



Seguridad y exploración del efecto antiinflamatorio y antiviral de la Gammaglobulina anti Sars-CoV-2 en pacientes graves con la COVID-19

Safety, Anti-inflammatory and antiviral effect of anti- Sars-CoV-2 Gamma globulin in severe COVID-19 patients

Beatriz Amat Valdés^{1,2*} , Beatriz Santiesteban Licea¹ , Consuelo Macías Abraham^{3,4} ,
Maytée Robaina García^{4,5} , Antonio Emilio Vallín García⁶ , Arletys Lorenzo Rodríguez^{1,2} ,
Laura Vázquez Medina^{4,5} , Mayté Amoroto Roig^{4,5}

¹Universidad de Ciencias Médicas de las FAR. La Habana, Cuba.

²Hospital Militar Central "Dr. Luis Díaz Soto". La Habana, Cuba.

³Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

⁵ Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba.

⁶Laboratorios AICA. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: bettyamat98@gmail.com

Cómo citar este artículo

Amat Valdés B, Santiesteban Licea B, Macías Abraham, Robaina García M, Vallín García AE, Lorenzo Rodríguez A, Vázquez Medina L, Amoroto Roig M: Seguridad y exploración del efecto antiinflamatorio y antiviral de la Gammaglobulina antiSars-CoV-2 en pacientes graves con la COVID-19. Rev haban cienc méd [Internet]. 2025 [citado]; 24. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/6029>

RESUMEN

Introducción: La terapia antiviral es un tratamiento para la COVID-19. Durante la pandemia se produjo una inmunoglobulina hiperinmune, como tratamiento de los pacientes infectados.

Objetivo: Evaluar la seguridad y explorar el efecto antiinflamatorio y antiviral de la gammaglobulina anti-Sars-CoV-2 en pacientes graves con la COVID-19.

Material y métodos: Ensayo clínico exploratorio, abierto, monocéntrico, con control. Se aleatorizaron 2 grupos de pacientes, con diagnóstico confirmado por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real. Un grupo control de 10 pacientes y un grupo de 11 pacientes al que se le administró la inmunoglobulina hiperinmune en dosis única (150 mg/kg), ambos grupos recibieron tratamiento del protocolo nacional para pacientes COVID-19 y fueron evaluados por 7 días. La variable principal fue frecuencia de eventos adversos graves en relación causal, cota máxima de 10 %.

Resultados: No se reportó ningún evento adverso grave con relación causal, la probabilidad de evento adverso grave atribuible fue de 8 %. En el grupo de la intervención disminuyeron ambos valores medios del índice neutrófilos/linfocitos y de proteína C reactiva. El ciclo de amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real aumentó ligeramente y el dímero D no tuvo variaciones. Fue favorable la evolución en radiografía en 10/11 pacientes, IC 95 % (58.7; 98.7) y por tomografía en 5/11, IC 95 % (16.7; 76.6). En el grupo tratado 72.7 % de los pacientes mejoraron parámetros de gravedad y empeoraron 2/11, IC 95 % (2.3; 51.8), ninguno necesitó ventilación mecánica. La mediana del tiempo en Unidad de Cuidados Intensivos fue 7,5 días y de hospitalización 11 días.

Conclusiones: La Gammaglobulina anti-Sars-CoV-2 mostró evidencias de seguridad y evolución favorable al 7mo día.

Palabras Claves:

Ensayo clínico, pandemia, SARS-CoV-2, Gammaglobulina, anti-Sars-CoV-2, terapia antiviral.

Recibido: 27 de marzo de 2025

Aprobado: 14 de julio de 2025

ABSTRACT

Introduction: Antiviral therapy is a treatment for COVID-19. During the pandemic, hyperimmune immunoglobulin was produced as a treatment for infected patients.

Objective: To evaluate the safety and explore the anti-inflammatory and antiviral effect of anti-Sars-CoV-2 gamma globulin in severely ill patients with COVID-19.

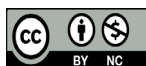
Material and Methods: Exploratory, open-label, monocenter, controlled clinical trial. 2 groups of patients were randomized, with diagnosis confirmed by real-time polymerase chain reaction. A control group of 10 patients and a group of 11 patients who were administered hyperimmune immunoglobulin in a single dose (150 mg/kg). Both groups received treatment according to the national protocol for COVID-19 patients and were evaluated for 7 days.

Results: No causally related serious adverse events were reported; the probability of an attributable serious adverse event was 8%. In the intervention group, both mean neutrophil/lymphocyte ratio and C-reactive protein values decreased. The real-time polymerase chain reaction amplification cycle increased slightly, and D-dimer levels remained unchanged. Favorable outcomes were seen on X-ray in 10/11 patients, 95% CI (58.7; 98.7), and on CT in 5/11, 95% CI (16.7; 76.6). In the treated group, 72.7% of patients improved in severity parameters and 2/11 worsened, 95% CI (2.3; 51.8); none required mechanical ventilation. The median time in the Intensive Care Unit was 7.5 days, and the median hospitalization was 11 days.

Conclusions: Anti-SARS-CoV-2 gamma globulin showed evidence of safety and favorable outcome on day 7.

Keywords:

Clinical trial, pandemic, SARS-CoV-2, gamma globulin, anti-SARS-CoV-2, antiviral therapy.



INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. La inmunidad frente a la infección tiene fallos en el sistema de los interferones en etapas iniciales y el incremento de interleucinas proinflamatorias.^(1,2) La respuesta inmune humoral produce anticuerpos neutralizantes que impiden la diseminación viral. La débil acción de anticuerpos se asocia con una evolución desfavorable de la enfermedad.⁽³⁾ El plasma de pacientes convalecientes posee anticuerpos heterogéneos. Algunas investigaciones permitieron desarrollar ensayos clínicos para utilizar suero de pacientes convalecientes de la COVID-19 en pacientes graves, donde se evidenciaron resultados favorables.^(4,5)

Los derivados de plasma de convalecientes de la COVID-19 son formulaciones de IgG con acción neutralizante que supera en pureza una bolsa de plasma.^(4,6) Se deriva de individuos sanos que se recuperaron de la COVID-19 y desarrollaron una respuesta inmune humoral robusta.⁽⁶⁾ Durante la epidemia de la COVID-19, su uso fue expandido en diferentes escenarios clínicos para evaluar su efecto en formas graves de la enfermedad.⁽⁷⁾

En Cuba, a partir de las evidencias de los estudios internacionales, laboratorios AICA desarrolló el primer producto con actividad antiviral específica anti SARSCoV-2, derivado de un pool de plasma de individuos recuperados con presencia de anticuerpos específicos. La Inmunoglobulina hiperinmune anti SARS-CoV-2 tiene una concentración de proteínas de 5 g/100 mL (5 %) y una actividad de 300 UI/mL. Esta IgG es capaz de neutralizar el virus y modificar la respuesta inmune, por lo que los pacientes graves pueden evolucionar de manera más favorable y evitar un estado crítico y la muerte.⁽⁸⁾

En este artículo se reporta el primer estudio realizado al producto, con el **objetivo** de evaluar la seguridad y explorar el efecto antiinflamatorio y antiviral de la gammaglobulina anti SARS-CoV-2 en pacientes con la COVID-19 clasificados de grave.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un ensayo clínico, de etapa inicial en la estrategia de desarrollo del producto; de tipo exploratorio, abierto, aleatorizado con control concurrente de referencia, y homocéntrico. El estudio se realizó en el Hospital “Dr. Luis Díaz Soto”, en el período 21 julio-14 de septiembre de 2021.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Centro para el Control de la Calidad de los Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), y por el Comité de Ética de Investigación (CEI). Todos los pacientes ofrecieron su consentimiento por escrito para participar. Este ensayo se registró en el Registro Cubano de Ensayos Clínicos con el código: RPCEC 00000379 (<https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000379-Sp>).

Se incluyeron 21 pacientes con diagnóstico confirmado por RT PCR (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real), de infección por el SARS-CoV-2, hospitalizados y graves. Se consideraron graves si tenían al menos uno de los siguientes criterios: neumonía, presencia de signos de alarma o disnea creciente, frecuencia respiratoria (FR) > 25 inspiraciones/min, saturación de oxígeno en sangre (SpO₂) < 93 %, oxigenoterapia para mantener SO₂ > 93 %, razón de PO₂/ FiO₂ < 250 mm Hg, en radiografía (Rx) infiltrado inflamatorio de más de 50 % en ambos campos pulmonares.

Los criterios de selección de los pacientes fueron los siguientes:

Criterios de inclusión: edad mayor de 19 años, menos de 10 días de inicio de los síntomas y consentimiento de participación.

Criterios de exclusión: pacientes ventilados, con enfermedad renal aguda crónica, antecedentes de eventos tromboembólicos, anafilaxia o reacción adversa a la gammaglobulina endovenosa, embarazo o periodo de lactancia, comorbilidad severa (cáncer terminal, enfermedad cardíaca severa), Índice de Masa Corporal ≥ 30 , Inmunodeficiencia selectiva de IgA, enfermedades autoinmunes, tratamiento con el anticuerpo monoclonal anti CD6 Itolizumab y uso de hemoderivados menor de un mes.

Los pacientes fueron incluidos (1:1), a partir de una lista aleatoria automatizada, mediante método de asignación en bloques balanceados. La implementación fue mediante sobres sellados en el sitio clínico.

El grupo control recibió tratamiento según protocolo de actuación nacional para pacientes COVID-19, versión 1.6, (excepto el Itolizumab). El grupo de intervención recibió igual tratamiento y además la Gammaglobulina anti SARS-CoV-2, en dosis de 150 mg/kg de peso (1100 UI/Kg), dosis única, vía endovenosa, diluida en 500 mL de solución salina 0,9 %, administrado en un tiempo no menor de 2 horas. La decisión de la dosis tuvo en cuenta las utilizadas en ensayos internacionales (descrito en la discusión) y la poca disponibilidad de plasma. Previo a la infusión (30 min) se administró Hidrocortisona 100 mg u otro glucocorticoide equivalente de acción corta, por vía intravenosa y Difenhidramina en dosis de 25 mg.

La variable principal de seguridad fue la ocurrencia de eventos adversos graves (EAG) en relación de causalidad (posible, probable y definitiva) con el producto, según clasificación para reporte de eventos adversos del (CECMED). Se estableció hipótesis de seguridad con una cota máxima de 10 %. El perfil de seguridad se registró por los tipos de eventos adversos, y características, duración, intensidad, causalidad, conducta seguida y resultado. Los signos vitales estudiados fueron: (temperatura, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, pulso y frecuencia respiratoria).

La variable exploratoria de respuesta antiviral fue la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (RT-PCR); a través del ciclo de amplificación (Ct). Se clasificó en: reactivo o no, además se describieron los valores del Ct en cada tiempo. Se determinó el cambio absoluto del valor final respecto el valor inicial. El aumento del valor respecto al valor inicial corresponde a respuesta. La variable de respuesta antiinflamatoria: el Índice neutrófilos/linfocitos (INL). Se registró los valores al día 0, 3, 5 y 7 y el cambio absoluto del valor final respecto el valor inicial. La proteína C reactiva y el dímero D. Se describieron los valores al día 0, 3, 5 y 7 y el cambio absoluto del valor final respecto el valor inicial. Se registró si hubo disminución de los valores al día 7 respecto al valor inicial. Además, se describió una variable resumen de respuesta favorable, si no ocurría aumento del Ct y disminución de los tres parámetros de respuesta antiinflamatoria.

Las variables secundarias para valorar la evolución clínica fueron: El empeoramiento del estado clínico, se definió si ocurría al menos uno, de los siguientes eventos en los pacientes: necesidad de ventilación mecánica, incremento de la FR, disminución de la saturación de oxígeno, empeoramiento de las imágenes en Rx, shock, coagulación intravascular diseminada, fallo multiorgánico y el fallecimiento. Para evaluar la mejoría del criterio de gravedad se registró diario si el paciente presentaba o no, cada uno de los parámetros de gravedad considerados: ($SpO_2 < 93 \%$, necesidad de oxigenoterapia para mantener $SO_2 > 93 \%$, Razón de $PaO_2/FiO_2 < 250$ mm Hg, $FR \geq 25$ inspiraciones/min, Infiltrados en más de 50 % de ambos campos pulmonares). Se evaluó la evolución de la mejoría en cada momento respecto al momento inicial.

