

(Un poco de) Claridad en el plasma convaleciente para Covid-19

Louis M. Katz, M.D.

Mississippi Valley Regional Blood Center, Davenport, IA, Estados Unidos.

NEJM, DOI: [10.1056/NEJMe2035678](https://doi.org/10.1056/NEJMe2035678), 13 de enero, 2021.

La inmunoterapia pasiva se ha utilizado desde finales del siglo XIX, y en 1901, el primer premio Nobel en Fisiología o Medicina fue premiado por la terapia con suero para pacientes con difteria. Durante la pandemia de 1918, el suero de pacientes convalecientes se utilizó para tratar la influenza, con algunos aparentes éxitos.¹ En la actualidad, el uso de inmunoglobulinas se ha establecido para la profilaxis y el tratamiento de una variedad de infecciones, incluidas las con el virus respiratorio sincitial, el citomegalovirus, y el virus de la hepatitis B o de la hepatitis A. Más recientemente, la inmunoterapia pasiva ha sido evaluada para el SARS, MERS y la enfermedad por el virus del Ébola. La inmunoglobulina humana intravenosa ha revolucionado el manejo de los estados de deficiencia de inmunoglobulinas.

El uso de plasma de convalecencia contra el SARS-CoV-2 se recomienda para el tratamiento de pacientes con Covid-19. La experiencia con la influenza A es relevante, y un metaanálisis sugirió que el tratamiento temprano, antes de que se desarrolle una enfermedad crítica, puede ser un predictor importante de la eficacia de la inmunoterapia pasiva para ese patógeno.¹ Los autores de ese metaanálisis reconocieron la baja calidad de la evidencia disponible con respecto al tratamiento temprano. Otro metaanálisis de estudios de plasma de convalecencia e inmunoglobulina hiperinmune en pacientes con influenza A y SARS sugirieron un beneficio de mortalidad "cuando el plasma de convalecencia se administra temprano después de la aparición de los síntomas".²

Sin embargo, en un ensayo controlado aleatorizado, el plasma convaleciente de títulos altos de pacientes que se habían recuperado de la influenza H1N1 fue ineficaz contra la infección grave por influenza A en niños hospitalizados y adultos.³

Los ensayos aleatorizados de plasma convaleciente iniciales se enfocaron en los pacientes con Covid-19 hospitalizados, que ya estaban de moderada a gravemente enfermos, proporcionaron pruebas débiles de eficacia clínica.⁴⁻⁶ Algunos tenían poca potencia, cuando las intervenciones no farmacéuticas, como el enmascaramiento y el distanciamiento social y físico, redujeron la incidencia de Covid-19 y la inscripción se limitó. Además, estos ensayos fueron heterogéneos con respecto a las características del plasma de convalecencia utilizado (por ejemplo, su contenido de anticuerpos y la estratificación de los destinatarios según, su estado serológico). No surgieron señales inesperadas de seguridad más allá de los riesgos reconocidos de la transfusión de plasma (es decir, sobrecarga de líquidos, lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión y alergia), ni ha habido evidencia de un empeoramiento dependiente de anticuerpos de la gravedad de Covid-19. En consecuencia, es difícil sacar conclusiones sobre el valor clínico del plasma de pacientes convalecientes.

Los estudios observacionales han sido más positivos que los ensayos aleatorios; algunos, pero no todos, de estos estudios han sugerido efectos clínicos modestos y resultados virológicos

subrogados medibles.^{7,8} Ellos han confirmado el perfil de seguridad de las transfusiones de plasma, pero tienen algunos de los mismos problemas que los ensayos aleatorizados, además de los sesgos potenciales y las deficiencias inherentes a los estudios observacionales.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) argumentó que una "totalidad de la evidencia" sugería que los beneficios del plasma convaleciente compensan sus riesgos y, dada la falta de tratamientos, la FDA otorgó una autorización de uso de emergencia (EUA) y proporcionó recomendaciones sobre la fabricación y uso de plasma de convalecencia en pacientes hospitalizados con signos de progresión de la infección. Por el contrario, en el panel de directrices del Instituto Nacional de Salud (NIH) declararon que "los datos son insuficientes para recomendar a favor o en contra" el uso de plasma convaleciente. La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA) y la AABB (anteriormente conocida como la Asociación Americana de Bancos de Sangre) recomiendan que el uso de pacientes convalecientes plasma se limite a ensayos clínicos, y que aquellos pacientes críticamente enfermos y en la unidad de cuidados (UCI), es poco probable que se beneficien de las transfusiones de plasma convaleciente, y que el plasma de convaleciente debe usarse lo antes posible en el curso de la infección (preferiblemente dentro de los 3 días después del diagnóstico) para lograr los mejores resultados.⁹

Teniendo en cuenta el número de infecciones por SARS-CoV-2, la escasez de opciones de tratamiento, y el entusiasmo y la controversia sobre el plasma de convalecientes, un ensayo clínico de alta calidad, multicéntrico, aleatorizado, es muy bienvenido. Libster y colegas ahora informan en el Journal¹⁰ los resultados de un ensayo bien ejecutado de plasma de convalecientes tempranos, en pacientes adultos mayores, en los que la infección por SARS-CoV-2 fue diagnosticada con el uso de PCR. En este ensayo doble ciego, 250 ml de plasma de convaleciente, con un título de IgG contra la proteína pico (S) del SARS-CoV-2 superior a 1:1000, se comparó con un placebo de solución salina, en pacientes que tenían de 65 a 74 años, y tenían condiciones preexistentes, y en pacientes que tenían 75 años o más, con o sin condiciones preexistentes.

