

Recibido: : 07.08.2020 | Aceptado: 31.08.2020

Palabras clave: COVID-19, SARS CoV2, plasma.

Terapia de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19

LUZ EUGENIA ALCÁNTARA QUINTANA
luz.alcantara@uaslp.mx
COORDINACIÓN PARA LA INNOVACIÓN Y APLICACIÓN DE LA CIENCIA Y LA TECNOLOGÍA, UASLP

Aún no existen vacunas o terapias autorizadas para combatir la enfermedad por COVID-19, sin embargo, ya se han empezado a recolectar los plasmas que contienen anticuerpos anti-SARS CoV-2 obtenidos de individuos que se ha confirmado la padecieron y ya se han recuperado (denominado 'plasma convaleciente'). Para recolectarlos se utilizaron dispositivos de aféresis (que separan los componentes de la sangre) y se almacenaron en bancos de sangre en algunos países, para posteriormente administrarlos a pacientes y así reducir la necesidad de cuidados intensivos y las tasas de mortalidad.

Por lo tanto, el objetivo de este artículo es señalar algunas cuestiones importantes relacionadas con el plasma convaleciente (PC) y su uso en COVID-19, pues éste puede ser un tratamiento complementario a la terapia antiviral y su efecto protector puede continuar durante semanas y meses. Después de la evaluación del donante, pueden recolectarse entre 200 y 600 mililitros (ml) de plasma con dispositivos de aféresis. El intervalo de donación puede variar entre países.

Aunque los estudios publicados hasta el momento son limitados, porque no son prospectivos —en el que se elige al paciente desde el inicio— o aleatorios —el paciente es elegido al azar—, esta terapia es útil hasta que no se desarrolle y compruebe la efectividad de vacunas u otras terapias. El PC es un tratamiento seguro y efectivo para pacientes críticos con COVID-19, aunque también podría usarse con fines profilácticos —es decir, para prevenir enfermedades—, pero la seguridad y la eficacia de este enfoque deben probarse en ensayos clínicos prospectivos aleatorios.

Tratamiento de COVID-19 con plasma convaleciente

El PC se ha utilizado en la reciente pandemia para el tratamiento de pacientes con COVID-19. En un estudio realizado por Shen *et al.* (2020), cinco pacientes en estado crítico y refractarios —persona inmune que resiste un tratamiento médico o una enfermedad— al tratamiento con esteroides y antivirales, recibieron 400 ml de PC de cinco donantes diferentes, todos tenían un título de anticuerpos cuantificados por la técnica de ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés) específica para

SARS-CoV-2 superior a uno por cada 1 000, y un título de anticuerpos neutralizantes mayor de 40.

Después de la transfusión de PC, en cuatro (80%) de cinco pacientes, la temperatura corporal se normalizó en tres días; la puntuación de la evaluación de la insuficiencia orgánica secuencial disminuyó, y la concentración de oxígeno inspirado (índice $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) aumentó en 12 días (intervalo, primero 172-276 y luego 284-366); las cargas virales disminuyeron y se volvieron negativas en 12 días, mientras que los títulos —niveles— de anticuerpos neutralizantes detectados aumentaron.

Después de 12 días, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) mejoró en cuatro (80%) de los pacientes; a las dos semanas, tres (60%) fueron extubados y dados de alta del hospital y los otros dos estuvieron estables hasta 37 días después (Li *et al.*, 2020).

En otro estudio reciente, los investigadores trataron a 10 pacientes críticos con COVID-19 con terapia antiviral y esteroides, más una dosis de 200 ml de PC que tenía un título de anticuerpos neutralizantes de al menos uno por cada 640. Los investigadores compararon prospectivamente síntomas y hallazgos de laboratorio, tres días después de la infusión. Todos los pacientes toleraron el plasma convaleciente y aumentaron significativamente la cantidad de anticuerpos neutralizantes; la viremia desapareció en siete días y los síntomas clínicos se resolvieron en tres días. Hubo una mejora en recuento de linfocitos y en la saturación de oxígeno en sangre (SaO_2); en examen radiológico, se informó que las lesiones pulmonares cambiaron significativamente en siete días (Duan *et al.*, 2020).

