

# El dilema de COVID-19: ¿sangre suficiente versus plasma convaleciente?

MARCELA CONTRERAS<sup>1</sup>

## COVID-19: blood sufficiency versus convalescent plasma?

<sup>1</sup>MD, FRCP, FMedSci, DBE.

Chairman of Blood Transfusion International.

Correspondencia a:

Marcela Contreras MD

2 Middleton Rd

LONDON NW11 7NS

Londres. Reino Unido.

prof.mcontreras@gmail.com

En mi condición de experta en Medicina Transfusional, comprometida con el mejoramiento de los servicios de sangre basados en la donación altruista tanto en Chile como en el mundo, felicito al Sr. Ministro de Salud, Dr. Enrique Paris, por su interés genuino en este tema. Es encomiable que haya hecho un llamado público nacional a donar sangre, en circunstancias críticas por la caída de la donación en 50%. Aunque esta caída era previsible en todos los países afectados por la pandemia de SARS-Cov2, la situación no ha sido crítica en países con un programa nacional de sangre con 100% de donantes altruistas, como el Reino Unido. En Chile, mientras no haya un servicio nacional de sangre, como lo recomienda la OMS, y la mayor parte de la sangre colectada provenga de donantes familiares o de reposición, no queda otra alternativa que impulsar la donación en hospitales y clínicas. Obviamente, por el riesgo de transmisión de agentes infecciosos en período de ventana, los componentes sanguíneos, como el plasma de dichos donantes, no son tan seguros como los de donantes voluntarios habituales<sup>1</sup>. Espero que cuando regrese la calma post-pandemia, sea posible crear un programa nacional de sangre basado en donantes altruistas, que provean oportunamente sangre suficiente y segura para los sectores público y privado. Afortunadamente, el país cuenta con excelentes profesionales que podrán liderar y contribuir a este programa; lo que falta es la voluntad política.

No obstante el felicitar al Dr. Paris por impulsar la donación de sangre, me preocupa el apoyo ministerial al uso de plasma convaleciente de COVID-19 con anticuerpos contra el virus SARS-Cov2 (PCC) para pacientes con enferme-

dad COVID-19 crítica o severa. Entiendo que, en ausencia de terapia efectiva contra COVID-19, países ricos tengan recursos para montar estudios clínicos controlados y aleatorios de PCC<sup>2,4</sup>. Pero no entiendo que en Chile, con otras prioridades para los servicios de sangre, como la provisión de glóbulos rojos y plaquetas, se concentren costosos recursos en coleccionar PCC para tratar experimentalmente a enfermos con COVID-19 porque “ofrece esperanza” y porque hay casos anecdóticos en que pacientes graves que recibieron plasma, más otras terapias, sobrevivieron<sup>3</sup>. Hasta hoy, no hay ningún estudio clínico controlado de PCC que demuestre un beneficio estadísticamente significativo en mejoría clínica a los 28 días o en mortalidad<sup>2,4,5</sup>. La Sociedad Internacional de Transfusión recomienda esperar a que los resultados de los numerosos estudios clínicos en marcha, demuestren la factibilidad del PCC como terapia efectiva antes de que países de escasos y medianos recursos se embarquen en programas de colecta y uso descontrolado de PCC<sup>6,7</sup>.

No concuerdo con la posición del MINSAL, diciendo que el plasma convaleciente es seguro. El estudio citado de USA, de 5.000 pacientes que recibieron PCC, demostró bastante morbilidad a las 4 h, con 11 casos de TRALI o injuria pulmonar aguda, 7 casos de TACO o sobrecarga circulatoria, 3 reacciones alérgicas severas y 4 muertes<sup>8</sup>. Hay una publicación de muerte por anafilaxis. La hemovigilancia ha demostrado que el plasma no es seguro<sup>9</sup>. En Chile, además de que el riesgo de transmisión de agentes virales por la transfusión es significativamente más alto que en Europa y Norteamérica, no se hacen estudios de laboratorio del plasma para prevenir el TRALI. Como dice

Sunny Dzik, “la ausencia de estudios anteriores a la implementación en gran escala”, arriesga infligir un daño tanto a los pacientes como a los sistemas de salud<sup>10</sup>.

Como inmunóloga, lo que me preocupa y no me convence es el motivo por el que se utiliza PCC en pacientes afectados con COVID-19 crítico o grave. No encuentro la lógica en dar más anticuerpos a pacientes cuyo daño inflamatorio pulmonar, tromboembolismo, endotelio patía o compromiso multiorgánico se debe, no al virus mismo, sino a una intensa reacción antígeno-anticuerpo con activación del complemento, alteración de la coagulación y tormenta de citocinas como IL6, FNT y otras<sup>10-14</sup>. Los pacientes con COVID-19 más graves son los que, a la segunda semana de enfermedad, coincidiendo con la disminución de la carga viral, crean anticuerpos más potentes con aumento de los marcadores de inflamación. Entonces, ¿cómo se explica que queramos mejorar a dichos pacientes dándoles aún más anticuerpos en el PCC? ¿Cuál sería el mecanismo de acción para que dicho plasma actuase en forma mágica? Más aún, se sabe que pacientes intensamente inmunosuprimidos como los trasplantados, que no crean anticuerpos potentes, en general, no hacen COVID-19 severo. ¿Porqué entonces dar más anticuerpos a aquellos que ya los tienen potentes? Apoyando mi posición, está el Recovery Trial del Reino Unido que demuestra que, hasta ahora la única droga con un efecto favorable significativo en reducir la mortalidad en COVID-19 crítico o severo es la dexametasona, agente inmunosupresor, abundante, accesible y barato<sup>15</sup>. Otra razón para preocuparse por el uso de PCC en COVID-19 es el riesgo teórico de ADE (Antibody dependant enhancement) o potenciación de la infección dependiente de anticuerpos<sup>10,11</sup>.

