

Uso de plasma de convaleciente en el tratamiento de paciente con neumonía por COVID-19. Reporte de caso.

Use of convalescent plasma in the treatment of patient with pneumonia due to COVID-19. Case report

Ávila Rueda J¹, Rabinovich O¹, Young P², Trimarchi H³, Montes A², Jordán R⁴, Martínez J⁴, Finn B², Murias G⁵, Ceresetto J¹, Duboscq C¹, Ernst G⁶, Acosta J¹, Cimillo F¹, Alvarado G¹, Sernaque C¹, Flegler N¹, Oliveros K¹, Rivarola S¹, Stemmelin G¹.

¹ Servicio de Hematología, Hospital Británico de Buenos Aires

² Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico de Buenos Aires

³ Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires

⁴ Servicio de Infectología, Hospital Británico de Buenos Aires

⁵ Servicio de Terapia Intensiva, Hospital Británico de Buenos Aires

⁶ Comité Asesor Científico, Hospital Británico de Buenos Aires

jaavilar@gmail.com

Fecha recepción: 28/7/2020

Fecha aprobación: 18/8/2020



REPORTES DE CASOS, RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS CLÍNICOS

HEMATOLOGÍA

Volumen 24 n° 2: 73-79

Mayo - Agosto 2020

Palabras claves: COVID-19,
neumonía,
plasma,
convaleciente,
caso clínico.

Keywords: COVID-19,
pneumonia,
plasma,
convalescent,
clinical case.

Resumen

El SARS-CoV-2, conocido como COVID-19, es un virus perteneciente a la familia de los coronavirus, cuya característica es el desarrollo de enfermedades respiratorias, principalmente neumonía, con alto riesgo de progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda, la cual a su vez se relaciona con altos índices de morbi-mortalidad que varían según cada caso. Si bien no se dispone de un esquema de manejo específico, el uso de plasma de convalecientes se ha propuesto como una alternativa terapéutica por lo que en la actualidad se realizan estudios para evaluar su efectividad, aunque hay reportes prelimi-

nares de trabajos publicados con resultados alentadores en función del bajo riesgo frente a los beneficios potenciales de esta terapéutica. Presentamos la experiencia respecto al uso de plasma de convaleciente en un paciente de 24 años, con diagnóstico de neumonía por COVID-19 en nuestra institución.

Summary

Sars-Cov-2, known as COVID-19, is a virus belonging to coronavirus family, whose characteristic is the development of respiratory diseases, mainly pneumonia, with a high risk of progression to acute respiratory distress syndrome, which in turn

is related to high morbidity and mortality rates that vary from case to case. Although a specific management scheme is not available, the use of convalescent plasma has been proposed as a therapeutic alternative, so studies are currently being carried out to evaluate its efficacy, although there are preliminary reports of published studies with encouraging results with low risk and possible benefits of this therapy. We present our case experience regarding the use of convalescent plasma in a 24 years old patient diagnosed with COVID-19 pneumonia at our institution.

Introducción

La enfermedad por coronavirus tiene como característica principal el desarrollo de síntomas respiratorios que van desde el resfriado común, con posibilidad de progresar a cuadros más graves como el síndrome respiratorio agudo (SARS)⁽¹⁾. Desde los primeros reportes generados en la ciudad de Wuhan en diciembre de 2019 a la fecha de edición de este artículo se han confirmado 11.093.182 casos, siendo 122.524 de ellos identificados en la República Argentina⁽²⁾. A pesar de que en la actualidad no se dispone de un tratamiento específico, el uso de plasma de convalecientes es una alternativa terapéutica que ha tomado fuerza durante el último periodo en función de los resultados positivos obtenidos durante su uso en pacientes afectados por MERS, influenza H1N1 y, en el contexto local, la fiebre hemorrágica argentina⁽³⁻⁵⁾.

