

La opción de suero convalesciente para contener COVID-19

Arturo Casadevall (1) y Liise-Anne Pirofski (2)

Publicado por primera vez el 13 de marzo de 2020

A principios de 2020, la humanidad se enfrenta a una pandemia en el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). El SARS-CoV-2 causa la enfermedad por coronavirus, abreviada como COVID-19. Al momento de escribir este artículo, el SARS-CoV-2 se está extendiendo en varios países, amenazando una pandemia que afectará a miles de millones de personas. Este virus parece ser un nuevo patógeno humano. Actualmente no hay vacunas, anticuerpos monoclonales (mAbs) o medicamentos disponibles para el SARS-CoV-2, aunque muchos están en rápido desarrollo y algunos pueden estar disponibles en poco tiempo. Este punto de vista argumenta que el suero humano convaleciente es una opción para la prevención y el tratamiento de la enfermedad COVID-19 que podría estar rápidamente disponible cuando haya un número suficiente de personas que se han recuperado y puedan donar suero que contiene inmunoglobulina.

Terapia pasiva de anticuerpos

La terapia pasiva de anticuerpos implica la administración de anticuerpos contra un agente dado a un individuo susceptible con el propósito de prevenir o tratar una enfermedad infecciosa debido a ese agente. Por el contrario, la vacunación activa requiere la inducción de una respuesta inmune que tarda en desarrollarse y varía según el receptor de la vacuna. Por lo tanto, la administración pasiva de anticuerpos es el único medio de proporcionar inmunidad inmediata a las personas susceptibles. La terapia pasiva con anticuerpos tiene una historia que se remonta a 1890 cuando fue el único medio para tratar ciertas enfermedades infecciosas antes del desarrollo de la terapia antimicrobiana en la década de 1940 (1, 2). La experiencia de brotes previos con otros coronavirus, como el SARS-CoV-1, muestra que tal suero de convaleciente contendrá anticuerpos neutralizantes contra el virus (3). En el caso del SARS-CoV-2, el

mecanismo de acción anticipado por el cual la terapia pasiva de anticuerpos mediaría la protección es la neutralización viral. Sin embargo, otros mecanismos son posibles, como la **citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos** y / o la **fagocitosis**. Las posibles fuentes de anticuerpos para el SARS-CoV-2 son los convalecientes humanos que se hayan recuperado de COVID-19, mAbs (anticuerpos monoclonales) o preparaciones generadas en ciertos huéspedes animales, como vacas genéticamente modificadas que producen anticuerpos humanos (4). Aunque muchos tipos de preparaciones están o estarán pronto en desarrollo. El único tipo de anticuerpo que está disponible actualmente para uso inmediato es el que se encuentra en los sueros de convalecientes humanos. A medida que más personas contraigan la COVID-19 y se recuperen, el número de donantes potenciales continuará aumentando. Una persona que está enferma con COVID-19 y se recupera tiene sangre extraída y examinada para detectar anticuerpos neutralizantes de virus. Después de la identificación de aquellos con altos títulos de anticuerpos neutralizantes, el suero que contiene estos anticuerpos neutralizantes de virus se puede administrar de manera profiláctica para prevenir la infección en casos de alto riesgo, como personas vulnerables con comorbidades subyacentes, proveedores de atención médica y personas con exposición a casos confirmados de COVID-19. Además, el suero de convaleciente podría usarse potencialmente en individuos con enfermedad clínica para reducir los síntomas y la mortalidad. Se desconoce la eficacia de este enfoque, pero la experiencia histórica sugiere que los sueros de convalecientes pueden ser más efectivos en la prevención de enfermedades que en el tratamiento de las mismas establecidas. Un principio general de la terapia pasiva de anticuerpos es que la misma es más eficaz cuando se usa para la profilaxis que para el tratamiento de la enfermedad. Cuando se usa para terapia, el anticuerpo es más efectivo cuando se administra poco después del inicio de los síntomas. La razón de la variación temporal en la eficacia no se comprende bien, pero podría reflejar que el anticuerpo pasivo funciona neutralizando el inóculo inicial, que probablemente sea mucho más pequeño que el de la enfermedad establecida (5). Otra explicación es que el anticuerpo funciona modificando la respuesta inflamatoria, que también se logra más fácilmente durante la respuesta inmune inicial, una etapa que puede ser asintomática (6). Como ejemplo, la terapia pasiva de anticuerpos para la neumonía neumocócica fue más efectiva cuando se administró poco después del inicio de los síntomas, y no hubo beneficio si la administración de anticuerpos se retrasó después del tercer día de la enfermedad (7).

