

REPORTE BREVE N° 05

Versión 2

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Última actualización: 10 de abril de 2020

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

GENERALIDADES

El plasma de convalecientes también llamado inmunoterapia, es usualmente elegido cuando no existen medicamentos específicos o vacunas disponibles para casos de infecciones emergentes. Un meta-análisis realizado por Mair-Jenkins et al., mostró que la mortalidad se redujo después de la administración de varias dosis de plasma de convalecientes en pacientes con infecciones respiratorias severas y sin eventos adversos o complicaciones después del tratamiento (Mair-Jenkins J 2015). Otro meta-análisis publicado por Luke et al., identificó ocho estudios que incluyeron a 1703 pacientes con neumonía por la influenza del 1918 (gripe española) desde 1918 a 1925 y que recibieron una infusión de productos sanguíneos de convalecientes de influenza, mostraron una reducción absoluta del 21% (IC 95%: 15–27; $p < 0.001$) en la tasa de mortalidad cruda con un bajo riesgo de sesgo (Luke TC 2006). Sin embargo, es menester tomar en cuenta que estas revisiones padecen de limitaciones importantes relacionadas con el diseño de los estudios incluidos; la mayoría se trataron de series de casos, cuyos resultados, en muy pocos casos, fueron comparados con otra serie que no recibió la transfusión de plasma de convalecientes (PC), además de que existe gran heterogeneidad en la gravedad de los casos, la administración del PC y los desenlaces medidos.

Aun así, estos hallazgos previos han motivado el uso del PC en el tratamiento de la actual pandemia por SARS-CoV-2, específicamente en China. Al respecto, en una nota de prensa el director del departamento de enfermedad infecciosas de Pekín, señaló que se ofreció terapia con plasma de convalecientes a 245 pacientes con COVID-19 y 91 pacientes mostraron mejoría clínica de síntomas (Xinhuanet. 2020). Esta información dio pie al inicio de ensayos tanto en China como en Estados Unidos. Recientemente se ha publicado una comunicación preliminar de una serie de cinco casos y otro reporte de diez pacientes, disponible en internet pero sin revisión por pares.

SERIES DE CASOS

1. Shen et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma (Shen C 2020).

Este estudio se realizó en un hospital de China desde el 20 de enero hasta el 25 de marzo del 2020. El objetivo de este estudio fue describir la experiencia clínica del uso del PC en pacientes críticamente enfermos con COVID-19.

Los pacientes diagnosticados con COVID-19 confirmado con la prueba cuantitativa de reacción en cadena de la transcriptasa-polimerasa reversa (qRT-PCR) eran elegibles para recibir tratamiento con plasma de convalecientes si cumplían con los siguientes criterios:

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

1. Tenían neumonía severa de rápida progresión y alta carga viral persistente a pesar del tratamiento antiviral
2. $PAO_2/FIO_2 < 300$ (PAO_2 medido en mmHg y FIO_2 como fracción de oxígeno inspirado) y
3. Estuvieron o estaban con ventilación mecánica

Clasificación de la severidad de la enfermedad

La condición de enfermedad crítica se definió si cualquiera de los siguientes estaba presente:

- a. Falla respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica.
- b. Shock, identificado por el uso de vasopresores y niveles elevados de lactato (>2 mmol/L) a pesar de una resucitación adecuada de fluidos.
- c. Falla de otros órganos que requería admisión a UCI.

Plasma de convalecientes

Mediante aféresis se obtuvo el plasma de cinco donantes, quienes tenían entre 18 y 60 años y se habían recuperado de infección por SARSCoV-2. En el momento de donar la sangre fueron negativos para SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios, así como para el virus de la hepatitis B, hepatitis C virus, HIV, y sífilis. Los donantes permanecieron asintomáticos al menos por diez días y con un título de anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2 mayor a 1:1000 y un título de anticuerpos neutralizantes mayor a 40.

Transfusión del plasma de convalecientes

Los pacientes recibían transfusiones de 200 a 250 ml de PC, ABO-compatible (400 ml en total) en el mismo día en que era obtenido del donante. Los pacientes continuaban recibiendo antivirales hasta que las cargas del SARS-CoV-2 se hicieran negativas. Se obtuvieron los valores Ct (carga viral) de los cinco pacientes los días -1, día 1, día 3, día 7, y día 12 después de la transfusión.