La evaluación mediante imágenes de tomografía computarizada (TC) y Rx se realizó según definiciones del grupo nacional de imagenología, establecidas en la Propuesta del Consenso Cubano para los modelos de informe estandarizado y estructurado para pacientes COVID 19. La evaluación del Rx se realizó por puntajes, según el score modificado de Rx para la evaluación de la severidad de los pacientes con la COVID 19.(9) Se definió evolución a los 7 días en: favorable, estacionaria o desfavorable; la primera cuando disminuyó el puntaje y no había complicaciones cualitativas, estacionaria si se mantenía igual en ambas variables y desfavorables si aumentaba el puntaje y/o había complicaciones cualitativas. La evaluación por TC, se realizó a partir del tipo y extensión de las lesiones. Se definió al paciente con evolución favorable si mejoraba la extensión o había regresión, estacionaria: si se mantenían igual y desfavorable: si había empeoramiento de la extensión y/o del tipo de lesión.

El estudio, exploratorio, inicial en el desarrollo de la intervención, definió un tamaño de muestra de 15 en el grupo de intervención, a partir de cálculo basado en la distribución binomial, en diseño específico para estudios pilotos, considerando límite superior de toxicidad de 10 % y nivel de confianza 80 %. El control concurrente de referencia, con igual tamaño. Dado el pequeño tamaño de muestra y la baja frecuencia esperada de EAG relacionados, se planificó utilizar estrategia bayesiana para la evaluación de la variable principal y toma de decisión. Se consideró una distribución a priori no informativa dado la no disponibilidad de información previa, y a partir de los datos observados, se estimó el intervalo de probabilidad de 95 % (intervalo de máxima verosimilitud), la probabilidad de EAG relacionados con el producto y la probabilidad de toxicidad menor de 10 %.

En el análisis se incluyeron todos los pacientes asignados, los datos faltantes se imputaron por método de arrastre, LOCF. Las estimaciones se obtuvieron por grupos cada variable de respuesta antiviral (Ct RT-PCR) y antiinflamatoria (INL, proteína C reactiva y Dímero D), se utilizaron estadísticos descriptivos por momentos de evaluación (día 0, 3, 5 y 7). Se describieron valores (mediana e intervalo intercuartil) y el cambio respecto al valor basal. Se evaluó la evolución mediante la prueba pareada, no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon. En todas se definió la mejoría según criterio de respuesta: aumento (Ct RT-PCR) o disminución del valor respecto al inicio (INL, proteína C reactiva y Dímero D); se estimaron las proporciones y se calcularon los IC 95 % (bilateral exacto) en cada grupo. Similar análisis se realizó con todas las variables secundarias.

El estudio se diseñó y realizó, según lo establecido en la Declaración de Helsinki, (Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la Asamblea Médica Mundial); se tuvo en cuenta la 7ma revisión en la 64ª Asamblea General en Fortaleza, Brasil, octubre 2013.(10) Se ajustó a las normas y criterios éticos establecidos en los códigos internacionales.(11) y nacionales de ética; así como a las regulaciones legales de la Agencia Reguladora de Medicamentos vigentes en Cuba.(12)

La conducción y monitoreo del estudio clínico se realizó de acuerdo con las Guías de Buena Práctica Clínica (BPC) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH).(13) y Documento de las Américas.(11) También se tuvieron en cuenta las regulaciones vigentes en Cuba concernientes a la realización de ensayos clínicos y los procedimientos de trabajo del Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC), que sigue la Guía ICH y la Regulación 165 – 2000 del (CECMED), Cuba.(14)

RESULTADOS

Se evaluaron 118 pacientes hospitalizados; por criterios de selección fueron incluidos 21 sujetos; 10 pacientes se ubicaron en el grupo control y los 11 restantes formaron parte del grupo, tratado con gammaglobulina en dosis única, el mismo día de la inclusión. Cinco pacientes fallecieron, por lo que no completaron los 7 días del estudio, 4 fueron parte del grupo control. Figura 1.

