

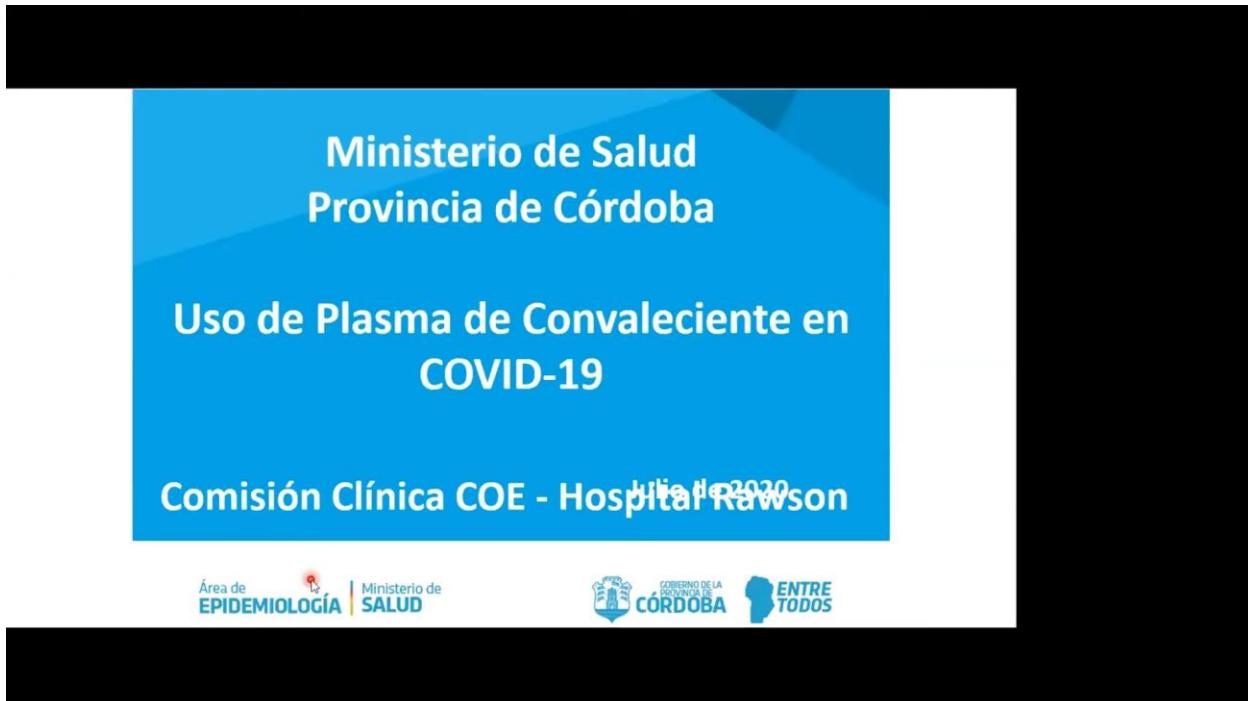
“Plasma Convaleciente, rol en el tratamiento de COVID-19”

Dr. Miguel Díaz. Hospital Rawson, Córdoba, Argentina

Jornada virtual: Uso de plasma de pacientes recuperados de Covid-19 con fines terapéuticos en Córdoba
– Parte II, organizada por la Asociación Argentina de Microbiología – Filial Córdoba, 23 de julio 2020

Conferencia completa en: <https://www.youtube.com/watch?v=uF3HwGOKpTQ>

Jornada virtual: Uso de plasma de pacientes recuperados de Covid-19 con fines terapéuticos en Córdoba
– Parte I (ver <https://rdu.unc.edu.ar/handle/11086/20839>)



Infección por SARS-CoV-2

- Infección dinámica
- Infección sistémica
- Transmisión variable
- Sin tratamiento específico curativo
- Sin vacuna disponible a la fecha



Pulsa **Esc** para salir del modo de pantalla completa

Infección por SARS-CoV-2

Infección dinámica

Diferentes medidas de contención

Se han visto patrones distintos de enfermedad, aunque
predomina el compromiso respiratorio

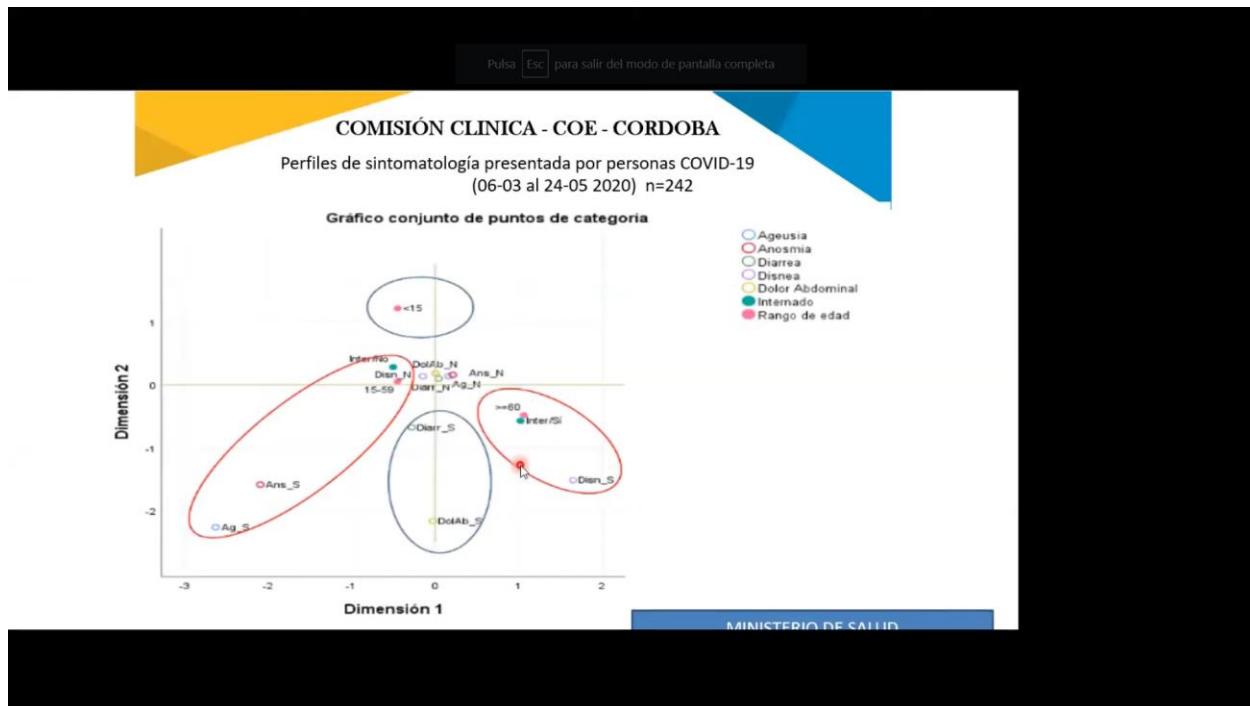
Desde cuadros asintomáticos hasta graves con compromiso vital



COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA

COVID-19 PRESENTACIÓN INICIAL SOBRE 242 CASOS – 06-04 al 01-01-2020

	AMBULATORIO n = 162		INTERNAZO n = 80		TOTAL n = 242		Valor p
	n	%	n	%	n	%	
SINTOMAS							Valor p
Fiebre	93	55,7	59	73.8	152	61.5	<0.01
Tos	82	49,1	51	63.80	133	53.8	<0.05
Cefalea	60	35,9	13	16.3	73	29.6	<0.01
Odinofagia	40	24,0	18	22.5	58	23.5	>0.05
Diarrea	25	15,4	6	7.5	31	12.6	>0.05
Anosmia	20	12,3	2	2.5	22	8.9	<0.01
Disnea	2	1,2	18	22.5	21	8.5	<0.01
Dolor Abd	9	5,6	10	12.5	19	7.7	>0.05
Ageusia	14	8,6	0	0	14	5.7	<0.01
Vómitos	7	4,3	1	1.3	8	3.2	>0.05
A Conciencia	1	0.6	4	5.0	5	2.0	<0.05



COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA

Infección por SARS-CoV-2

Infección sistémica

- ❖ Respiratorio
- ❖ Circulatorio
- ❖ Digestivo
- ❖ Renal
- ❖ SNC
- ❖ Hematológico
- ❖ Cutáneo
- ❖ etc

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA

Infección por SARS-CoV-2

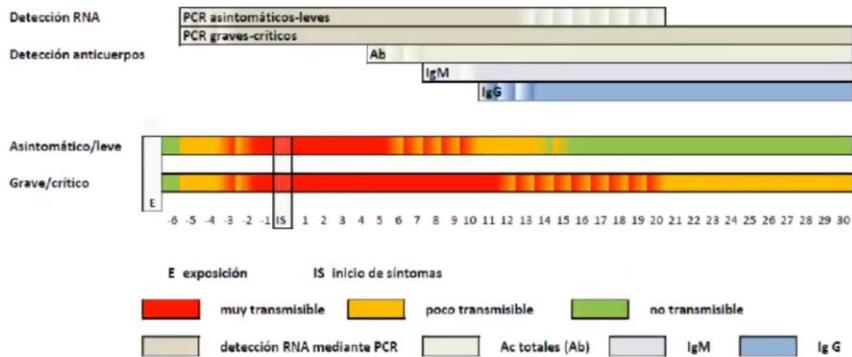
Transmisión variable

- ❖ Contacto directo con gotas >5 micras, hasta 2 metros.
- ❖ Manos y fómites en contacto con secreciones respiratorias u oculares
- ❖ Superficies: cobre, cartón, acero inoxidable y plástico fue de 4, 24, 48 y 72 horas.
- ❖ Aire de habitaciones con personas con SARS-CoV-2
- ❖ Transmisión vertical
- ❖ Transmisión Sexual
- ❖ Heces

Uno o dos días antes de los síntomas
RO: 3
Personal de Salud 20 al 30%

HOSPITAL RAWSON - CORDOBA

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA



COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA



Infección por SARS-CoV-2

Sin vacuna disponible a la fecha

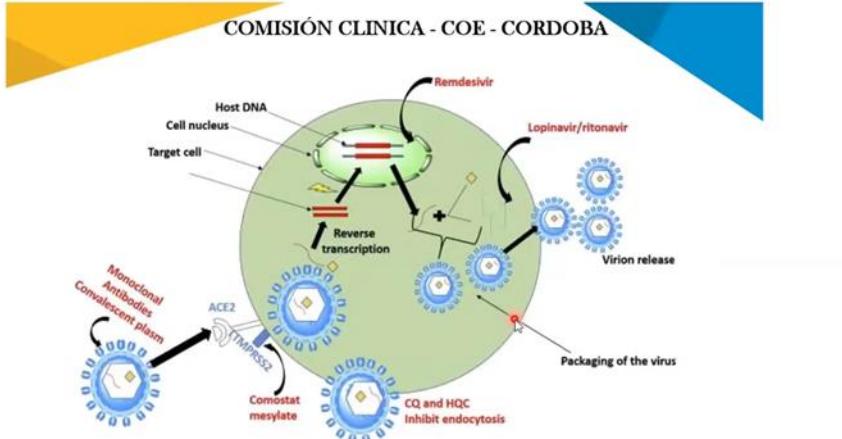
Están en estudio vacunas basadas en:

- 1) Proteína S recombinante purificada, bien como proteína completa, como un fragmento o como proteína de fusión.
- 2) Proteína S expresada *in vivo* a partir de un virus recombinante, en una aproximación similar a la utilizada con las vacunas frente Ébola, en los cuales las proteínas del virus Ébola se expresan a partir de un virus de la estomatitis vesicular, un adenovirus humano (Ad3, Ad5 y Ad26) o de chimpancé (ChAd3), o un virus vacunal recombinante (cepa MVA).
- 3) Proteína S expresada a partir de una vacuna basada en ácidos nucleicos (mRNAs o DNA).

