimab"[Title/Abstract] OR "mavrilimumab"[Title/Abstract] OR "Actemra"[Title/Abstract] OR "Alzumab"[Title/Abstract] OR "Kevzara"[Title/Abstract] OR "KB003"[Title/Abstract] OR "MOR103"[Title/Abstract] OR "CAM-3001"[Title/Abstract])	4 536
8	((5 OR 6) NOT (7))	246 615
9	((8) AND (fha[Filter]))	211 663
10	((4 AND 9) AND (fha[Filter]))	1 012
11	((4 AND 9) AND (fha[Filter]) AND (2020:2021[pdat]))	572
12	((4 AND 9) AND (fha[Filter]) AND (2020:2021[pdat]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR "clinical trial"[Title/Abstract] OR "randomized"[Title/Abstract]))	47

Base: EMBASE/OVID		
Fecha: 28 de junio de 2021		
1	"Coronavirus Infections"/ or "Coronavirus Infection"/	12 898
2	Coronavirinae/ or Coronavirus/ or exp Betacoronavirus/	56 615
3	((corona* or coron*) adj1 (virus* or viral* or virinae*)).kw,tw.	2 882
4	(coronavirus* or coronovirus* or coron?virinae* or "2019-nCoV" or 2019nCoV or 2019-CoV or nCoV2019 or "nCoV-2019" or "COVID-19" or COVID19 or "CORVID-19" or CORVID19 or "WN-CoV" or WNCov or "HCoV-19" or HCoV19 or CoV or "2019 novel*" or Ncov or "n-cov" or "SARSCoV- 2" or "SARSCoV-2" or "SARSCoV2" or "SARS-CoV2" or SARSCov19 or "SARS-Cov19" or "SARSCov-19" or "SARS-Cov-19" or SARScov or Ncovor or Ncorona* or Ncorono* or NcovWuhan* or NcovHubei* or NcovChina* or NcovChinese* or Wuhan virus* or novel CoV or CoV 2 or CoV2 or betacoron?vir*).kw,tw.	160 220
5	1 or 2 or 3 or 4	167 005
6	"Monoclonal antibody"/ or "Monoclonal antibodies"/	212 540
7	(bamlanivimab or etesevimab or casirivimab or imdevimab or sotrovimab or regdanvimab or REGEN-COV or REGN10933 or REGN10987 or LY-CoV555 or LY-CoV016 or LY3832479 or VIR-7831 or GSK4182136 or CT-P59).mp.	128
8	6 or 7	212 635
9	5 and 8	1 494
10	limit 9 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	62

Base: LILACS/BVS OPS		
Fecha: 28 de junio de 2021		
1	Title, abstract, subject: (coronavirus OR "coronavirus infection") AND ("monoclonal antibody" OR "monoclonal antibodies") AND NOT ("tocilizumab") AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("clinical_trials"))	12

Base: Cochrane Library		
Fecha: 28 de junio de 2021		
1	(Title Abstract Keyword: "Coronavirus" OR "Coronavirus Infections") AND (Title Abstract Keyword: "Monoclonal antibody" OR "Monoclonal antibodies") NOT (Title Abstract Keyword: "Tocilizumab")	52

Base: MedRxiv y BioRxiv		
Fecha: 28 de junio de 2021		
1	Date posted: 01/01/2020-24/06/2021 Included in: bioRxiv and medRxiv Abstract or Title (any): bamlanivimab etesevimab casirivimab imdevimab sotrovimab regdanvimab	23

