



Plasma convaleciente en el tratamiento de la infección por COVID-19

PUNTOS CLAVE

- Actualmente, el plasma convaleciente ha sido usado como terapia compasiva en COVID-19 grave, basado en resultados aparentemente positivos en estudios de series de casos.
- Los estudios de series de casos sobre el uso de plasma convaleciente aportan datos que no pueden resumirse ni correlacionarse de una forma estadísticamente significativa, por lo que se consideran una evidencia de muy baja certeza.
- Al momento se encuentran en marcha más de 50 ensayos clínicos sobre el uso de plasma convaleciente en COVID-19, sus resultados serán clave para determinar la verdadera eficacia de esta terapia.

ANTECEDENTES

El plasma convaleciente (PC) se extrae de un individuo recuperado de una infección, siendo un medio de transferencia de anticuerpos para proporcionar inmunidad pasiva (anticuerpos neutralizantes y/o globulina). El objetivo es brindar una respuesta inmune rápida hasta que el paciente pueda desarrollar su propia respuesta inmune activa con la esperanza de que exista una mejoría clínica¹.

La propuesta del uso de plasma convaleciente en COVID-19 se traslada del aparente éxito en otras infecciones como MERS, SARS, ébola e influenza. Cuando se han analizado mediante revisiones sistemáticas estos estudios, se ha reportado una menor razón de probabilidad de mortalidad en el grupo tratado con plasma convaleciente (OR agrupado, 0.25; IC 95%, .14 a .45; P <0,001; I2 = 0%)². Sin embargo, la falta de estudios adecuadamente diseñados y el sesgo de informe que favorece a la intervención, limita el análisis y se consideraría una evidencia de muy baja calidad.

En los Estados Unidos, la FDA ha autorizado la investigación del plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 grave o potencialmente mortal mediante ensayos clínicos y en casos de emergencia. En la tabla 1. (anexo) se describen las características principales de los ensayos clínicos en marcha que cumplen con el mejor diseño metodológico y que reportarán resultados de mayor impacto.

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del Covid-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia, con el objetivo de que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

PREGUNTA

¿El plasma convaleciente es una terapia efectiva para el tratamiento de la infección por SARS CoV-2?

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en Cochrane Library, Cochrane Systematic Reviews Database, MEDLINE a través de PubMed y www.clinicaltrials.gov a través de la siguiente estrategia de búsqueda: (COVID-19) AND (convalescent plasma) (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]))

RESULTADOS

Actualmente la evidencia parte de descripciones de pacientes críticos con infección confirmada por SARS-CoV-2 en los que se ha usado el plasma convaleciente como terapia adyuvante. Se ha recuperado 1 sola revisión sistemática y 8 estudios descriptivos de pacientes críticos con COVID-19 en los que se utilizó PC junto a otras terapias. De estos últimos, se escogieron los 3 reportes de casos/ estudios descriptivos que, por su metodología y número significativo de pacientes, se consideran aceptables. A continuación, detallamos los resultados primarios de estas publicaciones.

De enero a febrero de 2020 se realizó un estudio piloto en China que incluyó a pacientes de distintos centros hospitalarios (10 casos), a los que se les administró plasma hiperinmune (títulos superiores a 1:640) más antivirales y soporte convencional. Este estudio demostró una mejoría clínica moderada en la mayoría de individuos, así como la supresión viral a los 7 días del tratamiento; no se realizó un análisis multivariado de los parámetros evaluados.³

En el mismo país, en el Hospital de Shenzhen, se reportó 5 casos de pacientes con COVID-19 severo que cumplían criterios de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), a los cuales se les administró plasma convaleciente (titulación mayor a 1:1000 y de anticuerpos neutralizantes mayor a 40). Se encontró que la recuperación clínica se dio

aproximadamente a los 12 días luego de la transfusión (4 pacientes) y 3 de los 5 pacientes fueron dados de alta a los 55 días de su ingreso. Es importante mencionar que este grupo de pacientes también recibió antivirales, metilprednisolona y todas las medidas de soporte necesarias en terapia intensiva.⁴

