



**COMITÉ DE EDUCACIÓN CONTINUA Y CONTINUADA
COORDINADORA: DRA CELINA MONTEMAYOR**

**PROGRAMA CONSULTA AL EXPERTO
COORDINADORA: DRA GRACIELA LEÓN DE GONZÁLEZ**

TERAPIA CON ANTICUERPOS EN TIEMPOS DEL CORONAVIRUS

PROFESORES INVITADOS: JIM MacPHERSON Y SARAH FERNÁNDEZ

Desde 1971, Jim ha ocupado cargos de investigación, clínicos y administrativos especializados en transfusión sanguínea y terapia celular. Actualmente es presidente y director ejecutivo de Global Healing (globalhealing.org), una ONG de desarrollo que tiene proyectos de atención médica materna y pediátrica en el sudeste de Asia, Europa Oriental y Latinoamérica. Es además presidente y director ejecutivo de MacPherson Strategies, una empresa de consultoría de salud. Más recientemente, fué nombrado para el USDHHS Advisory Committee on Blood and Tissue Safety and Availability. jim@globalhealing.org

La especialización de Sarah gira en torno a temas de salud ambiental, ecología política, sostenibilidad y desarrollo, particularmente en Latinoamérica y su región andina. Recibió su doctorado en geografía de UCLA y hasta el 2015 desempeñó cargos de investigadora y docente en ambas UCLA y California State University de San Marcos. Actualmente ocupa el puesto de vicepresidenta ejecutiva de programas de Global Healing. sarah@globalhealing.org

UNA BREVE HISTORIA SOBRE LA INMUNIDAD

Los patógenos han librado una guerra antagónica contra todo ser vivo, ya sea planta o animal, desde los albores de los tiempos. Antiguos escritos de Egipto y China describen el cultivo de plantas resistentes a varias enfermedades.¹ Para los seres humanos, la Biblia cuenta – y se creía ampliamente – que las enfermedades son el precio que se paga por el pecado (Romanos 6:23) y se remontan a los tiempos de Adán y a la desobediencia de Eva a Dios.²

En el primer siglo AC, el médico griego Hipócrates fue el primero en proponer la separación entre el tema de enfermedades y de la religión, escribiendo que una enfermedad “tiene una causa natural...como otras afecciones”, y que “el Hombre, debido a su ignorancia, considera que la causa de las enfermedades tiene procedencia divina.”³

Desde Hipócrates, investigaciones empezaron a considerar por qué un mismo patógeno puede enfermar e incluso matar a una persona, pero no a otra. No fue hasta Wan Quan, pediatra de la dinastía Ming del siglo XVI, que la medicina intentó por primera vez prevenir una enfermedad devastadora exponiendo a individuos sanos a pequeñas dosis de un patógeno.⁴

Wan usó un proceso ahora llamado variolización (del nombre latino variola) para inmunizar contra la viruela, que consistía en tomar fluido de las pústulas de una persona infectada, y frotarlo en incisiones superficiales sobre la piel de personas sanas, con la esperanza de causar una infección leve, pero protectora. El paciente escarificado desarrollaría pústulas idénticas a las de la viruela natural, pero generalmente el resultado sería una enfermedad más leve, la cual también impartía inmunidad permanente contra una futura incidencia grave de viruela. Este procedimiento, que llegó a ser extensamente utilizado en la medicina occidental, era controvertido porque algunas personas inmunizadas desarrollaron una versión grave de viruela y murieron como resultado.

Aunque la variolización continuó para la viruela, no fue sino hasta finales del siglo XVIII en Inglaterra que Albert Jenner, ahora conocido como “el padre de la inmunología”, descubrió una forma “más segura” de inmunización activa.⁵ Después de observar que una infección de viruela

vacuna en humanos parecía protegerlos contra la viruela, Jenner inoculó a un niño de ocho años con la materia de la viruela vacuna obtenida de una ampolla en la mano de una ordeñadora inglesa. Después de que el niño desarrollara y se recuperara de la viruela vacuna, Jenner en repetidas ocasiones expuso al niño a material de la viruela, pero este nunca llegó a enfermarse.

Jenner no solo descubrió un nuevo método de impartir inmunidad contra una enfermedad a través de un proceso al que denominó “vacunación” (del latín para “vaca”), sino que descubrió la inmunidad cruzada entre formas de patógenos. Su método creció en popularidad y eventualmente reemplazó a la variolización.

El siguiente gran descubrimiento en el campo de la vacunación ocurrió casi un siglo después, cuando en 1885 el médico francés Louis Pasteur logró salvar a un niño de 9 años de una muerte casi segura después de sufrir graves mordeduras de un perro rabioso. Hizo esto mediante inyecciones diarias de líquido cefalorraquídeo proveniente de un conejo infectado de rabia tratado con formaldehído, el cual inactivaba el virus de la rabia.⁶ El niño nunca desarrolló rabia, y el “método Pasteur” se convirtió en el tratamiento estándar para la rabia hasta muy entrado el siglo XX.

Alrededor del mismo tiempo en que Pasteur desarrollaba sus métodos de vacunación usando virus atenuados, el investigador alemán Emil von Behring y su socio Shibasaburo Kitasato demostraron que el suero de animales (caballos) inmunizados contra la difteria podía curar a otros animales ya infectados por esta bacteria.⁷ Behring luego usó este suero para prevenir exitosamente la difteria en seres humanos. El potencial de tratamiento para una amplia variedad de agentes infecciosos se hizo evidente y se aplicó de inmediato. En 1901, Behring – quien fue el primero en utilizar el término “anticuerpos” para describir esta forma “pasiva” de inmunidad – fue galardonado con el primer Premio Nobel en medicina por su descubrimiento.



Una caricatura alemana que muestra a Emil von Behring extrayendo antitoxina diftérica de un caballo usando un grifo.
Fuente: The Wellcome Collection, CC BY 4.0

In 1900, un colega alemán de Behring, Paul Ehrlich, que también trabajó con la difteria, propuso la “teoría de la cadena lateral” de la inmunidad para explicar a un nivel químico lo que Behring y sus predecesores habían descubierto.⁸ Ehrlich propuso que en respuesta a una toxina u otras materias extrañas llamadas antígenos (un término descrito por primera vez por el investigador húngaro Laszlo Detre, contemporáneo de Ehrlich), las células del cuerpo fabrican y secretan químicos de “cadena lateral” (anticuerpos) que se unen a un antígeno extraño que podría ser un receptor del patógeno.