Infección por SARS-CoV-2

Sin tratamiento específico curativo

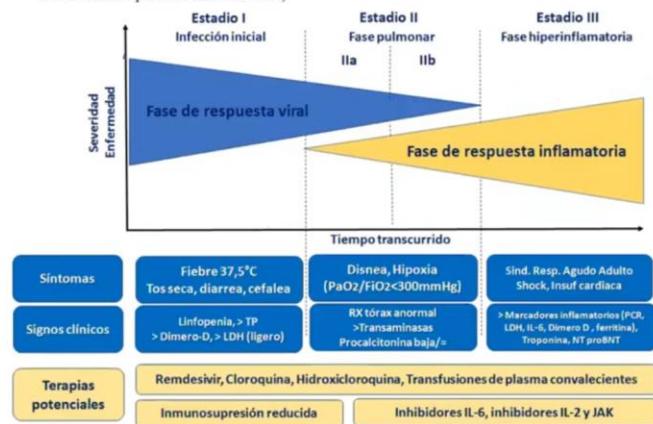
- | | |
|------------------------------------|------------------------------|
| ❖ Lopinavir/ritonavir | ❖ Arbidol |
| ❖ Hidroxicloroquina ± Azitromicina | ❖ Favipiravir |
| ❖ Remdesivir | ❖ Galidesivir |
| ❖ Darunavir | ❖ Inhibidores interleukina-6 |
| ❖ Interferón | ❖ Ivermectina |
| ❖ Nitazoxamida | ❖ Anticoagulantes |
| ❖ Inmunomoduladores | ❖ Sildenafil |
| | ❖ Ibuprofeno |



SARS-CoV-2 replication circle involves cellular entry which is via fusion and endocytosis, after entry translation occurs as the virus uses host cells enzyme it creates its DNA. This is followed proteolysis then translation to back to RNA after that packaging and viral release occurs. The circles.

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA

Figura 2: Clasificación de los estados de enfermedad de COVID-19 y posibles objetivos terapéuticos (de Siddiqi et al. modificado por Jose Manuel Revuelta)



Pulsa Esc para salir del modo de pantalla completa

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report

The RECOVERY Collaborative Group*

ABSTRACT

BACKGROUND
Coronavirus disease 2019 (Covid-19) is associated with diffuse lung damage. Glucocorticoids may modulate inflammation-mediated lung injury and thereby reduce progression to respiratory failure and death.

METHODS
In this controlled, open-label trial comparing a range of possible treatments in patients who were hospitalized with Covid-19, we randomly assigned patients to receive oral or intravenous dexamethasone (at a dose of 6 mg once daily) for up to 10 days or to receive usual care alone. The primary outcome was 28-day mortality. Here, we report the preliminary results of this comparison.

RESULTS
Initial analysis of 5310 patients showed that dexamethasone reduced the risk of death by 30% at 28 days (hazard ratio, 0.70; 95% CI, 0.57–0.83).

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA

Dexametasona

- ❖ Reducción de la mortalidad a los 28 días contra placebo
- ❖ Disminución de la indicación de RMA
- ❖ Disminución de la mortalidad
- ❖ Actúa en el proceso inflamatorio

• Estudio sobre 2104 personas con administración de dexametasona

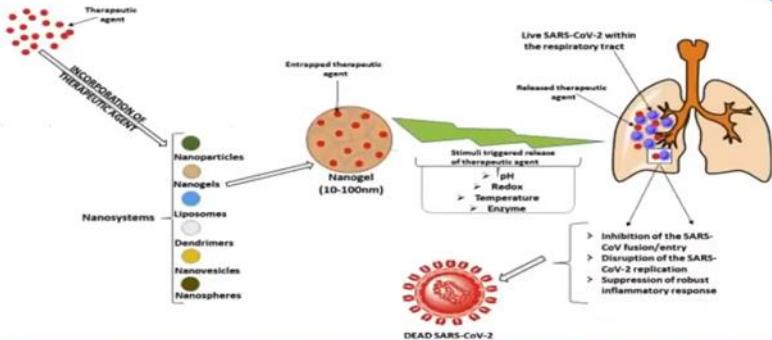
• Grupo control 4321 personas con COVID-19

Outcome	Dexamethasone (N = 2104)	Usual Care (N = 4321)	Rate or Risk Ratio (95% CI)*
Primary outcome			
Mortality at 28 days	482/2104 (22.9)	1110/4321 (25.7)	0.83 (0.75–0.93)
Secondary outcomes			
Discharged from hospital within 28 days	1413/2104 (67.2)	2745/4321 (63.5)	1.10 (1.03–1.17)
Invasive mechanical ventilation or death†	454/1780 (25.6)	994/3638 (27.3)	0.97 (0.84–1.01)
Invasive mechanical ventilation	102/1780 (5.7)	285/3638 (7.8)	0.77 (0.62–0.95)
Death	387/1780 (21.7)	827/3638 (22.7)	0.83 (0.84–1.03)

* Rate ratios have been adjusted for age with respect to the outcomes of 28-day mortality and hospital discharge. Risk ratios have been adjusted for age with respect to the outcome of receipt of invasive mechanical ventilation or death and its suboutcomes.