Aunque esos estudios involucraron un pequeño número de pacientes, la información disponible sugiere que la administración de PC es segura y reduce la carga viral, mediante la neutralización de anticuerpos (figura 1). El 24 de marzo, la Administración Estadounidense de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) publicó una recomendación con la declaración COVID-19 Convalescent Plasma Research-Emergency, en la que indicó que se han establecido ciertos estándares para la donación y que el uso de plasma convaleciente sea permitido para pacientes bajo ciertas condiciones.

Debe destacarse que la FDA no permite su uso para la profilaxis, es decir, como tratamiento preventivo. Con la Red Regulador de Sangre, la Organización Mundial de la Salud (OMS) sugirió usar el PC cuando las vacunas y los medicamentos antivirales no estén disponibles en el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19 (OMS, 2020).

El mecanismo de acción del plasma convaleciente

El mecanismo exacto del PC en COVID-19 no ha sido claramente identificado todavía. Sin embargo, estudios previos revelaron que su mecanismo de acción en otras infecciones virales, como los virus del ébola y el sincicial respiratorio (VCR), es principalmente la neutralización viral. Los otros mecanismos son citotoxicidad celular inducida por anticuerpos —propiedad que tienen ciertas sustancias o células de dañar a otras células—, activación del complemento y fagocitosis —proceso celular que permite engullir o destruir algunas bacterias—.

Neutralización



Figura 1. Neutralización viral. La mezcla de suero y virus se inocula en monocapas de células y se incuban hasta que en los cultivos control inoculados con virus aparece efecto citopático. Los anticuerpos protegen a las células de la destrucción por la infectividad de los virus a través de la neutralización, es decir, el huésped no se infecta. Cuando no existe neutralización del virus se detecta efecto citopático, formación de placas e inhibición del metabolismo en los cultivos celulares.

Los anticuerpos neutralizantes entregados con el plasma convaleciente pueden proporcionar control de la carga viral. Los anticuerpos no neutralizantes también pueden contribuir a la profilaxis o mejorar la recuperación (Van Erp *et al.*, 2019; Gunn *et al.*, 2018). De igual manera la inmunidad adaptativa se dispara al estar en contacto con el coronavirus SARS CoV-2 (figura 2).

Elegibilidad del donante

Los criterios para la elegibilidad de los donantes de PC pueden variar entre países. Según la FDA (2020), las personas que cumplen los siguientes criterios pueden serlo:

- 1) Recuperado de COVID-19, las pruebas de donantes de sangre deben ser realizadas y ser negativas a SARS-CoV-2.

- 2) Evidencia de COVID-19 documentada por un laboratorio, es decir, una prueba de diagnóstico —por ejemplo nasofaríngea, en el momento de la enfermedad— o un serológico positivo.

- 3) Prueba de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 después de la recuperación.

- 4) Resolución completa de los síntomas al menos 14 días antes de la donación.

- 5) Donantes masculinos o femeninos que no han estado embarazadas o mujeres que han sido analizadas desde su embarazo más reciente y sus resultados fueron negativos para anticuerpos anti-antígenos leucocitarios humanos (anti-HLA, por sus siglas en inglés).

- 6) Cuando la medición de títulos de

anticuerpos neutralizantes disponibles es de al menos uno por cada 160, es altamente recomendable. Puede considerarse un título de uno por cada 80 como aceptable, siempre y cuando no haya otra donante disponible.

Evaluación previa a los posibles donadores

La transcriptasa reversa por PCR en tiempo real (RT-q PCR) es actualmente el ensayo preferido para la detección de coronavirus SARS-CoV-2; sin embargo, la detección de ácido ribonucleico (RNA) —que permite que la información genética sea comprendida por las células— fue baja en las muestras recolectadas antes del séptimo día y durante los días del 15 al 39. Por esta razón, la detección de COVID-19 debe apoyarse en las

pruebas de detección previas a la donación, mediante pruebas de anticuerpos (Ozma *et al.*, 2020).