En 1948, la inmunóloga sueca Astrid Fagraeus describió que los linfocitos B estaban específicamente involucrados en la producción de anticuerpos.⁹ Para 1957 el australiano Frank Burnet y estadounidense David Talmage desarrollaron la teoría de selección clonal; es decir, que un linfocito produce una sola molécula de anticuerpo específico antes de encontrarse con un antígeno.¹⁰

Para 1959, el investigador estadounidense Gerald Edelman y su colega británico Rodney Porter publicaron de forma independiente la estructura molecular de los anticuerpos, por lo cual conjuntamente fueron galardonados con el Premio Nobel en 1972.¹¹ Esto fue seguido por la invención de los anticuerpos monoclonales en 1975 por el científico alemán Georges Kohler y su

colega argentino César Milstein, marcando así el comienzo de la era moderna de la investigación y descubrimiento de anticuerpos.¹² Nuestra resultante capacidad de secuenciar y construir material genético nos lleva a donde estamos hoy, usando ARN y ADN sintetizados para construir una clase completamente nueva de terapias con anticuerpos y vacunas.

EL USO DE PLASMA CONVALECIENTE Y LA EMERGENCIA DE CONCENTRADOS DE INMUNOGLOBULINA

La historia del uso continuo de plasma proveniente de quienes se recuperan de un patógeno (plasma convaleciente, o PC) ha sido bien documentada por otros, desde su uso inicial por Behring en el tratamiento de la difteria, hasta su uso en una amplia variedad de infecciones durante los últimos 120 años.^{13,14,15}

Para las décadas de 1940 y 1950, los antibióticos y vacunas comenzaron a reemplazar el uso de plasma convaleciente para tratar muchos brotes de enfermedades infecciosas. Pero durante la guerra entre los EEUU y Corea, miles de tropas de la ONU se infectaron con la fiebre hemorrágica coreana, causado por el hantavirus. Sin ningún otro tratamiento disponible, los médicos transfundieron plasma convaleciente a soldados enfermos y expuestos, salvando así miles de vidas.¹⁶

Durante la Segunda Guerra Mundial, Edward Cohn, un destacado químico de proteínas en Harvard, descubrió una forma de separar y concentrar varias proteínas de la sangre – fraccionamiento de plasma – usando temperatura y alcohol.¹⁷ Sus concentrados de albúmina humana fueron usados extensamente en el tratamiento de soldados heridos para ayudar a estabilizar su presión arterial hasta que se pudiera controlar el sangrado. El proceso de Cohn, aún conocido como “fraccionamiento de Cohn”, también permitió la separación de los factores de coagulación y las inmunoglobulinas. El laboratorio de Cohn además aplicó el novedoso proceso de liofilización tanto a la albúmina como a las inmunoglobulinas para permitir que los concentrados pudieran almacenarse a temperatura ambiente y luego ser restaurados con agua estéril para su uso, en lugar de tener que usar refrigeración.¹⁸

La capacidad de estandarizar, purificar y concentrar proteínas plasmáticas, así como de mejorar las condiciones de almacenamiento, generó un enorme crecimiento en las empresas farmacéuticas que ingresaron al negocio del fraccionamiento de plasma. Las preparaciones de albúmina e inmunoglobulina también podían ser tratadas a altas temperaturas para destruir patógenos.

La infección masiva con el VIH de personas con hemofilia A debido a concentrados de factor de coagulación contaminados en la década de los 80 sacudió la industria de fraccionamiento de plasma, con grandes empresas como Armour, Bayer, Baxter y Cutter retirándose del mercado. Ese vacío fue llenado en gran medida por los fraccionadores que tradicionalmente estaban vinculados a organizaciones de recolección de sangre que usaban el exceso de plasma de las donaciones de sangre completa. A medida que crecían, estos fraccionadores dependían de donantes mayoritariamente pagados, la mayoría en EEUU. Esto incluye empresas como BPL (Reino Unido), Biotest y Octapharma (ambas alemanas), CSL Behring (Australia), Grifols (España), Kedrion (Italia), y Takeda (Japón).¹⁹

En la actualidad la gammaglobulina intravenosa, o más bien la inmunoglobulina intravenosa G (IGIV), que es en un 95% IgG, la forma de anticuerpo más efectiva y estable, se usa para tratar una lista creciente de enfermedades y desde principios de la década de los 50 se usa para ayudar a pacientes con inmunodeficiencias hereditarias.²⁰ El uso de IGIV está aprobado en la mayoría de países para la neuropatía motora multifocal, el linfoma linfocítico crónico, la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, la enfermedad de Kawasaki y la púrpura trombocitopénica idiopática. El número de enfermedades inflamatorias y autoinmunes para las que se utiliza IGIV informalmente ha incrementado considerablemente. Estos diversos trastornos van desde enfermedades cutáneas hasta el rechazo de trasplantes y enfermedades neurológicas.²¹ El valor mundial de IGIV ha ido en aumento entre un siete y ocho por ciento anualmente sin que se prevea un máximo en el futuro.²² Entre los productos de IGIV se mantiene una lista de las llamadas inmunoglobulinas hiperinmunes (IGH).

Lo que se desprende claramente de una revisión de la literatura es que, en ausencia de una vacuna u otra terapia efectiva, las preparaciones con alta concentración de anticuerpos

provenientes de pacientes convalecientes son muy efectivas contra infecciones y/o en la reducción de la morbilidad y mortalidad cuando se administran profilácticamente, ya sea en la ausencia de o poco después de la exposición a un patógeno. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los EEUU (CDC) recomienda una profilaxis post-exposición temprana (PEP) con preparaciones de inmunoglobulina para prevenir efectivamente infecciones de hepatitis A, B y C, influenza, sarampión, rabia, varicela, entre otros, especialmente para aquellos con alto riesgo de morbilidad y con poca o ninguna evidencia de vacunación preventiva previa.²³ En casos donde existe una vacuna contra el patógeno (como la hepatitis A y B), la CDC recomienda la PEP de la vacuna con o sin el uso adicional de una preparación de anticuerpos.

