

## Terapia temprana con plasma de títulos altos para prevenir el Covid-19 severo en adultos mayores

R. Libster, G. Perez Marc, D. Wappner, S. Coviello, A. Bianchi, V. Braem, I. Esteban, M.T. Caballero, C. Wood, M. Berrueta, A. Rondan, G. Lescano, P. Cruz, Y. Ritou, V. Fernandez Vina, D. Alvarez Paggi, S. Esperante, A. Ferreti, G. Ofman, A. Ciganda, R. Rodriguez, J. Lantos, R. Valentini, N. Itcovici, A. Hintze, M.L. Oyarvide, C. Etchegaray, A. Neira, I. Name, J. Alfonso, R. Lopez Castelo, G. Caruso, S. Rapelius, F. Alvez, F. Etchenique, F. Dimase, D. Alvarez, S.S. Aranda, C. Sanchez Yanotti, J. De Luca, S. Jares Baglivo, S. Laudanno, F. Nowogrodzki, R. Larrea, M. Silveyra, G. Leberzstein, A. Debonis, J. Molinos, M. Gonzalez, E. Perez, N. Kreplak, S. Pastor Arguello, L. Gibbons, F. Althabe, E. Bergel, and F.P. Polack, for the Fundacion INFANT-COVID-19 Group\*

NEJM, DOI: [10.1056/NEJMoa2033700](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700), 6 de enero, 2021.

### RESUMEN

**ANTECEDENTES.** Siguen faltando terapias para interrumpir la progresión temprana del Covid-19. Entre ellas, el plasma de convalecencia administrado a pacientes hospitalizados no ha tenido éxito, tal vez porque los anticuerpos deben administrarse más temprano en el curso de la enfermedad.

**MÉTODOS.** Realizamos un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de plasma de pacientes convalecientes con títulos altos de IgG contra el SARS-CoV-2, en pacientes adultos mayores, dentro de las 72 horas posteriores al inicio de Covid-19 con síntomas leves. El criterio de valoración principal fue la enfermedad respiratoria grave, definida como frecuencia de 30 respiraciones por minuto o más, una saturación de oxígeno de menos del 93% mientras el paciente respiraba aire ambiente, o ambos. El ensayo se detuvo temprano, al 76% de su tamaño de muestra proyectado, debido a que los casos de Covid-19 en la región de prueba disminuyeron considerablemente y la inscripción constante de pacientes del ensayo se convirtió virtualmente imposible.

**RESULTADOS.** Un total de 160 pacientes fueron aleatorizados. En la población de intención de tratar, la enfermedad respiratoria grave se desarrolló en 13 de los 80 pacientes (16%) que recibieron el plasma de convalecencia, y en 25 de 80 pacientes (31%) que recibieron el placebo (riesgo relativo, 0,52; Intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,29 a 0,94; P = 0,03), con una reducción del riesgo relativo del 48%. Un análisis por intención de tratar modificado, que excluyó a 6 pacientes que tuvieron un evento de punto final primario antes de la infusión de plasma de convalecencia o placebo, mostró un tamaño del efecto mayor (riesgo relativo, 0,40; IC del 95%, 0,20 a 0,81). No se observaron eventos adversos.

**CONCLUSIONES.** La administración temprana de plasma de convalecencia, con títulos altos de anticuerpos contra SARS-CoV-2, a los adultos mayores enfermos, redujo la

progresión del Covid-19. (Financiado por la Fundación Bill y Melinda Gates, Fondo Pandémico de la Fundación INFANT y la Dirección de Sangre y Medicina Transfusional del Ministerio de Salud número, PAEPCC19, Plataforma de Registro Informatizado de Investigaciones en Salud número 1421, y Número de ClinicalTrials.gov, NCT04479163.)

El virus SARS-CoV-2, agente etiológico del Covid-19, causa una enfermedad particularmente grave en los adultos mayores. El porcentaje de estos pacientes que están hospitalizados es alto, y la mayoría de las muertes por Covid-19 en todo el mundo ocurren en este grupo de edad.<sup>1,2</sup> Varias condiciones coexistentes afectan negativamente el pronóstico en los pacientes con Covid-19, independientemente de la edad. Estas condiciones incluyen hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular, obesidad, insuficiencia renal crónica, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).<sup>1,2</sup>

Los tratamientos para Covid-19 en las primeras etapas de la enfermedad siguen siendo esquivos. Pocas estrategias proporcionan beneficio, varias han fallado y otras están siendo evaluadas.<sup>3-12</sup> Entre las estrategias bajo investigación, está la infusión de anticuerpos específicos que están presentes en el plasma de pacientes convalecientes.<sup>7-12</sup>

Las infusiones de plasma no se han asociado comúnmente con eventos adversos<sup>13</sup> y se han asociado con mejores resultados en pacientes que han tenido otras enfermedades.<sup>14-16</sup> Sin embargo, los anticuerpos en el plasma deben administrarse poco después de la infección para sean eficaces.<sup>14-16</sup>

En los pacientes hospitalizados con Covid-19, la infusión de plasma de convalecencia contra el SARS-CoV-2 tardíamente en el curso de la enfermedad, no ha demostrado beneficios claros y, en consecuencia, las concentraciones de anticuerpos más adecuadas para un tratamiento eficaz, no están claras.<sup>7-12</sup> Evaluamos si el plasma de convalecientes, con altos títulos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, administrados dentro de las 72 horas posteriores a la aparición de síntomas leves, sería eficaz en prevenir la progresión a enfermedad grave, en pacientes adultos mayores con Covid-19.

