



## **COVID-19 Task Force SV**

### **Boletín informativo Número 22, 2 de Septiembre 2020.**

#### **CONTENIDOS.**

- Editorial: La promisorio eficacia del plasma convaleciente (versión FDA/Mayo Clinic).
- Plasma convaleciente para tratamiento de COVID-19: Una actualización.
- Imagen de la semana: Procedimientos de la terapia de plasma convaleciente.

#### **EDITORIAL:**

#### **LA PROMISORIA EFICACIA DEL PLASMA CONVALECIENTE (VERSIÓN FDA/MAYO CLINIC).**

**Editor:** Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

El 30 de agosto 2020 la *Food and Drug Administration* (FDA) ha dado el visto bueno oficial para el uso de emergencia de transfusiones de plasma convaleciente para tratar COVID-19 por una sencilla razón: “eficacia promisorio” en pacientes hospitalizados, de modo que “los beneficios exceden a los riesgos”. Pero hay condiciones:

- Las instituciones recolectoras deben estar registradas ante FDA;
- El plasma de los donantes (elegidos cuidadosamente) deben contener anticuerpos anti-SARS-CoV-2.

No es antojadizo... Partiendo de la evidencia histórica, la evidencia preclínica y la de estudios pequeños conducidos durante la pandemia y, en especial, la del Protocolo Nacional de Acceso Expandido, patrocinado por la Clínica Mayo (Rochester, Minnesota), un grupo de expertos independientes concluyó que se llenaban los criterios para la autorización de uso de emergencia (EUA). Pero hay matices que deben ser contemplados con más detalle:

- Aunque se reconoce que el plasma convaleciente con altos títulos de anticuerpos puede ser efectivo en la reducción de mortalidad en COVID-19 en pacientes hospitalizados (reducción del 35% de riesgo relativo), si el criterio del médico tratante lo considera conveniente, aún plasma

con títulos bajos podría emplearse... Podría parecer contraintuitivo, pero es la “opinión de los expertos” (por cierto, el nivel más bajo de evidencia).

- Si no se logra una reducción significativa de mortalidad, al menos se puede aspirar a un premio de consuelo: “acortar la duración o reducir la severidad de la enfermedad”, en “algunos pacientes hospitalizados”.
- Los mejores resultados parecerían acumularse en el grupo tratado durante las primeras 72 horas del inicio de síntomas: Este editor considera un reto inalcanzable para la medicina salvadoreña y latinoamericana el aspirar a un tratamiento tan precoz, sobre todo considerando las dificultades para tener un diagnóstico rápido (en El Salvador, retardo de varios días para el reporte de los tests de RT-PCR y prohibición ministerial para el uso de test de antígenos).
- En todo caso, el plasma convaleciente no ha sido entronizado aún como un “nuevo estándar de atención” con base a la data disponible... Se requieren estudios aleatorizados... A pesar de haberse reclutado, a la fecha, más de 100,000 pacientes, de los cuales cerca de 70,000 recibieron transfusiones.

Para condimentar el evento del anuncio de FDA, el comisionado Dr. Stephen Hahn anunció que “de 100 personas enfermas, 35 podrían ser salvados por el plasma convaleciente”. Con estas palabras un tanto desafortunadas trataba de explicar el significado del ya citado 35% de aumento de sobrevida, algo de lo que debió retractarse posteriormente: no podemos trasladar cifras relativas al campo de lo absoluto, en donde las diferencias no resultan ya, por desgracia, tan espectaculares ni venden titulares de prensa ni colectan tantos “likes”. Los comentarios de los políticos, hiperbólicos y fastuosos, no serán discutidos aquí, por respeto a los lectores de este Boletín.

No todos los expertos comparten el entusiasmo de la FDA, destacando la voz del Dr. Anthony Fauci, (*National Institute of Allergy and Infectious Diseases*) todo un personaje de cultura popular a estas alturas de la pandemia: Los datos de la Clínica Mayo no son lo suficientemente “fuertes” como para apuntalar una indicación tipo EUA. Lo secunda el menos mediático Dr. Francis Collins (*National Institutes of Health*): faltan los estudios controlados y aleatorizados. Hahn, por su parte, promete los estudios solicitados, pero también satisfacer desde ya las demandas de plasma de médicos tratantes, para todo Estados Unidos... Casi nada.