Resultados

Cinco pacientes (rango edad 36-76 años, dos mujeres) fueron tratados con PC. Todos los pacientes estaban en ventilación mecánica. Ninguno era fumador y solo uno de los cinco tenía una condición médica previa (hipertensión e insuficiencia mitral). Los cinco pacientes recibieron varios antivirales (lopinavir/ritonavir, interferón 1-b) y corticoides (metilprednisolona). El PC fue administrado entre 10 y 22 días después de la hospitalización. El valor de Ct en el momento del ingreso varío entre 18.9 a 38.0 y en el día de la transfusión del PC varío entre 22.0 a 35.9.

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Aclaramiento viral (medida con Ct)

El valor del Ct se hizo negativo al día siguiente de la transfusión en un paciente, en el día 3 en dos pacientes y en el día 12 en los otros dos pacientes.

Puntuación SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Esta es una evaluación clínica, la que varió entre 2-10 antes de la transfusión de PC, y disminuyó a un rango de 1-4 a los 12 días después de la transfusión.

PAO₂/FIO₂

El PAO₂/FIO₂ varió entre 172 - 276 antes de la transfusión y aumentó (mejoró) en cuatro de los cinco pacientes dentro de los 7 días después de la transfusión (rango general: 206 - 290) y aumentó posteriormente (rango, 284-366) en el día 12 después de la transfusión.

Temperatura

La temperatura varió entre 37.6 - 39.0 °C antes de la transfusión del PC y disminuyó hasta valores en rangos normales al tercer día después de la transfusión.

Biomarcadores inflamatorios y TAC pulmonares

Después de la transfusión, los valores de biomarcadores inflamatorios: PCR, procalcitonina y IL-6 de cuatro de los cinco pacientes disminuyeron. Las TAC de los pacientes mostraban neumonía severa antes de la transfusión y mostraron mejorías de la lesión pulmonar en un paciente al tercer día de la transfusión y resolución gradual del resto de pacientes al tercer día después de la transfusión.

Anticuerpos IgG, IgM y neutralizantes

Los títulos neutralizantes contra SARS-CoV-2 del plasma donado variaron entre 80 y 480. Después de la transfusión del PC los títulos de IgG y IgM en el suero de los pacientes aumentaron en el tiempo. Los títulos neutralizantes de los cinco pacientes variaron entre 40 y 160 antes de la transfusión. Un día después de la transfusión, los títulos aumentaron a 320, 80, 80, 160 y 240; y en el día 7 aumentaron a 320, 160, 160, 240 y 480, respectivamente.

Ventilación mecánica

Los cinco pacientes estaban en ventilación mecánica en el momento de la transfusión y tres pacientes fueron retirados de la ventilación mecánica. Tres pacientes fueron dados de alta (estancia hospitalaria: 53, 51 y 55 días, respectivamente). El 25 de marzo del 2020, dos pacientes permanecían hospitalizados y en ventilación mecánica, con estancias hospitalarias de 37 días cada uno.

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Limitaciones señaladas por los autores

Esta es una pequeña serie de casos que no incluyó a controles. Segundo, es incierto si estos pacientes habrían mejorado sin la transfusión del PC, aunque el cambio de en el Ct y PAO_2/FIO_2 representan hallazgos alentadores. Todos los pacientes fueron tratados con múltiples agentes (incluyendo antivirales) y no es posible por tanto determinar si la mejora observada podría deberse a otros tratamientos aparte del PC. La transfusión del PC fue administrada entre 10 a 20 días después del ingreso hospitalario, por lo que no se puede determinar si otros tiempos de administración hubieran resultado en diferentes desenlaces. Se desconoce si este tratamiento reduciría la tasa de mortalidad.

2. Duan Kain et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study (ChiCTR2000030048) (Duan K 2020).

Este estudio fue realizado en tres hospitales de China desde el 23 de enero hasta el 19 de febrero del 2020 y tenía como objetivo explorar la factibilidad del tratamiento con PC en 10 pacientes catalogados como casos severos de COVID-19 según las guías de la OMS.

