

# Administración de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19

## Administration of convalescent plasma in patients with COVID-19.

Jaime David Macedo-Reynada,<sup>1</sup> Yanet Ventura-Enríquez<sup>2</sup>

### Resumen

En el momento actual, no existen opciones terapéuticas específicas o vacuna contra la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). La opción con plasma convaleciente resulta atractiva, dados sus precedentes en pandemias previas, su rápida disponibilidad y su bien conocido perfil de bioseguridad. Se propone la eficacia del uso de inmunidad pasiva mediante la transfusión de plasma convaleciente a través de distintos mecanismos de acción (neutralización, citotoxicidad mediada por anticuerpos, activación del complemento, inmunomodulación). La administración de plasma convaleciente está aprobada en pacientes con datos de gravedad o criterios de complicabilidad. Los resultados disponibles de experiencias internacionales y locales demuestran adecuado perfil de bioseguridad (menos de 1% de eventos adversos graves reportados). La evidencia de la eficacia de la intervención es limitada a no más de seis series de casos, destacando la necesidad de una administración temprana, un seguimiento estrecho de variables de desenlace y la comunicación de series más robustas y con mayor fortaleza metodológica. En nuestro país diversos grupos están realizando esfuerzos colaborativos o metacéntricos, lo que ayudará a dilucidar la relevancia de esta intervención en un panorama aún complejo de una epidemia que se encuentra en su cenit sin que se cuente con herramientas específicas para su tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Plasma; SARS-CoV-2; inmunidad pasiva; COVID-19.

### Abstract

At the present time, there are no specific therapeutic options or vaccine against SARS-CoV-2 disease (COVID-19). The convalescent plasma option is attractive given its precedents in the context of previous pandemics, its rapid availability in areas where the epidemic is active, and its well-known biosecurity profile. There is emerging evidence that proposes the effectiveness of the use of passive immunity through convalescent plasma transfusion, which would exert its effect through different mechanisms of action (neutralization, antibody-mediated cytotoxicity, complement activation, immunomodulation). Globally, the use of convalescent plasma is approved in patients with severe disease criteria or high risk of complication. The available results of international and local experiences demonstrate an adequate biosecurity profile of the use of convalescent plasma with a rate of serious adverse events related to the intervention of less than 1%. So far, the evidence for the efficacy of the intervention is limited to no more than six case series, highlighting the need for early administration, close monitoring of outcome variables, and communication of more robust series with greater methodological strength. In our country, several groups are making collaborative and/or metacentric efforts, which will help us to clarify the relevance of this intervention in a still complex panorama of an epidemic that is its highest point without specific tools for its treatment.

**KEYWORDS:** Plasma; SARS-CoV-2; Passive immunity; COVID-19.

<sup>1</sup> Hematólogo adscrito al Banco de Células Troncales, CMNR, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Hematóloga adscrita al Centro Médico Naval, Ciudad de México.

**Recibido:** junio 2020

**Aceptado:** mayo 2021

### Correspondencia

Yanet Ventura Enríquez  
yanereb@gmail.com

### Este artículo debe citarse como:

Macedo-Reynada JD, Ventura-Enríquez Y. Administración de plasma convaleciente en COVID-19. Hematol Mex. 2021 abril-junio; 22 (2): 97-110.

## ANTECEDENTES

La epidemia del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se originó en diciembre de 2019 en Wuhan, China.<sup>1</sup> El 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que el brote de la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) constitúa una emergencia de salud pública de importancia internacional. El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró oficialmente la pandemia, que se ha extendido de manera global, con un acumulado de casi 9 millones de casos y 500,000 fallecimientos.<sup>2</sup>

En el momento actual, no existen opciones terapéuticas específicas o vacuna contra la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19). Están en investigación terapias como remdesivir (antiviral que disminuye la producción de ARN viral),<sup>3,4</sup> favipiravir (antiviral análogo de nucleósidos que inhibe la síntesis de la cadena de ARN),<sup>5,6</sup> hidroxicloroquina-cloroquina (limita la replicación del SARS-CoV-2),<sup>7</sup> hidroxicloroquina-azitromicina (favorece la eliminación viral),<sup>8</sup> lopinavir-ritonavir (inhibe la actividad proteasa del coronavirus),<sup>9</sup> anticuerpos monoclonales (tocilizumab, antagonista del receptor de la IL-6)<sup>10</sup> y plasma de donadores convalecientes (inmunoterapia pasiva).<sup>11</sup>

La opción con plasma convaleciente resulta atractiva, dados sus precedentes en el contexto de pandemias previas, su rápida disponibilidad en zonas donde la epidemia se encuentre activa y su bien conocido perfil de bioseguridad.

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL USO DE PLASMA CONVALECENTE

A inicios del siglo XX, el plasma convaleciente se utilizó como una intervención de

inmunidad pasiva para el tratamiento en brotes epidémicos de infecciones virales, como poliomielitis,<sup>12</sup> varicela,<sup>13,14</sup> parotiditis<sup>15</sup> e influenza.<sup>16</sup> Durante la pandemia de influenza (1918-1925) se evaluó el uso de componentes sanguíneos en el tratamiento hospitalario de neumonía viral *versus* un grupo control. Un metanálisis realizado casi un siglo después mostró reducción de la tasa cruda de fatalidad del 37% en los controles a un 16% en los pacientes que recibieron la intervención. El beneficio se vio maximizado si éstos recibían el tratamiento en los primeros 5 días de la aparición de las complicaciones por neumonía.<sup>17</sup> A pesar de las limitaciones de ese estudio (no cegado, sin distribución al azar, sin control con placebo), se destacó el potencial beneficio del plasma convaleciente en la era moderna, por lo que cobró nuevo interés con el surgimiento de nuevas pandemias. El uso de plasma convaleciente se recomendó como tratamiento empírico contra SARS-CoV, MERS, influenza aviar H5N1 e influenza H1N1 y durante el brote por el virus Ébola en 2014.<sup>18-21</sup> En un estudio en el que se incluyeron 99 pacientes con influenza pandémica A H1N1 en 2009, se observó que en los 20 pacientes en estado crítico que recibieron plasma convaleciente hubo reducción en la mortalidad (OR 0.20; IC95% 0.06-0.69; p = 0.011) e incluso disminución de la carga viral y respuesta sérica de citocinas (IL-6, IL-19, TNF- $\alpha$ ).<sup>22</sup> Estudios descriptivos sugieren que la administración de plasma convaleciente en pacientes con SARS permite reducir la estancia hospitalaria y la mortalidad (sobre todo cuando se administra de manera temprana) y es suficientemente seguro.<sup>23,24</sup> En el caso de MERS los hallazgos previos han sugerido la administración de plasma convaleciente ante situaciones clínicas en los que no existen vacunas o medicamentos específicos.<sup>25,26</sup>