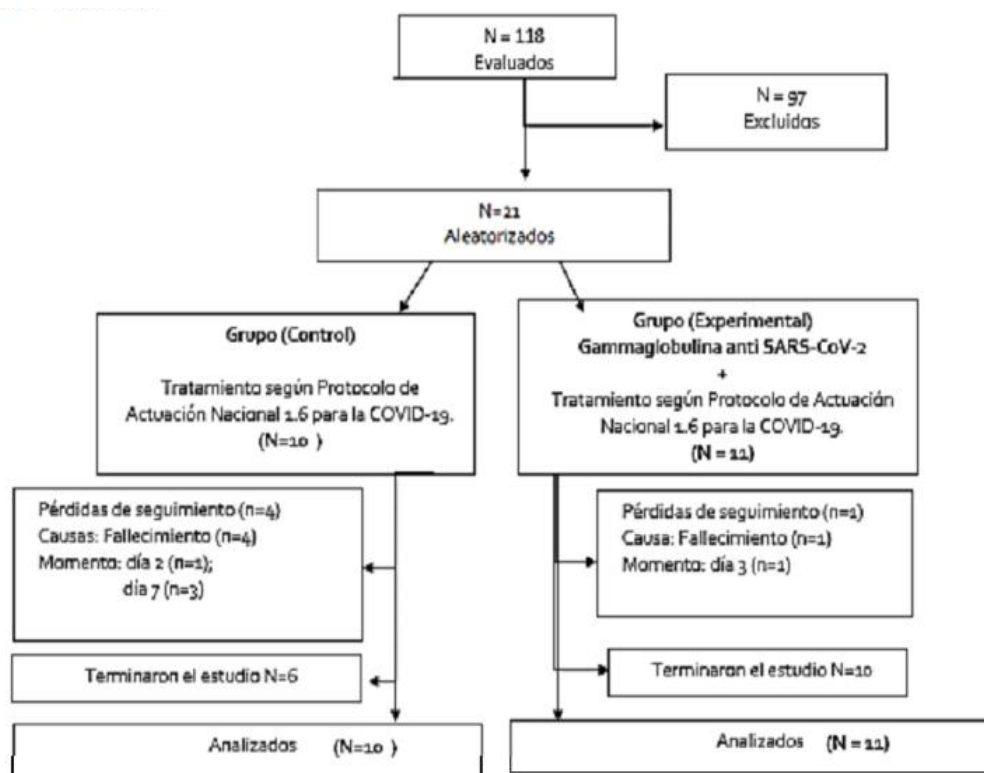


Figura 1. Disposición de pacientes durante el estudio

Se reportan en la Tabla 1, las características demográficas y clínicas de los pacientes. En ambos grupos, la edad varió de 44 a 84 años, 2/3 incluidos fueron hombres, el tiempo de inicio de síntomas entre 4 y 11 días. En grupo control predominaron pacientes con $SpO_2 < 93\%$, razón $PaO_2/FiO_2 < 250$ mm Hg, $FR > 25$, y necesidad de oxígeno, que constituyen valores indicativos de severidad de la enfermedad.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas

Variables		Grupo Control	Grupo Intervención
Edad (años)	Media (DE)	67 (11)	58 (12)
	Mediana (p25, p75)	71 (60 -72)	55 (47- 66)
	(Mín.; Max)	(48; 84)	(44; 82)
Días desde el inicio de los síntomas	Mediana (p25, p75)	9 (8 -10)	10 (6 -10)
	Min, Max	(5; 11)	(0; 10)
Sexo, n (%)	Femenino	3 (30.0)	3 (27.3)
	Masculino	7 (70.0)	8 (72.7)
Color de piel, n (%)	Blanca	7 (70.0)	8 (72.7)
	Mestiza	1 (10.0)	2(18.2)
	Negra	2 (20.0)	1 (9.1)
Paciente con comorbilidad, n (%):	Al menos una del tipo: DM, HTA; Obesidad; EPOC	9 (90.0)	8 (72.7)
	Diabetes Mellitus	6 (60.0)	2 (18.2)
	Hipertensión arterial	9 (90.0)	6(54.5)
	Obesidad (IMC ≥ 30)	0 (0.0)	3 (27.3)
Enfermedad pulmonar, n (%)	Tipo: Asma bronquial	2 (20.0)	2 (18.2)
Otras comorbilidades, n (%)	Neuropatía diabética	1 (10.0)	1 (9.1)
	Hiperplasia prostática	1 (10.0)	1 (9.1)
	Cardiopatía isquémica	2 (20.0)	1 (9.1)
	Demencia senil	1 (10.0)	0 (0.0)
	Enfermedad de Parkinson	1 (10.0)	0 (0.0)
	Glaucoma	1 (10.0)	0 (0.0)
	Hipotiroidismo	0 (0.0)	1 (9.1)
	Tuberculosis	0 (0.0)	1 (9.1)
RT PCR inicial n (%)	Positivo	10 (100.0)	11 (100.0)
Ingresados en UCI, n (%)	Sí	9 (90.0)	7 (63.6)
Gravedad al inicio, n (%)	Neumonía	10 (100.0)	11 (100.0)
	SpO2 < 93 %	6 (60.0)	3 (27.3)
	Necesidad de oxígeno para mantener SO2 > 93 %	8 (80.0)	5 (45.5)
	Razón PaO2/ FiO2 < 250 mm Hg	6 (60.0)	2 (18.2)
	Frecuencia respiratoria > 25	4 (40.0)	2 (18.2)
	Infiltrado inflamatorio en Rx > 50 % de ambos CP*	4 (40.0)	2 (18.2)
Valores Ct RT PCR inicial*	Media (DE)	27.2 (4.0)	24.1 (7.2)
	Mediana (p25- p75)	28 (26 - 30)	25 (23-29)
	Min, Max	(20.1; 34.1)	(10.2; 33.7)
Valores de Ct inicial* clasificado, n (%)	< 25	2 (20.0)	5 (45.5)
	> 35	0 (0.0)	0 (0.0)

Las características de los eventos adversos y evaluación de la seguridad durante 7 días, se muestra en la Tabla 2. Ningún paciente presentó eventos adversos graves (EAG) de relación causal con la Gammaglobulina. La probabilidad de ocurrencia de EAG relacionados fue baja, 0.08 y la probabilidad de esa proporción sea inferior a 10 % fue 0.28. El intervalo de máxima verosimilitud de 95 % para la frecuencia de esos eventos fue (0.0; 0.2).

En el estudio se reportó un total de 13 eventos adversos (EA) en 6 pacientes del grupo con Gammaglobulina y 22 EA en 8 pacientes del grupo control. Los eventos adversos que se reportaron el mismo día de administración del tratamiento con la Gammaglobulina fueron 6 (en 5 pacientes): Cefalea, hiperglicemia; fiebre (reportada 2 veces en el mismo paciente), una insuficiencia respiratoria aguda y una hipertensión arterial. En ese grupo los EA con frecuencia mayor de 10 % fueron la hipertensión arterial, 4 veces en 3 pacientes y fiebre, 2 veces en un paciente. El EAG que llevo a la muerte a un paciente fue la insuficiencia respiratoria aguda. Ningún EA tuvo relación causal con la intervención. En el grupo control la hipoxemia y la insuficiencia respiratoria aguda, ambas se reportaron 3 veces (3 pacientes). Predominaron en ese grupo los EA moderados y severos, 9 veces cada uno. Fueron graves 14 EA, 10 de ellos conllevaron a la muerte de 4 pacientes (3 por hipoxia severa y un tromboembolismo pulmonar).