El desenlace primario era la seguridad de la transfusión del PC. Los desenlaces secundarios fueron la mejora de los síntomas clínicos, los parámetros de laboratorio y radiológicos dentro de los tres días después de la transfusión del PC. La mejora de los síntomas se definió como la normalización de la temperatura, alivio de la disnea y normalización de la saturación de oxígeno y la mejora radiológica como diferentes grado de resolución de lesiones pulmonares. Los síntomas clínicos se registraron diariamente por el médico. Las pruebas en sangre y bioquímica se realizaron cada 1-2 días. El ARN de SARS-CoV-2 se detectó cada 2-3 días y las TAC pulmonares se repitieron cada 3-5 días

Los criterios de inclusión consideran a pacientes ≥ 18 años y al menos uno de las siguientes condiciones:

- a. Dificultad respiratoria, $FR \geq 30/\text{min}$.
- b. Saturación de oxígeno $< 93\%$ en reposo.
- c. $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg.

Los criterios de exclusión fueron: 1) historia de alergia previa al plasma, 2) casos con serias condiciones generales como disfunción severa de un órgano que impedía la transfusión del PC.

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Plasma de convalecientes

Se obtuvo el plasma de diez donantes, quienes tenían una mediana de edad de 42 años (IQR, 32.5–49 años) y que cumplieron con los siguientes criterios de recuperación de COVID-19:

- Temperatura normal por más de tres días.
- Resolución de los síntomas del tracto respiratorio.
- Dos resultados negativos consecutivos de SARSCoV-2 en esputo mediante la prueba de RT-PCR (con un intervalo de un día entre las pruebas).

El tratamiento consistió en la transfusión de 200 ml de PC con un título > 1:640 dentro de las 4 horas siguiendo el protocolo de transfusión de la OMS.

Resultados

Características generales de los pacientes

Diez pacientes (seis hombres y cuatro mujeres) con una mediana de edad de 52.5 años (rango: 45.0 - 59.5) ingresados en UCI fueron incluidos en este estudio. Cuatro pacientes tenían enfermedades de base, incluyendo enfermedades cardiovasculares y/o cerebrovasculares. La TAC de los pacientes mostro que todos tenían opacidad en vidrio esmerilado y consolidación parenquimal. Siete pacientes tenían compromiso lobar múltiple y cuatro pacientes tenían engrosamiento septal interlobar. Todos los pacientes recibieron terapia antiviral y otras medidas de apoyo, mientras otros pacientes recibieron antibióticos, anti fúngicos, corticoides y oxígeno. La mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización y la transfusión del PC fue 6 días (rango: 2.5–8.5) y 16.5 días (rango:11.0–19.3), respectivamente.

Efectos adversos

Un paciente mostró enrojecimiento facial evanescente, no se observaron reacciones adversas después de la transfusión del PC.

Mejora de los síntomas

Todos los síntomas de los diez pacientes, especialmente la fiebre, tos, falta de aire y dolor en el pecho, desaparecieron o mejoraron dentro de 1-3 días de la transfusión. Se reportó un incremento de la SaO₂ (mediana:93% vs. 96%).

Antes de la transfusión del PC, tres pacientes estaban en VM, tres recibían oxígeno a alto flujo por cánula nasal y dos a bajo flujo por cánula nasal. Después del PC, dos pacientes fueron retirados de la VM a cánula a alto flujo y un paciente discontinuo la cánula a alto flujo. Siete pacientes permanecieron con la misma oxigenoterapia con ventilación mecánica (1 paciente) cánula nasal (cuatro pacientes) o ninguna oxigenoterapia (2 pacientes).

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Cambio de las lesiones pulmonares en la TAC

Los autores reportaron de manera inespecífica que todos los pacientes mejoraron las apariencias de las TAC pulmonares. Especificaron los resultados solo en dos pacientes, con desaparición de las lesiones al tercer día y atenuación al quinto día post transfusión de PC, respectivamente.

Anticuerpos neutralizantes y aclaramiento de SARS-CoV-2 RNA

No se midieron los anticuerpos en un paciente. El título de anticuerpos de cinco pacientes aumentó y en cuatro pacientes permaneció igual después de la transfusión del PC. El SARS-CoV-2 RNA, realizado por la reacción en cadena de la transcriptasa reversa (RT-PCR), fue positiva en siete pacientes y negativa en tres casos antes de la transfusión de PC. Los siete pacientes positivos obtuvieron aclaramiento del virus en diferentes plazos después de la transfusión: tres al segundo día, tres al tercer día y uno al sexto día. Tres pacientes fueron dados de alta y siete permanecían hospitalizados. Aunque no se describen los días que permanecieron hospitalizados.