Las preparaciones de anticuerpos tienen resultados mixtos al usarse tras la presentación de síntomas de la enfermedad. Por ejemplo, estudios efectuados en las décadas de 1920 y 1930 usando PC en pacientes con síntomas tempranos (pero preparalíticos) de poliomielitis no hallaron diferencias en la mortalidad con aquellos que no recibieron PC.²⁴ Sin embargo, al carecer de cualquier otra terapia y debido a la naturaleza mixta de cómo la poliomielitis afecta a sus víctimas, la PEP de PC siguió siendo recomendada hasta la implementación de una vacuna en los años 50.

Más recientemente, la PEP de PC para el ébola, primero durante los brotes de 1976 en África Central y luego entre 2014-16 más ampliamente en África Occidental, era la única terapia disponible.¹⁵ Demostró ser eficaz en la prevención de casos graves, pero su uso en casos avanzados tuvo resultados heterogéneos. De hecho, una de las pocas pruebas comparativas pero no aleatorizadas del uso de PC en pacientes con ébola demostró una tasa de mortalidad algo menor en el grupo donde se usó PC, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa.²⁵

COVID19 Y TERAPIAS CON ANTICUERPOS

Lo anterior nos lleva al uso de PC, IGH y anticuerpos monoclonales durante la pandemia actual. Los primeros informes acerca del uso de PC se produjeron rápidamente a medida que la infección se extendía mundialmente. Las primeras publicaciones provenientes de los epicentros

de la enfermedad en China e Italia hallaron resultados alentadores, y países alrededor del mundo comenzaron a prepararse para recolectar y distribuir productos.^{26,27}

A partir de la experiencia con el primer brote de SARS-CoV-1 en China en 2004-05, supimos que el plasma convaleciente podría cambiar el curso de la enfermedad en pacientes infectados.²⁸ Debido a nuestra experiencia de 120 años con PC, también supimos que las preparaciones de anticuerpos administradas profilácticamente, o incluso como PEP, pueden prevenir infecciones virales o morbilidad grave. Sin embargo, existía poca información que pudiera contestar las dos preguntas más importantes relacionadas al PC y al COVID19: ¿cuándo debe ser usado idealmente? y ¿cuál es la dosis más eficaz? También surgieron otras preguntas, por ejemplo: si como en el caso del ébola, aquellos con casos leves producían pocos anticuerpos, ¿pasaría lo mismo en el caso de una infección de SARS-CoV-2?

Paralelamente a la preparación para la recolección de PC alrededor del mundo, muchos países avanzados empezaron a establecer ensayos de control aleatorios que incluían las diversas preparaciones de anticuerpos. En el momento de escribir este artículo (a principios de enero 2021), el sitio web de seguimiento de ensayos clínicos (clinicaltrials.gov) enumera más de 150 ensayos activos o de reclutamiento de PC, con otros cuantos ensayos concluidos.²⁹ Este sitio también muestra más de 20 ensayos clínicos de IGH de COVID, y más de 70 estudios usando anticuerpos monoclonales, incluyendo varios que fueron suspendidos por mostrar poca mejora para pacientes en ventiladores, recibiendo preparaciones sintéticas de anticuerpos.³⁰

LA EXPERIENCIA CON PC DE COVID19 EN LOS EEUU

La experiencia de los EEUU con PC para el tratamiento de infecciones con COVID19 se puede observar tanto como un modelo a seguir como un controvertido desastre. Incluso ocho meses después de que se recolectara la primera unidad de PC bajo protocolos de la FDA, sigue habiendo confusión en relación a cuándo y cómo debe de ser utilizado (Katz, preimpresión). Los medios informan que decenas de miles de preparaciones de anticuerpos monoclonales no han sido utilizadas, porque muchos hospitales aún no han decidido cómo administrarlas a los

pacientes ambulatorios que mayormente podrían beneficiarse de ellas; es decir, pacientes con síntomas tempranos y comorbilidades, pero sin síntomas respiratorios graves.³¹

A partir de diciembre de 2020, más de 250.000 pacientes han sido tratados con PC bajo el Programa de Acceso Expandido de la FDA, y desde agosto bajo una Autorización de Uso de Emergencia (EUA, por sus siglas en inglés).³² Vale la pena examinar la línea de tiempo del COVID19 en los EEUU y la respuesta del PC para entender qué se hizo bien, la controversia en torno a su disponibilidad, así como la confusión actual sobre el uso de cualquiera de las preparaciones de anticuerpos (figura 1).

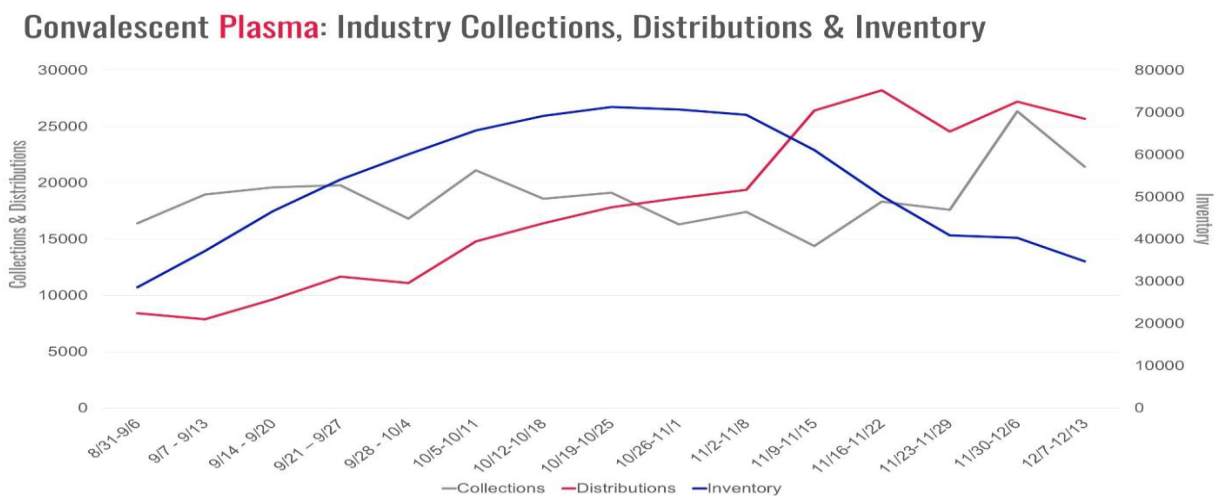


Figura 1. Recolecta y distribución de PC desde finales de agosto de 2020. Esto muestra que hasta los nuevos picos de COVID19 en el otoño, los inventarios de PC iban en aumento, y mientras que la recolecta ha aumentado después de los nuevos picos, la demanda ha superado la disponibilidad de PC. Fuente: Boletín de ABC 2020 #43, diciembre 11 2020