Seguido a este estudio, se llevó a cabo una investigación observacional retrospectiva (Hospital de la Universidad de Zhengzhou, China) de 6 pacientes con COVID-19 severo confirmado a los que se les administró plasma convaleciente (no se describe la titulación de anticuerpos) junto a un grupo control. La mortalidad en el grupo de tratamiento fue 5/6 y en el grupo control fue 14/15 ($p = 0.184$). Cada grupo tuvo un paciente recuperado, respectivamente. Los 5 pacientes que fallecieron (100%) en el grupo de tratamiento tuvieron viremia negativa luego de la transfusión de plasma, frente a un 21,4% (3/14) del control ($p = 0,005$). El período de supervivencia del grupo de tratamiento fue más largo que el grupo control ($p = 0,029$)⁵.

Finalmente, la búsqueda de la literatura reporta 1 revisión sistemática, la misma que incluye 5 estudios (un estudio piloto, una comunicación preliminar, un informe novedoso, un informe de caso, un estudio descriptivo) con un total de 27 pacientes. En esta revisión se describen los siguientes resultados principales: 1. el plasma convaleciente puede reducir la mortalidad en pacientes críticos, 2. aumento en los títulos de anticuerpos neutralizantes y la desaparición del ARN del SARS-CoV-2 en casi todos los pacientes después de la terapia con PC, 3. aparente efecto beneficioso sobre los síntomas clínicos después de la administración de plasma convaleciente.⁶

Sin embargo, a pesar de que todos los estudios incluidos en esta revisión informaron resultados a favor del uso del PC, todas las publicaciones tenían riesgo de sesgo debido a una combinación de evaluaciones no aleatorias, confusión, metodología no adecuada para la selección de los participantes y falta de estandarización de los títulos/afinidad de anticuerpos, así como la dosis y duración de la terapia con PC.

CONCLUSIONES

Dado los escasos estudios publicados, es importante mencionar que en su totalidad se tratan de estudios descriptivos/observacionales por lo que carecen de grupos de control y, además, todos los pacientes recibieron al mismo tiempo otras terapias como antivirales, corticoides, interferón, etc., en conjunto con múltiples estrategias de soporte de ventilación mecánica. Por los motivos mencionados, realizarse un análisis multivarial es fundamental antes de atribuirle la mejoría clínica al plasma convaleciente en los pocos casos exitosos. Por lo tanto, estos hallazgos no establecen un efecto causal y la eficacia del plasma convaleciente sigue siendo desconocida.

En el caso de la revisión sistemática, la misma que incluyó estos estudios descriptivos; la heterogeneidad de las investigaciones no permite realizar un metaanálisis ni otras aproximaciones estadísticas que puedan darle validez. Sin embargo, se puede mencionar que en esta publicación se hace un esfuerzo por describir clínicamente a los pacientes de los distintos estudios, aunque no aporta resultados significativos.

Es importante mencionar que la inmunidad activa frente a SARS-CoV-2 aún no es conocida por completo; lo que se ha dilucidado hasta el momento es que la producción de anticuerpos específicos y su título es muy variable entre los sujetos recuperados.⁷ Por lo dicho, el uso de PC está limitado por esta variabilidad en la inmunidad y aún más si no se conoce a priori el tipo y cantidad de anticuerpos neutralizantes que se infunden con la terapia.

La dificultad de llevar a cabo ensayos clínicos sobre el uso de PC en COVID-19 está en encontrar donantes apropiados (que cumplan criterios clínicos y estén disponible las técnicas de titulación/afinidad de anticuerpos) y establecer pruebas para confirmar la actividad neutralizadora del plasma. La FDA indica que de no contarse con técnicas de titulación y/o de afinidad de anticuerpos (así como de determinar su especificidad anti proteína S y RBD) la terapia puede administrarse, sin embargo, esto puede

hacer que se infundan anticuerpos inespecíficos y al azar lo que le resta validez a la intervención.