Comentarios del estudio

Este estudio incluyó a diez pacientes con neumonía severa por COVID-19, quienes tras una mediana aproximada de diez días después de ser hospitalizados recibieron 200 ml de PC (título $>1/640$), sin presentar reacciones adversas, excepto uno con enrojecimiento facial, durante la transfusión del PC. Aunque los investigadores reportaron otros desenlaces clínicos se debe tener cautela al interpretarlos, debido a que se reportaron hasta tres días después de la transfusión. Igualmente, el reporte de sus desenlaces clínicos son poco claros. A pesar que manifiestan que hubo mejora de los síntomas, la redacción parece que lo compara con los síntomas al ingreso (una semana promedio antes de la transfusión), además de ser poco informativo pues no se hace usando una escala con puntuación.

Luego, se debe resaltar que solo tres de diez pacientes estaban en ventilación mecánica, el resto de pacientes o tenían cánula nasal (cinco pacientes) o ninguna oxigenoterapia (dos pacientes). Tras recibir el PC, dos pacientes fueron retirados de la ventilación mecánica y uno disminuyó el flujo de oxígeno, que se traduce en que siete de diez pacientes permanecieron con el mismo o ningún requerimiento de oxígeno después de la transfusión de PC. Por último, en esta cohorte, hubo tres pacientes que ya habían aclarado el virus en el momento de recibir el PC, dos de ellos tenían un título de anticuerpos de 1:640 y uno de 1:160. Aunque todos los pacientes alcanzaron un título de 1:640, solo cinco correspondían a un aumento tras la transfusión del PC, ya que cuatro ya habían alcanzado ese nivel (dos con aclaramiento del virus) antes de recibir el PC.

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Llama la atención que un paciente negativo al virus tuviera un título de anticuerpos neutralizantes de 1:160. Esto, requiere ser más estudiado para entender cuál es la cinética entre la viremia y el valor del título de anticuerpos neutralizantes.

ENSAYOS EN CURSO O INSCRITOS EN UN REGISTRO.

1. **The Efficacy and Safety of Anti-SARS-CoV-2 Inactivated Convalescent Plasma in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia Patient (COVID-19): An Observational Study (Hongzhou Lu n.d.).**

Este es un estudio observacional en fase de reclutamiento en China y tiene como objetivo describir los resultados del uso del plasma anti-2019-nCoV, inactivado y proveniente de convalecientes, en el tratamiento de la neumonía por COVID-19.

Se planea reclutar a 15 personas de cualquier edad que hayan sido diagnosticadas con COVID-19 quienes recibirán el plasma inactivado anti-SARS-CoV-2. Este estudio estima tener resultados preliminares en julio 2020 y finales en diciembre del 2020.

Se planea recoger la siguiente información:

- Tasa de aclaramiento viral en los frotis faríngeos, esputo o secreciones del tracto respiratorio bajo en el día 1 (un día después de recibir el plasma).
- Tasa de aclaramiento viral en los frotis faríngeos, esputo o secreciones del tracto respiratorio bajo en el día 3 (3 días después de recibir el plasma).
- Tasa de aclaramiento viral en los frotis faríngeos, esputo o secreciones del tracto respiratorio bajo en el día 7 (7 días después de recibir el plasma).
- Muerte, Enfermedad grave, Recuperación, Eventos adversos.

2. **A randomized, double-blind, parallel-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of anti-SARS-CoV-2 virus inactivated plasma in the treatment of severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19) (Zhang 2020).**

Este ECA auspiciado por la Universidad de Wuhan tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del suero inactivado anti-SARS-CoV-2 en el tratamiento de la neumonía severa por el nuevo coronavirus. Este estudio planea reclutar a 60 participantes y que cumplan con los siguientes criterios:

- Edad 18-70 años, cualquier sexo.

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

- Pacientes con COVID-19 confirmado y severo, el cual será determinado si existe cualquiera de los siguientes:
 - o Dificultad respiratoria.
 - o FR \geq 30 veces/minuto.
 - o Saturación de oxígeno en reposo \leq 93%.
 - o Presión arterial de oxígeno (PaO₂)/concentración de oxígeno (FiO₂) \leq 300 mmHg.

Se excluirán a los pacientes con las siguientes condiciones:

- Falla respiratoria con necesidad de ventilación mecánica.
- Shock.
- Falla combinada de otros órganos que requiere ingreso a la UCI.