† Excluded from this category are patients who were receiving invasive mechanical ventilation at randomization.

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA



Mechanisms of nano-encapsulated therapeutic molecules against SARS-CoV-2 virus. Different drugs can be encapsulated in nanodrug delivery system with ability to specifically target the virus or its infection sites. Enzymes specific to the lungs, conditions peculiar to COVID-19 such as pH and receptors can be employed

Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic

H. Cliff Sullivan *, John D. Roback

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

ARTICLE INFO

Available online xxxx

Keywords:
Convalescent plasma
passive antibody transfer
Coronavirus
COVID-19
SARS-CoV-2
Pandemic

ABSTRACT

As the world faces the current SARS-CoV-2 pandemic, extensive efforts have been applied to identify effective therapeutic agents. Convalescent plasma collected from recovered patients has been a therapeutic modality employed for over a hundred years for various infectious pathogens. Specifically, it has been used in the treatment of many viral infections with varying degrees of clinical efficacy. As we consider the use of convalescent plasma in the battle against this new strain of coronavirus, it is prudent to review what is known from past experiences. Accordingly, the aim of this review is to examine in detail studies of convalescent plasma used during previous viral outbreaks and pandemics with particular focus on hemorrhagic fevers, influenza, and other coronaviruses. The concluding sections of this review address the potential use of convalescent plasma during the present-day SARS-CoV-2 pandemic, not only insofar as its clinical benefit but also the steps required to make convalescent plasma treatments readily available for an exponentially growing patient population. By the end, the authors hope to address the extent to which convalescent plasma represents a realistic therapeutic approach, or a distraction from other potentially useful treatments.

© 2020 Published by Elsevier Inc.

Journal List > JAMA Network > PMC7270883

 **JAMA**
View Article ▾

JAMA. 2020 Jun 3; e2010044.
doi: 10.1001/jama.2020.10044 [Epub ahead of print]

Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19
A Randomized Clinical Trial

Linyi Li, MD, PhD,^{1,2} Wei Zhang, MD,^{3,4} Yu Hu, MD, PhD,⁵ Xunliang Tong, MD, PhD,⁶ Shangen Juntao Yang, PhD,⁵ Yujie Kong, MD,^{1,2} Li Ren, PhD,^{9,10} Qing Wei, MD,¹¹ Heng Mei, MD, PhD,¹² Cuibin Tao, MD,^{13,14} Ru Yang, MD,¹⁵ Jun Wang, MD,^{1,2} Yonggei Yu, PhD,¹⁶ Yang Guo,¹⁷ Xiaoxiong Wu, MD,¹⁸ Zhihua Xu, MD,^{12,19} Li Zeng, MD,^{3,20} Nian Xiong, MD,^{12,21} Lifeng Chen, MD,¹¹ Ning Man, MD,²² Yu Liu, PhD,¹ Haixia Xu, MD,^{1,2} E Dang, MS,¹ Xuejun Zhang, MS,¹ Ci Conghui Wang, PhD,⁸ Shishang Su, PhD,¹⁷ Linqi Zhang, PhD,²⁴ Jianwei Wang, PhD,^{9,10} Yan Yu,²⁵ and Zhang Liu, MD, PhD,^{9,12}

Transfusion Medicine Reviews issue (issue 1) 2020
Contents lists available at ScienceDirect
Transfusion Medicine Reviews
journal homepage: <https://www.journals.elsevier.com/transfusion-medicine-reviews>

Convalescent Plasma: Therapeutic Hope or Hopeless Strategy in the SARS-CoV-2 Pandemic

H. Cliff Sullivan*, John D. Roback
Department of Pathology and Laboratory Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA

ARTICLE INFO

Available online xxxx
Keywords: Convalescent plasma • Convalescent antibody transfer • Convalescent • COVID-19 • COVID-19-2020 • Pandemic

ABSTRACT

As the world faces the current SARS-CoV-2 pandemic, extensive efforts have been applied to identify effective therapeutic agents. Convalescent plasma collected from recovered patients has been a therapeutic modality employed for centuries. It is now being considered for the treatment of COVID-19. Given the diversity of agents used to treat many viral infections with varying degrees of clinical efficacy, as we consider the use of convalescent plasma in the battle against this new strain of coronavirus, it is prudent to review what is known from past experience. This review will focus on the use of convalescent plasma in the treatment of COVID-19, drawing on previous viral outbreaks and pandemics with particular focus on hemorrhagic fevers, influenza, and other coronaviruses. The concluding sections of this review address the potential use of convalescent plasma during the progression of the COVID-19 pandemic. The authors hope to provide a clear summary of the evidence to make convalescent plasma treatments readily available for an exponentially growing patient population. By the end, the authors hope to address the extent to which convalescent plasma represents a realistic therapeutic.

Pulsa **Esc** para salir del modo de pantalla completa

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 / COVID-19

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

FUNDAMENTOS

- ❖ Inmunoterapia adaptativa clásica
- ❖ Prevención y tratamiento de muchas enfermedades
- ❖ Últimas décadas SARS, MERS, H1N1, Ébola, etc
- ❖ Experiencia amplia en FHA

HOSPITAL RAWSON

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALECENTE

FUNDAMENTOS

El plasma convaleciente contiene:

- ❖ Proteínas como las citoquinas antiinflamatorias
- ❖ Factores de coagulación
- ❖ Anticuerpos naturales Defensinas, Penatraxinas y otras proteínas indefinidas
- ❖ Proporciona beneficios inmunomodulación mejorando la respuesta inflamatoria severa.