## ADMINISTRACIÓN DE PLASMA CONVALECENTE EN COVID-19: EVIDENCIA DISPONIBLE (EXPERIENCIA INTERNACIONAL)

De acuerdo con una revisión sistemática que evaluó la experiencia clínica de China con la administración de plasma convaleciente, hasta el 5 de mayo de 2020 en ese país se habían recolectado 2000 muestras de plasma convaleciente, administrándose a al menos 700 pacientes con COVID-19.<sup>27,28</sup> Según los datos reportados en esta revisión, se recolectaron entre 200 y 400 mL de plasma en cada donación, con títulos de anticuerpos > 1:160. Al revisar toda la evidencia clínica generada hasta ese momento, se identificaron y analizaron tres estudios clínicos, evaluando a 19 pacientes que recibieron terapia con plasma convaleciente.<sup>29,30,31</sup>

Los detalles de estos tres estudios (un estudio piloto, una serie de casos y un informe de caso) se muestran en el **Cuadro 1**. En los tres estudios la mediana de edad fue de 55 años (IQR: 46 a 67 años), la edad de los pacientes fue de 30 a 78 años. La mediana del tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la admisión y la transfusión de plasma convaleciente fue de 4 días (IQR: 2 a 8 días) y 19 días (IQR: 14 a 20 días), respectivamente. Siete pacientes tenían enfermedades crónicas (enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o ambas, insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipertensión). Antes de la terapia con plasma convaleciente, 12 pacientes recibieron esteroides (metilprednisolona) y todos los pacientes recibieron algún antiviral como terapia convencional, 12 pacientes estaban con ventilación mecánica, 6 con oxígeno por cánula nasal de alto flujo y 2 recibieron oxigenación convencional con cánula nasal de bajo flujo.

Se formó un grupo de control histórico mediante una selección aleatoria de 10 pacientes, de la

cohorte del estudio de Duan y colaboradores,<sup>30</sup> que coincidían con la edad, el sexo y la gravedad de la enfermedad. Las características basales de los pacientes entre el grupo de tratamiento con plasma convaleciente y el grupo control se mostraron sin diferencias significativas ( $p > 0.05$ ). La linfopenia, un índice importante en el pronóstico en COVID-19, tendió a disminuir después de la transfusión de plasma convaleciente (mediana:  $0.65 \times 10^9/L$  vs  $0.76 \times 10^9/L$ ). Este análisis mostró una mejoría estadísticamente significativa en los resultados clínicos de los pacientes que recibieron plasma en comparación con los casos no tratados ( $p < 0.001$ ). No se informaron efectos adversos graves. **Cuadro 1**

Ling y colaboradores publicaron los resultados de su ensayo clínico con distribución al azar que incluyó a 103 pacientes con COVID-19 grave o potencialmente mortal; reportaron que la terapia de plasma convaleciente agregada al tratamiento estándar no aumentó significativamente el tiempo de mejoría clínica dentro de los 28 días, aunque el ensayo se terminó temprano y puede haber tenido poca potencia para detectar una diferencia clínicamente importante. La razón de riesgo de tiempo para la mejoría clínica dentro de los 28 días en el grupo de pacientes que recibió plasma convaleciente *versus* el grupo de tratamiento estándar fue de 1.40 y no fue estadísticamente significativa.<sup>32</sup>

Hace poco se reportó la actualización de los resultados de Seguridad del Programa de Acceso Extendido (EAP) iniciativa de la FDA<sup>33</sup> en colaboración con la Clínica Mayo y la comunidad nacional de bancos de sangre. Este ensayo, abierto multicéntrico nacional efectuado en Estados Unidos incluyó la administración de plasma convaleciente en 20,000 pacientes hospitalizados con COVID-19, habiendo demostrado previamente la seguridad en 5000 pacientes hospitalizados. La tasa general de mortalidad a los 7 días fue del 8-56% (IC95%:

Cuadro 1. Experiencia internacional en el uso de plasma convaleciente en COVID-19

País	Estudio/Autor	Tipo de autor	Grupo pacientes PC	Grupo control sin PC (n)	Otros medicamentos	Resultados clínicos	Valores	Valor de p
China	Shen C, et al. <sup>29</sup>	Estudio piloto	19 pacientes entre los 3 estudios*	10	Arbidol, rivavirin, remdesivir, IFN $\alpha$ , lopinavir/ritonavir, IFN $\alpha$ 1b, favipiravir, darunavir, oseftamivir	Respuesta	Grupo pacientes PC	< 0.001*
Duan K, et al. <sup>37</sup>	Serie de casos	Informe de casos				Muerte	0 (0)	3 (30)
Zhang B, Liu S, Tan T, et al. <sup>38</sup>	Ensayo clínico	Ensayo clínico multicéntrico con distribución al azar abierto	52 pacientes	51	Tratamiento estándar	Estable	2 (10)	6 (60)
China	Ling Li, Wei Zhang, et al. <sup>39</sup>					Mejoría	8 (42)	1 (10)
						Egresado	9 (48)	0 (0)
						Mejoría clínica a 28 días		= 0.26
Estados Unidos	Michael J. Joyner, et al. <sup>40</sup>	EAP abierto multicéntrico nacional	20,000 pacientes	—	—	Mortalidad a los 7 días	5000 pacientes	20,000 pacientes
							12.04% (11.17%, 12.97%)	8.56% (IC 95%, 8.18%, 8.95%)

PC: plasma convaleciente.