Tabla 2. Perfil de eventos adversos y evaluación de la seguridad durante 7 días		
Eventos adversos	Grupo Control	Grupo Intervención
Pacientes con al menos un EA. n (%/N pacientes)	8 (80.0)	6 (54.6)
IC 95 %	44.4 %; 97.5 %	23.4 %; 83.3 %
Pacientes con al menos un EA grave (EAG)	5 (50.0)	2 (18.2)
Pacientes con al menos un EA intensidad severa	4 (40.0)	1 (9.1)
Pacientes con algún EA relacionado	-	0 (0.0)
Pacientes con al menos un EAG relacionado con Gammaglobulina	-	0 (0.0)
*IC 80%	-	0.0; 0.14
*IC 95%	-	0.0; 0.24
&IC 95%	-	0.0; 0.22
• Probabilidad de EA graves relacionados	-	0.08
• Probabilidad de EA graves relacionados >0.10	-	0.28
Total de EA reportados. n (%/N de EA)	22 (100.0)	13 (100.0)
EA relacionados con el tratamiento	-	0 (0.0)
EA graves	14 (63.6)	2 (15.4)
EA graves relacionados con el tratamiento	0 (0.0)	0 (0.0)
EA intensidad leve	4 (18.2)	3 (23.1)
EA intensidad moderada	9 (40.9)	9 (69.2)
EA severos	9 (40.9)	1 (7.7)
EA severos relacionados con el tratamiento	0 (0.0)	0 (0.0)
Tipos de EA con frecuencia mayor de 2 por grupos		
Hipertensión arterial	1 (4.50)	4 (30.8)
Hipoxemia	3 (13.60)	1 (7.70)
Insuficiencia Respiratoria Aguda	3 (13.60)	1 (7.70)
Tromboembolismo pulmonar	2 (9.10)	0 (0.0)
Fiebre	1 (4.50)	2 (15.40)

Leyenda: IC 95 %. Intervalo de confianza de 95% (bilateral exacto); *IC 80 %: Límite superior del Intervalo de confianza unilateral exacto de 80 %; *IC 95 %: Límite superior del Intervalo de confianza unilateral exacto del 95 %; &IC 95 %: Intervalo de probabilidad (máxima verosimilitud) de 95 %

En la Tabla 3, frecuencia de pacientes con mejoría de parámetros antiinflamatorios, antiviral, parámetros de gravedad y de la afectación pulmonar evaluada por imágenes.

En el grupo que recibió la Gammaglobulina anti SARS-COV-2, 72,7 % de los pacientes tenían PCR negativo al 5to día del ingreso. A los 7 días de administrado el tratamiento 81,8 % habían aumentado el valor del Ct PCR y disminuido los valores de la proteína C reactiva; en 72.7 % disminuyó el valor del INL, mientras que solo 27,3 % de los 11 pacientes mostraron disminución del dímero D.

Tabla 3. Frecuencia de pacientes con mejoría a los 7 días en los marcadores de respuesta antiinflamatoria y antiviral, los criterios de gravedad y de la afectación pulmonar evaluada por imágenes		
Variables	Grupo Control	Grupo Intervención
Mejoría de parámetros de respuesta antiviral y antiinflamatoria		
Aumento del valor del Ct PCR, n (%)	7 (70.0)	9 (81.8)
IC 95 %	34.8; 93.3	48.2; 97.7
Disminución del INL, n (%)	3 (30.0)	8 (72.7)
IC 95 %	6.7; 65.3	39.0; 94.0
Disminución de proteína C reactiva, n (%)	5 (50.0)	9 (81.8)
IC 95 %	18.7; 81.3	48.2; 97.7
Disminución del Dímero D, n (%)	3 (30.0)	3 (27.3)
IC 95 %	6.7; 65.3	6.0; 61.0
Aumento de valor del Ct PCR y Disminución de INL, Proteína C Reactiva y Dímero D, n (%)	1 (10.0)	2 (18.2)
IC 95 %	0.3; 44.5	2.3; 51.8
Momento de negativización del RT PCR		
Día 3, n (%)	3 (30.0)	5 (45.5)
IC 95 %	6.7; 65.3	16.8; 76.6
Día 5, n (%)	6 (60.0)	8 (72.7)
IC 95 %	26.2; 87.8	39.0; 94.0
Día 7 (n (%))	7 (70.0)	8 (72.7)
IC 95 %	34.8; 93.3	39.0; 94.0
Mejoría de los criterios de gravedad		
*Saturación oxígeno (SpO ₂) \geq 93%, n (%)	7 (70.0)	8 (72.7)
IC 95 %	34.8; 93.3	39.0; 94.0
Mejoró o se mantuvo sin necesidad de oxígeno, n (%)	3 (30.0)	9 (81.8)
IC 95 %	6.7; 65.3	48.2; 97.7
*Razón PaO ₂ / FiO ₂ \geq 250 mm Hg, n (%)	5 (50.0)	9 (81.8)
IC 95 %	18.7; 81.3	48.2; 97.7
*Frecuencia respiratoria \leq 25, n (%)	7 (70.0)	11(100.0)
IC 95 %	34.8; 93.3	71.5; 100 **
Mejoría de afectación pulmonar evaluado por imágenes		
Respuesta Favorable o estacionaria en Rx, n (%)	7 (70.0)	10 (90.9)
IC 95 %	34.8; 93.3	58.7; 99.8
Respuesta Favorable por TC, n (%)	1 (10%)	5 (45.5)
IC 95 %	0.3; 44.5	16.8; 76.6

Hubo disminución de las medianas de los marcadores de respuesta antiinflamatoria en ambos grupos, y fue más marcada para el INL y proteína C reactiva, en el grupo que recibió la Gammaglobulina. El INL tuvo Mediana (p25- p75) del cambio (D7-D0) en valores -1.3 (-4.5- 0.0) y la proteína C reactiva -8.1 (-106 - -0.4), ambos con reducción estadísticamente significativa, respectivamente, $p=0.017$ y $p=0.013$.

Todos los parámetros indicadores de gravedad se mantuvieron estables o mejoraron en más de 72 % de los pacientes que recibieron la Gammaglobulina.

En el grupo que recibió el tratamiento se observó mejoría de la afectación pulmonar por Rx, dado por evolución favorable o no empeoramiento de las lesiones en las imágenes, en 10/11 pacientes, 91 % IC 95 % (58.7; 98.7); y por TC en 5/11, 45.5 %, IC 95 % (16.7; 76.6). (Tabla 3). Solo 2/11 pacientes empeoraron, para un 18.2 % IC 95 % (2.3; 51.8). Ningún paciente necesitó ventilación mecánica.