ANEXO 02. Flujograma de selección de estudios

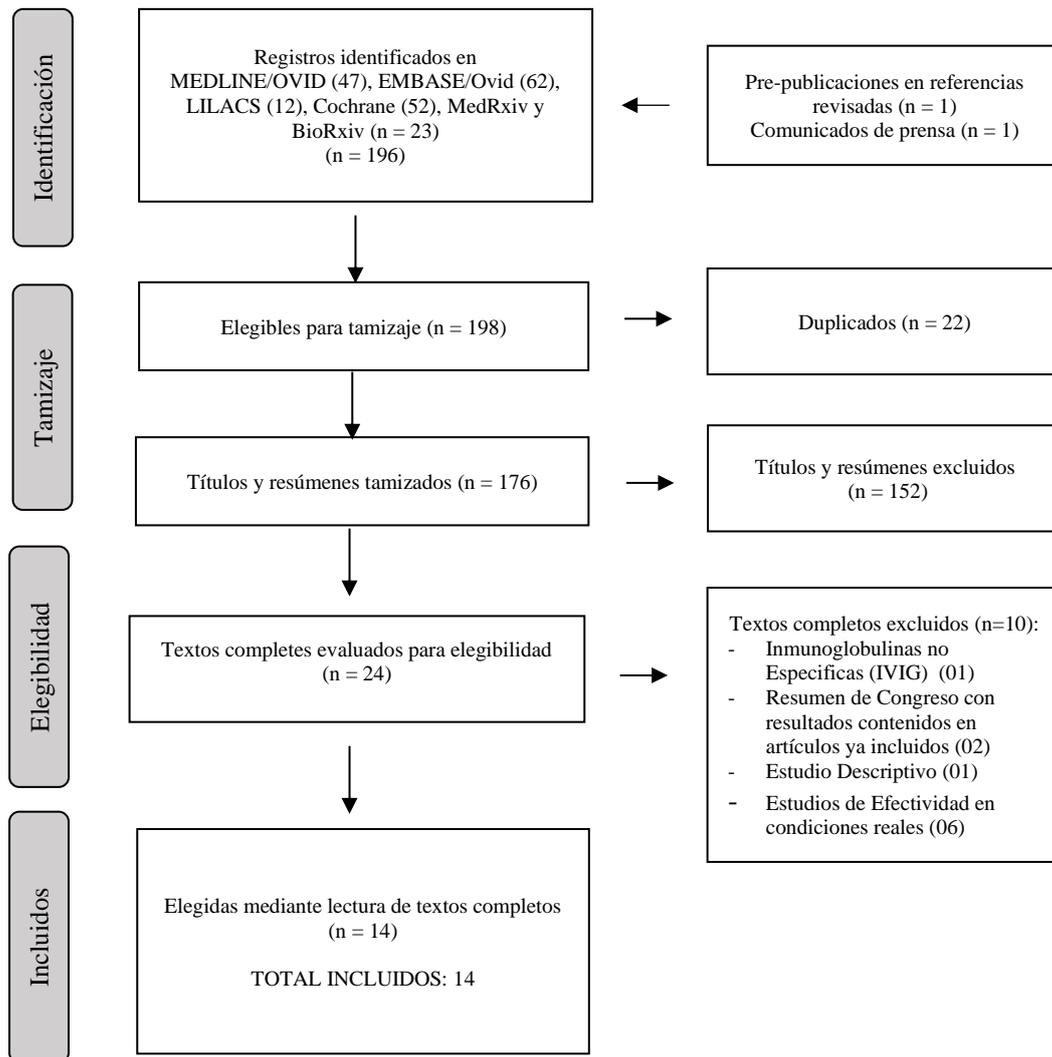


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios. Adaptado de: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group TP. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLOS Medicine. 21 de julio de 2009;6(7):e1000097.

Anexo 03. Tabla con las características de los Estudios EXCLUIDOS.