De todas las terapias (más allá de las higiénicas y el distanciamiento) alguna vez ensayadas para tratar COVID-19 muy pocas gozan de cierta credibilidad a casi 9 meses de pandemia: remdesivir (que se tambalea, para disgusto de los apóstoles de la terapia antiviral), dexametasona (con indicaciones limitadas y relativamente bien definidas), terapia anticoagulante (un pilar del manejo) y, por supuesto, el tratamiento con plasma convaleciente (tocilizumab no merece ser incluido en este grupo selecto, al menos a criterio de la misma farmacéutica Roche). El plasma sigue generando controversias y largas discusiones de gurús de la infectología, inmunología y medicina crítica... Pero apenas un caso parece entrar en fase inflamatorio el grito unánime de los terapeutas (y de los pacientes) resulta ser: ¡Plasma! ¡Urgente! Las redes sociales dan testimonio de lo aseverado en este documento.

Para cuando tengamos estudios aleatorizados ya estaremos en la séptima ola de pandemia. Al menos sabemos que muchos casos han dado giros dramáticos hacia mejoría clínica con esta relativamente simple intervención, por lo que no vacilamos en seguirla prescribiendo: Los fracasos “eran casos demasiado avanzados” y los éxitos nos siguen envalentonando. ¿Anecdótico? Por supuesto. Pero no es mucho peor que el conciliábulo de expertos que se reúne a dictar “consensos” y “recomendaciones”.

## PLASMA CONVALESCIENTE PARA TRATAMIENTO DE COVID-19: UNA ACTUALIZACIÓN.

Colaboración: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.

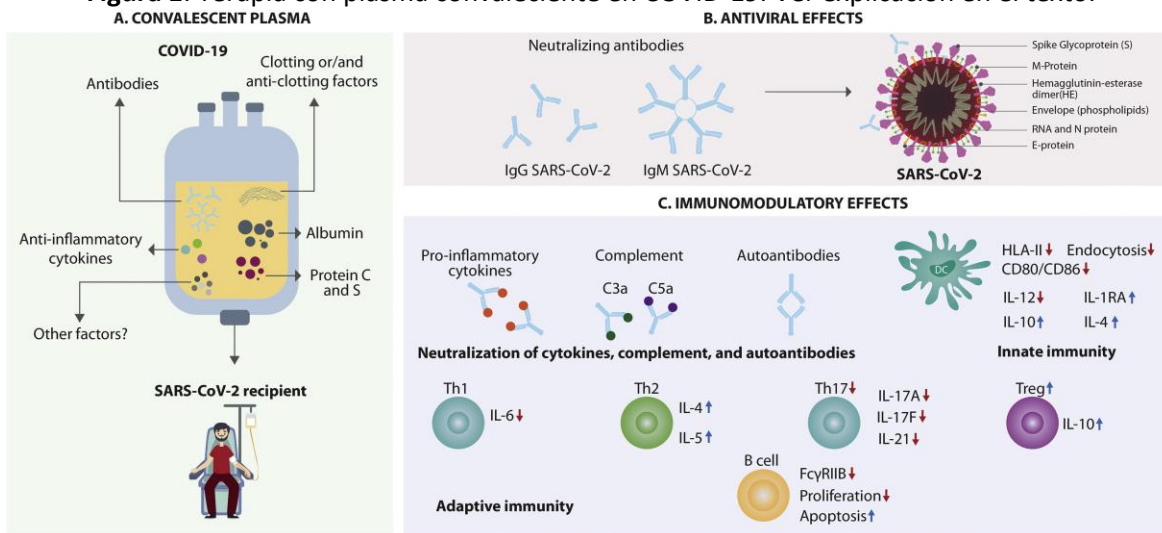
### Generalidades.