- En COVID-19 existe una sobreactivación del sistema inmunológico puede ocasionar hiperinflamación sistémica o "tormenta de citoquinas" impulsada por IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17, IL-8, TNF y CCL2.
- Esta reacción inflamatoria puede perpetuar el daño pulmonar que implica fibrosis y la reducción de la capacidad pulmonar

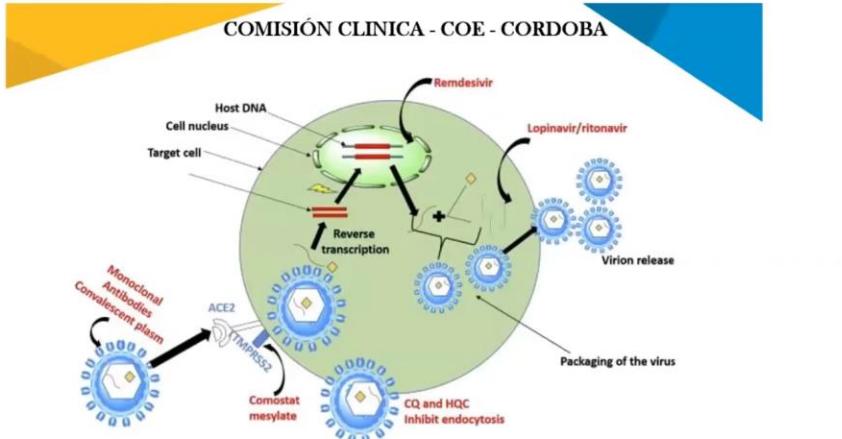
HOSPITAL RAWSON

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALECENTE

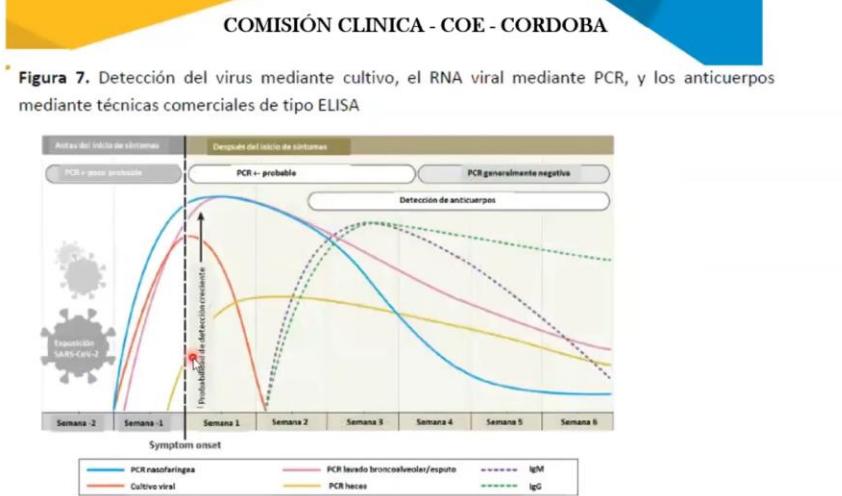
FUNDAMENTOS

- ❖ Los anticuerpos neutralizantes son cruciales para la eliminación del virus y se han considerado esenciales en la protección contra enfermedades virales.
- ❖ La eficacia se asocia con la concentración de anticuerpos neutralizantes en plasma de donantes recuperados.
- ❖ En SARS-CoV y MERS se descubrió que los anticuerpos neutralizantes se unen a la proteína de unión al receptor spike1 (S1-RBD), al dominio S1-N-terminal y S2, inhibiendo así su entrada, limitando la amplificación viral.
- ❖ Además, otras vías mediadas por anticuerpos, como la activación del complemento, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y / o la fagocitosis también podrían promover el efecto terapéutico del plasma convaleciente.

HOSPITAL RAWSON



SARS-CoV-2 replication circle involves cellular entry which is via fusion and endocytosis, after entry translation occurs as the virus uses host cells enzyme it creates its DNA. This is followed proteolysis then translation to back to RNA after that packaging and viral release occurs. The circles.



USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

Criterios de utilización

Enfermedad grave: incluye cualquiera de los siguientes parámetros:

- Frecuencia Respiratoria mayor de 30/min
- Saturación de O₂ menor de 93% respirando aire ambiental
- PaFiO₂ < 300 mmHg
- Infiltrados pulmonares mayores del 50% dentro de las primeras 24 -48 hs por imágenes (Rx o Tc).

Enfermedad con riesgo potencial para la vida:

- Falla respiratoria
- Shock séptico
- Falla multiorgánica

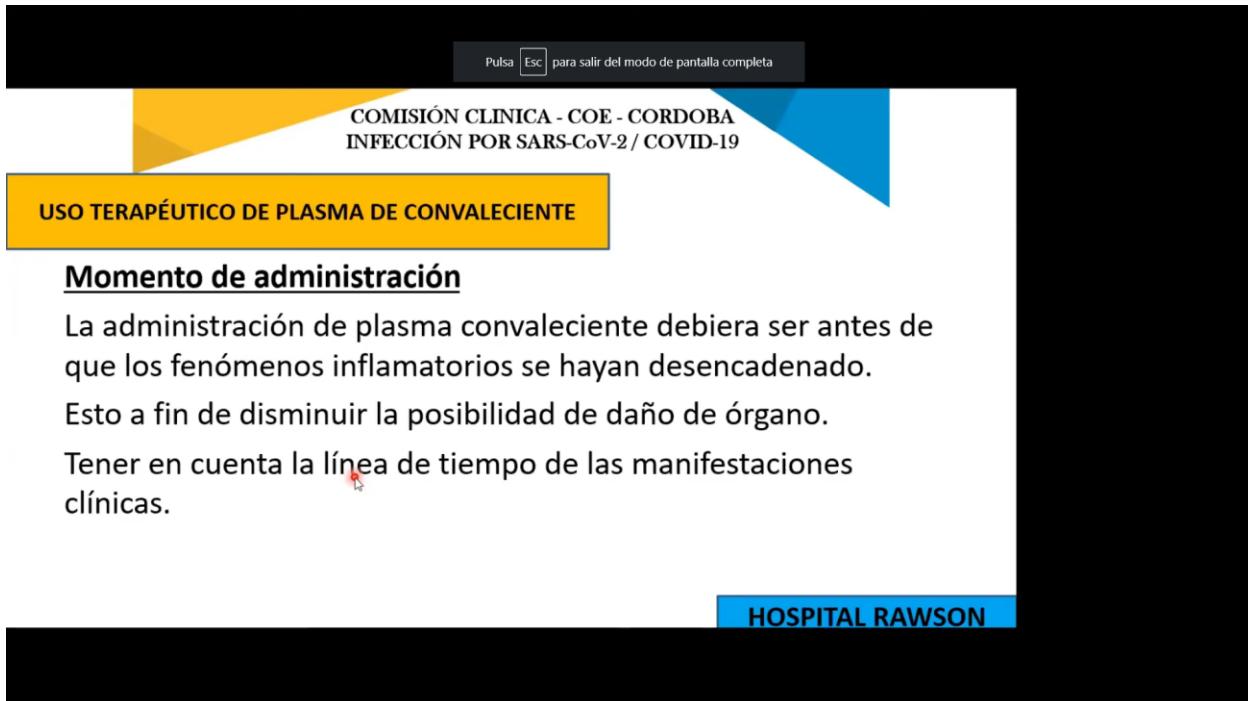
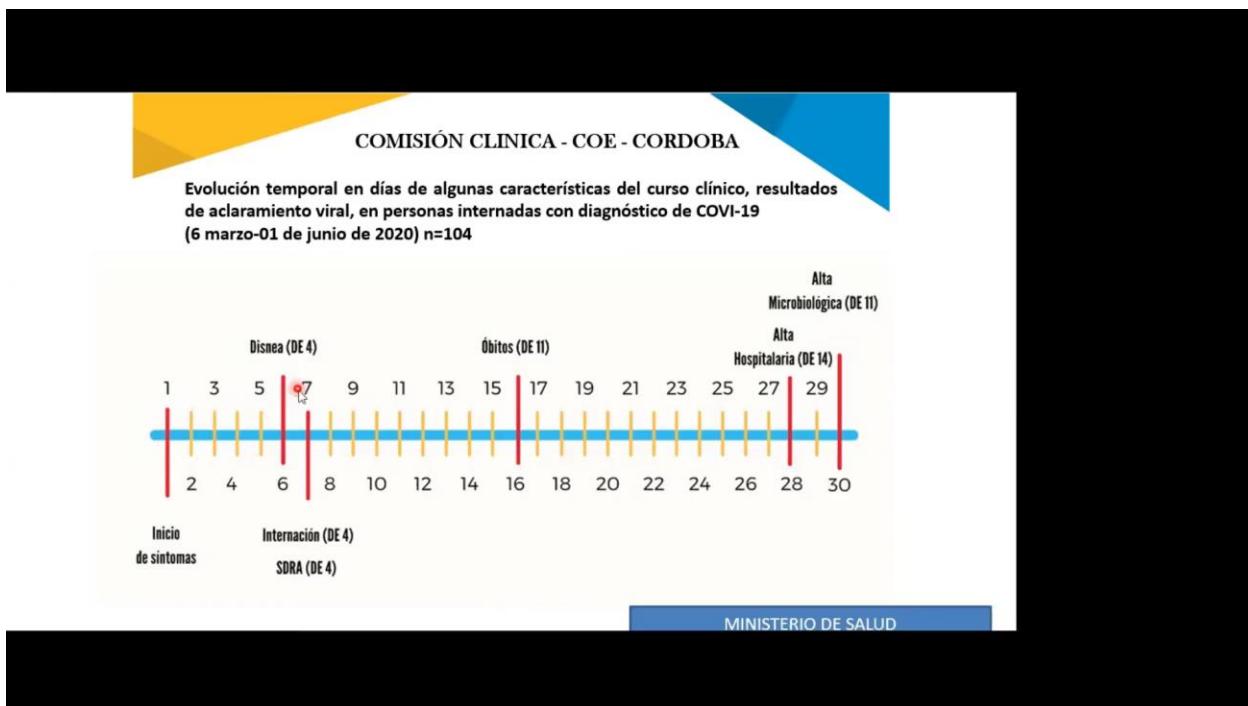
HOSPITAL RAWSON

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

Dosis

- ❖ La dosis de plasma convaleciente es de 1 unidad con un volumen de 200 a 250 ml que haya sido testeada para anticuerpos específicos Sars-Cov-2.
- ❖ En caso que el médico tratante lo considere necesario, se podrá repetir la dosis dentro de las 12 hs de administrada la primera unidad.

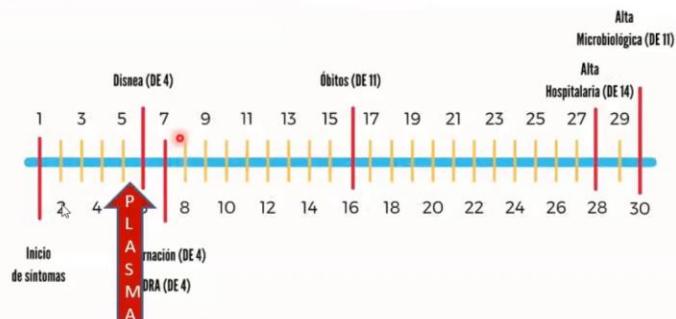
HOSPITAL RAWSON



Pulsa Esc para salir del modo de pantalla completa

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA

Evolución temporal en días de algunas características del curso clínico, resultados de aclaramiento viral, en personas internadas con diagnóstico de COVI-19
(6 marzo-01 de junio de 2020) n=104