Para que la terapia pasiva con anticuerpos sea efectiva, se debe administrar una cantidad suficiente de anticuerpos. Cuando se administra a una persona susceptible, este anticuerpo circulará en la sangre, alcanzará los tejidos y brindará protección contra la infección. Dependiendo de la cantidad y composición de anticuerpos, la protección conferida por la inmunoglobulina transferida puede durar de semanas a meses. A principios del siglo XX, los sueros de convalecientes se usaban para detener brotes de enfermedades virales como la poliomielitis (8), el sarampión (9, 10), las paperas (11) y la gripe (12). Un metaanálisis retrospectivo de ocho estudios sobre el uso de sueros convalecientes que involucraron a 1703 pacientes durante la pandemia del virus de la influenza H1N1 de 1918 sugirió que aquellos que recibieron suero tuvieron una mortalidad más baja (13). Aunque la eficacia de los sueros convalecientes varió con el virus y el estudio, hubo consenso en el momento en que esta intervención fue útil, y se usó en numerosos brotes. Es de destacar que históricamente, los sueros de convalecientes se desarrollaron y utilizaron en muchos casos sin los medios para medir los títulos de anticuerpos o el conocimiento sobre los serotipos virales, y en estudios clínicos que no cumplían con los criterios modernos de aleatorización o cegamiento. Más recientemente, se usó suero de convaleciente durante epidemias virales. En la pandemia del virus de la influenza H1N1 2009–2010, se usaron preparaciones de anticuerpos en suero convalecientes obtenidas por aféresis para tratar a individuos con infección severa por H1N1 2009 que requieren cuidados intensivos (14). Los individuos tratados con suero manifestaron una carga viral respiratoria reducida, respuestas de citoquinas en suero y mortalidad (14). El suero convaleciente también se usó en la epidemia de ébola de África occidental de 2013. Un pequeño estudio no aleatorizado en Sierra Leona reveló una supervivencia significativamente más larga para aquellos tratados con sangre completa convaleciente en comparación con aquellos que recibieron el tratamiento estándar (15). Dos pacientes transferidos a los Estados Unidos y tratados con una combinación de suero convaleciente y un fármaco experimental también sobrevivieron (16). Existe evidencia anecdótica de los brotes de gripe aviar H5N1 (17, 18) y H7N9 (19) de que el uso de sueros convalecientes fue efectivo, y todos los pacientes sobrevivieron. Aunque cada enfermedad y epidemia viral es diferente, estas experiencias proporcionan precedentes históricos importantes que son tranquilizadores y útiles a la vez que la humanidad se enfrenta a la epidemia COVID-19. Los sueros convalecientes COVID-19 se pueden usar para la profilaxis de la infección o el tratamiento de la enfermedad. En un modo profiláctico, el beneficio de la administración de suero

convaleciente es que puede prevenir la infección y la enfermedad posterior en aquellos que están en alto riesgo de enfermedad, como las personas vulnerables con afecciones médicas subyacentes, proveedores de atención médica y aquellos con exposición a casos confirmados. de COVID-19. La administración pasiva de anticuerpos para prevenir la enfermedad ya se usa en la práctica clínica. Por ejemplo, los pacientes expuestos a los virus de la hepatitis B y la rabia se tratan con inmunoglobulina de la hepatitis B (HBIG) e inmunoglobulina humana de la rabia (HRIG), respectivamente. Además, el anticuerpo pasivo se usa para la prevención de la enfermedad severa por virus respiratorio sincitial (VSR) en lactantes de alto riesgo. Hasta hace poco, se usaba una globulina hiperinmune policlonal (RSV-IG) preparada a partir de muestras de donantes con altos títulos séricos de anticuerpos neutralizantes de RSV, pero estas preparaciones ahora han sido reemplazadas por palivizumab, un mAb murino humanizado. Utilizado terapéuticamente, se administraría suero convaleciente a las personas con enfermedad clínica en un esfuerzo por reducir sus síntomas y mortalidad. La eficacia de estos enfoques no puede inferirse sin llevar a cabo un ensayo clínico controlado. Con base en la experiencia histórica con la administración de anticuerpos, se puede anticipar que la administración de anticuerpos sería más efectiva para prevenir la enfermedad que en el tratamiento de la enfermedad establecida (12).