La inmunoterapia pasiva ha sido ensayada en terapéutica desde finales del siglo XIX y se define como la administración de anticuerpos policlonales preformados específicos para un patógeno (de un paciente recuperado) a un individuo no inmune, con el objetivo de suprimir, en el caso del COVID-19, la viremia y acelerar el aclaramiento viral tisular. La experiencia con ébola ha dado resultados mixtos, pero en infección por SARS-CoV-1, MERS y virus de influenza H1N1 algunos estudios han demostrado reducción de carga viral, acortamiento de estancia hospitalaria y menores tasas de mortalidad<sup>1,2</sup>; esos antecedentes explican por qué las transfusiones de plasma convaleciente (TPC) se implementaron relativamente pronto como estrategia terapéutica en infecciones por SARS-CoV-2, tanto que el 24 de marzo del 2020 la *Food and Drug Administration* (FDA) permitió que se dispusiera de TPC en pacientes con COVID-19 grave a través de las aplicaciones de “nueva droga *investigacional* de emergencia” (IND)<sup>2</sup>. La principal limitante para transfusiones potencialmente exitosas ha sido obtener suficiente plasma con títulos suficientemente elevados de anticuerpos neutralizantes, pero a medida que muchos miles de pacientes van superando la enfermedad muchos donantes están ya disponibles; la aféresis de plasma permite donaciones frecuentes por la misma persona, pues los eritrocitos son restituidos al donante, sin afectar por tanto su hemoglobina.

### Mecanismo de acción.

El concepto actual de neutralización sugiere que el efecto bloqueador antiviral está relacionado con la cantidad de anticuerpos contra diferentes epítopes que cubren al virión, cuya estequiometría está, a su vez, afectada por la afinidad y la concentración de dichos anticuerpos<sup>3</sup>. La mayor parte de los anticuerpos neutralizantes pertenece a las subclases IgG1 e IgG3 y su duración en el plasma no está totalmente dilucidada; para otros betacoronavirus la concentración declina al cabo de 6-14 meses, en el caso de infecciones por SARS la persistencia se ha documentado hasta por 2 años. Un beneficio adicional de la plasmaféresis es la reducción del estado protrombótico por los anticoagulantes basados en citrato, la remoción de componentes viscosos de alto peso molecular y el aporte de albúmina, citocinas antiinflamatorias y ciertos factores de coagulación que podrían estar deficientes. Los mecanismos potencialmente benéficos de la TPC se detallan en la Figura 1:

**Figura 1.** Terapia con plasma convaleciente en COVID-19. Ver explicación en el texto.



<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997220301166>

Se describen efectos inmunomoduladores: neutralización de citokinas, complemento y auto anticuerpos, aumento de expresión de IL-4 e IL-5 en linfocitos Th2, reducción de poblaciones de linfocitos Th17 y otras IL antiinflamatorias, aumento de población de linfocitos Treg y regulación a la alza de IL-10; también se reportan un efecto antiproliferativo y apoptosis de células B, así como menor expresión de receptores FCy para el complemento.

Algunas consideraciones de orden práctico:

- Se espera entonces que un donante pueda aportar 600 ml de plasma (3 unidades) cada 14 días por un mínimo de 6 meses.
- Al usar donantes que residen en la cercanía del paciente aumenta la probabilidad que los anticuerpos neutralicen a la misma cepa viral, dado que los antígenos pueden modificarse por mutaciones, como ya ha sido documentado.
- La política de reclutar donantes que han sido dados de alta hospitalaria puede ser efectiva por la facilidad de seguimiento y contacto, pero muchos de estos pacientes podrían no ser candidatos aceptables por tener edad avanzada y muchas comorbilidades.
- Bajo estricta regulación es efectiva la solicitud de donantes voluntarios que han padecido COVID-19 en su hogar, pero los pacientes que han cursado con síntomas leves podrían tener títulos bajos de anticuerpos y, a 30 días del inicio de síntomas los títulos pueden ser indetectables en un 18% de donantes.
- En USA se están creando bancos de plasma convaleciente que tenga títulos de al menos 1:64, para uso futuro, en caso de nuevas oleadas de casos de COVID-19.
- Se está estudiando el papel de la plasmaféresis de doble filtración (con filtros fraccionadores) para obtener triples y hasta cuádruples concentraciones de IgG neutralizante; en China se trabaja en la inmuoadsorción de inmunoglobulinas, en vez del fraccionamiento del plasma.