El desenlace primario será la mejora clínica de los síntomas (definida como una reducción de dos puntos en una escala de 6 puntos, del estado al ingreso o alta del hospital). Los desenlaces secundarios serán mejora de los síntomas principales (sibilancias, tos, esputo, etc.), tiempo de ingreso en la UCI y mortalidad a los 14 y 28 días. El tiempo de realización se estima en tres meses desde el 17 de marzo del 2020 que ha sido inscrito en este registro.

3. **Cao Bin et al. Convalescent plasma for the treatment of common COVID-19: a prospective randomized controlled trial (Bin 2020).**

Este ECA auspiciado por un hospital en China tiene como objetivo explorar los efectos del uso de plasma anti-COVID-19 en el tratamiento de pacientes infectados con COVID-19.

Se planea reclutar a 50 pacientes con neumonía por COVID-19, quienes serán aleatorizados en dos grupos. El grupo experimental recibirá el tratamiento convencional (sintomáticos, antibacterianos, antiviral) combinado con la administración de plasma anti- COVID-19 y el grupo control recibirá solo tratamiento convencional. Los pacientes serán evaluados hasta el día 28 del estudio. Este estudio tiene previsto ser terminado en agosto del 2020.

4. **Guojun Zhang et al. Study on the application of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 (Guojun Zang 2020).**

Este estudio será realizado en China y tiene como objetivo evaluar los efectos del uso del plasma en pacientes infectados con COVID-19 y enfermedad severa. Se planea reclutar a 30 pacientes. Se recogerá información respecto a la temperatura, detección del virus, exámenes de laboratorio, estancia hospitalaria, mortalidad y eventos adversos

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

5. **Zhang Dingyu et al. A randomized, double-blind, parallel-controlled, trial to evaluate the efficacy and safety of anti-SARS-CoV-2 virus inactivated plasma in the treatment of severe novel coronavirus pneumonia patients (COVID-19) (Dingyu 2020).**

Este estudio será realizado en China y tiene como objetivo evaluar los efectos del uso del plasma anti- SARS-CoV-2 en pacientes infectados con COVID-19 y enfermedad severa. Se planea reclutar a 100 pacientes. Se recogerá información respecto a la mejora clínica de los síntomas (definida como una reducción de dos puntos en una escala de 6 puntos, mejora de los síntomas principales (sibilancias, tos, esputo, etc.), tiempo de ingreso en la UCI y mortalidad a los 14 y 28 días.

Casadevall et al. The convalescent sera option for containing COVID-19 (Casadevall A 2020).

En este documento el investigador Casadevall describe los estudios previos con inmunoterapia e introduce a su equipo de investigación de Johns Hopkins, que iniciará un estudio sobre el uso del suero de convalecientes en la infección por SARS-CoV-2 en Baltimore.

En este mismo documento se describen las condiciones necesarias para implementar un estudio acerca del uso de suero de convalecientes. Se requieren seis condiciones para implementar la administración del suero de convalecientes:

1. Disponibilidad de población de donantes que se han recuperado de la enfermedad y pueden donar el suero.
2. Infraestructura de un banco de sangre para procesar las donaciones de suero.
3. Disponibilidad de ensayos, incluyendo ensayos serológicos para detectar SARS-CoV-2 en el suero y ensayos virológicos para medir la neutralización viral.
4. Laboratorio viral para apoyar la realización de estos ensayos.
5. Protocolos de profilaxis y tratamiento, los cuales deben idealmente incluir ensayos para evaluar la eficacia de cualquier intervención y medir la respuesta inmune.
6. Regulación del cumplimiento, incluyendo la revisión del comité de ética institucional. Idealmente se deben seguir protocolos de ensayos clínicos.

Cada una de estas condiciones deben estar disponibles en las áreas afectadas por COVID-19. Asimismo, se señala que es preferible la producción de preparados altamente purificada conteniendo un alto título de anticuerpos neutralizantes contra SARS2-CoV-2, que el uso del suero de convalecientes, debido a que estos son más seguros y con mayor actividad. Desafortunadamente, tales preparaciones no estarán

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

disponibles hasta después de varios meses, mientras que la producción local de suero de convalecientes podría estar disponible más temprano. Se sabe que en la actualidad la empresa Takeda es la única que se ha embarcado en la investigación y procesamiento de este tipo de suero altamente purificado.