A pesar de que en noviembre de 2019 ya circulaban rumores de un nuevo virus contagioso y mortal en China, el primer anuncio de la Organización Mundial de la Salud de una “Misteriosa Neumonía Relacionada a un Coronavirus en Wuhan, China” se publicó el 9 de enero de 2020.³³ Apenas seis días después, un residente del estado de Washington que acababa de regresar de Wuhan se convirtió en la primera persona de los EEUU con un caso confirmado de COVID19.

Para finales de febrero, hospitales en la ciudad de Nueva York estaban diagnosticando a decenas de residentes con COVID19, la mayoría en conexión con viajes recientes a Europa (Suiza e Italia), donde en ese momento ocurrían los brotes.³⁴

Mientras tanto, se daba lugar un fuerte debate entre agencias de salud pública estadounidenses (NIH, FDA y CDC) y las comunidades de salud pública regionales sobre el tema de hacer que el PC estuviera ampliamente disponible. Con el aumento de hospitalizaciones y muertes, el argumento que finalmente resultó en la recolección y uso generalizados de PC en abril fue que la terapia debe estar disponible para uso compasivo.³⁶

Desde la década de 1970, la FDA permitió el acceso a medicamentos en investigación bajo exenciones de “uso compasivo” para tratar a pacientes con enfermedades o afecciones graves para las cuales no existen opciones terapéuticas comparables o satisfactorias disponibles fuera de los ensayos clínicos.³⁷ Sin embargo, estas exenciones se hacían caso por caso, y no fue hasta 1987 que la FDA publicó normas formales para guiar a pacientes a acceder a tales medicamentos bajo lo que se llamó Protocolo de Acceso Expandido (o PAE). Esas regulaciones de acceso o PAE fueron revisadas en 2009 y nuevamente en 2017.

Desde 1987, la FDA ha recibido más de 1000 solicitudes anuales para que pacientes individuales puedan recibir medicamentos en investigación. Nunca se habían usado estas regulaciones para hacer que un medicamento en investigación se usara ampliamente, hasta la aparición de COVID19. Por lo general, el uso amplificado de un fármaco prometedor se hacía bajo la EUA, pero solo después de que el fármaco hubiera demostrado preliminarmente su seguridad y eficacia en ensayos de fármacos.

Desde la década de 1970, el “estándar de oro” mundial para ensayos clínicos han sido los denominados ensayos controlados aleatorios (ECA), en los que un fármaco en investigación se administra en un entorno estrictamente controlado para medir su eficacia frente a la terapia estándar para una enfermedad, o administrándole placebo a alrededor de la mitad de pacientes.³⁸ Mientras muchas instituciones de investigación tanto dentro como fuera de los EEUU establecían ECA para el uso de PC y otras preparaciones de anticuerpos, se hizo un acuerdo para permitir que el PC fuera ampliamente disponible bajo un PAE.

La Clínica Mayo fue designada por la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EEUU (uscovidplasma.org) para supervisar la recopilación de datos de más de 2000 hospitales registrados, que entre marzo y finales de agosto del 2020 transfundieron más de 94.000 unidades de PC entre 105.000 pacientes inscritos en el estudio. El investigador principal de la Clínica Mayo para este estudio de PC ha señalado en varios foros que nunca se esperó que el PAE registrara más de 5000 pacientes, y mucho menos decenas de miles.³⁹

Sin embargo, la controversia envolvió al PAE y luego a la EUA para el uso de PC. Las instituciones de investigación que realizaron ECA de preparaciones de anticuerpos, incluido el PC así como otros tipos de tratamientos, encontraron que pacientes o sus familias estaban rehusando a ser escogidos al azar si esto significaba que podrían no recibir PC. Esto ralentizó significativamente el proceso de reclutamiento de pacientes en dichos ensayos. También ocasionó confusión en los ensayos cuando los pacientes inscritos insistieron en recibir PC, incluso cuando el ensayo estaba investigando un nuevo fármaco sin anticuerpos.

Otros países desarrollados siguieron el ejemplo de EEUU, haciendo que el PC fuera ampliamente disponible, o insistieron en proceder primero con ECA. Varios países, como Alemania, se dedicaron a ambas cosas al inscribir a pacientes en ECA de PC, mientras que también permitieron que fuera disponible de manera compasiva en situaciones donde el paciente no tenía otra opción.⁴⁰

En agosto de 2020, la FDA tomó el siguiente paso para hacer que el PC fuera aún más disponible por medio de una EUA, la cual no requiere una recopilación centralizada de datos en cuanto a experiencia y resultados, con la excepción de reacciones adversas al PC.⁴¹ Justificó pasar de un PAE a una EUA basado en el uso histórico de PC en general, y su uso específico en pacientes con infecciones de COVID19 en el PAE de Mayo.

“Al comparar la supervivencia a los 7 y 28 días en pacientes hospitalizados que recibieron plasma convaleciente con niveles más bajos de anticuerpos (título más bajo, ID50 < 250) con los que recibieron niveles mayores de anticuerpos (título más alto, ID50

≥ 250), no se encontró diferencia significativa en la supervivencia de la población general de pacientes hospitalizados al día 7 después de la administración de plasma convaleciente COVID-19, ni en aquellos pacientes hospitalizados que fueron intubados. Sin embargo, hubo mejoras estadísticamente significativas en la supervivencia al día 7 en pacientes que no fueron intubados y que fueron tratados dentro de las 72 horas posteriores al diagnóstico.