Se han usado dosis desde 200 ml (1 unidad) hasta 880 ml de plasma, en diversos protocolos alrededor del mundo, en todos los continentes. Por lo general se emplean 1 o 2 unidades, separadas entre sí por 12 horas, a una velocidad de infusión de 100-200 ml/h; la dosis puede variar según los títulos de anticuerpos y el peso del paciente. En todos los casos debe hacerse testeo para la detección de patógenos virales, como hepatitis B y C, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y citomegalovirus, pero también se recomiendan tecnologías para reducción de patógenos (TRP), algunas ya han sido aprobadas y están disponibles en el mercado:

- Filtrado de plasma con solventes/detergentes, se emplean fibras huecas con microporos de 35-75 nm, capaces de filtrar los betacoronavirus pero no los anticuerpos IgG (aún no se ha implementado).
- Fotoinactivación, estándar para unidades aisladas de plasma, empleando azul de metileno con luz visible, amotosalen con luz UV A y riboflavina con luz UV B; ninguno de estos métodos afecta la actividad de las inmunoglobulinas.
- Ácidos grasos: Ácidos caprílico y octanoico han resultado efectivos para virus recubiertos.
- El calentamiento del plasma ha sido empleado en el pasado, pero se corre el riesgo de agregación de inmunoglobulinas.

El plasma convaleciente puede ser fresco o estar congelado, debe almacenarse a  $-25^{\circ}\text{C}$ , debe tener viñeta de haber testeado negativo reacción de polimerasa en cadena (PCR) para la enfermedad convaleciente y otros test microbianos, describiéndose además el método de inactivación. Como los receptores de plasma del grupo sanguíneo AB solo podrían recibir del escaso número de

donantes AB, para aumentar la reserva de unidades varios autores han recomendado la titulación de las isoaglutininas anti-A y anti-B y la transfusión de unidades no compatibles (A, B, O) con títulos bajos (<1:32).

### **Evidencia clínica.**

Desde los primeros reportes exitosos, con baja casuística (pacientes críticos y ventilados mecánicamente y sin grupo control, como el grupo de Shen<sup>4</sup>), se han ido acumulando reportes de muchos países, pero adoleciendo del mismo problema: pocos casos, muy selectos, ensayos con importantes limitantes metodológicas y limitada capacidad para arribar a conclusiones generalizables. Un factor que agrega complejidad al análisis de estos casos y controles es que todos los pacientes recibían múltiples fármacos, incluyendo inmunomoduladores y antivirales, oscureciendo el correcto análisis de los datos.

Liu et al<sup>5</sup> han valorado 36 pacientes con COVID-19 severa a crítica que recibieron TPC, comparados contra otra cohorte de controles reclutados retrospectivamente; el plasma trasfundido tenía títulos de anticuerpos de 1:320. Los pacientes trasfundidos tenían más probabilidad de no requerir más oxígeno a los 14 días de seguimiento ( $p=0.028$ ) y mejor sobrevida ( $p=0.039$ ), especialmente en pacientes no intubados (reducción de riesgo relativo de 81%,  $p=0.015$ ), sin impacto en los intubados. Concluyen que la TPC es potencialmente eficaz en ese subgrupo de pacientes.

Un estudio aleatorizado de etiqueta abierta con 101 pacientes de Zeng et al<sup>6</sup> mostró significativamente más aclaramiento viral ( $p<0.001$ ) en recipientes de TPC, pero la mejoría clínica a 28 días en la cohorte tratada no fue superior a la del grupo control ( $p=0.26$ ). Este ensayo, que podría haber aportado datos y conclusiones de alto valor, debió ser suspendido prematuramente por la contención de la pandemia en China, afectando así los resultados.

Talaie H et al han conducido un metaanálisis de terapias anti COVID-19 y valoraron la información disponible respecto a la TPC, revisando estudios observacionales bien ejecutados. Se han confirmado considerables efectos benéficos tanto en estadio temprano de la enfermedad como en la fase final de viremia, por lo que la TPC sería un método seguro y atractivo con amplios beneficios clínicos que podría sugerirse para pacientes con enfermedad moderada a severa<sup>7</sup>.