Estudio	Año	País	Diseño	Publicación	Intervención	Pacientes	Razón de EXCLUSION
Herth 2020 (10)	2020	EEUU, Alemania	Cohorte Retrospectiva, un solo brazo	Revista Científica	IVIG	12	Evalúa Inmunoglobulinas no Específicas. No es un Ensayo Clínico.
Cohen 2021a (11)	2021	EEUU	Ensayo Clínico Fase 3 (preliminar)	Resumen de Congreso (CROI 2021)	Bamlanivimab (4200 mg) IV	966, no se especifica número en intervención	Resultados contenidos en un artículo ya incluido (20)
O'Brien 2021a (12)	2021	EEUU	Ensayo Clínico Fase 3 (preliminar)	Resumen de Congreso (CROI 2021)	Casirivimab/Imdevimab (600 mg/600 mg) SC	186 intervención vs 223 controles	Resultados contenidos en un artículo ya incluido (25)
Tulledge-Scheitel 2021 (13)	2021	EEUU	Cohorte Retrospectiva, un solo brazo	Revista Científica	Casirivimab/Imdevimab (1200 mg/1200 mg) IV ó Bamlanivimab (700 mg) IV	45	No es un Ensayo Clínico. Estudio Descriptivo.
Bariola 2021 (14)	2021	EEUU	Cohorte Retrospectiva, emparejada por propensidad	Pre-publicación	Bamlanivimab (700 mg) IV	234 en cada brazo	No es un Ensayo Clínico. Estudio Efectividad en Condiciones Reales.
Ganesh 2021 (15)	2021	EEUU	Cohorte Retrospectiva, emparejada por propensidad	Pre-publicación	Bamlanivimab (700 mg) IV	2,335 en cada brazo	No es un Ensayo Clínico. Estudio Efectividad en Condiciones Reales.
Kumar 2021 (16)	2021	EEUU	Caso-Control Retrospectivo	Revista Científica	Bamlanivimab (700 mg) IV	218 intervención vs 185 controles	No es un Ensayo Clínico. Estudio Efectividad en Condiciones Reales.
Rainwater-Lovett 2021 (17)	2021	EEUU	Cohorte Retrospectiva, dos brazos	Pre-publicación	Bamlanivimab (700 mg) IV	270 intervención vs 328 controles	No es un Ensayo Clínico. Estudio Efectividad en Condiciones Reales.
Verderese 2021 (18)	2021	EEUU	Cohorte Retrospectiva, dos brazos	Revista Científica	Casirivimab/Imdevimab (1200 mg/1200 mg) IV ó Bamlanivimab (700 mg) IV	707 intervención vs 1709 controles históricos	No es un Ensayo Clínico. Estudio Efectividad en Condiciones Reales.
Webb 2021 (19)	2021	EEUU	Cohorte Cuasi-Experimental	Pre-publicación	Casirivimab/Imdevimab (1200 mg/1200 mg) IV ó Bamlanivimab (700 mg) IV	594 intervención vs 5536 controles	No es un Ensayo Clínico. Estudio Efectividad en Condiciones Reales.

CROI: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections

Anexo 04. Tabla con las características y resultados de los Estudios INCLUIDOS sobre PREVENCIÓN.

Estudio	Año	País	Diseño	Publicación	Intervención	Pacientes	DESENLACES/RESULTADOS
AstraZeneca 2021 (33)	2021	EEUU, Reino Unido	Ensayo Clínico Fase III (STORM CHASER) Análisis interino planificado.	Nota de prensa	AZD7442 (Combinación de Cilgavimab y Tixagevimab) 300mg IM	No vacunados ≥ 18 años Expuestos a SARS-CoV-2 en los 8 días previos 749 intervención vs 372 placebo	Todos los pacientes: Casos Sintomáticos de COVID-19 con PCR positivo: 23/749 (3.07%) en intervención; y 17/372 (4.57%) en placebo. Reducción 33% (95%CI: -26, 65). Excluyendo PCR (+) al inicio: Casos Sintomáticos de COVID-19 con PCR negativo: 6/715 (0.84%) en intervención; y 11/358 (3.07%) en placebo. Reducción 73% (95%CI: 27, 90), significativa. Proporción de eventos adversos similar en ambos grupos.
Cohen 2021b (20)	2021	EEUU	Ensayo Clínico Fase III (BLAZE-2). Análisis Final.	Revista Científica	Bamlanivimab 4200 mg IV	Residentes (300) y personal (666) de casas de ancianos donde haya habido al menos un caso índice COVID-19, edad ≥ 18 años, no COVID-19 previo. 588 intervención vs 587 placebo	Incidencia de COVID-19 definido como presencia de síntomas leve-severa y PCR positivo en las 8 semanas de aleatorización: Toda la población: Grupo Intervención 8.5% (41/588), placebo 15.2% (73/587). Diferencia de riesgos absoluta de -6.6 (95%CI: -10.7, -2.6) Residentes: Intervención 8.8% (14/161), placebo 22.5% (31/139). Diferencia de riesgos absoluta de -13.7 (95%CI: -21.9, -5.4) Hubo 5 muertos, todos en el grupo placebo. Eventos adversos: No diferencia. 118/588 (20.1%) en intervención vs 111/587 (18.9%) en placebo. Siendo severos 19/588 (3.2%) vs 17/587 (2.9%) respectivamente.
O'Brien 2021b (25)	2021	EEUU, Rumania, Moldavia	Ensayo Clínico Fase III (parte A)	Pre-publicación	Casirivimab/Imdevimab (600 mg/600 mg) SC	Pacientes ≥ 12 años sin síntomas, en las 96 horas de contacto domiciliario con Dx de SARS-CoV-2, que NO	Desarrollo de infección sintomática por SARS-Cov-2: Durante los 28 días luego de la intervención:

						<p>tengan evidencia de infección (PCR NEG) ni Inmunidad previa.</p> <p>Aleatorizados: 1046 intervención vs 1021 placebo</p> <p>Aleatorizados y Seronegativos: 753 intervención vs 752 placebo</p>	<p>Intervención 1.5% (11/753) vs Placebo 7.8% (59/752). 81.4% reducción de riesgo. OR 0.17 (0.09–0.33)</p> <p>Durante los 7 días luego de la intervención: Intervención 1.2% (9/753) vs Placebo 4.3% (32/752). 71.9% reducción de riesgo.</p> <p>Desarrollo de infecciones sintomáticas o asintomáticas. Intervención 4.8% (36/753) vs Placebo 14.2% (107/752). 66.4% reducción de riesgo.</p> <p>Tiempo medio a resolución de síntomas 1.2 (+/- 0.99) vs 3.2 (+/-2.68) semanas por paciente</p> <p>Eventos adversos fueron 265/1311 (20.2%) del grupo intervención, y 379/1306 (29%) placebos. Eventos adversos serios: 10/1311 (0.8%) en intervención, 15/1306 (1.1%) en placebo.</p>
O'Brien 2021c (26)	2021	EEUU, Rumania, Moldavia	Ensayo Clínico Fase III (parte B)	Pre-publicación	Casirivimab/Imdevimab (600 mg/600 mg) SC	<p>Pacientes ≥ 12 años sin síntomas, en las 96 horas de contacto domiciliario con Dx de SARS-CoV-2, que TENIAN evidencia de infección (PCR POS) pero NO de Inmunidad previa.</p> <p>Aleatorizados: 155 intervención vs 156 placebo</p> <p>Aleatorizados, Seronegativos, y Asintomáticos: 100 intervención vs 104 placebo</p>	<p>Desarrollo de infección sintomática por SARS-Cov-2 Durante los 28 días luego de la intervención: Intervención 29.0% (29/100) vs Placebo 42.3% (44/104). 31.5% reducción de riesgo. OR 0.54 (0.30–0.97)</p> <p>Hospitalización: 0/100 intervención vs 6/104 placebo. No muertes en ningún grupo.</p> <p>Total de semanas sintomáticas: 89.6 intervención vs 170.3 placebo. Reducción 45.3% (p=0.027). Semanas por paciente: 0.90 (+/-2.6) vs 1.64 (+/-3.5). Aproximadamente 5.6 días por paciente.</p> <p>Eventos adversos fueron 52/155 (33.5%) del grupo intervención, y 75/156 (48.1%) placebos. Eventos adversos serios: 0/155 (0%) en intervención, 4/156 (2.6%) en placebo.</p>

95%CI: Intervalo de Confianza al 95%

Anexo 05. Tabla con las características y resultados de los Estudios INCLUIDOS sobre TRATAMIENTO en pacientes HOSPITALIZADOS.