8.18%, 8.95%), siendo mayor entre los pacientes críticos, incluidos los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos vs los no admitidos en la UCI (10.5 vs. 6%), ventilado mecánicamente vs no ventilado mecánicamente (12.1 vs 6.2%) y aquéllos con choque séptico o disfunción-insuficiencia de múltiples órganos vs choque séptico o disfunción-insuficiencia de múltiples órganos (14 vs 7.6%). La intención *a priori* era crear un grupo de control de comparación para determinar la eficacia potencial usando pacientes hospitalizados con infecciones por COVID-19 durante el mismo periodo. Esta decisión se tomó después de la colaboración con la FDA de Estados Unidos, por lo que este informe es solo sobre la seguridad del plasma convaleciente para los 20,000 sujetos iniciales. Una publicación futura discutirá la eficacia potencial. Estos datos actualizados proporcionan evidencia sólida de que la transfusión de plasma convaleciente es segura en pacientes hospitalizados con COVID-19, y respaldan la noción de que la administración temprana de plasma dentro del curso clínico de COVID-19 es más probable que reduzca la mortalidad.

### PRINCIPIOS BIOLÓGICOS Y MECANISMO DE ACCIÓN DEL PLASMA CONVALECENTE

La administración de plasma convaleciente en un paciente con COVID-19 puede tener distintos efectos benéficos,<sup>34</sup> el más importante es la supresión de la viremia. En la infección por SARS-CoV-2 se espera el pico de la viremia en la primera semana de la infección y el desarrollo de la respuesta inmunitaria primaria hacia el día 10 a 14, que da paso al aclaramiento viral. Por lo anterior, se infiere que la utilidad de la administración de plasma convaleciente es mayor durante las fases tempranas de la enfermedad. Además de la neutralización se han descrito otros potenciales mecanismos de acción. **Figura 1**

#### Neutralización viral mediada por anticuerpos

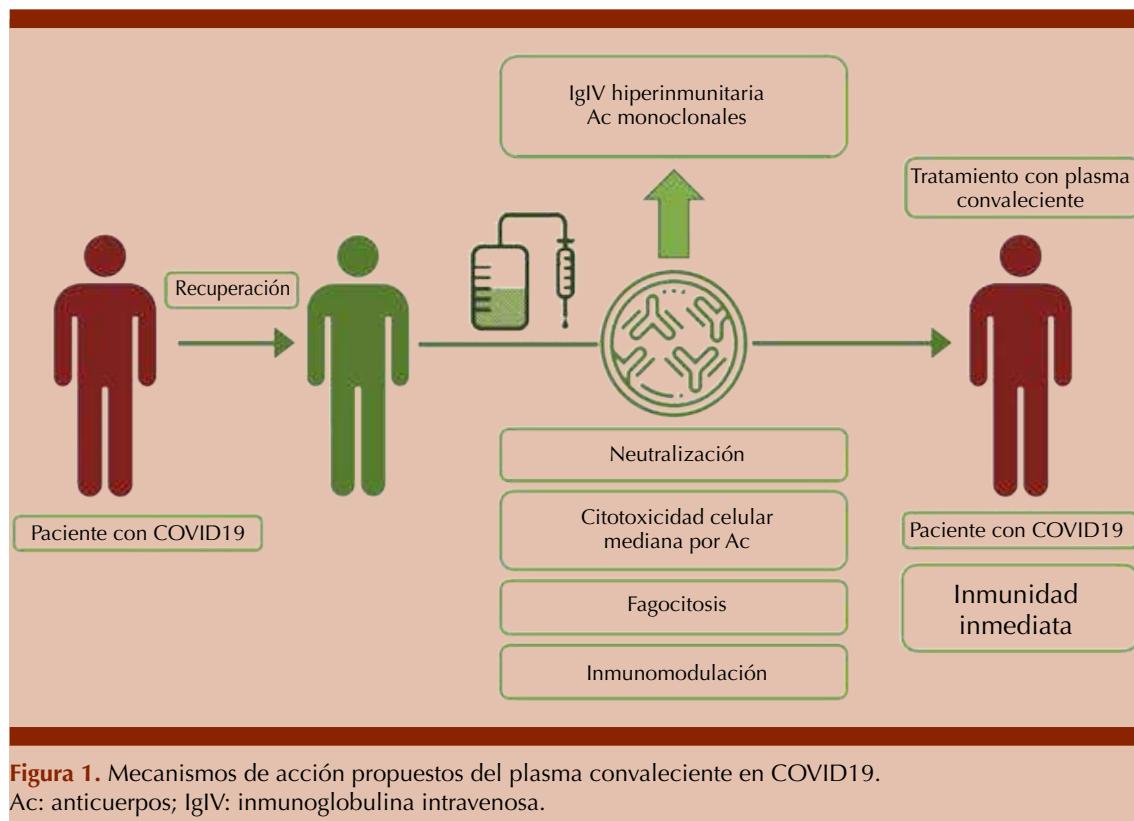
Debido a que el SARS-CoV-2 utiliza el receptor ACE2 en la superficie de la célula huésped para unirse y entrar a ella mediante su proteína Spike (S), éste resulta una diana atractiva para prevenir la captación viral. Entre las opciones terapéuticas posibles está la administración de anticuerpos neutralizantes de suero convaleciente o de anticuerpos diseñados por ingeniería molecular. Éstos pueden tener diversos mecanismos de acción según su diseño u origen, como el dominio de unión al receptor soluble (basado en la proteína SAR-S) que ocuparía ACE2 o su forma soluble evitando el acceso al SARS-CoV-2 o, bien, secuestrando de manera competitiva el ACE2 unido a la superficie celular en las células huésped evitando de la misma manera la captación viral.<sup>35</sup>

#### Citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, activación del complemento y fagocitosis

La existencia de anticuerpos contra el virus en cuestión puede suprimir la viremia mediante mecanismos neutralizadores, proporcionando una inmunidad inmediata, aunque transitoria, al huésped susceptible, permitiendo, además, el desarrollo de inmunidad activa posterior a la unión de la porción Fc (presente en anticuerpos de ocurrencia natural y los diseñados por ingeniería molecular), facilitando la presentación de antígenos por células dendríticas y linfocitos T *helper* (citotoxicidad mediada por anticuerpos), la activación del complemento y la fagocitosis; estudios *in vitro* sugieren también un efecto benéfico planteando que la inmunidad pasiva favorece el aclaramiento de células infectadas.<sup>35,36</sup>

#### Inmunomodulación

Los anticuerpos no neutralizantes con capacidad de unión viral pueden jugar un papel importante. Se ha propuesto que además de los mecanismos



descritos, esta variedad de anticuerpos tenga un efecto inmunomodulador, el cual podría limitar el daño tisular mediado por la respuesta inflamatoria sistémica del huésped en la fase temprana de la infección.<sup>36,37,38</sup>

La mayor parte de los estudios describe su uso terapéutico en una dosis única de plasma convaleciente obtenido de uno o dos donadores (esto último, de forma teórica, podría incrementar la eficacia de la intervención al obtener anticuerpos de calidad y capacidad neutralizante distintos y eventualmente dirigidos a diferentes epítopos).<sup>38</sup> Se ha propuesto el uso de profilaxis en el contexto de individuos susceptibles y personal de salud que se encuentre en exposición constante a la infección, aunque no se tiene aprobación local ni internacional.

## EVENTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN DE PLASMA CONVALECENTE

El uso terapéutico de plasma convaleciente como modalidad de inmunidad pasiva puede provocar eventos adversos que pueden clasificarse en dos grupos: conocidos y teóricos.

### Riesgos conocidos

#### *Transmisión de infecciones*

Los riesgos conocidos asociados con la transfusión de cualquier hemocomponente son los inherentes a la transmisión de agentes infecciosos (VIH, VHB, VHC, sífilis, enfermedad de Chagas, entre otros). Con el advenimiento de técnicas de detección de agentes transmitidos

por transfusión (serología y NAT) el riesgo de la transmisión inadvertida de patógenos o agentes infecciosos susceptibles de generar una reacción adversa a la transfusión es muy bajo.

#### *Reacciones secundarias a los constituyentes del plasma*

*Lesión pulmonar aguda asociada con la transfusión (TRALI).* Es importante recalcar que la administración de suero convaleciente se realizará en pacientes con condiciones predisponentes, particularmente afectación pulmonar secundaria a COVID-19, lo que aumentará su susceptibilidad a eventos adversos por lesión pulmonar aguda (LPA) asociada con transfusión (TRALI, por sus siglas en inglés).<sup>39</sup> Tomando en cuenta la teoría de los dos eventos para explicar la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda asociada con transfusión partiremos de una fase de preactivación de polimorfonucleares (*primer evento*) en respuesta a la enfermedad pulmonar predisponente (COVID19) con lo cual moléculas de adhesión como PSGL-1 e ICAM-1 en neutrófilos, CD62P y  $\beta$ 2-integrina en células endoteliales y CD62p en las plaquetas se sobreexpresarán y promoverán interacciones celulares, induciendo la migración de neutrófilos al espacio alveolar. El denominado segundo evento constituye la transfusión de componentes que contengan factores como anticuerpos y modificadores de la respuesta biológica (tal es el caso del plasma convaleciente) con lo que se acentuará la leucostasis pulmonar, la activación de neutrófilos y la formación de NETosis. Todo ello se traducirá en dificultad respiratoria aguda y edema pulmonar rico en proteínas característico de la lesión pulmonar aguda asociada con transfusión. Para minimizar este riesgo es fundamental que en el reclutamiento de donadores se realice cribado para la detección de anticuerpos anti-HLA en mujeres con antecedente gestacional o, bien, de no contar con esa herramienta, descartar mujeres con antecedente gestacional de la donación.<sup>33</sup>

*Sobrecarga de volumen asociada con transfusión.* Es una complicación que debe tomarse en cuenta debido a que puede coexistir con lesión pulmonar aguda asociada con transfusión y los pacientes aptos para la administración de plasma convaleciente generalmente se encuentran en estado crítico, con comorbilidades predisponentes y mal manejo de fluidos, lo que condicionaría *per se* sobrecarga al ventrículo derecho aumentando el riesgo de dicho evento. Podrá prevenirse la sobrecarga de volumen con un manejo juicioso de la velocidad de infusión y administración de diuréticos.

#### **Riesgos teóricos**

##### *Efecto potenciador viral dependiente de anticuerpos y anergia secundaria*

Existe el riesgo teórico de un efecto potenciador viral dependiente de anticuerpos, lo que se ha explicado como complicación en otras infecciones virales o en la administración de anticuerpos monoclonales (palivizumab). Este efecto se explica porque al haber una infección primaria que culmina con la producción de anticuerpos subneutralizantes o no neutralizantes, éstos no serán capaces de proteger al huésped de una infección ulterior, pero sí facilitarán la unión de partículas virales a la célula a través de su receptor Fc. Así pues, el riesgo de infundir anticuerpos no neutralizantes o subneutralizantes se traduciría en aumento de la captación viral y la gravedad de la infección; sin embargo, este efecto no se espera sea de relevancia clínica en el contexto de anticuerpos policlonales (como los existentes en el plasma convaleciente) y la evidencia disponible sugiere la seguridad de esta intervención terapéutica.<sup>40</sup> Otro riesgo teórico propuesto es la atenuación que podría tener sobre el sistema inmunitario del receptor al administrar una carga de anticuerpos de manera pasiva, por lo que se sugeriría la inmunización sistemática de estos individuos al contar con una vacuna disponible contra SARS-CoV-2.<sup>35</sup>

### *Aumento del riesgo trombótico*

Vale la pena recalcar que el paciente con infección por SARS-CoV-2 manifestará datos clínicos de una coagulopatía intravascular pulmonar mediada principalmente por mecanismos inmunotrombóticos, lo que se traduce en elevación del fibrinógeno y dímero D y activación importante del sistema del plasminógeno-plasmina,<sup>41</sup> como reflejo de daño alveolar difuso e inflamación endotelial, con efecto dominó potenciado por la disregulación de la respuesta endotelial pulmonar y posteriormente coagulación intravascular diseminada (CID), que tiene como desenlace trombosis (raramente hemorragia).<sup>42</sup> Indudablemente un paciente con factores de riesgo y tales alteraciones en la coagulación tendrá que someterse a un esquema de tromboprofilaxis como parte integral del manejo, al día de hoy no existe evidencia de que la administración de plasma convaleciente aumente el riesgo tromboembólico del paciente, probablemente el uso de este componente que contiene factores procoagulantes se vea atenuado por el efecto inmunomodulador de los elementos que contiene (anticuerpos no neutralizantes, citocinas antiinflamatorias, factores anticoagulantes –proteína C y S–).