### **Efectos adversos de las transfusiones de plasma convaleciente<sup>1,3</sup>:**

- Infecciones transmitidas por transfusión.
- Enfermedad del suero.
- Lesión pulmonar aguda relacionada a transfusión (TRALI): edema agudo pulmonar no cardiogénico con hipoxemia; puede ser fatal.
- Agravamiento de infección dependiente de anticuerpos: Se facilita entrada de viriones cubiertos de IgG a los macrófagos, generando liberación de factor de necrosis tumoral (FNT- $\alpha$ ) y subsecuente tormenta de citocinas; este riesgo debe tomarse en cuenta si se emplea plasma con bajos títulos de anticuerpos.

La tasa de efectos adversos graves no ha sido, a la fecha, tan elevada como podría haberse esperado en teoría. En un estudio no revisado por pares en 5,000 pacientes con TPC solo se reportó <1% de efectos adversos severos, sugiriendo que la TPC en el contexto de la pandemia actual es una estrategia segura<sup>8</sup>.

### **Contraindicaciones para el uso de TPC<sup>3</sup>:**

- Alergia a proteínas del plasma.
- Alergia al citrato sódico.
- Deficiencia selectiva de IgA (<70 mg/dl en mayores de 4 años) por la posibilidad de anafilaxia causada por la IgA del plasma convaleciente.
- Tratamiento con inmunoglobulinas en los últimos 30 días (por el riesgo de enfermedad del suero).
- Donantes mujeres que hayan estado embarazadas: se prefiere donantes masculinos para evitar el riesgo de trasfundir anticuerpos anti-HLA/HNA/HPA, con resultados potencialmente fatales en pacientes con injuria pulmonar aguda.
- Infecciones virales o bacterianas intercurrentes.
- Trombosis.
- Falla multiorgánica y/o corta expectativa de vida.
- Embarazo o lactancia.

### **Limitaciones para el empleo de la TPC en COVID-19<sup>9</sup>.**

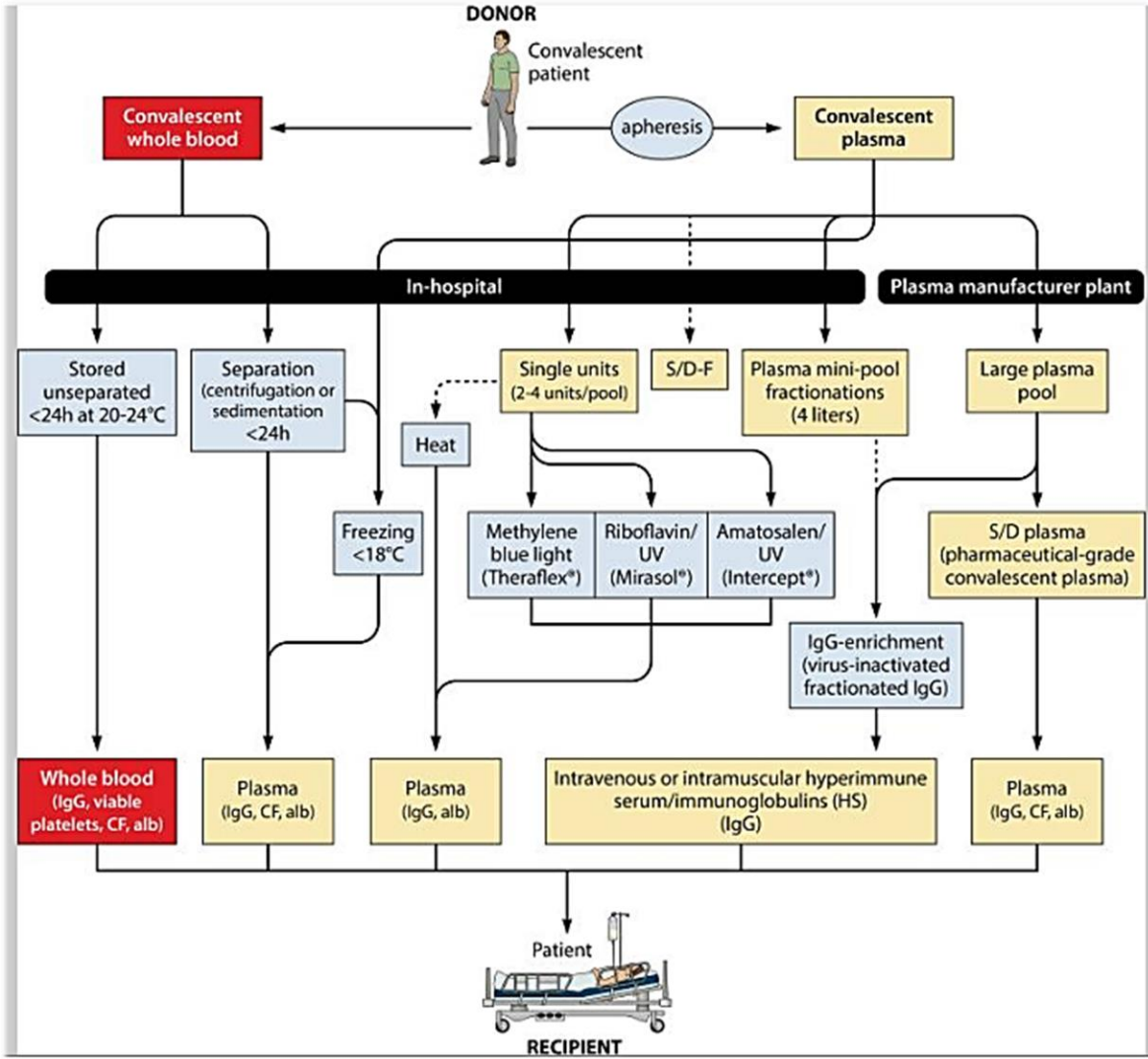
- Estudios con muestras de pacientes muy pequeñas como para ser representativas, casos muy específicos o especiales, en los que la experiencia no puede universalizarse.
- No hay estudios clínicos publicados a gran escala, que abarquen grupos poblacionales amplios, para valorar efectos considerando edad, raza, género y presencia o ausencia de comorbilidades.
- No se ha estandarizado las dosis de anticuerpos a administrar.
- Hay tratamientos concomitantes, como ya se describió, confundiendo la respuesta terapéutica.
- No hay datos suficientes disponibles respecto al pronóstico posterior a la TPC, se requiere de un largo tiempo de monitoreo para evaluar cuidadosamente eficacia y efectos adversos.
- Los datos de estudios clínicos rigurosamente controlados son escasos, así como el rango de indicaciones (prevención vs tratamiento, por ejemplo).