A pesar de la historia del uso de la inmunoterapia en infecciones emergentes, existen varias incertidumbres específicas del uso de esta terapia en la infección por SARS-CoV-2. En este momento, no se conoce cuál es el título neutralizante efectivo para ser usado como tratamiento o profilaxis. Este será un parámetro a determinar como parte del estudio. A pesar de estas incertidumbres, los autores recomiendan que, en estos momentos de pandemia, las instituciones consideren el uso de emergencia del suero de convalecientes y empezar con las preparaciones lo más pronto posible.

Recientemente, el gobierno de los Estados Unidos ha brindado los permisos para iniciar la investigación del uso del suero de convalecientes. El proceso se iniciará con la donación del suero de pacientes que se han recuperado de COVID-19, el cual será tratado para aislar los anticuerpos mediante aféresis. La recuperación del COVID-19 será evaluada clínicamente y mediante evaluación apropiada de la sangre de ácido nucleico viral. Los productos donados serán evaluados para búsqueda de agentes infecciosos de acuerdo a las prácticas actuales de los bancos de sangre y el suero del individuo será estudiado para la búsqueda de contenido de anticuerpos específicos y actividad neutralizante contra SARS-CoV-2. Dependiendo de los volúmenes necesarios y de la actividad neutralizante del suero convaleciente donado, este será almacenado o usado individualmente.

ANÁLISIS

Recientemente, se han hecho disponibles dos reportes de pacientes tratados con PC. Uno de ellos corresponde a una comunicación de cinco pacientes publicada por Shen et al. el 27 de marzo del 2020 en la revista JAMA y el más reciente es un reporte de un estudio publicado por Duan et al. en internet sin revisión por pares.

El reporte de Duan et al. incluyó a diez pacientes con neumonía severa por COVID-19 y su principal objetivo fue evaluar la factibilidad y seguridad de la transfusión de PC. Solo se reportó un evento de enrojecimiento facial en un paciente, mientras que el resto de los pacientes recibieron la transfusión sin mayores percances. Además, se reportaron algunos desenlaces clínicos y de laboratorio al tercer día de la transfusión. Solo tres de 10 pacientes estaban en VM y el resto recibía oxigenoterapia de manera no invasiva o no recibía oxigenoterapia (dos pacientes). La administración del PC se realizó después de una mediana aproximada de 10 días desde la hospitalización y al cabo de tres días, dos pacientes fueron retirados de la VM. Se reportó de manera general que hubo mejoras en los síntomas y marcadores inflamatorios.

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Aunque dos pacientes fueron retirados de un ventilador mecánico, la gran mayoría de los pacientes permaneció con los mismos requerimientos de oxígeno, no se presentó el cambio o mejora de la sintomatología de manera más informativa como el uso de una escala con puntuación, los autores solo se limitaron a describir que mejoraron sin dar mayor detalle. En esta cohorte de pacientes, tres pacientes ya habían aclarado el virus en el momento que recibieron el PC y tenían títulos altos de anticuerpos neutralizantes y solo cinco de diez pacientes aumentaron sus niveles de anticuerpos luego de la transfusión.

Hasta el momento, ambos reportes del uso de PC en pacientes con neumonía por COVID-19 ofrecen información dispar, limitada y difícil de interpretar. El estudio de Shen et al., incluyó a pacientes críticamente enfermos y todos estaban conectados a un ventilador mecánico, mientras que en el estudio de Duan et al., solo tres pacientes estaban en ventilación mecánica, el resto recibía oxigenoterapia por cánula nasal o no recibían oxigenoterapia. La positividad al virus fue disímil también. En la cohorte de Shen et al, todos los pacientes eran positivos al PCR del virus y en el estudio de Duan tres de diez pacientes eran negativos cuando recibieron el PC. El tratamiento con PC tampoco fue similar, hubo diferencia en el título de anticuerpos neutralizantes (menor en el de pacientes muy críticos en ventilación mecánica). Por último, los resultados se presentaron a mayor plazo en el estudio de Shen (12 días) y solo luego de 3 días en el de Duan et al.

Esta información debe ser tomada con cautela por representar varias limitaciones metodológicas. Aun se trata de una serie pequeña de pacientes, los pacientes recibieron varios agentes incluyendo antivirales y corticoides, por lo que es difícil asociar causalmente los resultados observados con la administración del PC.