Al momento se encuentran registrados algo más de 50 ensayos clínicos controlados en www.clinicaltrials.gov, sin que ninguno haya reportado resultados preliminares. De los ensayos en marcha, 14 estudios tienen muestras grandes y diseños de calidad (más de 1000 pacientes, randomizados y doble ciego) y buscan como resultado primario el impacto en la mortalidad y la mejoría clínica evidente.⁸ Los resultados que provengan de estos ensayos clínicos serán la evidencia más fuerte, mientras tanto no se podría recomendar el uso de PC en COVID-19.

Tabla 1: Tabla 1. Ensayos clínicos en marcha sobre el uso de Plasma Convaleciente en la infección COVID-19.

Producto - plasma a usarse	Número de identificación	Locación	Diseño del estudio	Estado del estudio	Importancia de los resultados
Anti-SARS-CoV-2 virus inactivated plasma Sponsor: Wuhan Jinyintan Hospital (Wuhan Infectious Diseases Hospital)	ChiCTR2000030010; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=49777	Hubei	Randomised double blinded parallel-controlled trial Patients with severe covid-19. N=100 randomised to Anti-SARS-CoV-2 virus inactivated plasma, or conventional treatment	Not yet recruiting; From 2020-02-19 to 2020-05-31	High
Hyperimmune plasma	NCT04321421	Italy, San Matteo Hospital	Interventional, open label N=49. Age: 18 and above	Active, not recruiting Initiated on Mar 17, 2020	High
Human Coronavirus Immune Plasma Sponsor: Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins	NCT04323800	Not stated yet	Prevention study A Randomized, Blinded Phase 2 Study, double-blinded randomised trial. N=150 participants defined as Close contact exposure to person with COVID-19 within 96 hours of enrolment. Participants will be randomised to Anti-SARS-coV-2 plasma or SARS-CoV-2 non-immune Plasma	Not yet recruiting; Estimated Primary Completion: December 31, 2022	High
Human immunoglobulin Sponsor: Centre Hospitalier St Anne	NCT04350580 ICAR	Not stated, France?	Randomised, double-blinded, placebo-controlled trial. N=138 patients with SARS-CoV-2 and ARDS randomized to immunoglobulin or placebo	Not yet recruiting; Estimated Primary Completion; June 2020	High
Convalescent Plasma Sponsor: Vanderbilt University Medical Center	NCT04355767	United States, California	Randomised, double blind, placebo-controlled trial. N=206 patients with COVID-19, not hospitalised, randomised to Convalescent Plasma or placebo	Not yet recruiting; Estimated Primary Completion Date : December 2022	High
Convalescent plasma Sponsor:	NCT04362176	United States, Tennessee	Phase 3, randomized, blinded, placebo-controlled trial to test the safety and efficacy of convalescent donor plasma to treat COVID-19 in hospitalized adults. N=500 hospitalized covid-19 patients > 18 with acute respiratory infection randomized 1:1 to convalescent plasma or placebo (lactated Ringer's solution with multivitamins).	Not yet recruiting Estimated Primary Completion Date: April 2021	High
Convalescent plasma Sponsor: Noah Merin	NCT04353206	USA, California, Maryland, Pennsylvania	Phase 1, open-label trial on the feasibility of using convalescent plasma in ICU patients N = 90, Mechanically Ventilated Intubated Patients With Respiratory Failure Due to COVID-19, receiving multiple doses	Not yet recruiting Estimated Primary Completion: May 2021	Medio
Convalescent plasma Sponsor: Hospital Universitario Dr. Jose E. Gonzalez	NCT04358783	México	Phase 2, double-blinded, controlled, randomized trial on the efficacy of convalescent plasma compared to best available treatment. N = 30, hospitalized with Covid-19 requiring supplemental oxygen	Not yet recruiting Estimated Study Completion Date: May 30, 2021	Medio
Convalescent plasma Sponsor: Brigham and Women's Hospital	NCT04361253 (ESCAPE)	Not stated	A phase 3, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of high-titer COVID-19 Convalescent Plasma (HT-CCP) as a possible treatment for people who have COVID-19. N = 220 hospitalized patients with COVID-19 of moderate severity	Not yet recruiting Estimated Study Completion Date: December 2021	Medio
Plasma Sponsor: Max R. O'Donnell	NCT04359810	United States, New York	A phase 2, double-blinded, randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of human anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma. N = 105 severely ill adults with COVID-19 randomized in a 2:1 ratio to receive either convalescent plasma qualitatively positive for SARS-CoV-2 antibody (anti-SARS-CoV-2 plasma) or non-convalescent fresh frozen plasma (control plasma).	Not yet recruiting Estimated Study Completion Date: April 2021	Medio
Sponsor: Hilton Pharma	NCT04352751	Pakistán	Single arm, open label clinical trial for experimental Use of Convalescent Plasma for Passive Immunization in Current COVID-19 Pandemic. N = 2000 with severe or critical COVID-19. Children: 15 ml/kg over 4-6 hours once in patients under 35 kg body weight. Adults: maximum 450 - 500 ml over 4-6 hours once in all adults patients. 900 - 1000 mL each time.	Not yet recruiting Estimated Primary Completion Date: April 2021	Medio
Convalescent plasma Sponsor: Hamilton Health Sciences Corporation	NCT04348656 CONCOR-1	Canadá (multiple sites)	Phase 3, Randomized Open-Label Trial of convalescent plasma for hospitalized adults with acute COVID-19 respiratory illness. N= 1200 subjects > 16 years old, admitted to hospital with confirmed COVID-19 respiratory illness. Randomized to convalescent plasma or standard of care.	Not yet recruiting Estimated Primary Completion Date: October 31, 2020	Medio
Convalescent plasma Sponsor: Erasmus Medical Center	NCT04342182 ConCoVid-19	Netherlands (2 sites)	Phase 2/3 single-blinded, randomized trial. N=426 patients age >18 with PCR confirmed COVID disease randomized between the infusion of 300 mL of convalescent plasma versus the standard of care	Recruiting Estimated Primary Completion Date: July 1, 2020	Medio
anti-SARS-CoV-2 virus inactivated plasma	ChiCTR2000030929	Wuhan, China	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). N=60	Not yet recruiting; Duration: From 2020-03-17 To 2020-06-16	Medio

