

# COVID-19 #5

## TERAPIA DE INFUSIÓN DE PLASMA DE CONVALECIENTES EN LA INFECCIÓN POR CORONAVIRUS TIPO 2

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Valentini R. Terapia de infusión de plasma de convalecientes en la infección por coronavirus tipo 2. *Rev Arg Med* 2020;8(3):185-188

### PLASMA INFUSION FROM CONVALESCENT PATIENTS AS COVID-19 THERAPY

Ricardo Valentini<sup>1</sup>

Recibido: 25 de agosto de 2020.

Aceptado: 7 de septiembre de 2020.

<sup>1</sup> Jefe del Departamento de Medicina, profesor titular de Medicina I-II, Instituto Universitario CEMIC. CABA.

#### RESUMEN

Hasta el reciente estudio referido a la dexametasona, no había terapia eficaz para la enfermedad por coronavirus tipo 2 (covid-19). La infusión de plasma de convalecientes se ha utilizado para distintas infecciones virales como tratamiento o como prevención. Este artículo presenta un resumen de los antecedentes, los fundamentos de la terapia, la seguridad y los resultados conocidos hasta el momento de la infusión de plasma de convalecientes.

**PALABRAS CLAVE.** Neumonía grave por covid-19, plasma de convalecientes.

#### ABSTRACT

*Until the recent study on dexamethasone, there was no effective therapy for CoV-2 infection. Convalescent plasma infusion has been used in several viral infections as treatment or as prevention method. A summary of the background, the rationale for the therapy, the safety, and the known results so far with convalescent plasma infusion is presented.*

**KEY WORDS.** Covid-19 severe pneumonia, convalescent plasma.

El autor manifiesta no poseer conflictos de intereses.

#### CONTACTO PARA CORRESPONDENCIA

Correo electrónico: deptomedicina2@gmail.com.

El plasma de convalecientes se ha usado como una forma de transferir inmunidad pasiva con el objetivo de prevenir o tratar enfermedades virales.

Como prevención, las inmunoglobulinas (Ig) preparadas a partir de plasma se aplican con efectividad en distintas entidades: Ig enriquecidas contra el sarampión en personas no vacunadas y dentro de los seis días de la exposición a un enfermo de sarampión, con el 100% de eficacia; también Ig enriquecidas antivariola-zóster en embarazadas, recién nacidos, inmunodeprimidos y personas que hayan tenido contacto dentro de las 96 horas, con el 90% de eficacia para la enfermedad grave; Ig antitetánica, para la exposición ante una vacunación incompleta en personas con heridas de riesgo; Ig antihepatitis B, para la prevención en recién nacidos de madres infectadas, con el 75% de eficacia, y suero antirrábico, con el 100% de eficacia, para la profilaxis contra la rabia.

El plasma de convalecientes se ha usado para transferir inmunidad pasiva en enfermedades virales. Entre 1974 y 1978, durante la fiebre hemorrágica argentina (FHA), se estudió el efecto de la infusión de plasma inmune comparándola con la de plasma normal durante la primera semana desde el inicio de los síntomas. La tasa de letalidad en 188 pacientes tratados con plasma normal fue del 16,5%; en tanto, con plasma inmune fue del 1,1% (1).

Particularmente la infusión de plasma de convalecientes se ha utilizado en otras infecciones por coronavirus, como en el síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus tipo 1 (SARS-CoV-1) y en el síndrome respiratorio de Oriente Medio por coronavirus (MERS-CoV). En el SARS-CoV-1, en un estudio con 80 pacientes en Hong Kong, se observó un egreso hospitalario más temprano en aquellos tratados dentro de los 14 días del inicio de los síntomas (2). En un metaanálisis con estudios de pacientes con infecciones respiratorias graves y que incluyó casos de síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y de influenza A, subtipos H1N1 y H5N1, se informó una reducción del 75% en el riesgo de muerte entre aquellos tratados con plasma de convalecientes o Ig hiperinmunes (3).

El objetivo de infundir plasma de pacientes recuperados está basado esencialmente en su capacidad neutralizante por medio de anticuerpos (Ac) específicos, que bloquean la entrada del virus a las células y su replicación, aunque otros potenciales efectos terapéuticos pueden ser la citotoxicidad celular dependiente de Ac, la fagocitosis, la activación de complemento y la opsonización. En la terapia plasmática sobre la base de su principal efecto, la neutralización viral, dos son los conceptos que se sugiere considerar: la rapidez de la infusión y la concentración de los Ac neutralizantes. En el estudio de la FHA, la infusión plasmática se efectuó antes de los ocho días del inicio de la enfermedad. Respecto de la concentración de Ac que puede llegar a necesitarse en el

plasma por infundir, un estudio en macacos evidenció que títulos tan bajos como 1:8 evitaron la infección por coronavirus 2019 (COVID-19) ante un nuevo desafío viral consistente en la instilación traqueal de una determinada carga viral (4).