## MÉTODOS

### Diseño y supervisión de ensayos

Realizamos un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo, controlado entre el 4 de junio de 2020 y el 25 de octubre de 2020 (cuando el último paciente completó el seguimiento), en centros clínicos y geriátricos en Argentina. El ensayo fue aprobado por la junta de revisión institucional de las instituciones participantes y por el estado de Buenos Aires, y fue supervisado por una junta independiente de monitoreo de datos y seguridad. Los autores que diseñaron el ensayo y escribieron el manuscrito se enumeran en la Tabla S15 en el Apéndice complementario, disponible con el texto completo de este artículo en NEJM.org. Todos los autores recopilamos los datos, y garantizamos la exactitud e integridad de estos, así como la adherencia del ensayo al protocolo, disponible en NEJM.org. Tres de los autores analizaron los datos. El último autor redactó el primer borrador del manuscrito. Nadie que no sea autor contribuyó a la redacción del manuscrito. No se han establecido acuerdos de confidencialidad entre los patrocinadores y los autores o sus instituciones.

## **Pacientes del ensayo**

Pacientes que tenían 75 años o más, independientemente de condiciones coexistentes actuales, o entre 65 y 74 años con al menos una condición coexistente, fueron identificados y evaluados para la elegibilidad. Las condiciones coexistentes, que son definidas en la Tabla S1, incluyen hipertensión o diabetes, para las que el paciente estaba recibiendo tratamiento farmacológico, obesidad, insuficiencia renal crónica, enfermedad cardiovascular y EPOC.

En el momento de la detección del SARS-CoV-2 por RT-PCR, los pacientes elegibles debían que tener al menos uno de cada signo o síntoma, en las dos siguientes categorías, por menos de 48 horas: una temperatura de al menos 37,5 ° C, sudoración inexplicable o escalofríos; y tos seca, disnea, fatiga, mialgia, anorexia, dolor de garganta, disgeusia, anosmia o rinorrea.

Los criterios de exclusión incluyeron enfermedad respiratoria severa (el criterio de valoración principal), cualquier enfermedad de la lista en la Tabla S5, o ambos.

Los pacientes que dieron su consentimiento para someterse al cribado, recibieron visitas domiciliarias y se tomaron muestras de secreciones nasofaríngeas y orofaríngeas para RT-PCR (iAMP COVID-19, Atila BioSystems) para detectar SARS-CoV-2. Los pacientes con ARN de SARS-CoV-2 detectable fueron transportados a los hospitales del ensayo e invitados a firmar el formulario de consentimiento informado. Después del 22 de julio de 2020, los tutores legales dieron su consentimiento para los pacientes con deterioro cognitivo. A partir del 27 de julio de 2020, desde que varias instituciones geriátricas con brotes de SARS-CoV-2 fueron transformadas en unidades hospitalarias de baja complejidad para residentes con enfermedades leves infectadas con SARS-CoV-2, seleccionamos e invitamos a los residentes a que conocieran los criterios del ensayo, para participar de este "in situ".

## **Aleatorización e intervención**

Los pacientes elegibles que proporcionaron su consentimiento informado escrito, fueron asignados al azar para recibir 250 ml de plasma de convalecencia con título de IgG mayor que 1: 1000 contra la proteína pico (S) de SARS-CoV-2 (COVIDAR IgG, Instituto Leloir, Argentina), o 250 ml de placebo (solución salina normal al 0,9%). El plasma convaleciente se definió arbitrariamente como de "título alto" e incluía concentraciones de anticuerpos en el percentil 28 o superior. Una computadora generó la secuencia de aleatorización con un diseño de balance de bloque permutado (tamaño de bloque 2) que fue preparado en el centro de datos.

Se administró plasma de convalecencia o placebo antes de las 72 horas después del inicio de los síntomas, y las infusiones se administraron durante un período de 1,5 a 2,0 horas. Tanto el plasma convaleciente y el placebo se ocultaron con bolsas opacas y cintas para cubrir el catéter de infusión. Los pacientes fueron monitoreados para detectar eventos adversos hasta las 12 horas después de la intervención.