En el grupo control, las frecuencias de respuestas fueron menores de 70 % en todos los marcadores, mejoraron la afectación pulmonar según criterios en Rx, 70 % de los pacientes y por TC 1/10 pacientes. El porcentaje de sujetos con mejoría de los criterios de gravedad fue 70 % o menor para cada uno de los parámetros (Tabla 3).

La mediana y rango intercuartílico del tiempo (días) hospitalización fueron respectivamente, para grupo de intervención 11 (9 -12) y para control, 15.5 (11.5 - 18.5). La mediana y rango intercuartílico del tiempo (días) en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fueron 7.5 (7-8) y 12.5 (8 -22), respectivamente en los grupos del estudio, intervención y control.

DISCUSIÓN

No existe un tratamiento específico para la COVID 19. Las medidas actuales son básicamente de apoyo, por lo que resulta fundamental asegurar un tratamiento de soporte que disminuya las complicaciones.^(15,16) En teoría, el tratamiento exitoso de esta infección debería producir la neutralización del virus, así como también, inducir una respuesta de citotoxicidad dependiente de anticuerpos, y la remoción de los agentes virales circulantes.⁽¹⁷⁾

La Gammaglobulina anti SARS-CoV-2, nuevo producto de la biotecnología cubana, presenta altos títulos de anticuerpos IgG al igual que otras descritas en el mundo.^(6,7) Su administración provoca la neutralización del virus y favorece la recuperación del paciente, pues produce una modificación del sistema inmune.^(6,18)

La inmunoterapia usando IgG combinada con fármacos antivirales es útil para tratar y prevenir la infección por SARS-CoV-2.⁽¹⁸⁾

La Gammaglobulina anti SARS-CoV-2 asociada al tratamiento de pacientes graves infectados, evidenció seguridad en el estudio realizado. Ningún paciente presentó eventos adversos de relación causal con el tratamiento en estudio, aspecto coincidente con otros ensayos que utilizaron también inmunoglobulinas intravenosas.⁽¹⁹⁾ En su artículo de revisión, Oreiro⁽¹⁷⁾ señala que las preparaciones de inmunoglobulinas purificadas son una opción más segura, con mayor actividad que el plasma convaleciente. Al ser producidas por una combinación del plasma de varios pacientes, pueden aumentar la polivalencia de los anticuerpos contra el virus, lo que podría resultar en un mejor tratamiento para los pacientes en estado avanzado de la infección y con un cuadro clínico más severo. Este aspecto es coincidente con el estudio, pues el escenario de actuación fue el paciente grave. Los autores agregan que los análisis efectuados hasta ahora indican que esta terapia basada en la inmunización pasiva con anticuerpos es promisoría, en el contexto de carencia de otras terapias específicas.

Referente a la dosis existen diferencias en varios estudios. Según "Focosi y otros,"⁽⁶⁾ el rango de dosis varía de 0,1 a 0,4 gramos por kilogramo de peso corporal y se repite durante 1 a 3 días; mientras que un estudio que recoge información sobre 16 ensayos clínicos que evaluaron el empleo de la Gammaglobulina anti SARS-CoV-2, permitió determinar el rango de dosis e intervalos a emplear es variable (de 0,1g por Kg de peso corporal hasta 4g) en dosis única o fraccionada y depende de la severidad del cuadro clínico y las concentraciones por producto terminado, aspecto coincidente con este ensayo que evaluó una dosis única de 0,15 g por Kg de peso corporal.

Los reportes de eventos adversos graves con el uso de IGIV son escasos.^(5,6,20,21) Ali S. y otros,⁽²⁰⁾ consideran que el tratamiento con IVIG para tratar la COVID-19 es seguro, no informándose en su estudio ningún evento adverso inmediato o grave relacionado con el medicamento. Autores como Liu J y otros⁽²²⁾ plantean la seguridad y eficacia de una dosis única, aspecto coincidente con este estudio, donde los eventos adversos reportados no correspondieron a la administración del producto sino a la evolución de la enfermedad.

Un indicador del efecto antiviral es la disminución de los valores de Ct o ciclos de amplificación mínimos para la detección del virus a la prueba de PCR, desde el momento del diagnóstico y en días posteriores a su administración. La evaluación de la respuesta antiviral y antiinflamatoria se determinó por el comportamiento del Ct del PCR y el dímero D. Shaikat y otros,⁽²³⁾ evaluaron también el índice neutrófilo-linfocito y la proteína C reactiva, detectándose la disminución de estos parámetros inflamatorios después de administrado el tratamiento. Otro estudio que evaluó la efectividad del uso de las inmunoglobulinas anti SARS-CoV-2 en pacientes graves, detectó la disminución de parámetros inflamatorios como la proteína C reactiva y una favorable respuesta antiviral al obtener PCR negativos al quinto día del tratamiento.⁽²⁴⁾ Este estudio mostró que los valores de Ct aumentaron en el tercer día con negativización del PCR hacia el día 5 de evaluación. En su artículo de investigación Cadiz⁽⁸⁾ plantea la importancia del tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas en enfermedades infecciosas por su propiedad antiviral.⁽²⁵⁾

El tratamiento con IGIV, administrado en etapas iniciales de la enfermedad (dentro de las 72 horas posteriores al inicio de los síntomas) y con títulos elevados (>1:160) de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 (nAb), se asocia con un beneficio clínico, disminuye la progresión de la enfermedad, hospitalización y mortalidad.⁽²⁰⁾ González⁽²⁶⁾ plantea que este tratamiento tiene ese efecto mediante la neutralización del SARS-CoV-2, la inmunomodulación de citocinas y la prevención de la infección bacteriana debido a la presencia de Ac policlonales contra otros patógenos oportunistas. La regulación negativa de las funciones de los linfocitos B y T por la IVIG previene la insuficiencia orgánica y la mortalidad posterior.⁽²⁷⁾ En este estudio, de los 11 pacientes tratados, ninguno tuvo necesidad de recurrir a la ventilación mecánica, los datos clínicos no evidenciaron un estado crítico en su evolución intrahospitalaria,⁽¹⁵⁾ y solo un paciente falleció por complicaciones de la enfermedad. Esto pudiera estar relacionado con el uso del producto.