Además, el PC fue administrado varios días después del ingreso hospitalario (10-20) y no está claro si los pacientes recibieron PC coincidiendo con la gravedad de su enfermedad, se abren más preguntas relacionado al tiempo en el que se administra el PC. Otro aspecto importante es el título de anticuerpos neutralizantes, en una serie el título neutralizante vario entre 80-480, mientras que en otra serie esta fue 640.

La información de estas series de casos abre nuevas preguntas como cuál es la relación entre la viremia por SARS-CoV-2 RNA y el nivel de anticuerpos neutralizantes en la sangre, además de desconocer cuál es la concentración óptima de los anticuerpos neutralizantes y el momento de su administración

Estos dos reportes sigue siendo considerados anecdóticos al igual que los primeros reportes del uso del suero de convalecientes usado para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en China durante el presente brote. Se requiere de estudios aleatorizados para responder a las preguntas planteadas, con criterios de inclusión y exclusión definidos y desenlaces clínicos relevantes.

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

CONCLUSIÓN.

A la fecha, la información más detallada sobre el uso del plasma de convalecientes en el tratamiento del COVID-19, proviene de una pequeña serie de casos. Los pacientes estaban en estado crítico cuando recibieron PC, pero lo hicieron después de 10 a 20 días del ingreso hospitalario, tiempo en el cual venían recibiendo tratamiento con varios antivirales y corticoides. Esta comunicación breve describió los resultados observados en el lapso de 12 días, en el que varios parámetros de laboratorio y clínicos mejoraron, como el aclaramiento del virus, mejora de la oxigenación y disminución de biomarcadores inflamatorios. Sin embargo, debido a la falta de controles, es incierto si estos pacientes habrían mejorado sin la transfusión del PC. Todos los pacientes fueron tratados con múltiples agentes y no es posible por tanto determinar si la mejora observada podría deberse a otros tratamientos aparte del PC. La transfusión del PC fue administrada entre 10 a 20 días después del ingreso hospitalario, por lo que no se puede determinar si otros tiempos de administración hubieran resultado en diferentes desenlaces. Además, se desconoce el impacto que tendría el PC en la mortalidad de los pacientes.

Por otro lado, un reciente reporte aun no revisado por pares, reporta la experiencia del uso de PC en diez pacientes, pero a muy corto plazo (3 días). En este estudio no se observaron efectos adversos hasta tres días después de la transfusión. Otro objetivo fue evaluar la factibilidad de realizar esta terapia, la cual implicaba el proceso de obtención de la sangre de donantes, la obtención del plasma y la determinación de los títulos de anticuerpos. Sin embargo, sus resultados clínicos son menos informativos. No existe una medición clara de la mejora de síntomas, se observó una modesta mejoría en términos de oxigenoterapia invasiva y solo la mitad de pacientes logro aumento de los anticuerpos neutralizantes luego de la transfusión.

Se necesita de estudios aleatorizados para conocer la dosis óptima y el momento de su administración, la cinética de la viremia y su relación con los anticuerpos neutralizantes, así como los beneficios clínicos relevantes de la terapia con PC.

Se ha constatado que, desde la última revisión de este tratamiento, se han registrado dos ensayos en la página de *govtrial*, los que están descritos en la tabla 1, aun no se encuentran en proceso de reclutamiento y tiene probable fecha de culminación en diciembre del 2022.

Por lo tanto, se mantiene la conclusión de la versión original del presente reporte breve, publicada el 19 de marzo del 2020, donde se estipula que a la fecha no se tiene evidencia científica que ayude a sustentar una recomendación a favor del uso de PC en el tratamiento de pacientes COVID-19. Sin embargo, la experiencia del uso de este tipo de terapia en epidemias previas de enfermedades respiratorias previas, los datos alentadores de series de casos en pacientes COVID-19 y la plausibilidad biológica, hace que sea menester continuar con la investigación de este tipo de tratamiento, especialmente en la forma de ensayos clínicos comparados. En el Perú, la realización

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALECIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

de este tipo de ensayos clínicos es posible dada la infraestructura clínica instalada y la presencia de investigadores con amplia experiencia en investigación clínica. La confluencia de la necesidad de encontrar tratamientos eficaces y seguros para el tratamiento de esta enfermedad sin opciones terapéuticas específicas a la fecha, con las capacidades locales ya instaladas para hacer investigación clínica y la disposición política de las instituciones nacionales con responsabilidad en cuidar la salud de la población, pueden hacer posible que este tipo de investigaciones se realicen con la prontitud requerida en favor de la sociedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