Por otro lado, conocer la concentración de Ac neutralizantes tiene sus dificultades porque se requiere un laboratorio con nivel 3 de bioseguridad. Sin embargo, distintos estudios de laboratorio han demostrado que el título de Ac no neutralizantes contra el antígeno (Ag) de la nucleocápside, y más aún contra el dominio de unión al receptor (RBD, su sigla en inglés), se correlaciona con los Ac neutralizantes, de manera tal que la titulación de IgG de estos Ac, en la que se dispone de distintos kits, puede ser utilizada para la selección de los plasmas por infundir (5).

Respecto de los efectos adversos, los principales son la sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión (TACO, su sigla en inglés), la lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión (TRALI, su sigla en inglés), las reacciones alérgicas transfusionales y la transmisión de infecciones. Con los análisis correspondientes, los componentes transfusionales son mayormente seguros en términos de posibilidad de transmisión de infecciones. Otra teórica preocupación podría estar dada por una condición denominada incremento de infección dependiente de Ac o por efectos proinflamatorios mediados por Ac. Esta preocupación está sustentada en modelos experimentales, en los que se administra Ac a monos antes de la inducción de la infección de SARS-CoV y se obtiene una respuesta exagerada; también hay cierta preocupación en que administrar Ac a sujetos con alta carga viral pueda inducir la formación de complejos de Ag-Ac que determinen una respuesta inmunitaria proinflamatoria.

A pesar de estos potenciales efectos adversos, un estudio clínico de Estados Unidos que forma parte de un programa de acceso expandido a la infusión de plasma de convalecientes sobre 20.000 pacientes infundidos informó menos del 1% de efectos adversos serios, con 0,18% de TACO, 0,10% de TRALI y 0,13% de reacciones alérgicas transfusionales. Además, dentro de la semana de la infusión, 0,16% y 0,37% de complicaciones tromboembólicas o eventos cardíacos, posiblemente atribuibles a la infusión (6).

En lo referente a las indicaciones, el plasma de convalecientes podría formar parte de una estrategia preventiva de profilaxis postexposición –de la que aún no disponemos de datos sobre estudios en curso– y también ser parte del tratamiento de la enfermedad en casos tempranos y leves con la intención de evitar la progresión de la enfermedad. Tampoco se dispone de datos clínicos de resultados con esta estrategia temprana, y están pendientes los de un estudio argentino aleatorizado (plasma vs. placebo) en pacientes a partir de los 65 años de edad con comorbilidades o en pacientes de 75 años o más

con comorbilidades o sin ellas; este estudio está basado en que esta población es la que está más expuesta a un peor desenlace, ya que se conoce que la probabilidad de muerte se duplica por cada década a partir de los 60 años (4% entre los 60 y los 69 años, 8% entre los 70 y los 79 años y 16% por encima de los 85 años).

Otra forma de evaluar la terapia de infusión de plasma es en los pacientes con formas graves de la enfermedad. Múltiples estudios se han realizado –y se continúan efectuando– en este grupo de enfermos. En un estudio de Estados Unidos como parte de un programa de acceso expandido se comunicaron los resultados de 35.322 pacientes infundidos, en una sola rama de tratamiento, con criterios de neumonía grave (esencialmente definida por una saturación de oxígeno [ $\text{SaO}_2$ ] menor del 93% respirando aire ambiente) o neumonía crítica (pacientes con ventilación mecánica con presión alveolar de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno [ $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ] <300 o choque o disfunción multiorgánica). La mortalidad reportada al día 30 fue del 21,6% en pacientes infundidos dentro de los tres días del diagnóstico vs. 26,7% en los infundidos a partir del cuarto día desde el diagnóstico ( $p < 0,001$ ); asimismo, se observó un gradiente de mortalidad de acuerdo con el título de Ac-IgG infundidos (menor mortalidad cuanto mayor es el título) (7).

Se han publicado desde el inicio de la pandemia varios estudios de casos y controles y un estudio aleatorizado. En Seattle, en 20 pacientes infundidos vs. 20 controles, el desenlace fue informado a 14 días. Solamente seis de los pacientes estaban en ventilación mecánica al momento de la infusión, de los cuales cuatro permanecían ventilados al momento del informe, y nueve de cada grupo egresaron del hospital dentro ese breve período de análisis (8).

En Irán, con 115 casos infundidos con plasma comparados con 74 controles, se reportó una tasa de egreso del hospital del 98% vs. 78%, respectivamente. Se excluyeron aquellos pacientes con ventilación mecánica y los de alto requerimiento de oxígeno ( $\text{O}_2$ ) (9).