Existe evidencia disponible plasmada en la experiencia del Programa de Acceso Extendido (Joyner y colaboradores, Mayo Clinic), que reporta una incidencia baja de eventos adversos graves. De un universo de 20,000 pacientes solo 89 tuvieron reacciones transfusionales (< 1%), 87 eventos tromboembólicos o trombóticos (< 1%) y 680 eventos cardiovasculares (~ 3%). En estos dos últimos rubros la mayor parte de los eventos no se atribuyeron a la transfusión *per se* (55 y 562 eventos no relacionados con la transfusión, respectivamente).<sup>33</sup>

### **SELECCIÓN DEL POTENCIAL DONADOR DE PLASMA CONVALECENTE**

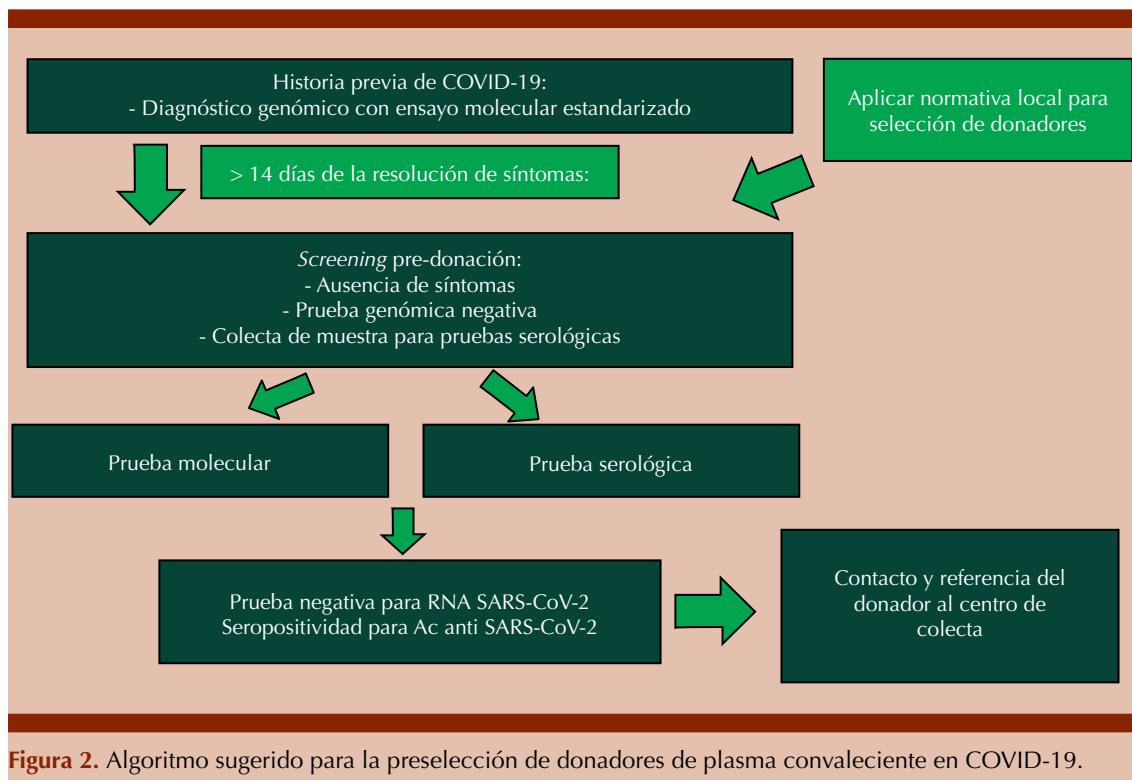
La obtención de plasma convaleciente debe realizarse solo en individuos que cumplan de manera estricta con la normativa local vigente. Las guías internacionales, destacando la emitida por la FDA, subraya cuatro puntos clave: evidencia documentada por laboratorio de infección por SARS-CoV-2, alivio completo de los síntomas, sexo del donador y existencia de anticuerpos neutralizantes (si se cuenta con ella). En las **Figuras 2 y 3** se muestran dos algoritmos propuestos para la selección del donador recuperado de la infección de SARS-CoV-2 para la donación de plasma convaleciente.

#### **Prueba confirmatoria**

Debe tenerse evidencia de laboratorio que confirme la enfermedad: PCR por exudado nasofaríngeo u orofaríngeo o una prueba serológica positiva en caso de no contar con prueba confirmatoria cuando se sospechó COVID-19.

#### **Alivio completo de los síntomas**

A pesar de que la respuesta inmunológica en la infección por SARS-CoV-2 no es conocida del todo, y los valores clínicos representativos para el escrutinio de anticuerpos no se han establecido, se cuenta con estudios pivotales que nos dan un panorama general del comportamiento serológico de la enfermedad. Un estudio en China que incluyó 173 pacientes demostró una tasa de seroconversión para anticuerpos totales, IgM e IgG del 93, 82.7 y 64.7% en una media de 11, 12 y 14 días, respectivamente. La tasa de producción de anticuerpos incrementa rápidamente de menos del 40% antes del día 7 del inicio de la enfermedad hasta el 100, 94.3 y 79.8% para anticuerpos totales, IgM e IgG, respectivamente,