Un total de 479 posibles donantes de plasma, que habían tenido una infección por SARS-CoV-2 durante un mínimo de 10 días, y que habían estado asintomáticos durante 3 días o más y tuvieron dos RT-PCR negativas,<sup>17</sup> se identificaron a través de listas de hospitales y una campaña online. Se visitaron los donantes potenciales, que proporcionaron consentimiento informado por escrito en su hogar y fueron examinados para SARS-CoV-2 S IgG en un título superior a 1: 1000 en suero. Cada uno de los 135 candidatos (28%) con títulos adecuados donaron 750 ml de plasma (ver Fig. S6).

## **Monitoreo clínico y de laboratorio**

A las 24 horas del final de la perfusión, se obtuvo una muestra de sangre venosa (5 ml) de los pacientes. Las muestras de suero se conservaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta la finalización de la prueba. Nosotros testeamos anti-S IgG SARS-CoV-2 usando la prueba COVIDAR IgG. Además, analizamos las muestras utilizando el kit de detección de IgG contra la proteína Spike S1-RBD de SARS-CoV-2 por inmunoadsorción (GenScript) y el kit de prueba de neutralización del virus sustituto del SARS-CoV-2 (GenScript).

Fue controlado el estado clínico de los pacientes diariamente por los médicos del ensayo hasta el día 15, para evaluar los eventos de punto final primario, que ocurrieron en el hospital, en las instituciones geriátricas participantes, o en la casa si estos habían sido dados de alta (Figuras S7 y S8). Los pacientes que tenían síntomas persistentes por lo que se justificaba la atención médica, fueron seguidos hasta la resolución de estos o por un máximo de 25 días para evaluar los eventos de punto final secundarios. Los médicos del ensayo utilizaron cuestionarios prediseñados para recopilar la información clínica. Ninguno de los pacientes recibió otra terapia experimental para Covid-19 además del plasma de convalecientes. Los datos se registraron en formularios de papel y luego fueron ingresados dos veces en una base de datos.

## **Puntos finales del ensayo**

El criterio de valoración principal del ensayo fue el desarrollo de enfermedad respiratoria grave, definida como una frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto o más, una saturación de oxígeno de menos del 93% mientras el paciente respiraba aire ambiente, o ambos. Los pacientes fueron evaluados para este criterio de valoración entre las 12 horas después de la infusión de convaleciente plasma o placebo y el día 15 de la participación en el ensayo.

Los puntos finales clínicos secundarios preespecificados fueron enfermedad respiratoria potencialmente mortal (definida como suplementación de oxígeno a una fracción del inspirado oxígeno [Fio<sub>2</sub>] del 100%, ventilación no invasiva o invasiva, ingreso a una unidad de cuidados intensivos, o cualquier combinación de estos), enfermedad sistémica crítica (insuficiencia respiratoria con una proporción de la presión de oxígeno a Fio<sub>2</sub>  $\leq 200$  mm Hg, shock, síndrome de disfunción multiorgánica, o cualquier combinación de estos), y la muerte asociada con COVID-19. Los pacientes en quienes la enfermedad no había resuelto fueron evaluados para estos eventos de punto final hasta el día 25 de participación en el ensayo. El 22 de julio de 2020, modificamos el protocolo para incluir un cuarto punto final secundario, que incluyó cualquiera de los tres puntos finales secundarios descritos anteriormente, solos o en combinación.

## **Terminación anticipada del ensayo**

El ensayo se inició cuando el número de casos de Covid-19 en Buenos Aires era alto. Sin embargo, a medida que disminuía el número de casos, quedó claro que tardaría aproximadamente 5 meses en alcanzar el objetivo de inscripción. En consecuencia, después de las discusiones con la junta de control de datos y seguridad, y la inscripción del 76% de la población objetivo, decidimos que sería logísticamente imposible y éticamente cuestionable, dado el costo diario de la pandemia en vidas y enfermedades, continuar el ensayo, y nos detuvimos para examinar los resultados.

## **Análisis estadístico**

Dada la complejidad para implementar esta intervención, la diferencia mínima clínicamente importante se fijó en una reducción relativa del riesgo del 40%, para un esperado de 50% de los pacientes en el grupo placebo y el 30% de los pacientes en el grupo de plasma convaleciente, que tendrían un evento de punto final primario. Estimamos que un tamaño total de muestra de 210 pacientes (105 por grupo de prueba) proporcionaría a la prueba un 80% de poder para detectar una diferencia entre los grupos, a un nivel de significancia de  $\alpha = 0,05$ . Usamos una prueba  $z$  de proporciones de dos lados con corrección de continuidad y un análisis intermedio planificado con la función de gasto de O'Brien-Fleming para determinar los límites de la prueba.

En el análisis por intención de tratar, los puntos finales se evaluaron desde el momento de la aleatorización. Las variables continuas se presentan como medias, desviaciones estándar o medianas y rangos intercuartílicos, según corresponda, y las variables categóricas se presentan como porcentajes.