Los riesgos de la administración pasiva de sueros de convalecientes se dividen en dos categorías, conocidos y teóricos. Los riesgos conocidos son aquellos asociados con la transferencia de sustancias sanguíneas, que incluyen **infección inadvertida** con otro agente de enfermedades infecciosas y **reacciones a los constituyentes del suero**, incluidas reacciones **inmunológicas como la enfermedad del suero**. Con las técnicas modernas de almacenamiento de sangre que detectan los patógenos transmitidos por la sangre y coinciden con el tipo de sangre de los donantes y receptores, los riesgos de transferir agentes infecciosos conocidos o provocar reacciones a la transfusión son bajos. Sin embargo, los sueros de convalecientes utilizados en un modo terapéutico probablemente se administrarían a personas con enfermedad pulmonar, en quienes la infusión de plasma conlleva cierto **riesgo de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI)** (28), y esto debería ser una consideración en el riesgo. evaluación de beneficios. El riesgo teórico implica el fenómeno de la mejora de la infección dependiente de anticuerpos (ADE). ADE puede ocurrir en varias enfermedades virales e implica una mejora de la enfermedad en presencia de ciertos anticuerpos. Para los coronavirus, se han descrito varios mecanismos para ADE, y

existe la preocupación teórica de que los anticuerpos contra un tipo de coronavirus podrían mejorar la infección a otra cepa viral (29). Es posible predecir el riesgo de ADE de SARS-CoV-2 experimentalmente, como se propone para MERS (29). Dado que el uso propuesto de sueros convalecientes en la epidemia de COVID-19 dependería de preparaciones con altos títulos de anticuerpos neutralizantes contra el mismo virus, SARS2-CoV-2, ADE puede ser poco probable. La evidencia disponible del uso de sueros convalecientes en pacientes con SARS1 y MERS (30), y la evidencia anecdótica de su uso en 245 pacientes con COVID-19 (27), sugiere que es seguro. Sin embargo, en los ensayos de suero de convalecientes, se requerirá precaución y vigilancia para identificar cualquier evidencia de infección mejorada.

Otro riesgo teórico es que la administración de anticuerpos a los expuestos al SARS-CoV-2 puede prevenir la enfermedad de una manera que atenúe la respuesta inmune, **dejando a tales individuos vulnerables a la reinfección posterior**. A este respecto, se informó que la administración pasiva de anticuerpos antes de la vacunación con el virus sincitial respiratorio atenúa la inmunidad humoral pero no celular (31). Esta preocupación podría investigarse como parte de un ensayo clínico midiendo las respuestas inmunes en aquellos expuestos y tratados con sueros de convalecientes para prevenir la enfermedad. Si el riesgo fuera real, estos individuos podrían ser vacunados contra COVID-19 cuando haya una vacuna disponible.

Dado que los datos anecdóticos históricos y actuales sobre el uso de suero convaleciente sugieren que es seguro en la infección por coronavirus, la alta mortalidad de COVID-19, particularmente en personas mayores y vulnerables, sugiere que los beneficios de su uso en aquellos con alto riesgo para o con la enfermedad temprana supera los riesgos. Sin embargo, para todos los casos en que se considera la administración de suero de convaleciente, se debe realizar una evaluación de riesgo-beneficio para evaluar las variables individuales. Estas consideraciones fueron invocadas recientemente con la decisión de usar mAbs en el tratamiento de la enfermedad por el virus del Ébola (32).

Para desplegar la administración de suero de convaleciente para COVID-19 se deben cumplir las siguientes seis condiciones:

1. ***Disponibilidad de una población de donantes que se hayan recuperado de la enfermedad y puedan donar suero convaleciente;***
2. ***Instalaciones de bancos de sangre para procesar las donaciones de suero;***

3. ***Disponibilidad de ensayos, incluidos ensayos serológicos, para detectar SARS-CoV-2 en suero y ensayos virológicos para medir la neutralización viral;***
4. ***Apoyo de laboratorio de virología para realizar estos ensayos;***
5. ***Profilaxis y protocolos terapéuticos, que idealmente deberían incluir ensayos clínicos aleatorios para evaluar la eficacia de cualquier intervención y medir las respuestas inmunes; y***
6. ***Cumplimiento normativo, incluida la aprobación de la junta de revisión institucional, que puede variar según la ubicación. Idealmente, el uso de suero convaleciente implicaría múltiples centros, seguiría protocolos de control aleatorio y tendría un solo centro como órgano rector.***

Cada una de estas condiciones debe estar disponible en áreas desarrolladas afectadas por COVID-19. Al menos una compañía farmacéutica, Takeda, se está preparando para generar preparaciones de anticuerpos contra SARS2-CoV-2 a partir de sueros convalecientes COVID-19 (33). La producción de preparaciones altamente purificadas que contienen un alto título de anticuerpos neutralizantes contra el SARS2-CoV-2 es preferible a los sueros convalecientes dado que estos son más seguros y tienen una mayor actividad. Desafortunadamente, tales preparaciones no estarán disponibles durante muchos meses, mientras que los sueros convalecientes producidos localmente podrían estar disponibles mucho antes.