Cada donante debe cumplir con todos los criterios de elegibilidad y ser evaluado por todas las pruebas requeridas para donación habitual de sangre. Los donantes femeninos con antecedentes de embarazo deben ser examinados para detectar anticuerpos anti-HLA, para minimizar el riesgo de lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones (TRALI).

Además, debe obtenerse una muestra de sangre para la prueba de anticuerpos antes de remitir al donante a un procedimiento de aféresis. La relación total entre los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 y anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 no está clara y también hay incertidumbre sobre si el total de los anticuerpos o subclases (por ejemplo, las inmunoglobulinas M, G y A, IgM, IgG o IgA, respectivamente) tienen medidas óptimas y qué antígeno es más informativo (Amanat *et al.*, 2020; Okba *et al.*, 2020). Actualmente hay datos limitados disponibles en la técnica de ELISA.

En estudios anteriores, la eficacia del anticuerpo para la detección de IgM e IgG ha mostrado una sensibilidad y especificidad de 88.7 y 90.6 por ciento, respectivamente. Los títulos de anticuerpos diferirán según la duración entre el tiempo de recolección y el inicio de la infección. Se ha observado que la seroconversión —aparición de anticuerpos— ocurre entre ocho y 21 días después del inicio de los síntomas (Busch, Bloch y Kleinman, 2019; Li *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Duan *et al.*, 2020).

En un estudio realizado por Kai Duan y colaboradores (2020) a 173 pacientes

con COVID-19, las tasas de seroconversión para anticuerpos totales (Ab), IgM e IgG fueron 93.1, 82.7 y 64.7 por ciento, respectivamente. La mediana del tiempo de seroconversión para Ab total, IgM y luego IgG fueron los días 11, 12 y 14, por separado. La presencia de anticuerpos fue menor a 40 por ciento en una semana desde el inicio, pero aumentó rápidamente a 100 por ciento (Ab total), 94.3 por ciento (IgM) y 79.8 por ciento (IgG) desde el día 15 después del inicio.

La detección de RNA disminuyó de 66.7 por ciento en las muestras recolectadas antes del séptimo día a 45.5 por ciento durante los días 15 a 39. Los autores sugirieron que al combinar RNA y anticuerpos las detecciones mejoraron significativamente y aumentó la sensibilidad del diagnóstico para COVID-19 en la primera semana (Zhao *et al.*, 2020).

Actualmente, los hallazgos sugieren que el plasma convaleciente que se recolecta 14 días después de la resolución de los síntomas, contiene altos títulos de anticuerpos (Busch, Bloch y Kleinman, 2019; Li *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Duan *et al.*, 2020). Según la FDA (2020), si se realizan pruebas, mediante la neutralización de anticuerpos, los títulos deben ser al menos uno por cada 160, pero un título de uno por cada 80 puede considerarse aceptable si no hay otra unidad disponible.

Colección de plasma convaleciente en los centros de aféresis

La evaluación se dirige a los centros de aféresis en donde existen donantes que han completado con éxito la donación. El PC debe ser recolectado por aféresis para tomar grandes volúmenes en intervalos cortos. Aproximadamente entre 200 y 600 ml de plasma

puede ser recolectado con dispositivos de aféresis, dependiendo del volumen sanguíneo total del donante. El plasma recogido (excluyendo la solución anticoagulante) no debe exceder los 750 ml para cada procedimiento. Con el consentimiento del donante, puede concertarse otra cita para una unidad más de plasma convaleciente.

Donación de repetición

El intervalo de donación puede variar entre países. El PC se almacena (congela) o se aplica en máximo seis horas sin congelar. La congelación debe comenzar dentro de las primeras seis horas después de que se complete el proceso de aféresis. Los componentes del plasma deben etiquetarse utilizando sistema de codificación ISBT128 para trazabilidad —sistema que reduce los riesgos de que ocurra un problema—. El volumen recogido puede etiquetarse individualmente en tres bolsas de 200 ml, que se definen como una unidad.