En la estrategia de análisis principal, utilizamos las estimaciones de límites de productos de Kaplan-Meier para comparar el tiempo para alcanzar el punto final primario en el grupo de prueba. Se informaron una estimación del riesgo relativo y el intervalo de confianza del 95%. Se excluyó un análisis por intención de tratar modificado para los pacientes que dejaron de ser elegibles entre la aleatorización y la administración de plasma de convalecientes o placebo.

El protocolo preespecificó una evaluación de correlatos de protección de IgG y un análisis de subgrupos que fue sugerido por la junta de monitoreo de datos y seguridad y aprobados por la junta de revisión institucional, el 2 de noviembre de 2020. Este análisis incluyó una evaluación de eventos de punto final en pacientes que tenían 75 años o más, independientemente de las condiciones coexistentes, y en aquellos entre 65 y 74 años que tenían al menos una condición coexistente.

## **RESULTADOS**

### **Población de prueba**

Un total de 165 pacientes presentaron síntomas que cumplieron con los criterios de elegibilidad y dieron positivo para el ARN del SARS-CoV-2 (Fig. S1). Cuatro de estos pacientes dejaron de ser elegibles antes de la inscripción, y uno no dio su consentimiento para participar en el ensayo. Por lo tanto, 160 pacientes con infección por SARS-CoV-2 se sometieron a la aleatorización; 80 fueron asignados a recibir plasma convaleciente y 80 fueron asignado para recibir placebo. Cinco de 160 pacientes (3%; 3 pacientes que fueron asignados a recibir tratamiento de plasma convaleciente y 2 que fueron asignados para recibir placebo) recibieron plasma de convalecencia o placebo después de haber tenido un evento de punto final primario. La hipoxemia se desarrolló antes de la infusión en un paciente adicional que había sido asignado para recibir plasma convaleciente, y ese paciente no lo recibió, pero se incluyó en el análisis.

Un total de 160 pacientes fueron incluidos en el análisis por intención de tratar. Un paciente voluntariamente abandonó el ensayo el día 9 de seguimiento. Después del día 15, un total de 38 de 160 pacientes (24%) continuaron con síntomas de Covid-19, por los que la hospitalización estaba justificada, y fueron seguidos durante 16 a 25 días, hasta la

recuperación o la muerte. Para el día 25 de seguimiento, solo 2 pacientes estaban recibiendo oxígeno de apoyo. Ambos se recuperaron el día 27.

La edad media ( $\pm$  DE) de los pacientes fue de  $77,2 \pm 8,6$  años y 100 pacientes (62%) eran mujeres (**Tabla 1**). Un total de 72 pacientes (45%) fueron 65 a 74 años y 88 (55%) tenían 75 o más años. No hubo diferencias clínicamente significativas en las características basales entre los grupos de plasma convaleciente y placebo. La mayoría de los pacientes tenían condiciones coexistentes preespecificadas al momento de la inscripción (**Tabla 1**). La administración de plasma convaleciente no se asoció con cualquier evento adverso solicitado (Tabla S6).

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients in the Intention-to-Treat Population.*		
Variable	Convalescent Plasma (N = 80)	Placebo (N = 80)
Demographic characteristics		
Age — yr	76.4 $\pm$ 8.7	77.9 $\pm$ 8.4
Age category — no./total no. (%)		
65–74 yr	40/80 (50)	32/80 (40)
$\geq$ 75 yr	40/80 (50)	48/80 (60)
Sex — no./total no. (%)		
Female	54/80 (68)	46/80 (58)
Male	26/80 (32)	34/80 (42)
Vital signs		
Axillary temperature — °C	36.5 $\pm$ 0.7	36.8 $\pm$ 0.8
Heart rate — beats/min	79.8 $\pm$ 13.4	78.6 $\pm$ 14.1
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	124.8 $\pm$ 15.6	125.4 $\pm$ 15.3
Diastolic	75.1 $\pm$ 11.2	75 $\pm$ 10.9
Respiratory rate — breaths/min	17 $\pm$ 2.8	17.3 $\pm$ 3.0
Oxygen saturation while breathing ambient air — %	96.1 $\pm$ 1.6	96.1 $\pm$ 1.7
Time since onset of symptoms — hr	39.6 $\pm$ 13.9	38.3 $\pm$ 14.3
Primary coexisting conditions — no./total no. (%)		
Hypertension for which treatment was being received	62/80 (78)	52/80 (65)
Diabetes for which treatment was being received	23/80 (29)	13/79 (16)
Obesity	4/80 (5)	8/79 (10)
COPD for which treatment was being received	2/80 (2)	5/79 (6)
Cardiovascular disease	14/80 (18)	7/79 (9)
Chronic renal failure	1/80 (1)	3/79 (4)
At least one primary coexisting condition	69/80 (86)	62/80 (78)
Secondary coexisting conditions — no./total no. (%)		
Asthma or other respiratory disease	3/80 (4)	3/80 (4)
Noncirrhotic liver disease	0/80	0/80
Cancer in remission	4/80 (5)	2/80 (2)
Neurologic disease	11/80 (14)	9/80 (11)
History of smoking	13/80 (16)	10/80 (12)
Use of medication		
Regular use	76/80 (95)	73/80 (91)
Use in past 15 days	71/80 (89)	64/80 (80)
SARS-CoV-2 cycle-threshold value — cycles	16.4 $\pm$ 7.4	16.0 $\pm$ 7.9