En otro estudio, en China, 103 pacientes fueron asignados a plasma vs. grupo control y no se observaron diferencias en la supervivencia a 28 días, pero se apreció una mejoría clínica en los sujetos que recibieron plasma (52% vs. 43%). Sin embargo, esta diferencia fue significativa en los pacientes con enfermedad grave (hipoxemia sin ventilación mecánica), ya que la mejoría clínica en la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se observó en el 91% de los pacientes tratados vs. el 68% del grupo control ( $p = 0,03$ ). También se evidenció una tasa mayor de negativización del ácido ribonucleico (ARN) viral de las secreciones respiratorias (87 vs. 37% a las 72 h). Este estudio concluyó antes de lo previsto por falta de reclutamiento, y, como dato para mencionar, la mediana a la infusión desde el inicio de los síntomas fue de treinta días (10).

Otro estudio chino de casos ( $n = 39$ ) y controles ( $n = 156$ ) reportó una mejoría en los requerimientos de oxigenoterapia y mayor probabilidad de supervivencia. Ambos datos fueron a expensas de los pacientes con respiración espontánea con  $\text{O}_2$ . Sólo cuatro pacientes con ventilación mecánica fueron incluidos, y la observación fue de sólo 14 días (11).

Un estudio multicéntrico neerlandés fue suspendido luego de enrolar 86 pacientes cuando en 53 pacientes de 66 analizados se detectaron Ac anticoronavirus tipo 2 que causa síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, su sigla en inglés) antes de la infusión plasmática, incluidos Ac neutralizantes en 44 de 56 individuos. La evaluación de variables pronósticas, estadía hospitalaria o escala de gravedad clínica a 15 días entre ambos grupos no brindó diferencias en la mortalidad (12).

Finalmente, en un estudio en Houston con 32 pacientes infundidos bajo respiración espontánea, la tasa de intubación fue del 15,6% y la mortalidad a 30 días, del 22,5% vs. el 34% observado en registros de pacientes de la misma institución que no recibieron la terapia plasmática. Para el grupo de sujetos ventilados mecánicamente, la tasa de mortalidad entre los que recibieron plasma fue del 46,7% y el grupo comparativo, del 68,5% (13).

En un estudio multicéntrico liderado por nuestra institución –con datos aún no publicados– en 87 pacientes con formas graves de la enfermedad (el 37% en ventilación mecánica y el 63% en respiración espontánea; de estos, 80% con máscara reservorio) observamos 20% de mortalidad al mes, con 9% en aquellos casos infundidos en respiración espontánea y 37% infundidos en ventilación mecánica (14).

En conclusión, al momento actual sólo la terapia con dexametasona administrada luego de siete días del inicio de los síntomas a pacientes con insuficiencia respiratoria ha demostrado eficacia en la infección por covid-19. La eficacia de la terapia de infusión de plasma de convalecientes aún se está evaluando; entretanto, estudios no aleatorizados inducen a considerar su eficacia, especialmente si es temprana la infusión y con títulos de Ac neutralizantes adecuados. [RAM](#)

## Referencias bibliográficas

1. Maiztegui JI, Fernandez NJ, de Damilano AJ. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine haemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *Lancet* 1979;2(8154):1216-7
2. Cheng Y, Wong R, Soo YOY, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24(1):44-6
3. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211(1):80-90
4. Deng W, Bao L, Liu J, et al. Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. *Science* 2020;369(6505):818-23
5. Jääskeläinen AJ, Kuivaniemi S, Kekäläinen E, et al. Performance of six SARS-CoV-2 immunoassays in comparison with microneutralization. *J Clin Virol* 2020;129:104512
6. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, et al. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95(9):1888-97
7. Joyner MJ, Seneff JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. *medRxiv* 2020;2020.08.12.20169359. doi: 10.1101/2020.08.12.20169359 (publicación electrónica)
8. Hegerova L, Gooley TA, Sweerus KA, et al. Use of convalescent plasma in hospitalized patients with COVID-19: case series. *Blood* 2020;136(6):759-62
9. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci* 2020;102875. doi: 10.1016/j.transci.2020.102875 (publicación electrónica)
10. Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(5):1-11
11. Liu STH, Lin H-M, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a matched control study. *medRxiv* 2020;2020.05.20.20102236. doi: 10.1101/2020.05.20.20102236 (publicación electrónica)
12. Gharbharan A, Jordans CCE, Geurtsvankessel C, et al. Convalescent plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv* 2020;2020.07.01.20139857. doi: 10.1101/2020.07.01.20139857 (publicación electrónica)
13. Donato M, Park S, Baker M, et al. Clinical and laboratory evaluation of patients with SARS-CoV-2 pneumonia treated with high-titer convalescent plasma: a prospective study. *medRxiv* 2020;2020.07.20.20156398v3. doi: 10.1101/2020.07.20.20156398 (publicación electrónica)
14. Valentini R, Fernandez J, Riveros D y col. Plasma de convaleciente como terapia para la neumonía COVID-19 grave (enviado para publicación)