En cuanto al ingreso hospitalario el tiempo medio fue de 3,0 días más menos 1,0 días; Payam⁽²¹⁾ en su estudio con diseño similar, reportó un tiempo medio desde el ingreso hasta el inicio del tratamiento de 3,84 días más menos 3,35 días, además de una reducción de los parámetros de gravedad.

González⁽²⁶⁾ indica que el tratamiento es eficaz en estadios iniciales de la enfermedad, La evidencia de una mayor frecuencia de alta y una menor frecuencia de intubación fue significativa, aspecto coincidente con este estudio, pues de los pacientes incluidos, ninguno se encontraba ventilado al momento de la selección. Un estudio multicéntrico que incluyó tres ciudades en China, mostró el beneficio de usar en pacientes graves con la COVID-19 las inmunoglobulinas por vía intravenosas en un período menor de 7 días, para disminuir el uso de la oxigenación y aumentar la supervivencia.⁽²⁸⁾ Esta evidencia coincidió con los resultados de este estudio, donde todos los pacientes fueron tratados en un periodo menor de 10 días, lo que disminuyó en más de 70 % la necesidad de oxigenoterapia, la frecuencia respiratoria y la relación PaO₂/FiO₂.

Sachin Gaután⁽²⁹⁾ evaluó la evolución de la frecuencia respiratoria la saturación parcial de oxígeno y la presencia de lesiones inflamatorias después de la administración de las IVIG durante 9 días. El 96 % de los tratados mejoró la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno después del sexto día del tratamiento y todos los pacientes tratados disminuyeron las lesiones inflamatorias radiológicas comparando el primer día con el día 9. En esta investigación la mejoría de las lesiones pulmonares se detectó a partir del día 7 en el grupo tratado.

La fortaleza del diseño aleatorizado para obtener control concurrente similar en sus características basales, no se obtuvo, por lo que pierde valor el análisis de resultados con valoración indirecta del control concurrente. Sin embargo, el estudio permitió valorar la magnitud de los cambios generados por la gamma hiperinmune anti-SARS-CoV-2 en los parámetros de respuesta antiviral, antiinflamatorio y clínico de una población de pacientes graves afectados por la COVID-19 a los 7 días de tratamiento. Estos son los primeros resultados de la evaluación clínica de este producto y sirven de base para posteriores estudios en su desarrollo clínico.

CONCLUSIONES

La respuesta antiviral, antiinflamatoria y clínica, expresada en los pacientes tratados con la gammaglobulina anti-Sars-Cov-2 al 7mo día, fue favorable, lo que demostró la seguridad del producto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suárez Reyes A, Villegas Valverde CA. Características y especialización de la respuesta inmunitaria en la COVID-19 [Internet]. Rev. Fac. Med. Méx. 2020 Ago. [Acceso: 26/08/2024]; 63(4):7-18. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422020000400007
2. Suárez-Reyes A, Villegas-Valverde CA. Implications of Low-grade Inflammation in SARS-CoV-2 Immunopathology [Internet]. MEDICC Rev. 2021 Apr. [Acceso: 28/08/2024]; 23(2):42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33974614/>
3. Ali S, Uddin SM, Shalim E, Sayeed MA, Anjum F, Saleem F et al. Hyperimmune anti-COVID-19 IVIG (C-IVIG) treatment in severe and critical COVID-19 patients: A phase I/II randomized control trial [Internet]. EclinicalMedicine. 2021. [Acceso: 28/08/2024]; 36:100926. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34109306/>
4. Senefeld JW, Franchini M, Mengoli C, Cruciani M, Zani M, Gorman EK et al. COVID-19 Convalescent Plasma for the Treatment of Immunocompromised Patients: A Systematic Review and Meta-analysis [Internet]. JAMA Netw Open. 2023. [Acceso: 28/08/2024]; 6(1):e2250647. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36633846/>
5. Focosi D, Franchini M, Tuccori M, Cruciani M. Efficacy of High-Dose Polyclonal Intravenous Immunoglobulin in COVID-19: A Systematic Review [Internet]. Vaccines (Basel). 2022. [Acceso: 27/08/2024]; 10(1):94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35062755/>
6. Focosi D, Tuccori M, Franchini M. The Road towards Polyclonal Anti-SARS-CoV-2 Immunoglobulins (Hyperimmune Serum) for Passive Immunization in COVID-19 [Internet]. Life (Basel). 2021. [Acceso: 27/08/2024]; 11(2):144. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33671893>
7. Perricone C, Triggianese P, Bursi R, Cafaro G, Bartoloni E, Chimenti MS et al. Intravenous Immunoglobulins at the Crossroad of Autoimmunity and Viral Infections [Internet]. Microorganisms. 2021. [Acceso: 28/08/2024]; 9(1):121. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010121>
8. Cádiz Lahens A, Borrero Larger H, Vallín García AE, Pérez Lavín L, Oria Gener J, Gil González G et al. Producción en Cuba de inmunoglobulina intravenosa hiperinmune ANTI-SARS-COV-2 con plasma de pacientes convalecientes [Internet]. Rev. CENIC Cienc. Biol. 2023. [Acceso: 29/07/2024]; 54: 222-231. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24502023000100222&lng=es
9. Setiawati R, Widyoningroem A, Handarini T et al. Modified Chest X-Ray Scoring System in evaluating severity of COVID-19 patient in Dr. Soetomo General hospital Surabaya, Indonesia, Int J Gen Med 2021; 14:2407-2412. Published 2021 Jun 9. DOI: 10.2147/IJGM.S310577.
10. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. JAMA. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.
11. Grupo de trabajo en Buenas Prácticas Clínicas. Buenas Prácticas Clínicas: Documento de las Américas. Organización Panamericana de la Salud. 2015. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18627es/s18627es.pdf>

12. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 21 – 08. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. 2018. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_21-08.pdf
13. International Conference on Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline: General Considerations for Clinical Trials: E8. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 17 de julio de 1997. Disponible en: www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf
14. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Regulación No. 165–2000. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. Disponible en: https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Dir_BPC.pdf#overlay-context=reglamentacion/aprobadas%3Fpage%3D16
15. Torres-Criollo LM, Ramírez-Coronel AA, Martínez-Suárez PC, Romero-Sacoto LA, Mesa-Cano IC et al. Variables clínicas y paraclínicas predictoras de pronóstico en pacientes con COVID-19: Revisión sistemática [Internet]. Archivos venezolanos de farmacología y terapéutica. 2020. [Acceso: 28/08/2024]; 39(5). Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_aavft/article/view/21063
16. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? [Internet]. Vox Sang. 2020. [Acceso: 28/08/2024]; 115(6):488–494. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32240545/>
17. Oreiro C. Producción de formulaciones terapéuticas de inmunoglobulinas anti-SARS-CoV-2 purificadas a partir de plasma de pacientes convalescentes o equinos inmunizados con proteínas virales recombinantes [Internet]. Revista Médica de Costa Rica. 2020 Ene- Jun. [Acceso: 28/08/2024]; 85(629). Disponible en: <http://www.revistamedicacr.com>
18. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Munguía Real pozo P, Méndez-Martínez S. Therapeutic Options for the Management of Severe COVID-19: A Rheumatology Perspective [Internet]. Reumatol Clin. 2021. [Acceso: 04/06/2024]; 17(8):431–6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2173574320301337>
19. Yap PL, McClelland DB. An evaluation of the safety of three intravenous immunoglobulin preparations in patients with primary hypogammaglobulinaemia. J Infect [Internet]. 1986. [Acceso: 04/06/2024]; 12(1):5–10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163445386947171>
20. Ali S, Shalim E, Farhan F, Anjum F, Ali A, Uddin SM et al. Phase II/III trial of hyperimmune antiCOVID-19 intravenous immunoglobulin (C-IVIG) therapy in severe COVID-19 patients: study protocol for a randomized controlled trial [Internet]. Trials. 2022. [Acceso 23/05/2024]; 23(1):932. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13063-022-06860-2>
21. Tabarsi P, Barati S, Jamaati H, Haseli S, Marjani M, Moniri A et al. Evaluating the effects of intravenous Immunoglobulins (IVIg) on the management of severe COVID-19 cases; A randomized controlled trial [Internet]. International immunopharmacology. 2021. [Acceso: 23/05/2024]; 90:107205. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576920336729>
22. Liu J, Chen Y, Li R, Wu Z, Xu Q, Li Z et al. Intravenous immunoglobulin treatment for patients with severe COVID-19: a retrospective multicentre study [Internet]. Clin Microbiol Infect. 2021. [Acceso: 04/06/2024]; 27(10):1488–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34020032>
23. Ali S, Luxmi S, Anjum F, Muhaymin SM, Uddin SM, Ali A, et al. Hyperimmune Anti covid 19 IVIG Therapy for passive immunization of severe and critically ill Covid 19 patients. A structured summary of study protocol for a randomised controlled trials [Internet]. Trials. 2020. [Acceso: 28/08/2024]; 21(1): 905. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33138867/>
24. Gröning R, Walde J, Ahlm C, Forsell MNE, Normark J, Rasmuson J. Intravenous immunoglobulin therapy for COVID-19 in immunocompromised patients: A retrospective cohort study [Internet]. International Journal of Infectious Diseases. 2024. [Acceso: 04/06/2024]; 144:107046. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971224001176>
25. Wilfong EM, Matthey MA. Intravenous immunoglobulin therapy for COVID-19 ARDS [Internet]. Lancet Respir Med. 2022. [Acceso: 04/06/2024]; 10(2):123–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34774186>
26. Beltran González JL, González Gámez M, Mendoza Enciso EA, Esparza Maldonado RJ, Palacios DH, Campos SD et al. Efficacy and safety of convalescent plasma and intravenous immunoglobulin in critically ill COVID-19 patients. A controlled clinical trial [Internet]. MedRxiv. 2021. [Acceso: 23/06/2024]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.28.21254507>
27. Rahmel T, Kraft F, Haberl H, Achtzehn U, Brandenburger T, Neb H et al. Intravenous IgM-enriched immunoglobulins in critical COVID-19: a multicentre propensity-weighted cohort study [Internet]. Crit Care. 2022. [Acceso: 04/06/2024]; 26(1):204. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35799196>

28. Z Shao, Y Feng, L Zhong, Q Xie, M Lei, Z Liu et al. Clinical efficacy of intravenous immunoglobulins therapy in critical ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study [Internet]. Clinical and Translational Immunology. 2020. [Acceso: 04/06/2024]; 9(10):e1192. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cti2.1192>

29. Gaután S, Mawari G, Kumar Daga M, Kumar N, Harpreet S, Sandeep G et al. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous immunoglobulin (ivig) in moderate-to-severe hospitalized COVID-19 patients: a randomized, open-label parallel-group study [Internet]. Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology. 2024. [Acceso: 04/06/2024]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2024/7209380>

Financiación

El financiamiento de la investigación estuvo a cargo de la empresa Laboratorios farmacéuticos AICA, perteneciente al Grupo empresarial Biocubafarma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Contribución de autoría

Beatriz Amat Valdés: Conceptualización, investigación, metodología, administración de proyecto, supervisión, visualización, redacción- elaboración del borrador original, redacción – revisión y edición.

Beatriz Santiesteban Licea: Investigación, redacción- elaboración del borrador original.

Consuelo Macías Abraham: Conceptualización, investigación, metodología, administración de proyecto, supervisión, visualización, redacción- elaboración del borrador original.

Mayté Robaina García: Metodología, visualización, redacción- elaboración del borrador original, redacción – revisión y edición.

Antonio Emilio Vallín García: Conceptualización; administración de proyecto; supervisión, visualización, redacción- elaboración del borrador original.

Arletys Lorenzo Rodríguez: Investigación, redacción- elaboración del borrador original.

Laura Vázquez Medina: Investigación, metodología, redacción- elaboración del borrador original.

Mayté Amoroto Roig: Investigación, supervisión, redacción - elaboración del borrador original.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final.