En la población total de 4.330 pacientes para los que se dispuso de datos al día 7, la administración de plasma convaleciente COVID-19 no tuvo ningún efecto en el rango de los títulos de anticuerpos administrados. Sin embargo, en los 3,420 pacientes que no fueron intubados y que fueron tratados dentro de las 72 horas posteriores al diagnóstico, hubo una respuesta evidente a la dosis de plasma convaleciente, con niveles más altos de anticuerpos asociados con mejores resultados (menos muertes). Se observó un patrón similar de respuesta a la dosis en los 2.817 pacientes que permanecieron hospitalizados el día 28.⁴¹

Muchos especialistas en enfermedades infecciosas no quedaron impresionados. El New York Times informó que Francis Collins, director del NIH, y Anthony Fauci, director de la división de enfermedades del NIH, instaron a la FDA a no permitir una EUA, sosteniendo que los datos de los estudios de la Clínica Mayo no eran suficientes, y que se requería más información sobre el PC en ECA para poder seguir con una EUA.⁴²

El presidente Donald Trump, quien rezagaba en las encuestas de reelección debido a una respuesta débil ante la pandemia temprana, tuiteó que las objeciones de Collins y Fauci tenían “motivaciones políticas”. Así que cuando la FDA decidió aprobar la EUA para PC a pesar de la oposición del NIH, la decisión en sí fue calificada de política. Tanto los medios como las encuestas entre la población temían que la aprobación del “santo grial” en esta pandemia – es decir, las varias vacunas en ECA – también fuera politizada.⁴³

En realidad, los resultados de los ensayos clínicos con PC de la Clínica Mayo reflejaron los observados durante los ensayos en pacientes hospitalizados con casos severos de COVID19 utilizando las preparaciones de anticuerpos monoclonales. En noviembre de 2020, después de

suspender los ECA de tres anticuerpos monoclonales en pacientes hospitalizados con SARS/SDRA, la FDA aprobó bajo una EUA la preparación de anticuerpos monoclonales Bamlanivimab de Eli Lilly, así como varios días después las preparaciones Casirivimab e Imdevimab de Regeneron, pero solo para casos confirmados de COVID19 con síntomas leves a moderados, y solo para aquellos “con alto riesgo de progresar a casos severos.”⁴⁴

A principios de octubre, el presidente Trump fue trasladado en helicóptero al Centro Médico Militar Nacional Walter Reed después de que mostrara crecientes dificultades respiratorias varios días después de que se confirmara que adquirió COVID19.⁴⁵ Durante su estadía en Walter Reed, el presidente recibió el esteroide dexametasona, que se había convertido en la terapia estándar para la dificultad respiratoria en pacientes con COVID19. Pero también recibió, a petición propia y basándose en una conversación con el presidente de Regeneron, una dosis del coctel de anticuerpos de la compañía.⁴⁶ Dado que el medicamento aún estaba en fase de investigación, la FDA autorizó al presidente a recibir el coctel mediante una solicitud individual de uso compasivo del PAE. Se desconoce si la rápida recuperación del presidente se debió a los medicamentos administrados, pero fue dado de alta solo tres días después de ser admitido en Walter Reed.

RESULTADOS EMERGENTES DE ECA CON PC

Mientras que varios estudios usando PC, incluyendo el de PAE de la Clínica Mayo, continuaron mostrando mejoría en pacientes hospitalizados,^{47,48} otros estudios no han mostrado ningún beneficio usando esta terapia.^{49,50} Dos de los estudios más notables fueron llevados a cabo por grupos médicos argentinos.

El primer gran ECA publicado del Grupo de Estudio Argentino PlasmAr en el New England Journal of Medicine en noviembre de 2020 con más de 300 pacientes con neumonía grave debido a COVID19, concluyó que “no se observaron diferencias significativas en el estado clínico o la mortalidad general entre los pacientes tratados con plasma convaleciente y los que recibieron placebo.”⁵⁰

A diferencia del estudio anterior, un segundo artículo del Grupo Argentino INFANT-COVID-19 publicó los resultados de un ensayo aleatorizado y controlado con placebo con títulos altos de IgG contra SARS-CoV2 en más de 160 sujetos de edad avanzada dentro de las 72 horas de presentar síntomas leves. El estudio encontró que el 16,2 por ciento de los pacientes que recibieron plasma frente al 31,2 por ciento que recibieron placebo experimentaron dificultades respiratorias graves.⁵¹ Los autores concluyeron que “la administración temprana de plasma convaleciente de títulos altos contra el SARSCoV2 a personas mayores levemente infectadas redujo la progresión de COVID-19.” También incluyeron que “esta intervención segura y de bajo costo para pacientes ambulatorios facilita el acceso a tratamiento en países industrializados y de bajos a medianos recursos (PBMI), puede aliviar la carga de los hospitales, así como contribuir a salvar vidas.”

EXPERIENCIA EN OTROS PAÍSES

El presente autor ha participado en múltiples conferencias incluyendo informes de más de una veintena de países de todo el mundo. Si bien muchos países están adoptando un enfoque conservador a la espera de más resultados de los ECA, otros han entendido que mientras más pronto mejor para la administración de cualquier preparación de anticuerpos a pacientes con COVID19 en riesgo de complicaciones graves. A continuación, una muestra de lo que hemos aprendido hasta ahora.

El 10 de diciembre de 2020 se llevó a cabo un breve webinar patrocinado por la Iniciativa de Respuesta a Pandemias en el Instituto de Ciencias de Salud Global de la Universidad de California en San Francisco (UCSF). El estímulo para este foro fue un acuerdo entre la Fundación Bill & Melinda Gates y Eli Lilly para distribuir monoclonales a PBMI. Los ponentes representaron una combinación de expertos en los campos de la industria, terapia, y salud pública africana. Las principales conclusiones fueron las siguientes:

- Un “beneficio” principal de la lucha mundial contra el virus SARSCoV2 virus puede ser el desarrollo (e inversiones) acelerados en las que antes se consideraban tecnologías “marginales” para el desarrollo de vacunas nuevas (por ejemplo, portadores genéticos y virales, en contraposición a las tradicionales vacunas