Anticipamos que una vez que se cuenten con los permisos reglamentarios necesarios, se puede contactar a las personas que se recuperan de COVID-19 para donar sangre para la preparación del suero o el aislamiento de anticuerpos mediante aféresis. La recuperación de COVID-19 se evaluará clínicamente, y se debe demostrar que tales individuos están libres de SARS-CoV-2, incluso en su sangre mediante un cribado de ácido nucleico viral apropiado. Los productos sanguíneos donados se examinarán en busca de agentes infecciosos de acuerdo con las prácticas actuales de almacenamiento de sangre, y los sueros individuales se estudiarán para determinar el contenido de anticuerpos específicos y la actividad neutralizante del SARS-CoV-2. Dependiendo de los volúmenes necesarios y la actividad neutralizante de los sueros convalecientes donados, estos podrían agruparse o usarse individualmente, y las preparaciones para uso clínico serían tratadas para la atenuación de patógenos. En este momento, no sabemos cuál sería un título neutralizante efectivo en un individuo susceptible que recibe terapia pasiva de anticuerpos para la profilaxis, y determinar este parámetro sería parte del

diseño del estudio. Del mismo modo, no sabemos qué dosis serían terapéuticamente efectivas. Sí sabemos que cuando se usó suero convaleciente para prevenir el sarampión o las paperas, las cantidades utilizadas fueron del orden de 10 a 40 cc (10, 11). En contraste, cuando se usó suero convaleciente para tratar enfermedades graves en soldados con influenza de 1918, las cantidades administradas fueron de cientos de mililitros (34). Estos estudios anteriores afirmaron su eficacia a pesar de que se administró suero convaleciente sin ningún conocimiento de títulos neutralizantes. Esas experiencias sugieren que incluso pequeñas cantidades de anticuerpos pueden prevenir y / o tratar la infección. Por lo tanto, podemos anticipar que las dosis profilácticas efectivas serían mucho más pequeñas que las dosis terapéuticas. Esto tiene sentido, ya que es probable que el inóculo infeccioso sea mucho más pequeño que la carga viral durante la enfermedad grave.

Los sueros de convalecientes COVID-19 podrían usarse para tratar a individuos con síntomas tempranos y prevenir enfermedades en los expuestos. Hoy, las enfermeras, los médicos y los socorristas expuestos a casos conocidos de COVID-19, algunos de los cuales han desarrollado enfermedades, están en cuarentena, lo que amenaza con colapsar el sistema de atención médica. Se anticipa que el suero convaleciente prevendrá la infección por SARS-CoV-2 en aquellos a quienes se administra. Si esto se establece, las personas que reciben sueros convalecientes pueden evitar un período de cuarentena. Esto podría permitirles continuar su función crítica como proveedores de atención médica. Los sueros convalecientes también podrían usarse para prevenir enfermedades entre los miembros de la familia que atienden a pacientes con COVID-19 en el hogar. Claramente, el uso de suero convaleciente sería una medida provisional que podría usarse en medio de la epidemia actual. Sin embargo, incluso el despliegue local implicará una considerable coordinación entre diferentes entidades, como especialistas en enfermedades infecciosas, hematólogos, especialistas en bancos de sangre y administradores de hospitales. Por lo tanto, como estamos en medio de una pandemia mundial, recomendamos que las instituciones consideren el uso de emergencia de sueros convalecientes y comiencen los preparativos lo antes posible. El tiempo es la esencia.