REFERENCIAS

1. Casadevall A, Pirofski L. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 13 de marzo de 2020;130(4):1545-8.
2. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, 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*. 1 de enero de 2015; 211(1):80-90.
3. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci*. 28 de abril de 2020;117(17):9490-6.
4. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*. 28 de abril de 2020;323(16):1582.
5. Zeng Q-L, Yu Z-J, Gou J-J, Li G-M, Ma S-H, Zhang G-F, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. *J Infect Dis*. 29 de abril de 2020; jiaa228.
6. Rajendran K, Narayanasamy K, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol*. mayo de 2020; jmv.25961.
7. Kirkcaldy RD, King BA, Brooks JT. COVID-19 and Postinfection Immunity: Limited Evidence, Many Remaining Questions. *JAMA [Internet]*. 11 de mayo de 2020 [citado 16 de mayo de 2020]; Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2766097>
8. Overview of planned or ongoing studies of drugs for the treatment of COVID-19 VERSION 16 04 - 01 05.pdf.

ELABORACIÓN

Dra. Ana María Gómez J., Especialista en Medicina Interna, Máster en Enfermedades Infecciosas, PhD(c) Ciencias de la Salud y Biomedicina. Docente de Grado y Posgrado de la Facultad de Medicina de la PUCE.

REVISIÓN

Dr. Xavier Sánchez Choez, Especialista en Medicina Familiar, Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de la Salud, Dra. Ruth Jimbo Sotomayor. Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de la Salud.

CONTACTO

Dra. Ana María Gómez J.
amgomez@puce.edu.ec
099 271 3426