Estudio	Año	País	Diseño	Publicación	Intervención	Pacientes	DESENLACES/RESULTADOS
Lundgren 2020 (21)	2020	EEUU, Dinamarca, Singapur	Ensayo Clínico Fase III (ACTIV-3) Análisis interino de Futilidad	Revista Científica	Bamlanivimab (7000 mg) IV	Pacientes COVID-19 hospitalizados sin daño de órgano blanco, edad ≥ 18 años. Todos manejo estándar 163 intervención vs 151 placebo	<p>Escala ordinal de siete categorías para funcional pulmonar a los 5 días de infusión: Se encontraron en las dos categorías más favorables, 81/163 (50%) del grupo intervención, y 81/151 (54%) del grupo placebo.</p> <p>Recuperación sostenida: 71/87 (82%) en intervención, y 64/81 (79%) en placebo.</p> <p>Un desenlace compuesto de muerte o eventos adversos serios al día 5 tampoco mostró diferencia entre intervención 19% y placebo 14%.</p>
Horby 2021 (27)	2021	Reino Unido	Ensayo Clínico Plataforma Factorial (RECOVERY)	Pre-publicación	Casirivimab/ Imdevimab 4000 mg/4000 mg IV	Pacientes hospitalizados con sospecha clínica o confirmación de COVID-2, ≥ 12 años Total: 4839 intervención vs 4946 placebo Seronegativos: 1633 intervención vs 1520 placebo	<p>Muerte de cualquier causa hasta el día 28: Toda la muestra (9785): 20% (944/4839) en grupo tratamiento, 21% (1026/4946) en placebo. RR 0.94 (95%CI: 0.86, 1.03) Con anticuerpos negativos (3153): 24% (396/1633) en grupo tratamiento, 30% (451/1520) en placebo. RR 0.80 (95%CI: 0.70, 0.91) (Análisis en solo pacientes con PCR (+) dio resultados similares.</p> <p>Ventilación Mecánica o Muerte de cualquier causa hasta el día 28: Toda la muestra (9198): 24% (1089/4556) en grupo tratamiento, 25% (1151/4642) en placebo. RR 0.96 (95%CI: 0.90, 1.04) Con anticuerpos negativos (3083): 30% (487/1599) en grupo tratamiento, 37% (542/1484) en placebo. RR 0.83 (95%CI: 0.75, 0.92)</p> <p>No hubo diferencias en reportes a las 72 horas de fiebre (4% vs 3%), hipotensión (4% vs 2%), eventos trombóticos (2% vs 1%) o deterioro respiratorio (21% vs 22%). Hubo 5 adversos eventos serios atribuibles a intervención.</p>

95%CI: Intervalo de Confianza al 95%

Anexo 06. Tabla con las características y resultados de los Estudios INCLUIDOS sobre TRATAMIENTO en pacientes AMBULATORIOS.

Estudio	Año	País	Diseño	Publicación	Intervención	Pacientes	DESENLACES/RESULTADOS
Chen 2020 (22)	2020	EEUU	Ensayo Clínico Fase II (BLAZE-1) Análisis interino.	Revista Científica	1: Bamlanivimab 700mg IV 2: Bamlanivimab 2800mg IV 3: Bamlanivimab 7000mg IV	Casos ambulatorios leve-moderado, O2Sat>93% positivos para SARS-CoV-2, edad ≥18 años Brazo1: 101 Brazo2: 107 Brazo3: 101 Placebo: 143	Reducción en logaritmo de carga viral al día 11: Brazo1 vs Placebo: -0.20 (95%CI: -0.66, 0.25) Brazo2 vs Placebo: -0.53 (95%CI: -0.98, -0.08) Brazo3 vs Placebo: 0.09 (95%CI: -0.37, 0.55) Todas las dosis: -0.22 (95%CI: -0.60, 0.15) Hospitalización al Día 29: 5/309 (1.6%) en intervención vs 9/143 (6.3%) en placebo. Eventos adversos serios: 0 en intervención, 1 en placebo. Eventos adversos: 69/309 (22.3%) en intervención, y 35/143 (24.5%) en placebo
Gottlieb 2021 (23)	2021	EEUU	Ensayo Clínico Fase II/III (BLAZE-1) Análisis final para carga viral.	Revista Científica	1: Bamlanivimab 700mg IV 2: Bamlanivimab 2800mg IV 3: Bamlanivimab 7000mg IV 4: Bamlanivimab/ Etesevimab 2800 mg/2800 mg IV	Casos ambulatorios leve-moderado, O2Sat>93% positivos para SARS-CoV-2, edad ≥18 años Brazo1: 101 Brazo2: 107 Brazo3: 101 Brazo4: 112 Placebo: 156	Reducción en logaritmo de carga viral al día 11 (+/- 4 días): Brazo1 vs Placebo: 0.09 (95%CI: -0.35, 0.52) Brazo2 vs Placebo: -0.27 (95%CI: -0.71, 0.16) Brazo3 vs Placebo: 0.31 (95%CI: -0.13, 0.76) Brazo4 vs Placebo: -0.57 (95%CI: -1.00, -0.14) Hospitalización o Visita a Emergencia o Muerte al Día 29: 1/101 (1.0%) en Brazo1, 2/107 (1.9%) en Brazo2, 2/101 (2.0%) en Brazo3, 1/112 (0.9%) en Brazo4, y 9/156 (5.8%) en placebo. Reacciones Inmediatas de Hipersensibilidad: 6/309 en bamlanivimab, 2/112 en la combinación, y 1/156 en placebo. Eventos adversos: 69/309 (22.3%) en intervención, y 35/143 (24.5%) en placebo
Dougan 2021 (32)	2021	EEUU	Ensayo Clínico Fase III (BLAZE-1) Análisis preliminar (planeado 3160 pacientes)	Resumen de Congreso (CROI 2021)	Bamlanivimab/ Etesevimab 2800 mg/2800 mg IV	Casos ambulatorios leve-moderado, O2Sat>93% positivos para SARS-CoV-2 (no específica edad) 518 intervención vs 517 placebo	Combinación de Hospitalización o Muerte de cualquier causa al Día 29: 11/518 en intervención; y 36/517 en placebo. Reducción 70%. Delta absoluto -4.8 (95%CI: -7.4, -2.3). No muertes en intervención, 10 muertes en placebo. Reducción en logaritmo de carga viral al día 7: -1.20 (95%CI: -1.46, -0.94)