\* Plus-minus values are means  $\pm$ SD. COPD denotes chronic obstructive pulmonary disease, and SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

### Punto final primario

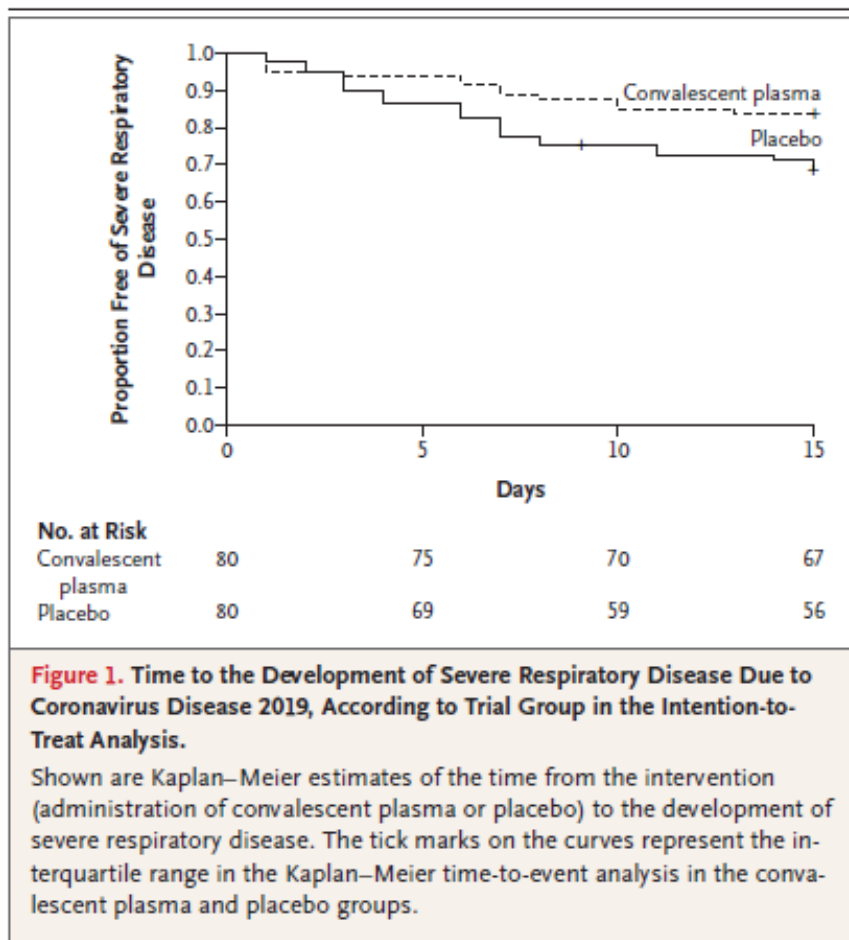
En la población por intención de tratar, la enfermedad respiratoria grave se desarrolló en 13 de 80 pacientes (16%) que recibieron plasma convaleciente y en 25 de 80 pacientes (31%) que recibieron placebo (riesgo relativo, 0,52; Intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,29 a 0,94; P = 0,03) (**Tabla 2**). Como se muestra en la **Figura 1**, en el análisis de tiempo hasta el evento, el tiempo medio hasta el desarrollo de enfermedad respiratoria grave en el grupo de plasma convaleciente (15 días; rango intercuartílico, 15 a 15) fue más largo que en el grupo placebo (15 días; rango intercuartílico, 9 a 15) (P = 0,03). La reducción del riesgo relativo con el plasma convaleciente fue del 48%, y el número necesario tratar para evitar un episodio de insuficiencia respiratoria grave fue de 7 (IC del 95%, 4 a 50).

Cuatro pacientes en el grupo de plasma convaleciente y 2 pacientes del grupo placebo dejaron de ser elegibles porque tuvieron un evento del criterio de valoración principal antes de recibir plasma convaleciente o placebo (uno de ellos, que fue asignado a recibir plasma convaleciente, no recibió la transfusión). Una población modificada por intención de tratar, que excluyó a estos pacientes, mostró un mayor tamaño del efecto de la intervención; la enfermedad respiratoria severa se desarrolló en 9 de 76 pacientes (12%) en el grupo de plasma convaleciente y 23 de 78 pacientes (29%) en el grupo placebo (riesgo relativo, 0,40; IC del 95%, 0,20 a 0,81). En la intención modificada de población a tratar, los pacientes del grupo de plasma de convalecientes también tuvieron más tiempo para el desarrollo de una enfermedad respiratoria grave que los del grupo placebo (ver Fig. S2).