Los productos deben almacenarse con código de barras en un armario separado de almacenamiento. Los pacientes apropiados pueden recibir entre 200 y 400 ml de plasma convaleciente, de acuerdo con el protocolo de investigación clínica. El grupo sanguíneo ABO debería ser preferiblemente compatible.

Inactivación de patógenos

Para el proceso de inactivación de patógenos; amotosalen (es un psoraleno sintético activado por la luz y encargado de realizar entrecruzamiento de ácidos nucleicos para protección contra patógenos) más luz ultravioleta (UV), riboflavina (conocida también como la vitamina B2, es importante para el crecimiento, desarrollo y funcionamiento de las células del

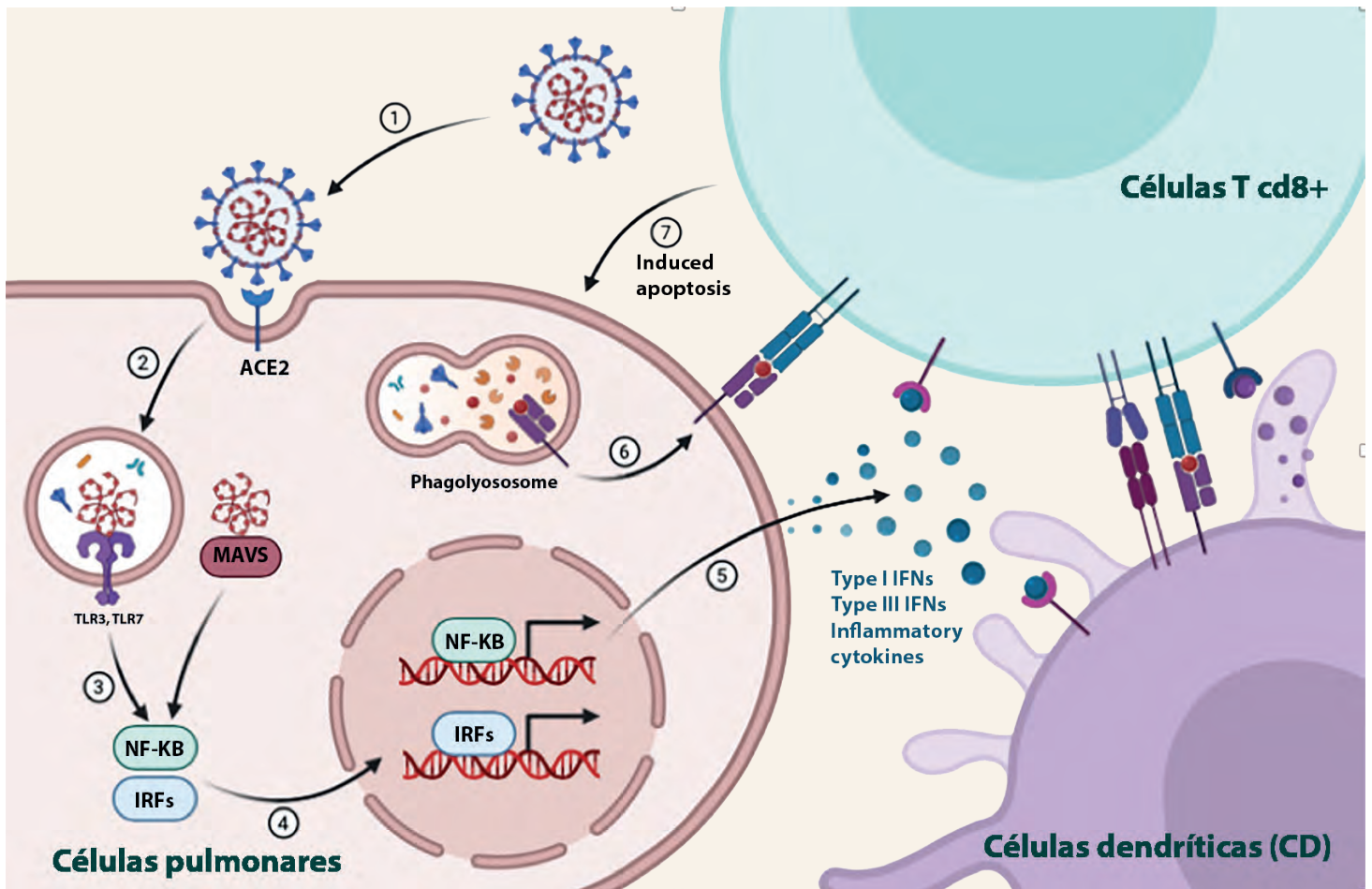


Figura 2. Inmunidad adaptativa estimulada por coronavirus. Los coronavirus son virus de RNA, algunos de los cuales pueden infectar el epitelio pulmonar humano a través del receptor ACE2. El RNA viral activa sensores endosomales y citoplasmáticos, TLR3 / 7 y MAVS respectivamente. Estos receptores activan los factores reguladores de interferón (IRF) y NFκB para inducir citocinas inflamatorias, incluidos los interferones (IFN). Las células dendríticas (CD) toman muestras de antígeno y migran a los órganos linfoides para estimular la inmunidad adaptativa. Las células T CD8 inducen apoptosis después del reconocimiento del antígeno en CD o células infectadas.

organismo) más UV, azul de metileno o un disolvente (puede usarse detergente). Es importante destacar que no ha habido ningún estudio que compare el plasma convaleciente con anticuerpos anti-SARSCoV-2 que se hayan sometido a un proceso de inactivación de patógenos a unidades que no se hayan sometido al proceso de inactivación de patógenos.

Para maximizar la seguridad de la transfusión se recomienda que el PC se someta a un proceso de inactivación de patógenos. Si se le dará al paciente,

debe irradiarse sin congelarse en un plazo máximo de seis horas después de la recolección del plasma; el plasma congelado no necesita ser irradiado.

La dosis de plasma convaleciente