- Bin, Cao. *Plasma of the convalescent in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) common patient: a prospective clinical trial* . 2020. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=50537>.
- Casadevall A, Pirofski LA. "The convalescent sera option for containing COVID-19." *J Clin Invest.*, 2020: [published online ahead of print, 2020 Mar 13].
- Dingyu, Zhang. *A randomized, double-blind, parallel-controlled, trial to evaluate the efficacy and safety of anti-SARS-CoV-2 virus inactivated plasma in the treatment of severe novel coronavirus pneumonia patients (COVID-19)*. 2020. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49777>.
- Duan K, Liu B, Li C et al. "The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study." 2020.
- Guojun Zang, et al. "Study on the application of convalescent plasma therapy in severe COVID-19." 2020. <http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx>.
- Hongzhou Lu, Ph.D. "The Efficacy and Safety of Anti-SARS-CoV-2 Inactivated Convalescent Plasma in the Treatment of Novel Coronavirus Pneumonia Patient (COVID-19) : An Observational Study." Shanghai Public Health Clinical Center. n.d. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292340> (accessed 2020).
- Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. "Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? ." *Ann Intern Med* , 2006: 145: 599–609.
- 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: 80-90.
- Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. "Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma." *JAMA*, 2020: [published online ahead of print, 2020 Mar 27].

USO DE SUERO ANTI SARS-COV-2 DE CONVALESCIENTES PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON COVID-19

Xinhuanet. *China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy.* Xinhua., News release. February 28, 2020. http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm. (accessed March 19, 2020).

Ying, Liu. *A randomized, double-blind, parallel-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of anti-SARS-CoV-2 virus inactivated plasma in the treatment of severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19).* 2020. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49777>.

Zhang, Binghong. "A randomized, double-blind, parallel-controlled trial to evaluate the efficacy and safety of anti-SARS-CoV-2 virus inactivated plasma in the treatment of severe novel coronavirus pneumonia (COVID-19) ." 2020. <http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx>.

Zhong, Liu. *Plasma of the convalescent in the treatment of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) common patient: a prospective clinical trial.* 2020. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=50537>.

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD
INSTITUTO DE EVALUACION DE TECNOLOGIAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

TABLA N° 1: Descripción de nuevos ensayos registrados en govtrial sobre plasma de convalescientes anti-SARS-CoV-2.

Título	Diseño	Objetivo	Criterios de inclusión	Grupos a comparar	N	Desenlace primario	Fecha estimada de resultados preliminares
Convalescent Plasma to Limit Coronavirus Associated Complications: An Open Label, Phase 2A Study of High-Titer Anti-SARS-CoV-2 Plasma in Hospitalized Patients With COVID-19	Fase II, un solo brazo	Examinar los efectos del PC	>18 años, hospitalizados con COVID-19, confirmado con prueba SARS-CoV-2 RT-PCR	Un solo grupo: Anti-SARS-CoV-2 de pacientes que se recuperaron de COVID-19 con título anticuerpos neutralizantes >1:64.	20	RNA de SARS-CoV-2 los días 0, 1, 3, 7, 14, 28, 60 y 90 después de la transfusión UCI Mortalidad hospitalaria (90 días post transfusión) Estancia hospitalaria	31 diciembre 2022
Convalescent Plasma to Stem Coronavirus: A Randomized, Blinded Phase 2 Study Comparing the Efficacy and Safety Human Coronavirus Immune Plasma (HCIP) vs. Control (SARS-CoV-2 Non-immune Plasma) Among Adults Exposed to COVID-19	ECA, fase II	Evaluar la eficacia del PC anti-SARS-CoV-2 versus control (plasma no inmune a SARS-CoV-2) en sujetos expuestos a la enfermedad del COVID-19, en el día 28	>18 años, contacto cercano a una persona con COVID-19 dentro de las 96 horas y 120 horas de recibir el plasma	Plasma Anti- SARS-CoV-2 (1 unidad ~200-250 mL obtenido por aféresis de voluntarios recuperados de COVID-19 y con un título de anticuerpos >1:64) Plasma no inmune acSARS-CoV-2. Plasma estándar obtenido antes de diciembre 2019	150	Compuesto a los 28 días: Muerte Ventilación mecánica UCI Hospitalización Oxígeno suplementario Infección por COVID-19	31 diciembre del 2022