							<p>Duración de Síntomas: 8 (95%CI: 7.0, 8.0) en intervención vs 9 (95%CI: 8.0, 10.0) en placebo.</p> <p>Eventos adversos: No diferencia. 60/517 (11.6%) en intervención vs 69/518 (13.3%) en placebo.</p>
Weinreich 2020 (24)	2020	EEUU	Ensayo Clínico Fase I/II (REGN-COV2) Análisis preliminar	Revista Científica	<p>1: Casirivimab/ Imdevimab 1200 mg/1200 mg IV</p> <p>2. Casirivimab/ Imdevimab 4000 mg/4000 mg IV</p>	<p>Casos ambulatorios sintomáticos positivos para PCR de SARS-CoV-2, edad ≥18 años, sin requerir oxígeno.</p> <p>Brazo1: 92 Brazo2: 90 Placebo: 93</p>	<p>Cambio en el logaritmo de la carga viral del día 1 al día 7, comparando medicamento versus placebo: Toda la muestra (221): -0.41 log10 copias/ml (95%CI: -0.71, -0.10) Con anticuerpos negativos (97): -0.56 log10 copias/ml (95%CI: -1.02, -0.11)</p> <p>Ser atendidos medicamento hasta día 29: Toda la muestra (275): 3% (6) en grupo tratamiento, 6% (6) en placebo. Diferencia -3 (95%CI: -16, 9). Con anticuerpos negativos (113): 6% (5) en grupo tratamiento, 15% (5) en placebo. Diferencia -9 (95%CI: -29, 11).</p> <p>No diferencias en Eventos adversos: 2/176 (1%) en tratamiento, y 2/93 (2%); ni en eventos serios 1/176 (1%) en tratamiento, y 2/93 (2%).</p>
Weinreich 2021b (28)	2021	EEUU	Ensayo Clínico Fase I/II (REGN-COV2) Análisis Final	Pre-publicación	<p>1: Casirivimab/ Imdevimab 1200 mg/1200 mg IV</p> <p>2. Casirivimab/ Imdevimab 4000 mg/4000 mg IV</p>	<p>Casos ambulatorios sintomáticos positivos para PCR de SARS-CoV-2, edad ≥18 años, sin requerir oxígeno.</p> <p>Brazo1: 266 Brazo2: 267 Placebo: 266</p>	<p>Cambio en el logaritmo de la carga viral del día 1 al día 7, comparando medicamento versus placebo: Toda la muestra (424): -0.36 log10 copias/ml (95%CI: -0.56, -0.16) Con anticuerpos negativos (250): -0.73 log10 copias/ml (95%CI: -0.97, -0.48) Con carga viral inicial >10⁷ copias/ml (180): -0.68 log10 copias/ml (95%CI: -0.94, -0.41)</p> <p>Ser atendidos medicamento hasta día 29: Toda la muestra (665): 2.8% (12/434) en grupo tratamiento, 6.5% (15/231) en placebo. Reducción -3.7% (95%CI: -7.9, -0.3) RRR 57%. ≥ 1 Factor de riesgo (408): 2.6% (7/266) en grupo tratamiento, 9.2% (13/142) en placebo. Reducción -6.5% (95%CI: -12.7, -1.6) RRR 71%.</p>