Presentación del caso

Paciente masculino de 24 años con antecedente de insuficiencia renal crónica estadio V secundaria a nefropatía por IgA diagnosticada en marzo de 2014 con requerimiento de trasplante renal con donante vivo relacionado (madre) en septiembre de ese mismo año. Posteriormente, en julio de 2015, intercurrió con insuficiencia renal crónica reagudizada asociado a tricitopenia y microangiopatía trombótica que se interpretaron como síndrome urémico hemolítico (SUH) atípico luego de realizar estudios de confirmación diagnóstica, por lo que requirió plasmáferesis y terapia con eculizumab, con estabilización del cuadro. Desde entonces recibe tratamiento inmunosupresor con micofenolato y belatacept mensual más infusión de eculizumab cada 15 días. Así mismo recibe tratamiento antihipertensivo con enalapril y bisoprolol.

Ingresa el 20 de junio de 2020 por cuadro de 72 horas de evolución consistente en anosmia, a la cual se asoció fiebre 24 horas previas a la consulta, y cefalea frontal de intensidad 6/10 en escala de dolor. Al examen físico se encontró hemodinámicamente normal, sin disnea (con una PaO₂/FiO₂: 400 mmHg) y como único hallazgo la presencia de crepitantes finos en ambos campos pulmonares a la auscultación. Se le practicaron estudios de laboratorio (hemograma, coagulograma, hepatograma) reportados como normales a excepción de la creatinina y urea séricas que se informaron como: 3.54 mg/dl y 128 mg/dl respectivamente. Se realizó además una tomografía computada (TC) de tórax donde se evidenció múltiples consolidaciones del parénquima pulmonar con broncograma aéreo y áreas en vidrio esmerilado distribuidas de forma difusa en ambos pulmones con mayor representación en lóbulos inferiores. Se decidió su internación para estudio y manejo y se solicitó PCR en tiempo real para COVID-19 la cual fue positiva. Inició tratamiento con cefepime y claritromicina teniendo en cuenta contexto y antecedentes del paciente; así mismo se solicitaron laboratorios complementarios (dímero D, LDH, ferritina, PCR) considerados dentro del protocolo de estudios para neumonía por COVID-19 institucional.

Desde su ingreso estuvo estable, hasta el 5to día que intercurrió con fiebre persistente, episodios de disnea asociado a desaturación (SatO₂: 93% 0.21 y PaFi: 319) a aire ambiente: indicándose oxígeno por cánula a 3 litros/minuto así como la realización de una segunda TC de tórax que informó mayor representación del número y del tamaño de las consolidaciones del parénquima pulmonar, así como de las áreas en vidrio esmerilado, comprometiendo en mayor grado el lóbulo medio y ambas bases pulmonares. También se evidenció en el laboratorio incremento importante del dímero D, ferritina, PCR y procalcitonina (ver Tabla 1 A). Dado la progresión clínica e imagenológica de la neumonía se realizó una reunión multidisciplinaria con los servicios tratantes y el Comité de Bioética Institucional donde se analizaron experiencias publicadas hasta ese momento y la evidencia disponible de no daño. Se acordó su uso compasivo previa explicación y firma de consentimiento informado, administrando el 28 de junio de 2020, 200 ml de plasma de convaleciente obtenido de donante sin antecedentes transfusionales mediante aféresis realizada el 8 de Junio de

Tabla 1 A.

Fecha	20/06/20	23/06/20	27/06/20	28/06/20
Hematocrito (%)	35	30	31	29
Hemoglobina	11,4	9,9	10	9,6
Leucocitos /mm ³	4500	10000	7200	3700
Neutrófilos /mm ³	3200	8200		2300
Linfocitos /mm ³	600	500		800
Plaquetas /mm ³	141000	132000	121000	117000
Urea	128	106	78	70
Creatinina	3,5	3,06	2,79	2,75
GOT	16	23	24	19
GPT	10	23	30	26
Bilirrubina total	0,4	0,3	0,3	0,4
LDH		226	323	305
Ferritina		2389	2223	2111
TP	100	76		100
APTTt	29	39		29
Fibrinógeno		411		
Dímero D		292		
Procalcitonina			0,26	
PCR			3	7,3
Ácido láctico				19,8
Ph arterial	7,34			7,49
PO2 arterial	105			45,4
P CO2 arterial	30,4			27
HCO3 arterial	16,2			19,9
PaFi	400	400	400	319
SOFA	3	2	2	3
Vasoactivos	NO	NO	NO	NO
IOT/ARM	NO	NO	NO	NO
Temperatura máx °C	38	38	38	39
Infusión de plasma c				200 mL*