MINISTERIO DE SALUD

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 / COVID-19

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

Seguimiento

FECHA	PACIENTE ESTABLE	PACIENTE CON INFUSIÓN DE PLASMA FRESCO
DIA 1 INTERNACION (INGRESO)	*SCORE COVID-19 + VIT.D + IgG	SEGUN CRITERIO MEDICO
DIA 3 INTERNACION	*SCORE COVID-19 + IgG	-
DIA 7 INTERNACION	*SCORE COVID-19 + IgG	-
DIA 10 INTERNACION	*SCORE COVID-19 + IgG	-
ALTA CLINICA	*SCORE COVID-19 + IgG	-
PRE-INFUSION PL.	-	*SCORE COVID-19 + IgG **MUESTRA BASAL PARA NT
DIA 1 POS INFUSION	-	*SCORE COVID-19 + IgG
DIA 2 POS INFUSION	-	*SCORE COVID-19 + IgG
DIA 3 POS INFUSION	-	*SCORE COVID-19 + IgG **MUESTRA BASAL PARA NT
DIA 4 POS INFUSION	-	*SCORE COVID-19 + IgG
DIA 5 POS INFUSION	-	*SCORE COVID-19 + IgG
DIA 6 POS INFUSION	-	*SCORE COVID-19 + IgG
DIA 7 POS INFUSION	-	*SCORE COVID-19 + IgG **MUESTRA BASAL PARA NT
DIA 8 POS INFUSION	-	SEGUN CRITERIO MEDICO

HOSPITAL RAWSON

Pulsa **Esc** para salir del modo de pantalla completa

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 / COVID-19

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

Datos

A la fecha 20 personas han recibido PLASMA CONVALESCIENTE CON DOSAJE DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES.

Determinación de anticuerpos neutralizantes en el I. Vanella, UNC.

Coordinación clínica desde el Hospital Rawson de Córdoba

Provisión y supervisión desde el Departamento de Medicina Transfusional de la Provincia, dependiente del Ministerio de Salud de Córdoba.

HOSPITAL RAWSON

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 / COVID-19

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

DATOS

Se analizaron 11 casos con los siguientes resultados:

- ❖ El 72,8% eran de sexo masculino.
- ❖ La media etaria fue de 62,9 años (DE 16,4), rango de 35-91 años.
- ❖ Todos presentaban enfermedades previas

El 36,3% tenían dos o más comorbilidades.

5 personas tenían Hipertensión arterial, 3 Diabetes mellitus tipo 2, 2 enfermedad neurológica y en 1 persona se presentó obesidad, cardiopatía crónica, EPOC o asma.

HOSPITAL RAWSON

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

Datos – Clínica

- ❖ Disnea 54.5%,
- ❖ Tos 81,8% (9)
- ❖ Fiebre 90,9% (10)
- ❖ Anosmia 36,3% (4)
- ❖ Disgeusia, 36.3%
- ❖ Diarrea 27,2% (3)
- ❖ Cefalea 18% (2)

HOSPITAL RAWSON

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

Datos – Clínica

- ❖ El 81,8% (9) de las personas mostraban una saturación de oxígeno igual o menor a 93% con requerimiento de oxígeno suplementario.
- ❖ De ellas, el 66,6% se presentó taquipneico ($FR>20$), con frecuencias respiratorias entre 16-40 respiraciones por minuto, con un promedio de 23 respiraciones por minuto.
- ❖ El 36,3% (4) requirieron asistencia respiratoria mecánica (ARM), 2 en el mismo día de la infusión de plasma y 2 posteriormente.
- ❖ El promedio de duración de requerimiento de ARM fue de 9.75 días.
- ❖ Todos ellos presentaron SDRA.

HOSPITAL RAWSON

Pulsa Esc para salir del modo de pantalla completa

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 / COVID-19

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

Datos – Clínica

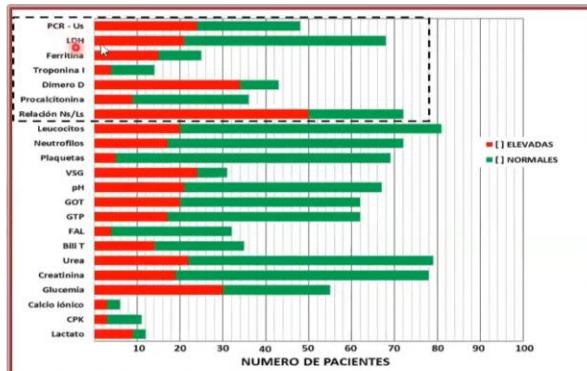
- 10/11 tenían Rx de tórax en las que se evidenciaba Infiltrado bilateral. A los 11 se les realizó TAC de tórax donde se observó en 7/11 opacidad en vidrio esmerilado y el resto infiltrado parcheado bilateral.
- Por indicación formal para la transfusión de plasma convaleciente, todas las personas se encontraban internadas en unidad de cuidados críticos, requiriendo de estos cuidados durante un tiempo **promedio de 10.6 días rango 1-21 días**
- 8/11 recibieron dexametasona.