Los pacientes recibieron plasma convaleciente o placebo dentro de las 72 horas desde el inicio de los síntomas. En la población por intención de tratar, un evento de punto final primario (progresión a enfermedad severa, predefinida durante el seguimiento) ocurrió en el 16% (13 de 80 pacientes) y 31% (25 de 80 pacientes) de los grupos, bien emparejados, de plasma convaleciente y placebo, respectivamente. Se observó un efecto dosis dependiente, relacionado con los títulos de anticuerpos después de la infusión, y este efecto fue mayor después de la exclusión de 6 pacientes que tenían un criterio de valoración principal antes de la infusión. Los beneficios del plasma de convalecencia con respecto al punto final secundario eran consistentes con los asociados con el criterio de valoración principal. No se observaron eventos adversos graves. Los autores concluyen que "la administración temprana de plasma convaleciente con títulos altos contra el SARS-CoV-2 a personas adultas mayores infectadas levemente redujeron la progresión del Covid-19 ". Incluso antes del ensayo actual, la EUA enfatizó las posibles ventajas de la terapia temprana con plasma de convalecencia de alto título. Desafortunadamente, una comparación directa de los niveles de anticuerpos en el ensayo actual con ensayos especificados en la autorización de uso de emergencia de la FDA no está disponible. No se proporcionaron los títulos de anticuerpos en los receptores en la inscripción, por lo que no se puede comentar sobre la utilidad de la serorreactividad en los pacientes como criterio de uso de plasma convaleciente.

En este momento, el plasma convaleciente debe ser reservado para pacientes en los que la duración, gravedad, y el riesgo de progresión de la enfermedad es similar a los de los pacientes de este ensayo. Pacientes más jóvenes de alto riesgo (y ciertos pacientes con inmunodeficiencias) con estas características de la enfermedad deben ser considerado también.

El suministro de plasma de convalecientes, ha disminuido durante el marcado aumento de caos de Covid-19 durante el otoño en los Estados Unidos, aunque las reservas recientemente han mejorado. Desde el 28 de septiembre al 27 de diciembre de 2020, la distribución de unidades nuevas y almacenadas de plasma a los hospitales de los Estados Unidos, superó las reservas en 7785 unidades (Bloque W: comunicación personal). Si las tomas de muestras están restringidas a las que tienen títulos altos de anticuerpos y las indicaciones a las de los pacientes descritos en el artículo de Libster y colegas, el suministro de plasma convaleciente será insuficiente.

En mi centro, las muestras de títulos altos (como se define por la FDA) representan sólo el 19,5% de las donaciones seroreactivas de plasma de convalecencia. Cambiando el grupo de destinatarios potenciales, lejos de los incluidos en la EUA, a los numerosos pacientes ambulatorios infectados cuyo riesgo de hospitalización y eventual necesidad de cuidados avanzados no puede estimarse con precisión, conducirá a la extensión de las transfusiones de plasma de convalecencia a lugares prehospituarios (aunque esto todavía no está permitido en la EUA).

El uso compasivo sin control del plasma de convalecientes, en pacientes distintos de aquellos con infecciones tempranas que probablemente progresen a una enfermedad más grave, se debe desalentar, aunque los médicos reconocen lo difícil que puede ser "simplemente quedarse ahí" al lado de la cama de un paciente en la UCI. Las restricciones de las terapias para Covid-19, que son eficaces para poblaciones limitadas de pacientes, son un poderoso argumento para continuar consistentemente adhiriendo a las recomendaciones de intervenciones no farmacéuticas y al rápido despliegue y adopción de vacunas eficaces.

REFERENCIAS

1. 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.
2. 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 metaanalysis. *J Infect Dis* 2015; 211: 80-90.
3. Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne M-C, et al. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 941-50.
4. Li L, Zhang W, Hu Y, 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: 460-70.

- 5.** Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in Covid-19 severe pneumonia. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2031304.
- 6.** Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P; PLACID Trial Collaborators. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* 2020; 371: m3939.
- 7.** Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2031893.
- 8.** Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of COVID-19 patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. *Am J Pathol* 2020; 190: 2290-303.
- 9.** Infectious Diseases Society of America. Clarifying the Emergency Use Authorization framework for COVID-19 convalescent plasma: considerations for clinicians prepared jointly by the Infectious Diseases Society of America and AABB. November 18, 2020 (<https://www.idsociety.org/globalassets/covid-19-real-time-learning-network/therapeutics-and-interventions/convalescent-plasma/aabb-idsa-convalescent-plasma-eua-final.pdf>).
- 10.** Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early high-titer plasma therapy to prevent severe Covid-19 in older adults. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2033700.