- atenuadas o de proteína viral); monoclonales contra patógenos específicos (a diferencia del plasma de convalecencia más tradicional o de las globulinas hiperinmunes); y nuevos medicamentos antivirales desarrollados contra brotes de menor frecuencia, pero devastadores, como en el caso del ébola.
- La industria de biotecnología/farmacéutica ve claros beneficios a largo plazo de la expansión potencial del mercado y hace más factible que estas tecnologías de alto costo puedan reemplazar a las antiguas.
 - Si bien aún respaldan las tecnologías disponibles más antiguas, países de altos ingresos (PAI) como en Europa, los EEUU, Canadá, etc., claramente han adoptado tecnologías más recientes, especialmente en lo relacionado a vacunas. Sin embargo, los PBMI probablemente utilizarán una de las varias vacunas atenuadas chinas, ya que son menos costosas y fáciles de producir, y parecen tener relativa eficacia (60-70%) en la prevención de infecciones, y mayor aun (aproximadamente 90%) en prevenir morbilidad grave y reducir mortalidad.
 - Representantes de salud africanos expresaron interés en la asociación Gate-Lilly, pero también escepticismo en varias áreas. En primer lugar, la producción de estas tecnologías es extremadamente costosa, y además requiere de cadenas de frío de muy baja temperatura que existen solo en los mayores centros metropolitanos subsaharianos. Si bien las empresas farmacéuticas hablan de construir fábricas en países africanos para reducir costos, ¿pueden estas nuevas tecnologías realmente competir con las antiguas en países de bajos recursos? En segundo lugar, ¿se asociarán realmente las empresas con países africanos en el desarrollo y pruebas de estas nuevas tecnologías, o será la misma y habitual transferencia de tecnología desde Europa o EEUU? Y tercero, si bien ha habido importantes inversiones por parte de empresas de biotecnología en África, la mayor parte se encuentra en Sudáfrica y muy pocas con médicos y científicos de otros países subsaharianos, hogar de otras 1300 millones de personas.

En resumen, el foro resultó en una “historia de dos ciudades”, o más propiamente, dos realidades. Las nuevas tecnologías pueden ser la nueva realidad para los PAI, pero la transferencia de esa tecnología a PBMI, quienes aún no han explotado por completo soluciones

de menor tecnología, parece un proyecto desalentador en el mejor de los casos, o al menos extremadamente prematuro. También está claro que los monoclonales son finalmente una competencia realista para la industria del plasma. Pasarán años antes de que los anticuerpos sintéticos puedan reemplazar los impulsores actuales del mercado de IGIV, pero ese es un enfoque claramente biotecnológico dado el constante y considerable crecimiento anual de productos a base de plasma alrededor del mundo.

De similar manera, un webinar de la Organización Mundial de la Salud Regional Oriental-Mediterráneo fue organizado por la Organización de Transfusión de Sangre Iraní el 24 de noviembre de 2020. Las principales conclusiones fueron las siguientes:

- Si bien casi todas las organizaciones de recolección de sangre (ORS) en el mundo tienen planes en caso de desastre, la gran mayoría no consideró una pandemia como un posible escenario. En muchos casos, las ORS no fueron incluidas en los planes de respuesta de sus respectivos gobiernos. Como consecuencia, las ORS tuvieron dificultades en conseguir equipo de protección personal e incluso insumos regulares a medida que se sobrecargaron las cadenas de suministro; transporte de emergencia para personal, donantes y sangre; y acceso preferencial a los medios de comunicación.
- Para la mayoría de países, las primeras semanas a meses de restricciones sociales fueron altamente perjudiciales en el mantenimiento de un suministro sanguíneo adecuado. Sin embargo, desde entonces la mayoría de ORS se han ajustado.
- Irán informó de una caída inicial del 25% en donaciones durante el periodo de febrero/marzo del brote. En Pakistán, algunas ORS basadas en hospitales tuvieron una caída mayor del 50%. Austria también experimentó una caída del 50%, pero pudo revertir rápidamente la pérdida contactando directamente a donantes habituales.
- Las ORC que dependen en gran medida de colectas entre estudiantes, establecimientos religiosos, y/u organizaciones comerciales, sufrieron las caídas más inmediatas y severas, obligándolas a cambiar a sitios fijos de recolección. La comunicación con donantes se llevó a cabo en gran medida mediante el contacto directo con donantes habituales, o a través de llamados generales por medios de comunicación y redes sociales (principalmente a través de Facebook).

- La escasez de personal debido a enfermedad exacerbó los problemas de recolección.
- A menudo, los donantes necesitaban estar seguros que las ORS estaban tomando precauciones para protegerlos de una posible transmisión por el personal y por otros donantes. Se pidió la ayuda de celebridades y autoridades religiosas y del gobierno para comunicar mensajes sobre la necesidad de donaciones de sangre a potenciales donantes.
- La escasez de sangre se alivió tanto con medidas especiales de reclutamiento de donantes como con la disminución del uso de sangre, ya que los traumas de todo tipo en general disminuyeron durante los encierros y cuarentenas. A medida que las camas de hospitales se sobrecargaban con pacientes con COVID19, también se usaba menos sangre para cirugías electivas.
- Países como Irán y Pakistán, donde cantidades significativas de eritrocitos se destinan a pacientes más jóvenes con beta talasemia, se informó que había dificultades para satisfacer esas necesidades.
- Países como Pakistán, donde las ORS se basan mayormente en hospitales, experimentaron una grave escasez de sangre donde se dependía de donantes de reemplazo. Las ORS más grandes con una base significativa de donantes voluntarios experimentaron menos escasez que ORS pequeñas basadas en hospitales rurales.
- La mayoría de países organizaron colectas de PC de COVID19 entre cuatro y seis semanas después de que ocurrieran los mayores brotes en febrero o marzo. La demanda de PC continúa siendo alta, especialmente porque las admisiones hospitalarias están aumentando nuevamente. Ninguno de los PBMI estaba recolectando PC para procesar en IGH debido a la alta demanda del uso de plasma por parte de los pacientes.
- Irán reportó una recolección de 11.000 unidades de PC con demanda constante, aunque no se mostraron datos.
- Arabia Saudita está administrando cada vez más PC “profilácticamente con resultados prometedores”; es decir, PEP con pacientes ambulatorios con síntomas tempranos después de un diagnóstico confirmado. Una vez más, no se presentaron datos.

- Arabia Saudita también está tratando el PC con inactivación de patógenos como una “precaución”, aunque admitieron que es poco probable que el plasma transmita el coronavirus.
- La FDA, y en menor medida la AABB y la OMS, fueron mencionadas como fuentes primarias de información acerca de donantes de sangre durante la pandemia y PC.
- La mayoría de países están evaluando a donantes mediante un diagnóstico confirmado y/o usan una prueba de anticuerpos para descubrir posibles donantes de PC y también para entender mejor cómo se está propagando el virus entre la población generalmente más sana, representada por los donantes.