Referencias

1. Casadevall A, Scharff MD. Return to the past: the case for antibody-based therapies in infectious diseases. *Clin Infect Dis*. 1995;21(1):150–161.
2. Casadevall A, Dadachova E, Pirofski LA. Passive antibody therapy for infectious diseases. *Nat Rev Microbiol*. 2004;2(9):695–703.
3. Zhang JS, et al. A serological survey on neutralizing antibody titer of SARS convalescent sera. *J Med Virol*. 2005;77(2):147–150.
4. Beigel JH, et al. Safety and tolerability of a novel, polyclonal human anti-MERS coronavirus antibody produced from transchromosomal cattle: a phase 1 randomised, double-blind, single-dose-escalation study. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(4):410–418.
5. Robbins JB, Schneerson R, Szu SC. Perspective: hypothesis: serum IgG antibody is sufficient to confer protection against infectious diseases by inactivating the inoculum. *J Infect Dis*. 1995;171(6):1387–1398.
6. Casadevall A, Pirofski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol*. 2003;24(9):474–478.
7. Casadevall A, Scharff MD. Serum therapy revisited: animal models of infection and development of passive antibody therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38(8):1695–1702.
8. Park WH. Therapeutic use of antipoliomyelitis serum in paralytic cases of poliomyelitis. *JAMA*. 1932;99:1050–1053.
9. Park WH, Freeman RG. The prophylactic use of measles convalescent serum. *JAMA*. 1926;87(8):556–558.
10. 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.
11. Rambar AC. Mumps; use of convalescent serum in the treatment and prophylaxis of orchitis. *Am J Dis Child*. 1946;71:1–13.
12. Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman SL, Beigel JH, Burgess TH. Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Crit Care Med*. 2010;38(4 suppl):e66–e73.
13. 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(8):599–609.
14. Hung IF, 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.

15. Sahr F, et al. Evaluation of convalescent whole blood for treating Ebola virus disease in Freetown, Sierra Leone. *J Infect.* 2017;74(3): 302–309.
16. Kraft CS, et al. 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.
17. Kong LK, Zhou BP. Successful treatment of avian influenza with convalescent plasma. *Hong Kong Med J.* 2006;12(6):489.
18. Zhou B, Zhong N, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med.* 2007;357(14):1450–1451.
19. Wu XX, Gao HN, Wu HB, Peng XM, Ou HL, Li LJ. Successful treatment of avian-origin influenza A (H7N9) infection using convalescent plasma. *Int J Infect Dis.* 2015;41:3–5.
20. Cheng Y, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005;24(1):44–46.
21. Yeh KM, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother.* 2005;56(5):919–922.
22. Ko JH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther (Lond).* 2018;23(7):617–622.
23. Arabi YM, et al. Feasibility of using convalescent plasma immunotherapy for MERS-CoV infection, Saudi Arabia. *Emerging Infect Dis.* 2016;22(9):1554–1561.
24. van Erp EA, Luytjes W, Ferwerda G, van Kasteren PB. Fc-mediated antibody effector functions during respiratory syncytial virus infection and disease. *Front Immunol.* 2019;10:548.
25. Jenks JA, Goodwin ML, Permar SR. The roles of host and viral antibody fc receptors in herpes simplex virus (HSV) and human cytomegalovirus (HCMV) infections and immunity. *Front Immunol.* 2019;10:2110.
26. Gunn BM, et al. A role for Fc function in therapeutic monoclonal antibody-mediated protection against ebola virus. *Cell Host Microbe.* 2018;24(2):221–233.e5.
27. China puts 245 COVID-19 patients on convalescent plasma therapy. News release. Xinhua. February 28, 2020. Accessed March 10, 2020. http://www.xinhuanet.com/english/2020-02/28/c_138828177.htm.

28. Gajic O, 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.
29. Wan Y, et al. Molecular mechanism for antibody-dependent enhancement of coronavirus entry. *J Virol.* 2020;94(5):e02015-19.
30. Mair-Jenkins J, 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.
31. Crowe JE, Firestone CY, Murphy BR. Passively acquired antibodies suppress humoral but not cell-mediated immunity in mice immunized with live attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *J Immunol.* 2001;167(7):3910–3918.
32. Mulangu S, et al. A randomized, controlled trial of Ebola virus disease therapeutics. *N Engl J Med.* 2019;381(24):2293–2303.
33. Hopkins JS. Drugmaker Takeda Is Working on Coronavirus Drug. *Wall Street Journal.* <https://www.wsj.com/articles/drugmaker-takeda-is-working-on-coronavirus-drug-11583301660> Published March 4, 2020. Accessed March 10, 2020.
34. McGuire LW, Redden WR. The use of convalescent human serum in influenza pneumonia—a preliminary report. *Am J Public Health (N Y).* 1918;8(10):741–744.