**Table 2. Trial End Points in the Intention-to-Treat Population.\***

End Point	Convalescent Plasma (N= 80)	Placebo (N= 80)	Relative Risk (95% CI)
	<i>no./total no. (%)</i>		
Primary end point: severe respiratory disease	13/80 (16)	25/80 (31)	0.52 (0.29–0.94)
Secondary end points			
Life-threatening respiratory disease	4/80 (5)	10/80 (12)	0.40 (0.13–1.22)
Oxygen supplementation at an FIO <sub>2</sub> of 100%	4/80 (5)	6/80 (8)	0.67 (0.20–2.27)
Noninvasive ventilation	1/80 (1)	6/80 (8)	0.17 (0.02–1.35)
Admission to intensive care unit	2/80 (2)	6/80 (8)	0.33 (0.07–1.60)
Mechanical ventilation	2/80 (2)	4/80 (5)	0.50 (0.09–2.65)
Critical systemic illness	5/80 (6)	6/80 (8)	0.83 (0.27–2.62)
Acute respiratory failure	2/80 (2)	5/80 (6)	0.40 (0.08–2.00)
Shock	2/80 (2)	1/80 (1)	2.00 (0.19–21.6)
Multiple organ dysfunction syndrome	3/80 (4)	5/80 (6)	0.60 (0.15–2.43)
Death from Covid-19	2/80 (2)	4/80 (5)	0.50 (0.09–2.65)
Life-threatening respiratory disease, critical systemic illness, or death, alone or in combination	7/80 (9)	12/80 (15)	0.58 (0.24–1.41)

\* CI denotes confidence interval, and FIO<sub>2</sub> fraction of inspired oxygen.



### Puntos finales secundarios

Los resultados del criterio de valoración secundario se proporcionan en la **tabla 2**. Cuatro receptores de plasma convalecientes (5%) y 10 receptores de placebo (12%) tuvieron enfermedad respiratoria con riesgo de vida, y 5 (6%) y 6 (8%), respectivamente, tuvieron una enfermedad sistémica crítica. 2 pacientes en el grupo de plasma convaleciente y 4 pacientes del grupo placebo, murieron. Un evento combinado de punto final secundario (enfermedad respiratoria potencialmente mortal, enfermedad sistémica crítica y muerte, o cualquiera de estos resultados) ocurrió en 7 pacientes (9%) que recibieron plasma convaleciente y 12 pacientes (15%) que recibieron placebo. Los resultados del punto final de intención de tratar modificada se presentan en la Tabla S10.

### Títulos de anticuerpos

La distribución de los títulos a las 24 horas de IgG sérico anti-SARS-CoV-2, después de la infusión difirieron significativamente en los dos grupos, con concentraciones más altas en pacientes en el grupo de plasma convaleciente (mediana log título de IgG anti-SARS-CoV-2S, 5,7; rango intercuartílico, 4.9 a 6.3) que en aquellos en el grupo placebo (mediana logarítmica del título de IgG anti-SARS-CoV-2S, 3,9; rango intercuartílico, 3.9 a 4.7) Figura 2). Una comparación entre los casos de enfermedad severa y leve no mostró correlación de protección de IgG para los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 en las muestras de suero de los receptores de plasma convalecientes (Figura S5B).