En resumen, las experiencias de muchas ORS con la pandemia fueron similares: falta de preparación adecuada; colectas de sangre canceladas y donantes atemorizados; escasez de sangre; ausencias de personal; buena respuesta a los llamados hechos por los medios de comunicación; el comienzo de la recolección de PC lo más pronto posible; ajuste a escaseces dentro de las cadenas de suministro; etc. No sorprende que en esta pequeña comunidad dentro de servicios médicos, todos se comuniquen entre sí y reproduzcan sus “mejores prácticas”.

RESUMEN Y DISCUSIÓN

Es probable que de haber dispuesto de suficiente PC, así como IGH y monoclonales de fácil administración, se hubiera contado con el potencial para tener una profilaxis eficaz para salvar vidas de miles de trabajadores en salud de primera línea y muchos otros, y el resultado no hubiera sido los cientos de miles de vidas perdidas para diciembre de 2020 solo en los EEUU.^{52,53} Irónicamente, el PC se usó amplia y desesperadamente en los primeros meses de la pandemia como “terapia de rescate” entre los más enfermos dentro de nuestros hospitales, sin ningún impacto significativo en la supervivencia de estos pacientes.

Hay muchas lecciones que aprender de esta “pandemia del siglo”. Pero he ahí el problema: aprenderemos esas lecciones mientras que la próxima pandemia podría ser similar al VIH, o a la EEB, o a algo completamente diferente. O tal vez sea otra enfermedad en la que las lecciones aprendidas de las pandemias a lo largo de la historia indiquen que necesitamos aislar a los más

vulnerables y proteger a todos los demás lo mejor que podamos. Este proceso podría incluir el uso de soluciones conocidas como el PC, pero de forma temprana y para los más vulnerables.

A medida que se distribuyan las nuevas vacunas genéticas, cuyo trabajo principal es producir anticuerpos en los inoculados para evitar infecciones, uno se da cuenta de que efectivamente todo gira en torno de los anticuerpos y en la mejor manera de usarlos y solicitar su producción, tanto in vitro como in vivo. A diferencia de la vacuna de referencia contra el sarampión, que tiene una eficacia superior al 98 por ciento e imparte inmunidad permanente, no sabemos si las nuevas vacunas genéticas que utilizan solo fragmentos de ARN o ADN generarán inmunidad permanente en las células B o T de nuestro sistema inmunológico. Y al igual que las vacunas estacionales contra la influenza que imparten inmunidad parcial a nuevas cepas del virus, ¿nos protegerán contra las mutaciones que actualmente está experimentando el SARSCoV2?

Existe fascinación con estas nuevas vacunas genéticas porque son potencialmente más seguras que las vacunas tradicionales desarrolladas con virus atenuados. Casi 45 años después, todavía no sabemos la causa del brote de cientos de casos de Gillian-Barre entre los 45 millones de personas que recibieron la vacuna contra la gripe porcina en 1976.⁵⁴ Este hecho, junto con una histeria infundada sobre un posible vínculo entre el autismo y vacunas infantiles, nos lleva a buscar soluciones de alta tecnología para curar y prevenir enfermedades, en lugar de “usar la sangre de otras personas”.

Pero es esta búsqueda de la próxima generación de medicamentos lo que también puede crear confusión. La FDA dejó muy en claro cuando detuvo ensayos de anticuerpos monoclonales en aquellos con casos graves de COVID19 que era en vano el uso de estos fármacos en pacientes ya muy enfermos. Ahora con hallazgos similares en ECA, la FDA no ha actualizado sus recomendaciones en el uso de PC desde agosto, a pesar de la creciente evidencia de que el mejor uso de PC, así como de IGH y los monoclonales, es por lo menos una PEP.

Como nota final, monitoreo un grupo de Facebook de más de 14.000 personal de bancos de sangre de hospitales, en su mayoría de los EEUU pero también de otros países alrededor del mundo ([Facebook Blood Bank Group](#)). Recientemente, un miembro preguntó si se estaba

administrando PC a “pacientes ambulatorios”, es decir aquellos con síntomas leves pero con potencial riesgo de enfermedad grave. De los 16 que respondieron (una muestra limitada), varios hospitales informaron que sí; la mayoría dijo que no, que el PC todavía se administraba a los más enfermos en cuidados intensivos, a lo cual dos respondieron que en su hospital ya no se les daba PC a aquellos pacientes que estaban en ventiladores.

Junto con el informe del Washington Post citado anteriormente indicando que pocos monoclonales están siendo utilizados en hospitales, esto pone énfasis en el hecho de que los EEUU es un ejemplo así como una advertencia durante esta pandemia.³¹ La política, el amor por nuevas tecnologías, y el deseo de pasar rápidamente a las vacunas han confundido no solo al estadounidense promedio, sino también a muchos trabajadores de salud.

Sigue en debate la mejor forma de utilizar el PC terapéuticamente. Hasta que llegemos a una resolución, las vacunas ya estarán en amplia distribución y la demanda habrá disminuido, especialmente cuando la IGH también esté ampliamente disponible. Las preparaciones de anticuerpos sintéticos son costosas, y hasta ahora ha sido difícil acelerar su producción. Sin embargo, eso podría cambiar con el paso del tiempo, especialmente con financiación de Gates para la distribución de anticuerpos monoclonales a PBMI.

Las lecciones aprendidas con COVID19 son difíciles. La próxima vez estaremos mucho mejor preparados, a no ser que la próxima vez sea en un siglo, cuando estas lecciones ya se hayan relegado al olvido.