Todos los colegas consultados internacionalmente concuerdan conmigo, en que el PCC podría ser efectivo como profiláctico en pacientes viejos y/o vulnerables, en cuanto se hayan expuesto al virus por contacto próximo, como ocurre con las hepatitis A y B, el tétano y la rabia<sup>16-18</sup>. De ser comprobado su efecto favorable en estudios clínicos controlados, y si hubiesen recursos para coleccionar PCC para prevenir COVID-19, este debe ser enviado a plantas fraccionadoras para producir inmunoglobulinas hiperinmunes, producto concentrado, más seguro y estandarizado que el plasma.

## Referencias

1. Suministro de sangre para transfusiones en los países de Latinoamérica y del Caribe 2012 y 2013. Washington DC: OPS, 2015.
2. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; Cd013600. NIH U.S. National Library of Medicine Clinical Trials.gov.
3. 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* 2020; 323 (16): 1582-9.
4. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, 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. doi:10.1001/jama.2020.10044. Published online June 3, 2020.
5. Casadevall A, Joyner MJ, Pirofski LA. A randomized trial of convalescent plasma for COVID-19 - Potentially hopeful signals. doi:10.1001/jama.2020.10218. Published online June 3, 2020.
6. Bloch EM, Goel R, Wendel S, Burnouf T, Al-Riyami AR, Ang AL, et al. Guidance for the Procurement of COVID-19 Convalescent Plasma: Differences between High and Low-Middle Income Countries. Doi:10.1111/vox.12970
7. Al-Riyami AZ, Schafer R, van der Berg, K, Bloch EM, Escourt LJ, Goel R et al. Clinical use of Convalescent Plasma in the COVID-19 pandemic; a transfusion-focused gap analysis with recommendations for future research priorities. Doi:10.1111/vox.12973.
8. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senafeld JW, Bruno KA, Klassen SA et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000Patients.medRxiv.2020:2020.05.12.20099879.
9. Narayan S (Ed) Poles D et al. On behalf of the Serious Hazards of Transfusion (SHOT) Steering Group. The 2019 Annual SHOT Report (2020).
10. Dzik S COVID-19 Convalescent Plasma: now is the time for better science. *Transfus Med Rev* 2020 doi: 10.1016/j.tmr.2020.04.002.
11. French MA, Moodley Y. The role of SARS-Cov-2 antibodies in COVID-19: Healing in most, harm at times. *Respirology* 2020 May 20: 10.1111/resp.13852
12. Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 269-70.
13. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: possible mechanisms of action *Autoimmunity Reviews*, <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>

14. Tan M, Liu y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, Shi Y. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. <https://doi.org/10.1111/imm.13223>
15. The RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19-Preliminary Report. NEJM 2020. doi: 10.1056/NEJMoa2021436.
16. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. J Clin Invest 2020; 130: 1545-8.
17. Liu L, Wei Q, Lin Q, Fang J, Wang H, Kwok H, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. JCI Insight 2019; 4 (4): e123158-e123158.
18. Zhao J, Yuan Q, Wang H, Liu W, Liao X, Su Y, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. Clin Infect Dis 2020: ciaa344 10.1093/cid/ciaa34.

### Addendum

*Escribí este Editorial hace un mes y, el 23 de agosto, el Presidente Trump de USA, anunció “una noticia verdaderamente histórica en la batalla contra el virus chino que salvará innumerables vidas”, diciendo que la FDA ha dado autorización de emergencia para el uso de PCC para tratar pacientes con COVID-19 e insta a aquellos que se han recuperado de la enfermedad a donar plasma, afirmando que reduce el riesgo de muerte en 35%. Pero la realidad es muy distinta. La FDA dio autorización (no aprobación total) para el uso de emergencia de PCC con alto título de anticuerpos para pacientes con COVID-19, menores de 80 años, dentro de los primeros 3 días de hospitalización y que no están en respirador; resultados preliminares en ese grupo restringido de pacientes parecen demostrar una reducción de la mortalidad en 35% un mes post-tratamiento, comparado con el mismo tipo de pacientes receptores de PCC con bajo título de anticuerpos. La FDA agrega que dichos estudios, en 20.000 pacientes con COVID-19, demuestran la seguridad pero no la efectividad del PCC.*

*Varios expertos internacionales, incluyendo el Dr. Fauci, han manifestado escepticismo y cuestionan la solidez de los resultados de los estudios clínicos que llevaron a la autorización de la FDA e ignoran el origen de la cifra de 35%. En efecto, el Dr. Stephen Hahn, “comisionador” o doctor principal de la FDA, presente durante el anuncio de Trump, se disculpó públicamente por no haber explicado mejor lo que los datos sugieren. Un análisis reciente del Reino Unido establece que se mantiene “muy incierto” sobre el beneficio del plasma para pacientes hospitalizados con COVID-19. Los estudios clínicos internacionales siguen su curso para entender precisamente cuáles pacientes se beneficiarían con el PCC y en qué medida dicha evidencia tomará su tiempo. Autoridades de la OMS expresan que el uso de PCC sigue siendo una terapia experimental y agregan que los riesgos y efectos asociados con su uso deben ser considerados.*