En estudios anteriores, la dosificación del PC ha sido muy variable. En ensayos clínicos, una unidad de plasma (200 ml) se usa para profilaxis y una o dos unidades (de 200 a 400 ml) han sido utilizadas para tratamiento. La duración de la eficacia de los anticuerpos es desconocida, pero

se estima que dura desde semanas hasta algunos meses (Duan *et al.*, 2020; Casadevall y Scharff, 1995; Casadevall, 2002).

En un uso previo de la terapia con plasma convaleciente contra el SARS, 5 ml por kilogramos (k) de peso del paciente fue utilizado a un título de uno por cada 160 (Casadevall, 2002). De acuerdo con la proporcionalidad lineal, 3.125 ml de plasma por k de peso con un título más de uno por cada 64 proporcionaría una terapia adecuada.

En transfusiones pediátricas, la dosis por peso corporal es necesaria. La enfermedad por COVID-19 rara vez es sintomática en este grupo de edad, por lo tanto, todos los procedimientos deberían realizarse dentro del alcance de la investigación clínica, en cooperación con autoridades nacionales e internacionales.

Selección del paciente

Hay varios ensayos clínicos en curso que tienen criterios de elegibilidad muy diferentes, que van desde individuos gravemente afectados hasta individuos expuestos (Cheng *et al.*, 2005). La selección de pacientes puede variar entre países. La FDA (2020) permitió el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 que cumplieron los criterios de confirmado por laboratorio o grave e inmediatamente mortal.

La enfermedad grave se define como disnea —dificultad respiratoria o falta de aire—, taquipnea —respiración rápida y poco profunda— mayor a 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en sangre menor a 93 por ciento, PaO₂-FiO₂ menor a 300 e infiltrados pulmonares mayores a 50 por ciento en 24 a 48 horas. La enfermedad potencialmente mortal se define como insuficiencia respiratoria, choque séptico —infección generalizada que ocasiona insuficiencia orgánica y caída de la presión sanguínea a niveles peligrosos— y disfunción de múltiples órganos.