							<p>Con anticuerpos negativos (360): 3.4% (8/236) en grupo tratamiento, 9.7% (12/124) en placebo. Reducción -6.3% (95% CI: -13.2,-0.8) RRR 65%</p> <p>No diferencias en Eventos adversos serios: 6/518 (1.2%) en tratamiento, y 6/262 (2.3%)</p>
Weinreich 2021c (29)	2021	EEUU, Chile, Mexico	Ensayo Clínico Fase III (REGN-COV2) Análisis Final	Pre-publicación	<p>1: Casirivimab/ Imdevimab 1200 mg/1200 mg IV</p> <p>2. Casirivimab/ Imdevimab 600 mg/600 mg IV</p>	<p>Casos ambulatorios sintomáticos positivos para PCR de SARS-CoV-2, edad \geq18 años, con al menos 1 factor de progresión, sin requerir oxígeno.</p> <p>Brazo1: 1355 Placebo1: 1341 Brazo2: 736 Placebo2: 748</p>	<p>Hospitalización por COVID-19 o Muerte de cualquier causa hasta día 29: Brazo 1 (1.3%) vs placebo (4.6%) reducción del 71.3% (95%CI: 51.7, 82.9). Brazo 2 (1.0%) vs placebo (3.2%) reducción del 70.4% (95%CI: 31.6, 87.1).</p> <p>Tiempo a resolución de síntomas fue 4 días menor en ambos brazos respecto a placebo: 10 días Brazo1, 10 días Brazo2, 14 días placebo, siendo significativo.</p> <p>Eventos adversos serios más frecuentes en placebo: 24/1849 (1.3%) en Brazo1, 9/827 (1.1%) en Brazo2, y 74/1843 (4.0%) placebo.</p>
Gupta 2021 (30)	2021	EEUU, Canadá, Brasil, España	Ensayo Clínico Fase III (COMET-ICE) Análisis Interino	Pre-publicación	Sotrovimab 500mg IV	<p>Casos ambulatorios sintomáticos positivos para SARS-CoV-2, edad \geq18 años, con al menos 1 factor de progresión, sin requerir oxígeno.</p> <p>291 intervención vs 292 placebo</p>	<p>Hospitalización mayor a 24 horas o Muerte de cualquier causa hasta el Día 29: 3/291 (1.0%) en grupo Intervención, y 21/292 (7.0%) en placebo. Reducción 85% (95% CI: 44, 96)</p> <p>Eventos adversos fueron 73/430 (17%) del grupo intervención, y 85/438 (19%) placebos. Eventos adversos serios: 2% en intervención, 6% en placebo.</p>
Eom 2021 (31)	2021	Corea del Sur, Rumania, España, EEUU	Ensayo Clínico Fase II/III Parte Uno.	Pre-publicación	<p>1: Regdanvimab 40mg/Kg IV</p> <p>2: Regdanvimab 80mg/Kg IV</p> <p>3: Placebo</p>	<p>Casos ambulatorios leve-moderado, positivos para SARS-CoV-2, edad \geq18 años, sin requerir oxígeno.</p> <p>Brazo1: 101 Brazo2: 103 Placebo: 103</p>	<p>Mediana de tiempo en días para convertir a PCR negativo ($<2.33 \log_{10}$ copias/ml): 12.8 para Brazo1, 11.9 para Brazo2, y 12.9 para placebo. Ratio de mejora respecto al placebo fue 1.35 (95%CI: 1.00, 1.81) para Brazo1, y 1.22 (95%CI: 0.90, 1.63) para Brazo2.</p> <p>Mediana de tiempo en días para recuperación clínica: 5.7 (5.15, 7.00) para ambos brazos combinados, y 8.8 (6.72, 11.73) para placebo.</p>

							<p>Disminución fue respectivamente: 1.56 (95% CI: 1.11, 2.20), 1.43 (95% CI: 1.02, 2.01).</p> <p>Pacientes que requieren hospitalización u oxígeno hasta 28 días: 4/101 (4.0%) en Brazo1, 5/103 (4.9%) en Brazo2, y 9/103 (8.7%) en placebo.</p> <p>Eventos Adversos: no diferencias 31/105 (29.5%) Brazo1, 27/110 (24.5%) Brazo2, y 34/110 (30.9%) placebo. Eventos serios 5/105 (4.8%) Brazo1, 4/110 (3.6%) Brazo2, y 2/110 (1.8%) placebo.</p>
--	--	--	--	--	--	--	---

CROI: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections
95%CI: Intervalo de Confianza al 95%