*Cantidad de plasma de convaleciente infundida el 28 de Junio de 2020

2020 en nuestra institución, con título de IgG para SARS-COV-2 de 16.6 (*cut off index*) obtenido por quimioluminiscencia.

Pasadas 6 horas post infusión intercurrió con progresión de su disnea, mayor desaturación, disminución de la PaFi (254 mm Hg) y fiebre, interpretándose como probable daño pulmonar agudo relacionado a transfusión (TRALI: *transfusion-related acute lung injury*), se administró oxigenoterapia por máscara

con reservorio y se decidió su traslado a la unidad de terapia intensiva (UTI). Luego de 24 horas post infusión del plasma se torna afebril, presentó mejoría de la disnea con aumento progresivo de la PaFi, mejoría radiológica, sin requerimiento de oxígeno a las 48 horas de estancia en UTI. Presentó además mejoría de los parámetros de laboratorio (ver Tabla 1B), y por todo ello egresó de UTI a sala general, donde continuó evolucionando favorablemente

Tabla 1B.

Fecha	28/06/20	29/06/20	02/07/20	06/07/20	09/07/20	12/07/20	13/07/20
Hematocrito (%)	29	34	32	36	43	40	38
Hemoglobina	9,6	10,8	10,9	11,5	13,1	12,9	12,3
Leucocitos /mm ³	3700	14200	17400	14100	10000	7900	6900
Neutrófilos /mm ³	2300	12700	1500	10300	7400	4800	3600
Linfocitos /mm ³	800	200	600	2000	1900	2000	2200
Plaquetas /mm ³	117000	130000	174000	206000	216000	177000	153000
Urea	70	85	124	134	139	139	133
Creatinina	2,75	2,8	2,48	2,67	2,82	3,25	3
GOT	19	22	18	16			29
GPT	26	22	39	42			104
Bilirrubina total	0,4	0,3	0,3	0,3			0,6
LDH	305	513	406				
Ferritina	2111		2535	2287			
TP	100	78	77	83	100		
APTT	29	36	30	30	24		
Fibrinógeno		494	300	227			
Dímero D		10586	1054	454			
Procalcitonina		15,5	4,1				
PCR	7,3	6,1	1,3				
Ácido láctico	19,8	14,7					
Ph arterial	7,49	7,42					
PO2 arterial	45,4	89					
P CO2 arterial	27	34,8					
HCO3 arterial	19,9	22					
PaFi	319	254	430	410	410	410	410
SOFA	3	4	2	2	2	3	2
Vasoactivos	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
IOT/ARM	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Temperatura máx °C	39	38	36,5	36,5	36,5	36,5	36,5
Infusión de plasma c	200 ML*						

*Cantidad de plasma de convaleciente infundida el 28 de Junio de 2020

manteniendo controles de saturación de oxígeno entre 97 y 98% al 0.21%, así como resolución total de su disnea y ausencia de fiebre. Tras completar 10 días totales de tratamiento antibiótico, se realizó una nueva TC de tórax que evidenció marcada disminución de las consolidaciones pulmonares bilaterales, así como mejoría de las opacidades en vidrio esmerilado. El día 13 de julio, egresó, luego de mantenerse asintomático durante 4 días.

Discusión

El género beta coronavirus de la familia *coronaviridae* se encuentra compuesta por seis especies de virus capaces de generar infección en humanos, de éstos el SARS-CoV y MERS-CoV fueron causantes de brotes epidémicos de síndrome respiratorio agudo con elevada morbi-mortalidad en 2002 en China y en 2012 en Arabia Saudita.