Profilaxis

No hay una indicación clara y tampoco existe evidencia de obtener beneficio por usar el plasma convaleciente como profilaxis, sobre todo para aquellos que han estado expuestos al virus SARS-CoV-2, sin embargo este tema sigue siendo controvertido. La FDA no permite

el uso de PC para profilaxis fuera de los ensayos clínicos aprobados (Zhu *et al.*, 2020; Bloch *et al.*, 2020).

Sin embargo, históricamente se ha dicho que la terapia pasiva con anticuerpos es más efectiva cuando se administra profilácticamente o cuando se usa tempranamente, después del inicio de los síntomas (Graham y Ambrosino, 2015; Casadevall y Pirofski, 2003). El nuevo ensayo de las fases 2 y 3 está reclutando pacientes y todavía está evaluando el uso de plasma profiláctico postexposición en pacientes con COVID-19 que han tenido contacto cercano, pero aún no han presentado síntomas (Casadevall y Scharff, 1994).

Riesgos del uso del plasma convaleciente

Los riesgos de la administración de PC son similares a los de cualquier otra enfermedad infecciosa, ya que el paciente puede presentar transmisión viral o contaminación bacteriana y reacciones inmunológicas como enfermedad del suero —reacción similar a una alergia—, reacciones a la transfusión no hemolítica (temblores, fiebre, urticaria) y sobrecarga circulatoria asociada a transfusiones. Hasta el momento no se han producido eventos adversos graves en ningún estudio que utilice PC.

En conclusión, el virus SARS-CoV-2 continúa extendiéndose en todo el mundo y el tratamiento adecuado de la enfermedad COVID-19 actualmente se desconoce. Aunque existen estudios publicados, son limitados, al no ser prospectivos ni aleatorizados. Sin embargo, hasta que existan vacunas o tratamientos terapéuticos, el plasma convaleciente parece ser seguro y efectivo para pacientes críticos. No obstante, se necesitan ensayos



LUZ EUGENIA ALCÁNTARA QUINTANA

Es doctora en Ciencias Biológicas por la UNAM. Actualmente es investigadora en la Unidad de Innovación en Diagnóstico Celular y Molecular en la CIACYT de la UASLP en donde trabaja los proyectos “Acceso al plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con la COVID-19” y “Estudio del cáncer cervicouterino en modelos celulares 2D y 3D, presencia de biomarcadores y uso de biomateriales como posibles terapias alternativas”.



clínicos controlados aleatorizados multicéntricos —realizados de manera controlada en dos o más centros con un mismo protocolo— e internacionales y debe alentarse el uso del PC en cooperación con autoridades sanitarias nacionales e internacionales.

Referencias bibliográficas:

- Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J. et al. (2020) Treatment of 5 Critically ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *Journal of the American Medical Association*. 323(16), pp. 1582-1589. DOI:10.1001/jama.2020.4783
- Li, Q., Guan, X., Wu, P., Wang, X., Zhou, L. y Tong, Y. et al. (2020) Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-infected Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*. 382(13), pp. 1199-1207.
- Duan K, Liu B, Li C, et al. (2020) Effectiveness of convalescent plasmatherapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 117(17), pp. 9490-9496. DOI:10.1073/pnas.2004168117.
- World Health Organization Press Conference (17 de abril de 2020). The World Health Organization (WHO) has officially named the disease caused by the novel coronavirus as COVID-19. Recuperado de: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
- Van Erp, E. A., Luytjes, W., Ferwerda, G. y van Kasteren, P. B. (2019). Fc-Mediated Antibody Effector Functions During Respiratory Syncytial Virus Infection and Disease. *Frontiers Immunology*, 10(548), pp. 1-20. DOI:10.3389/fimmu.2019.00548.