**Figura 2.** Algoritmo sugerido para la preselección de donadores de plasma convaleciente en COVID-19.

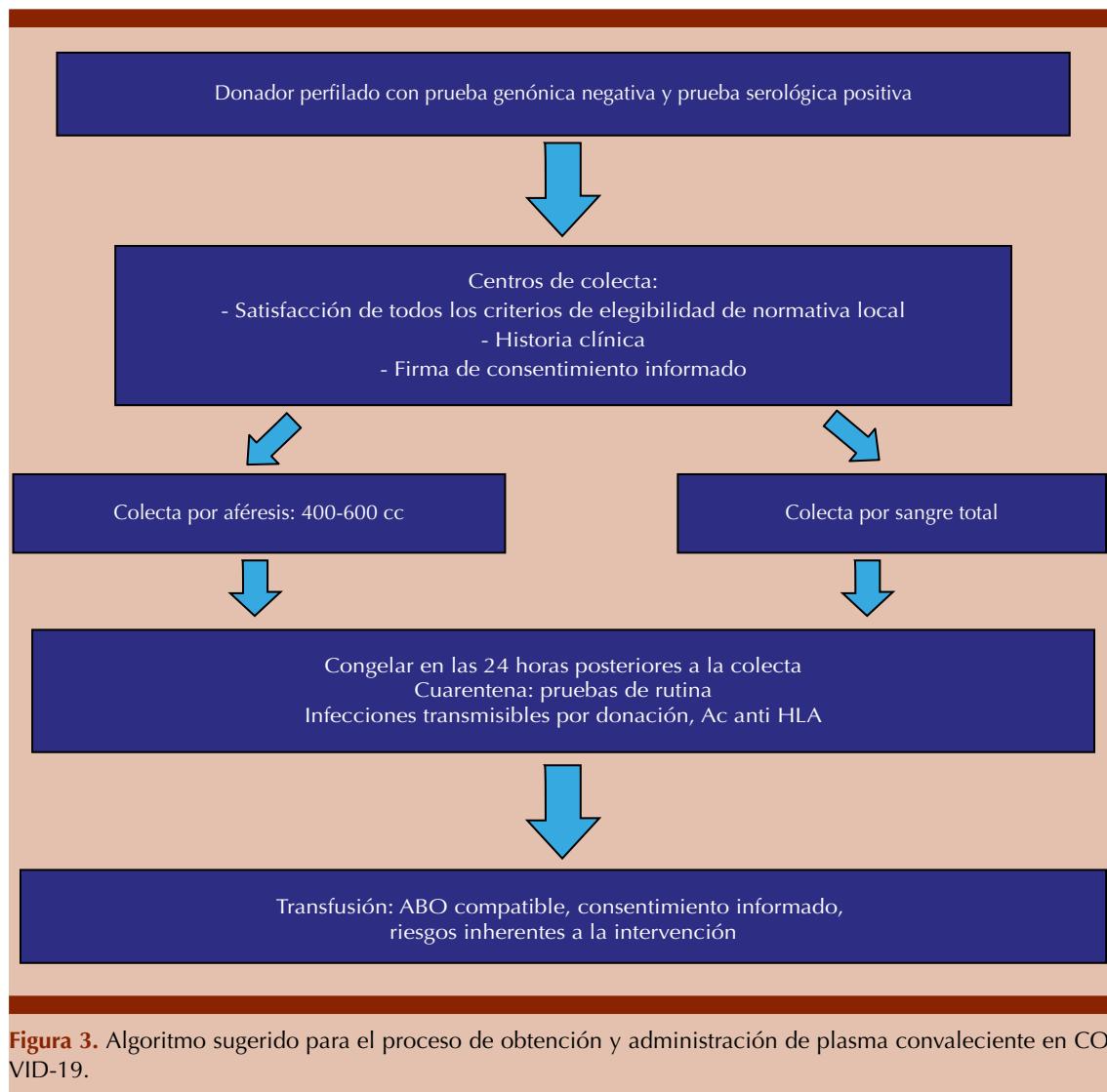
hacia el día 15 de la enfermedad. A la par se espera una tasa de aclaramiento de ARN del 66.7% antes del día 7 hasta el 45.5% después del día 15. No se encontraron diferencias en la tasa de formación de anticuerpos al comparar entre pacientes con infección clínicamente leve e infección grave.<sup>43</sup> En un estudio italiano 40 de un total de 60 donadores voluntarios de sangre total provenientes de la provincia de Castiglione d'Adda tuvieron conversión serológica a pesar de haber cursado asintomáticos desde el diagnóstico genómico de la enfermedad.<sup>44</sup> Por ello, las guías implementadas de manera internacional (AABB, FDA, EBA) recomiendan el reclutamiento de donadores hacia el día 14 del fin de los síntomas. De manera deseable los donadores deben contar con una prueba PCR negativa para garantizar la seguridad del personal implicado en el proceso de selección del donador y obtención de plasma convaleciente.

### Sexo del donador

Se consideran aptos donadores masculinos o femeninos sin antecedentes gestacionales. Si se desea incluir donadoras con antecedente gestacional es necesario un escrutinio negativo para anticuerpos anti-HLA (riesgo de lesión pulmonar aguda asociada con la transfusión, ver apartado de eventos adversos de la transfusión de plasma convaleciente).<sup>33</sup>

### Titulación de anticuerpos neutralizantes

Respecto a la titulación de anticuerpos totales, título de IgG o IgM previos a la colecta de plasma, no existe evidencia que correlacione con la capacidad de neutralización, si se cuenta con la capacidad para medir anticuerpos neutralizantes es recomendable que el predonador tenga un título óptimo de anticuerpos anti-SARS-CoV-2



**Figura 3.** Algoritmo sugerido para el proceso de obtención y administración de plasma convaleciente en COVID-19.

> 160, un título de 1:80 se considera aceptable si se cuenta con otra unidad compatible.<sup>45</sup> Se propone, además, la realización de ensayos de neutralización que implican el uso de cultivos celulares, una cifra de más de 40 es óptima, cabe destacar que la complejidad de estos ensayos y la necesidad de contar con un laboratorio con nivel de bioseguridad III limita mucho su aplicación en la práctica diaria, por lo que su uso no se considera obligatorio. En caso de no contar

con la capacidad de realizar ninguno de estos estudios se recomienda la integración de una seroteca para su determinación ulterior.

#### SELECCIÓN DE PACIENTES APTOS PARA RECIBIR PLASMA CONVALECENTE

De acuerdo con lineamientos emitidos por la FDA,<sup>33,37</sup> se sugiere el uso de plasma convaleciente en los siguientes contextos:

- Enfermedad grave: disnea, frecuencia respiratoria  $\geq 30$  respiraciones por minuto, saturación de oxígeno en sangre  $\leq 93\%$ , relación de presión parcial de oxígeno arterial a fracción de oxígeno inspirado ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ ), o infiltrados pulmonares  $> 50\%$  en las primeras 24 a 48 horas del ingreso.
- Enfermedad potencialmente mortal: insuficiencia respiratoria, choque séptico o disfunción o insuficiencia de múltiples órganos.

Además, se sugiere la administración en pacientes con comorbilidades o factores de riesgo; la administración de plasma convaleciente deberá estar respaldada por un ensayo clínico, apegándose a la normativa local, y contar con aprobación del comité de ética y el consentimiento informado del paciente o familiar responsable.