A fines de diciembre de 2019 se reportaron 29 ca-

sos de neumonía atípica en pacientes relacionados al mercado de mariscos, pescados y animales vivos de Wuhan. Tan sólo doce días después se reveló al mundo la secuencia completa del genoma de un nuevo coronavirus, denominado SARS-COV-2 y se denominó a la enfermedad causada COVID-19. La transmisión de la infección se da por gotas respiratorias y contacto con superficies contaminadas, donde la viabilidad del virus se puede extender hasta por 72 horas⁽⁶⁾.

El coronavirus ingresa a las células humanas mediante el receptor ACE2 generando posteriormente destrucción local endotelial local, además de pérdida del control regulatorio en la secreción de citoquinas proinflamatorias tanto a nivel pulmonar como sistémico, fenómeno conocido como tormenta de citoquinas^(7,8). Al analizar una serie de autopsias efectuadas a pacientes fallecidos por COVID-19 se encontraron principalmente con tres hallazgos: daño endotelial severo con disrupción de membranas, microangiopatía trombótica capilar pulmonar y neo angiogénesis⁽⁹⁾.

El período de incubación promedia los 5 días, aunque puede durar entre 2 y 14 días. El 97.5% de los pacientes sintomáticos iniciarán dichos síntomas dentro de los 11 días del contacto⁽¹⁰⁾. El espectro de manifestaciones clínicas es amplio, el 80% de los pacientes presentan cuadros leves, el 15% cuadros graves y 5% son casos críticos con necesidad de ingreso a terapia intensiva y asistencia respiratoria mecánica. Los factores de riesgo relacionados con la evolución a formas graves de la enfermedad son: hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, diabetes, inmunocompromiso, enfermedad respiratoria crónica e insuficiencia renal crónica.

En una serie publicada en enero de 2020 acerca de las características clínicas de los pacientes internados con COVID-19 se observaron las siguientes manifestaciones clínicas en orden de frecuencia: fiebre (98%), tos (76%), disnea (55%), mialgias (44%), cefalea (38%) y tos productiva (28%)⁽¹¹⁾. Posteriormente se agregaron la anosmia y la disgeusia como síntomas relacionados a COVID-19. La tasa de mortalidad global publicada en distintas series oscila entre 0.5% y 4%. Por el momento los tratamientos evaluados no han demostrado beneficio significativo en términos de mortalidad, como en el caso de la hidroxiclороquina y el lopinavir asociado a ritonavir⁽¹²⁾. El tratamiento con remdesi-

vir requiere una mención especial, dado que en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, si bien no pudo demostrar diferencia estadísticamente significativa en disminución de mortalidad, sí logró mostrar una diferencia modesta en tiempo hasta la mejoría clínica⁽¹³⁾.

Respecto al tratamiento inmunomodulador, el estudio RECOVERY que evaluó el tratamiento con dexametasona 6 mg contra tratamiento estándar demostró disminución de la mortalidad en pacientes con necesidad de oxígeno suplementario o asistencia respiratoria mecánica⁽¹⁴⁾. En este contexto de escasas herramientas para el tratamiento específico de la enfermedad por COVID-19 es que se encuentra en el plasma de convaleciente una alternativa terapéutica prometedora, sobre todo por su evidencia en el uso de otras enfermedades virales por coronavirus como el MERS-CoV y, en nuestro país, para el tratamiento de la fiebre hemorrágica argentina⁽³⁻⁵⁾.

Hasta el momento de esta publicación se han publicado múltiples experiencias observacionales con el uso de plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19 severo o potencialmente fatal con resultados alentadores^(4,15).

La ausencia de estudios controlados que sustenten la efectividad del uso de plasma de convalecientes para tratamiento de la enfermedad por SARS-CoV-2 determina que no pueda ser una recomendación fuerte para el tratamiento de pacientes con cuadros moderados a severos^(4,15). La principal limitante es que el resultado de los estudios aleatorizados que se están realizando en todo el mundo probablemente sean publicados luego de un período prolongado de emergencia sanitaria.