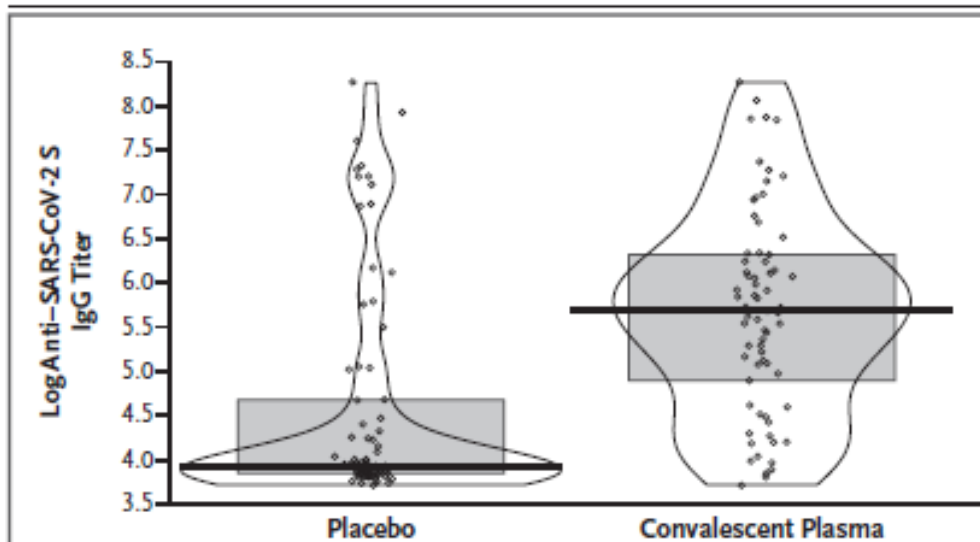


Por el contrario, se observó un efecto dependiente de la dosis para los títulos de IgG de SARS-CoV-2S en las bolsas de plasma (**Tabla 3**). Los títulos de los donantes seleccionados sobre la base un título medio de 1: 3200 mostraron una reducción relativa del riesgo del 73,3%, con un número necesario para tratar de 4 (rango, 3 a 11) para evitar un empeoramiento del Covid-19 en receptores de concentraciones de anticuerpos por encima de la concentración media (**Tabla 3**). Los resultados de IgG de SARS-CoV-2S se replicaron con el uso de un ensayo comercial de diferente de IgG de SARS-CoV-2S1-RBD; este ensayo proporciona una potencial herramienta alternativa para la selección de donantes ( $r = 0,7$ ; IC del 95%, 0,6 a 0,8) (ver Fig. S3).

**Table 3. Primary End Point, According to Donor SARS-CoV-2 S IgG Titer.**

Patient Group	Patients with Severe Respiratory Disease	Relative Risk (95% CI)	Relative Risk Reduction
	<i>no./total no. (%)</i>		<i>percent</i>
Placebo group	25/80 (31)	1.00	
Recipient of SARS-CoV-2 S IgG in donor plasma*			
At a titer at or above median concentration	3/36 (8)	0.27 (0.08–0.68)	73.3
At a titer below median concentration	9/42 (21)	0.69 (0.34–1.31)	31.4

\* The median concentration is a SARS-CoV-2 S IgG titer of 1:3200.



**Figure 2. SARS-CoV-2 Serum Titers, According to Trial Group.**

Shown are IgG antibody titers against SARS-CoV-2 spike (S) protein in the convalescent plasma and placebo groups 24 hours after infusion. The horizontal bars indicate medians, and the shaded gray areas interquartile ranges. Each circle represents one patient.

## DISCUSIÓN

Reportamos el uso de plasma convaleciente en pacientes adultos mayores al principio del curso del Covid-19. La administración de plasma de convalecencia con altos títulos de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, para pacientes infectados dentro de las 72 horas posteriores al inicio de síntomas, redujo el riesgo de progresión a enfermedad respiratoria grave en un 48%. Aunque nuestro ensayo carecía del poder estadístico para discernir los resultados a largo plazo, el grupo de plasma convaleciente parecería tener mejores resultados que el grupo placebo con respecto a todos los puntos finales secundarios. Nuestros hallazgos subrayan la necesidad de regresar al enfoque clásico de tratamiento agudo de las infecciones virales tempranas, y definen objetivos de IgG que, facilitan la selección de donantes.

Nuestro ensayo tiene diferencias fundamentales en el diseño de ensayos aleatorizados previos de terapia con plasma convaleciente en pacientes con Covid-19 (ver Tabla S14).<sup>7-11</sup> Por ejemplo, nos enfocamos en adultos mayores porque son los más afectados por la pandemia del Covid-19.<sup>1,2</sup> Los ensayos previos involucraron adultos mayores de 18 años.<sup>7-11</sup> Además, nuestro objetivo era detener la progresión de la enfermedad temprano y en una etapa leve. Nuestro principal punto final fue un criterio de inscripción en estudios anteriores. En consecuencia, nuestros pacientes habían tenido síntomas por menos de 3 días al momento de la inscripción, mientras que la duración media de los síntomas varió de 8 a 30 días en otros ensayos.<sup>7-11</sup>

Los estudios han sugerido que las intervenciones de anticuerpos contra Covid-19 funcionan mejor cuando se administra temprano en el curso de la enfermedad. En un estudio con pacientes en Houston, la mortalidad disminuyó solo entre los pacientes que recibieron plasma convaleciente dentro de las 72 horas posteriores a la admisión,<sup>8</sup> y en un gran estudio multicéntrico de Estados Unidos, la mortalidad a los 7 días fue menor entre los pacientes hospitalizados que recibieron transfusiones en las 72 horas después del diagnóstico, que entre los que la recibieron más tarde.<sup>12</sup> Recientemente, sobre la base de los beneficios clínicos que fueron preespecificados en los puntos finales secundarios del ensayo Blocking Viral Attachment and Cell Entry with SARS-CoV-2 Neutralizing Antibodies (BLAZE-1), la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) concedió una autorización de uso de emergencia de anticuerpos monoclonales para tratar pacientes ambulatorios con Covid-19.<sup>18,19</sup> leve a moderado.