### **Referencias.**

1. Crosby JC, Heimann MA, Burleson SL, et al. COVID-19: A review of therapeutics under investigation [published online ahead of print, 2020 Apr 19]. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;10.1002/emp2.12081. doi:10.1002/emp2.12081.
2. Willis VC, Arriaga Y, Weeraratne D, Reyes F, Jackson GP. A narrative review of emerging therapeutics for COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jul 20]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.004. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.004.
3. Focosi D, Anderson AO, Tang JW, Tuccori M. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: State of the Art. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4):e00072-20. Published 2020 Aug 12. doi:10.1128/CMR.00072-20
4. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. Published online March 27, 2020 10.1001/jama.2020.4783.
5. Liu STH, Lin H-M, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv*. 2020.
6. Zeng Q-L, Yu Z-J, Gou J-J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020.
7. Talaie H, Hosseini SM, Nazari M, et al. Is there any potential management against COVID-19? A systematic review and meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Aug 18]. *Daru*. 2020;1-13. doi:10.1007/s40199-020-00367-4
8. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv*. 2020:2020.2005.2012.20099879.
9. Chen SJ, Wang SC, Chen YC. Novel Antiviral Strategies in the Treatment of COVID-19: A Review. *Microorganisms*. 2020;8(9):E1259. Published 2020 Aug 20. doi:10.3390/microorganisms8091259.

**IMAGEN DE LA SEMANA:  
PROCEDIMIENTOS DE LA TERAPIA DE PLASMA CONVALESCIENTE.**

Colaborador: Dr. Hugo Villarroel-Ábrego, médico internista, cardiólogo y ecocardiografista.



Referencia: Focosi D, Anderson AO, Tang JW, Tuccori M. Convalescent Plasma Therapy for COVID-19: State of the Art. Clin Microbiol Rev. 2020;33(4):e00072-20. Published 2020 Aug 12. doi:10.1128/CMR.00072-20