Esta preocupación es común a todos los países del mundo y, en este contexto, Estados Unidos aprobó el programa de acceso expandido de plasma de convaleciente con enfermedad por SARS-CoV-2 liderado por la Clínica Mayo con el fin de asegurar disponibilidad para el tratamiento en pacientes con enfermedad moderada, severa o potencialmente mortal⁽¹⁶⁾. Los primeros resultados de seguridad sobre 5000 pacientes fueron publicados recientemente con resultados alentadores. Hubo un total de 36 eventos adversos, de los cuales 15 fueron muertes (sólo 4 pudieron ser vinculadas a la transfusión), 11 fueron injuria pulmonar aguda relacionada a la transfusión, 7 fueron sobrecarga de volumen relacionada a la transfusión y 3 reacciones alérgicas

severas. La mortalidad reportada a los 7 días en los pacientes de este estudio fue de 14.7%, el diseño observacional con ausencia de grupo control y el seguimiento a 7 días dificulta la interpretación de dichos resultados.

Existe por el momento un único ensayo clínico aleatorizado y controlado publicado sobre la efectividad del uso de plasma de convalecientes en pacientes con COVID-19 severo o amenazante para la vida⁽¹⁵⁾. El estudio fue realizado en Wuhan, tomando como desenlace principal el tiempo de mejoría clínica en un periodo de 28 días, definido como egreso hospitalario o mejoría en dos puntos en una escala ordinal de severidad de 0 a 6. Su principal limitante fue la notable reducción en el tiempo de los casos de COVID-19 en China, por lo que el estudio tuvo que detenerse tempranamente. Otras limitantes relevantes del estudio fueron el diseño abierto, un tiempo medio de inicio de síntomas hasta la aleatorización de treinta días y la disparidad en el uso de esteroides a favor del grupo tratamiento.

De todas maneras, se debe tener en cuenta que ese trabajo mostró beneficio significativo en tiempo a la mejoría clínica el subgrupo de pacientes con enfermedad severa con un HR de 2.15 (IC 1.07 - 4.32) y en la negativización de la PCR en todos los pacientes, llegando incluso a un OR de 11.39 a las 72 horas.

Respecto a nuestro paciente, la decisión fue especialmente compleja por tratarse de un paciente poli transfundido con mayor riesgo de presentar complicaciones relacionadas a la transfusión, pero, al mismo tiempo, alto riesgo de progresión por su estado de inmunocompromiso. Es difícil saber con certeza si la mejoría clínica fue secundaria a la transfusión, aunque la mejoría de los parámetros de inflamación y del patrón radiológico sustentan dicha hipótesis. Presentamos este caso por ser el primero de transfusión de plasma de convaleciente realizada en nuestro centro y por ser, además, en un paciente politransfundido con alto riesgo de complicaciones relacionadas al tratamiento.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

References

1. Woo PC, Huang Y, Lau SK, Yuen KY. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. *Viruses*. 2010; 2(8): 1804-20.
2. W.H.O. (2020, 07,19). Situation reports. <https://www.who.int/emergencies/-diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>.
3. 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 Meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015; 211(1): 80-90.
4. Duan K, Liu B, Li C et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2020; 117(17): 9490-6.
5. Gárgano C, Piaz A. Fiebre hemorrágica Argentina. Conflictos y desafíos para la ciencia en el ámbito rural. *Asclepio*. 2017; 69: 178-84.
6. Doremalen N, Munster V et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020; 382:1564-7.
7. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271-80.
8. Ye Q, Wang B, Mao J et al. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020; 80(6): 607-13.
9. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383: 120-8.
10. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q et al. The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. *Ann Intern Med* 2020 *Ann Intern Med*. 2020; 172(9): 577-82.
11. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
12. 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.
13. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020; NEJMoa2007764.
14. Horby P, Lim HS, Emberson JR et al. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMoa2021436.
15. 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. e2010044. doi: 10.1001/jama.2020.10044.
16. Joyner M, Wright RS, Fairweather D et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *J Clin Invest*. 2020. <https://doi.org/10.1172/JCI140200>.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.