El acceso al plasma convaleciente puede ser rápido en muchos países de ingresos bajos y medianos, y en un costo por paciente de \$ 186.25 (dólares estadounidenses) por infusión de plasma en Buenos Aires (Cuadro S13), es una alternativa potencialmente económica a los anticuerpos monoclonales. La administración temprana de plasma convaleciente en nuestro pequeño grupo de ensayo clínico, que tuvo un intervalo de confianza amplio del 95% para el punto final primario, no se asoció con efectos secundarios graves.

Para proporcionar plasma convaleciente de todos los grupos sanguíneos a 15 instituciones, dos equipos de infusión con personas que conocían las asignaciones grupo de prueba, llevaban desde una estación central de hemoterapia, donde se almacenaba el plasma convaleciente, a todos los hospitales del ensayo, después de la aleatorización. La región de prueba era de más de 100 millas cuadradas, y los desafíos de seguridad impidieron el acceso a varios hospitales después de las 8 p.m. En consecuencia, seis pacientes tuvieron un evento de punto final primario antes de que recibieran el plasma de convalecencia o placebo. La exclusión de estos pacientes en el análisis de intención de tratar modificado aumentó la eficacia para 60%.

Nuevamente, este hallazgo sugiere que la intervención temprana es fundamental para la eficacia.

Nuestro ensayo mostró un efecto de IgG dependiente de la dosis en las infusiones de plasma convaleciente. El plasma con títulos de IgG de 1: 3200 o más redujo el riesgo de enfermedad respiratoria grave en un 73%; este resultado exploratorio implica directamente a los anticuerpos como el ingrediente terapéutico activo en plasma de convalecencia.

Los "superdonantes," con títulos de IgG de 1: 12,800 o superiores y tal vez las personas inmunizadas, en el futuro podría contribuir a construir un arsenal terapéutico. Entre los donantes de plasma de nuestro ensayo, 71% de los que tenían títulos de 1: 3200 o más habían sido hospitalizado. Dado que los títulos altos de IgG pueden mantenerse durante meses, los pacientes hospitalizados con títulos altos deberían ser identificados para donaciones futuras de plasma.<sup>20</sup>

En nuestro ensayo controlado y aleatorizado, la administración de plasma convaleciente de títulos altos contra el SARS-CoV-2 a adultos mayores infectados, dentro 72 horas después del inicio de síntomas leves, redujo la progresión del Covid-19 a enfermedad severa. Esta intervención sencilla y económica puede reducir las demandas en el sistema de salud y puede salvar vidas. Las infusiones tempranas de plasma de convalecientes pueden proporcionar un puente hacia la recuperación de pacientes en riesgo hasta que las vacunas estén ampliamente disponibles.

## REFERENCIAS

---

1. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance — United States, January 22– May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 759-65.
2. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584: 430-6.
3. Gold JAW, Rossen LM, Ahmad FB, et al. Race, ethnicity, and age trends in persons who died from COVID-19 — United States, May–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 1517-21.
4. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1787-99.
5. The RECOVERY Collaborative Group. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2030-40.
6. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383: 2333-44.
7. 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.
8. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of coronavirus disease

2019 patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. *Am J Pathol* 2020; 190: 2290-303.

**9.** Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. 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.

**10.** 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.

**11.** Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, et al. Convalescent plasma for COVID-19: a multicenter, randomized clinical trial. September 29, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.26.20182444v1>). preprint.

**12.** Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: initial three-month experience. August 12, 2020 (<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.12.20169359v1>).preprint.

**13.** Joyner MJ, Wright RS, Fairweather D, et al. Early safety indicators of COVID-19 convalescent plasma in 5000 patients. *J Clin Invest* 2020; 130: 4791-7.

**14.** Arciuolo RJ, Jablonski RR, Zucker JR, Rosen JB. Effectiveness of measles vaccination and immune globulin post-exposure prophylaxis in an outbreak setting — New York City, 2013. *Clin Infect Dis* 2017; 65: 1843-7.

**15.** Centers for Disease Control and Prevention. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) postexposure prophylaxis of hepatitis

B. 1984 (<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00022736.htm>).

**16.** Maiztegui JI, Fernandez NJ, de Damilano AJ. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine haemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *Lancet* 1979;2: 1216-7.

**17.** Argentina.gob.ar. Quién puede donar plasma? (<https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/donacion-de-plasma/quienes>).

**18.** Chen P, Nirula A, Heller B, et al. SARSCoV-2 neutralizing antibody LY-CoV555 in outpatients with Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2029849.

**19.** Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19. November 21, 2020 (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid-19>).

**20.** Liu STH, Lin H-M, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med* 2020; 26: 1708-13.