### OBTENCIÓN DE PLASMA CONVALECENTE: FRACCIONAMIENTO DE SANGRE TOTAL Y PLASMAFÉRESIS

La plasmaférésis es un procedimiento de separación celular que permite la obtención de plasma de un donador y el retorno del componente celular a la circulación corporal, lo que permite la colecta de mayor cantidad del componente deseado (plasma), mayor calidad del mismo, la colecta de mayor volumen de plasma convaleciente, menor incidencia de eventos adversos a la donación y transfusión y la posibilidad de contar con donantes de repetición. También es posible obtener este componente mediante fraccionamiento de sangre total, con la desventaja de limitar el número de eventos transfusionales, mayor incidencia de eventos adversos a la donación y mayor contenido celular residual en el componente, lo que pudiera asociarse con mayor tasa de eventos adversos a la transfusión.

### ADMINISTRACIÓN DE PLASMA CONVALECENTE

Se sugiere que la administración se realice en una infusión lenta, en un periodo no mayor a 6 horas; sin embargo, debido a que la viabilidad de los anticuerpos contenidos en el producto no se compromete tanto como los factores de coagulación (termolábiles), en situaciones especiales (pacientes con sobrecarga de volumen, insuficiencia ventricular derecha) podrá extenderse el periodo de administración. No se sugiere la administración sistemática de premedicación, especialmente esteroides, que pudieran atenuar la respuesta inmunológica. Deberá realizarse un reporte de eventos adversos siguiendo la normativa y considerando éstos una variable principal en el análisis de los resultados del protocolo en cuestión.

### NORMATIVIDAD NACIONAL

*Lineamiento técnico para protocolos de investigación relacionados con el uso terapéutico de plasma proveniente de donadores convalecientes de COVID-19 secundario a infección por SARS-CoV-2.*

Es un documento emitido por el Centro Nacional de la Transfusión Sanguínea, con fundamento en lo establecido por el artículo 42 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud, con el fin de ordenar y alinear a los diferentes bancos de sangre y centros de investigación en México que han mostrado interés en el uso con fines de investigación de plasma convaleciente de donadores recuperados de infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con COVID-19.

En este documento están concentrados los lineamientos para poder realizar un Protocolo de Investigación Clínica con plasma convaleciente de donadores recuperados de SARS-CoV-2 y está disponible en: <https://www.gob.mx/cnts/documentos/recomendaciones-de-abordaje>

para-atender-la-pandemia-de-virus-covid-19-en-los-servicios-de-sangre?idiom=es.

Para el desarrollo del protocolo deben observarse, además, las consideraciones del documento: La Bioética ante la Pandemia del COVID-19, publicado por la Comisión Nacional de Bioética, que puede consultarse en la página: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/544215/Pronunciamiento\\_Bioetica\\_antel\\_la\\_pandemia\\_del\\_COVID\\_19.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/544215/Pronunciamiento_Bioetica_antel_la_pandemia_del_COVID_19.pdf).

## CONCLUSIONES

El síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) ha provocado una crisis de salud mundial. En ausencia de una vacuna u opciones específicas de tratamiento farmacológico contra la enfermedad por coronavirus (COVID-19), el mundo ha dirigido la atención al posible uso terapéutico de plasma convaleciente.

La evidencia científica actual en todo el mundo demuestra que desde los primeros ensayos clínicos realizados, la inmunoterapia pasiva con plasma derivado de pacientes convalecientes de COVID-19 es segura;<sup>33</sup> en cuanto a la eficacia, existen varios estudios que mostraron una hospitalización más corta y una mortalidad más baja en pacientes tratados con plasma convaleciente que en los que no fueron tratados con plasma convaleciente;<sup>27-32</sup> sin embargo, existe una clara necesidad de realizar estudios clínicos aleatorizados, más rigurosos, que permitan evaluar de forma objetiva la eficacia del plasma convaleciente, porque las limitaciones de la evidencia de la mayor parte de los estudios publicados incluyen que ésta es de muy baja certeza por alto riesgo de sesgo (estudios abiertos), inconsistencia, imprecisión y evidencia indirecta. Los datos de ensayos clínicos rigurosamente controlados de plasma convaleciente son pocos, lo que subraya la necesidad de evaluar su uso de manera objetiva para un rango de indicaciones

y poblaciones de pacientes específicos, que puedan ser beneficiados en mayor grado de esta intervención terapéutica.

En México y en el resto del mundo los bancos de sangre cuentan con una infraestructura robusta para realizar recolecciones y construir inventarios de plasma convaleciente para satisfacer la creciente demanda. No obstante, existen desafíos matizados, tanto regulatorios como logísticos, que abarcan la elegibilidad de los donantes, el reclutamiento de donantes, las colecciones y la transfusión misma.

Con el fin de proporcionar a los diferentes centros de investigación, que han mostrado interés en el uso con fines de investigación de plasma convaleciente de donadores recuperados de infección por SARS-CoV-2 en pacientes hospitalizados con COVID-19, es importante que los establecimientos de sangre estén listos para satisfacer las solicitudes de plasma inmune definiendo los requisitos aplicables a los donantes de plasma y los estándares para la preparación, calificación, almacenamiento, distribución y control del uso del producto. Este documento de posición tiene como objetivo dar recomendaciones sobre las características biológicas de una preparación de plasma de donantes convalecientes y apoyar la evaluación de este enfoque terapéutico en investigaciones más rigurosas.

## REFERENCIAS

1. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
2. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report - 155. Updated June 23, 2020. [https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200623-covid-19-sitrep-155.pdf?sfvrsn=ca01ebe\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/situation-reports/20200623-covid-19-sitrep-155.pdf?sfvrsn=ca01ebe_2).
3. Al-Tawfiq JA, Al-Homoud AH, Memish ZA. Remdesivir as a possible therapeutic option for the COVID-19. *Travel Med Infect Dis* 2020;101615. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101615.

4. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*. *Cell Res* 2020; 30 (3): 269-271. doi. 10.1038/s41422-020-0282-0.
5. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther* 2020; 14 (1): 58-60. doi. 10.5582/ddt.2020.01012.
6. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Biosci Trends* 2020; 14 (1): 69-71. doi. 10.5582/bst.2020.01020.
7. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J Crit Care* 2020; S0883-9441 (20): 30390-7. doi. 10.1016/j.jcrc.2020.03.005.
8. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020; 105949. doi. 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
9. Lim J, Jeon S, Shin HY, Kim MJ, et al. Case of the index patient who caused tertiary transmission of COVID-19 infection in Korea: the application of lopinavir/ritonavir for the treatment of COVID-19 infected pneumonia monitored by quantitative RT-PCR. *J Korean Med Sci* 2020; 35 (6): e79. doi. 10.3346/jkms.2020.35.e79.
10. Shanmugaraj B, Siriwanananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pac J Allergy Immunol* 2020; 38 (1): 10-18. doi. 10.12932/AP-200220-0773.
11. World Health Organization. WHO Blood Regulators Network (BRN) Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus. September 2017.
12. Park WH. Therapeutic use of antipoliomyelitis serum in preparalytic cases of poliomyelitis. *JAMA* 1932; 99: 1050-1053.
13. Park WH, Freeman RG. The prophylactic use of measles convalescent serum. *JAMA* 1926; 87 (8): 556-558. doi. 10.1001/jama.1926.02680080022009.
14. Gallagher JR. Use of convalescent measles serum to control measles in a preparatory school. *Am J Public Health Nations Health* 1935; 25 (5): 595-598. doi. 10.2105/ajph.25.5.595.
15. Rambar AC. Mumps; use of convalescent serum in the treatment and prophylaxis of orchitis. *Am J Dis Child* 1946; 71: 1-13.
16. Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman SL, et al. Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Crit Care Med* 2010; 38 (4 suppl): e66-e73. doi. 10.1097/CCM.0b013e3181d44c1e.
17. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL, et al. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med* 2006; 145: 599-609. doi. 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139.
18. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, Winkler A, et al; Nebraska Biocontainment Unit and the Emory Serious Communicable Diseases Unit. The use of TKM-100802 and convalescent plasma in 2 patients with Ebola virus disease in the United States. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (4): 496-502. doi. 10.1093/cid/civ334.
19. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple M, et al; Ebola-Tx Consortium. Evaluation of convalescent plasma for Ebola virus disease in Guinea. *N Engl J Med* 2016; 374 (1): 33-42. doi. 10.1056/NEJMoa1511812.
20. Florescu DF, Kalil AC, Hewlett AL, Schuh A, et al. Administration of brincidofovir and convalescent plasma in a patient with Ebola virus disease. *Clin Infect Dis* 2015; 61 (6): 969-973. doi. 10.1093/cid/civ395.
21. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2007; 357 (14): 1450-1451. doi. 10.1056/NEJM070359.
22. Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, et al. Convalescent plasma treatment reduced mortality in patients with severe pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52 (4): 447-456. doi. 10.1093/cid/ciq106.
23. Burnouf T, Radosevich M. Treatment of severe acute respiratory syndrome with convalescent plasma. *Hong Kong Med J* 2003; 9 (4): 309.
24. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24 (1): 44-46. doi. 10.1007/s10096-004-1271-9.
25. Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 676-678. doi. 10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x.
26. Arabi Y, Balkhy H, Hajer AH, Bouchama A, et al. Feasibility, safety, clinical, and laboratory effects of convalescent plasma therapy for patients with Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: a study protocol. *Springerplus* 2015; 4: 709. doi. 10.1186/s40064-015-1490-9.
27. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020; S1473-3099 (20) 30141-9. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9).
28. Chen B, Xia R. Early experience with convalescent plasma as immunotherapy for COVID-19 in China: Knowns and unknowns. *Vox Sang* 2020; 10.1111/vox.12968. doi. 10.1111/vox.12968.
29. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA* 2020; 323 (16): 1582-1589. doi. 10.1001/jama.2020.4783.
30. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc*

- Natl Acad Sci USA 2020; 117 (17): 9490-9496. doi. 10.1073/pnas.2004168117.
- 31. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest* 2020; 158 (1): e9-e13. doi. 10.1016/j.chest.2020.03.039.
  - 32. Ling Li, Zhang W, Hu Y, Tong X, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19. A randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324 (5): 460-470. doi. 10.1001/jama.2020.10044.
  - 33. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen S, Kunze K, et al. Mayo Clinic Proceedings: Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. En: [https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp\\_ft95\\_6\\_8.pdf](https://els-jbs-prod-cdn.jbs.elsevierhealth.com/pb/assets/raw/Health%20Advance/journals/jmcp/jmcp_ft95_6_8.pdf).
  - 34. Zhang L, Liu Y. Potential interventions for novel coronavirus in China: A systematic review. *J Med Virol* 2020; 92 (5): 479-490. doi. 10.1002/jmv.25707.
  - 35. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130 (4): 1545-1548. <https://doi.org/10.1172/JCI138003>.
  - 36. Casadevall A, Pirofski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol* 2003; 24 (9): 474-478. doi. 10.1016/s1471-4906(03)00228-x.
  - 37. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest* 2020; 130 (6): 2757-2765. doi. 10.1172/JCI138745.
  - 38. Tiberghien P, de Lambalerie X, Morel P, Gallian P, et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how. *Vox Sang* 2020; 115 (6): 488-494. doi. 10.1111/vox.12926.
  - 39. Gajic O, Rana R, Winters J, Yilmaz M, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (9): 886-891. doi. 10.1164/rccm.200702-271OC.
  - 40. Wan Y, Shang J, Sun S, Tai W, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol* 2020; 94 (5): e02015-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19>.
  - 41. Ji HL, Zhao R, Matalon S, Matthay MA. Elevated plasmin(ogen) as a common risk factor for COVID-19 susceptibility. *Physiol Rev* 2020; 100 (3): 1065-1075. doi. 10.1152/physrev.00013.2020.
  - 42. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135 (23): 2033-2040. doi. 10.1182/blood.2020006000.
  - 43. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (16): 2027-2034. doi. 10.1093/cid/ciaa344.
  - 44. Serra M. Coronavirus, Castiglione d'Adda è un caso di studio: "Il 70% dei donatori di sangue è positivo" [article in Italian]. 2020; <https://www.lastampa.it/topnews/primo-piano/2020/04/02/news/coronavirus-castiglione-d-adda-e-un-caso-di-studio-il-70-dei-donatori-di-sangue-positivo-1.38666481>. Accessed April 08, 2020.
  - 45. Center for Biologics Evaluation and Research. Revised Information for Investigational COVID19 Convalescent Plasma. <http://www.fda.gov/ vaccines-blood-biologics/investigationalnew-drug-ind-or-device-exemption-ideprocess-cber/investigational-covid-19- convalescent-plasma-emergency-inds>.