

## **REPORTE BREVE**

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

*Última actualización: 19 de marzo de 2020*

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

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 (1). 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 (2).

Estos hallazgos previos han motivado el uso de plasma de pacientes convalecientes en el tratamiento de la actual pandemia por SARS-CoV-2, específicamente en China. Sin embargo, el informe sobre el proceso, las dosis, su eficacia y seguridad no han sido reportados de manera detallada. Al respecto, se encontró una nota de prensa del director del departamento de enfermedad infecciosas de Pekín. En ella el director señaló que se ofreció terapia con plasma de convalecientes a 245 pacientes con COVID-19 y 91 pacientes mostraron mejoría clínica de síntomas (3). Esta información ha sido considerada como prometedora en reducir la carga viral y buen perfil de seguridad. A continuación, se describen brevemente ensayos clínicos aleatorizados y registros que están en curso o en planes:

### 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 (4).**

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 diagnosticados 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.

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

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)(5).

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.
- 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(PaO<sub>2</sub>)/concentración de oxígeno (FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  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

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

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 (5).**

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 (5).**

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

### 5. **Zhang Dingyual. 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)(5).**

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.

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

### **Casadevall et al. The convalescent sera option for containing COVID-19 (6).**

En este documento el investigador Casadevall describe los estudios previos con inmunoterapia e introduce a su equipo de investigación de Johns Hopkins, que iniciara 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 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

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

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 practicas 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

Existe evidencia del beneficio del uso del plasma de convaleciente en infecciones respiratorias por otros virus, incluyendo un coronavirus MERS. Sin embargo, en los casos específicos de COVID-19 existen muchas incertidumbres por resolver. Este proceso no solamente implica la obtención del suero y su administración. Se desconoce cuál es el título necesario para ser usado en un contexto del tratamiento o profilaxis del COVID-19.

Existen reportes anecdóticos del uso del suero de convalecientes usado para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en China durante el presente brote. Sin embargo, no están disponibles detalles del tratamiento y desenlaces clínicos y de laboratorio como la mejoría de los síntomas, necesidad de UCI, mortalidad, estancia hospitalaria, títulos de virus después de su administración o eventos adversos.

En china, se han registrado varios protocolos de estudios, la mayoría ensayos clínicos controlados con placebo, para evaluar los eficacia y seguridad del uso del plasma de convalecientes. Sin embargo, en el mejor de los casos se obtendrán resultados preliminares en no menos de seis meses.

Existe sugerencias de grupos de investigadores que recomiendan a pesar de la falta de evidencia, el uso de esta inmunoterapia en casos severos y en una enfermedad para la que no existe un tratamiento adecuadamente investigado. Sin embargo, se menciona los requerimientos necesarios para implementarlos, que incluyen tecnología relacionados con el funcionamiento de los bancos de sangre y de pruebas de laboratorio en virus.

Idealmente, se espera tener un preparado estéril con la concentración eficaz de anticuerpos. Este objetivo está aún lejos de conseguirse, y por el momento se sabe que una farmacéutica japonesa (Takeda) ha emprendido la tarea de la investigación en esta terapia.

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

### Conclusión

A la fecha, el uso del plasma de convalecientes en el tratamiento del COVID-19 proviene de notas anecdóticas, sin información detallada sobre el proceso, administración, desenlaces clínicos, carga viral y eventos adversos. Aunque existe información histórica del uso de esta terapia en infecciones respiratorias, existen incertidumbres importantes como por ejemplo cual es el título de anticuerpos eficaz en el tratamiento o profilaxis del COVID-19. Existen ensayos clínicos controlados en curso que evaluarán la eficacia y seguridad del uso del plasma de convalecientes, pero se espera tener algunos resultados preliminares en no menos de seis meses. Idealmente se espera obtener un preparado estéril con la concentración eficaz de anticuerpos para ser usado tanto como el tratamiento del COVID-19 o en caso de la profilaxis. Algunos investigadores recomiendan que, si un centro cuenta con los requerimientos necesarios para la implementación del uso de plasma de convalecientes, podría usarse como último recurso en un contexto de no existencia de tratamientos específicos disponibles. Así, con la limitada información a la fecha no es posible sustentar una recomendación a favor de suero de convalecientes. Se mantiene la expectativa de los resultados de evidencia empírica que vaya surgiendo en la comunidad internacional.

### Bibliografía

1. 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.
2. 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.
3. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. News release. Xinhua. February 28, 2020. Accessed March 19, 2020. [http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c\\_138828177.htm](http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm).
4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04292340>
5. <http://www.chictr.org.cn/searchprojen.aspx>
6. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. *J Clin Invest*. 2020;138003. doi:10.1172/JCI138003.