HOSPITAL RAWSON

Pulsa Esc para salir del modo de pantalla completa

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA

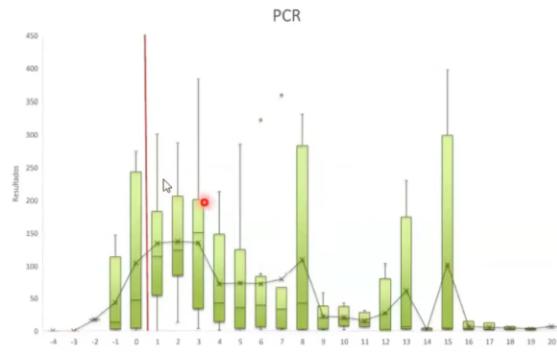
Parámetros de laboratorio valorados en personas internadas con diagnóstico de COVID-19 (13 de marzo al 3 de mayo de 2020). Provincia de Córdoba, (n=86)



MINISTERIO DE SALUD

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 / COVID-19

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

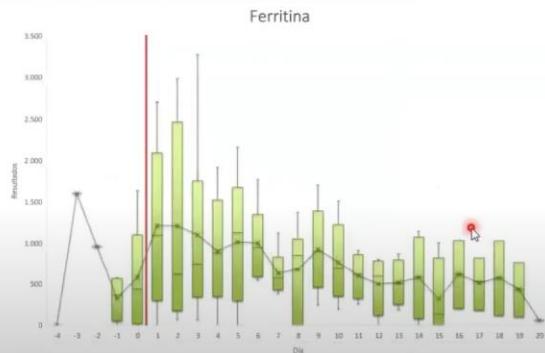


HOSPITAL RAWSON

USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID 19 CON FINES TERAPEUTICOS EN CORDOB... ⏱ ➔

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 / COVID-19

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE



HOSPITAL RAWSON

Botón de reproducción (k)

▶ ▶ ⏴ 27:21 / 30:33

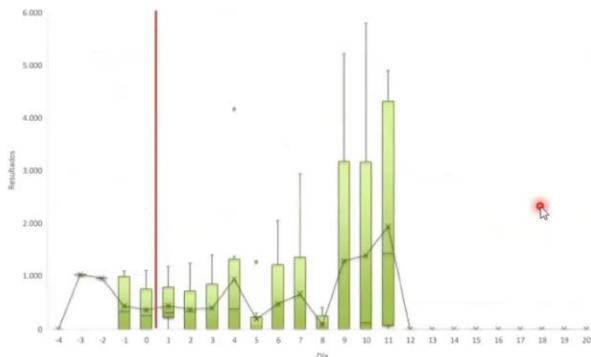


Pulsa Esc para salir del modo de pantalla completa

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 / COVID-19

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

Dimero



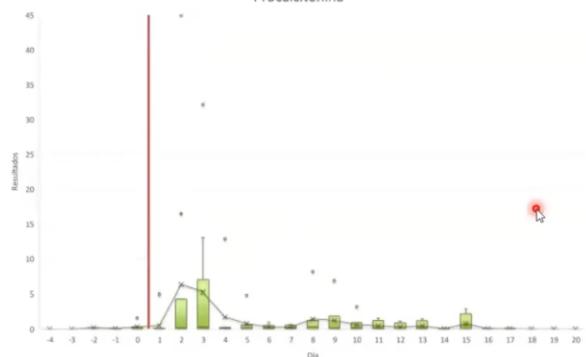
HOSPITAL RAWSON

Pulsa Esc para salir del modo de pantalla completa

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 / COVID-19

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

Procalcitonina



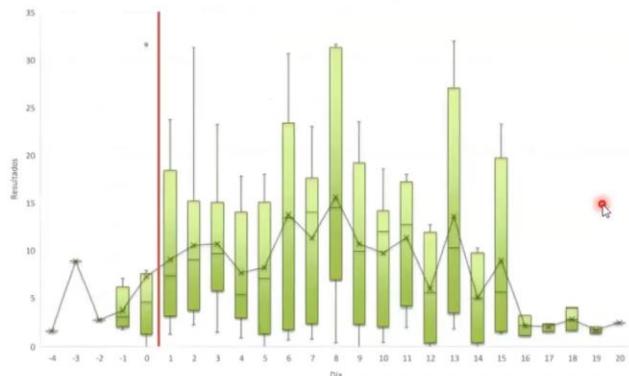
HOSPITAL RAWSON

Pulsa Esc para salir del modo de pantalla completa

COMISIÓN CLINICA - COE - CORDOBA
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 / COVID-19

USO TERAPÉUTICO DE PLASMA DE CONVALESCIENTE

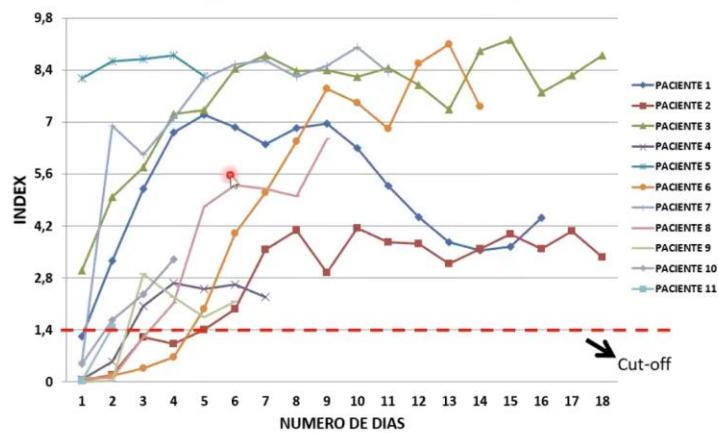
Relacion Neutrofilos-Linfocitos



HOSPITAL RAWSON

Pulsa Esc para salir del modo de pantalla completa

PACIENTES CON INFUSIÓN DE PLASMA – SARS Cov-2 IgG
(INDEX CMIA ARCHITECT)



Cut-off

AGRADECIMIENTOS
LABORATORIO CENTRAL DE LA PROVINCIA – MINISTERIO DE SALUD DE
CÓRDOBA
INSTITUTO VANELLA – FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS- UNC
BANCO CENTRAL DE SANGRE – MINISTERIO DE SALUD DE CORDOBA
A TODO EL PERSONAL DE SALUD DE CENTROS ASISTENCIALES DE LA
PROVINCIA DE CÓRDOBA