REFERENCIAS

1. Wieczorek AM, Wright MG. History of agricultural biotechnology: how crop development has evolved. *Nature Education Knowledge* 2012;3(10):9
2. Sexton RO, Maddock RC. The Adam and Eve syndrome. *J Relig Health* 1978;17(3):163-8
3. Kleisiaris CF, Sfakianakis C, Papathanasiou IV. Health care practices in ancient Greece: The Hippocratic ideal. *J Med Ethics Hist Med.* 2014;7:6
4. Needham J. *Science and Civilisation in China: Volume 6, Biology and Biological Technology, Part 6, Medicine.* Cambridge University Press 2000.
5. Smith KA. Edward Jenner and the small pox vaccine. *Front Immunol.* 2011;2:21.
6. Cuny H. *Louis Pasteur: the man and his theories.* Fawcett 1963.
7. Montelongo-Jauregui D, Vila T, Sultan AS, Jabra-Rizk MA. Convalescent serum therapy for COVID-19: A 19th century remedy for a 21st century disease. *PLoS Pathog* 2020;16(8): e1008735.
8. Valent P, Groner B, Schumacher U, et al. Paul Ehrlich (1854-1915) and his contributions to the foundation and birth of translational medicine. *J Innate Immun* 2016;8:111-120.
9. Gitlin AD, Nussenzweig MC. Fifty years of B lymphocytes. *Nature* 2015;517:139–141.
10. Cohn M, Av Mitchison N, Paul W et al. Reflections on the clonal-selection theory. *Nat Rev Immunol* 2007;7: 823–830.
11. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1972/press-release/>
12. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* 1975;256:495–497
13. Bloch E, Shoham S, Casadevall, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *J Clin Invest.* 2020;130(6):2757-2765.
14. <https://www.smithsonianmag.com/science-nature/peculiar-100-plus-year-history-convalescent-plasma-180975683/>
15. Winkler AM, Koepsell SA, Scott A. The use of convalescent plasma to treat emerging infectious diseases. *Current Opinion in Hematology.* 2015;22(6):521-526.

16. <https://www.history.com/news/blood-plasma-covid-19-measles-spanish-flu#:~:text=By%20the%201940s%20and%201950s,something%20called%20Korean%20hemorrhagic%20fever>
17. <https://marketingresearchbureau.com/plasma-industry/history-of-plasma-fractionation/>
18. Strumia MM, McGraw JJ. Frozen and dried plasma for civil and military use. *JAMA* 1941;116:2378-82.
19. Personal communication: Marketing Research Bureau ([MRB Link](#))
20. Berger M. A history of immune globulin therapy, from the Harvard crash program to monoclonal antibodies. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2(5):368-78.
21. <https://emedicine.medscape.com/article/210367-overview#showall>
22. <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/08/01/1895448/0/en/Global-Intravenous-Immunoglobulin-Market-Will-Reach-USD-16-42-Billion-By-2025-Zion-Market-Research.html>
23. Bader MS, McKinsey DS. Postexposure Prophylaxis for Common Infectious Diseases. *Am Fam Physician.* 2013;88(1):25-32.
24. MacNamara J. Serum Therapy in Acute Poliomyelitis. *Canadian Pub Health J* 1932;23(7):318–26.
25. Van Griensven J, Edwards T, De Lamballerie X, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med* 2016; 374:33-42.
26. Duan K, Liu B, Li C, et al. The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study. doi:10.1101/2020.03.16.20036145.
27. Focosi D, Tang J, Anderson A, et al. Convalescent Plasma Therapy for Covid-19: State of the Art. Preprints 2020, 2020040097 (doi: 10.20944/preprints202004.0097.v7).
28. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, et al. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? *Vox Sang.* 2020;115(6):488-494.
29. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=convalescent+plasma&cntry=&state=&city=&dist=>
30. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Covid19&term=monoclonal+antibodies&cntry=&state=&city=&dist=>
31. <https://www.washingtonpost.com/health/2020/12/31/covid-monoclonal-antibodies-unused/>

32. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-regeneron-pharms-a/u-s-to-begin-distributing-regenerons-covid-19-antibody-therapy-tuesday-idUSKBN2832P8>
33. <https://www.ajmc.com/view/a-timeline-of-covid19-developments-in-2020>
34. Thompson CN, Baumgartner J, Pichardo C, et al. COVID-19 Outbreak — New York City, February 29–June 1, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1725–1729.
35. Katz L. (A Little) Clarity on Convalescent Plasma for Covid-19. *N Eng J Med*. 2021; Jan 13. doi: 10.1056/NEJMe2035678.
36. Bloch E. Convalescent plasma to treat COVID-19. *Blood* 2020;136 (6):654–655.
37. Jarow JP, Lurie P, Ikenberry SC, et al. Overview of FDA's Expanded Access Program for Investigational Drugs. *Ther Innov Regul Sci*. 2017;51(2):177-179.
38. Hariton E, Locascio JL. Randomised controlled trials – the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG* 2018;125(18):1716-1716.
39. Michael Joyner, MD (Mayo Clinic), comunicación personal.
40. Gathof B. SARS-CoV-2 convalescent plasma (ccp) - manufacturing and use in NRW, Germany. Session: COVID-19: It's all about Antibodies. 36th Annual Conference ISBT, December 2020.
41. <https://www.fda.gov/media/142386/download>
42. <https://www.nytimes.com/2020/08/19/us/politics/blood-plasma-covid-19.html>
43. <https://www.statnews.com/pharmalot/2020/08/31/most-americans-believe-the-covid-19-vaccine-approval-process-is-driven-by-politics-not-science/>
44. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibody-treatment-covid-19>
45. <https://www.businessinsider.com/trump-walter-reed-medical-center-hospital-covid-fever-cough-19-2020-10>
46. <https://www.nytimes.com/2020/10/02/health/trump-antibody-treatment.html>
47. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of coronavirus disease 2019 patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. *Amer J Path* 2020;190 (11):2290 – 2303.

48. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of convalescent plasma on mortality among hospitalized patients with COVID-19: Initial three month experience. Preimpresión: doi.org/10.1101/2020.08.12.20169359.
49. Li L, Zang 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(5):460-470.
50. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, et al. A randomized trial of convalescent plasma in covid-19 severe pneumonia. Preprint: doi.org/10.1056/NEJMoa2031304.
51. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Prevention of severe COVID-19 in the elderly by early high-titer plasma. Preimpresión: doi.org/10.1101/2020.11.20.20234013.
52. <https://khn.org/news/article/more-than-2900-health-care-workers-died-this-year-and-the-government-barely-kept-track/>
53. <https://www.kff.org/policy-watch/covid-19-has-claimed-the-lives-of-100000-long-term-care-residents-and-staff/>
54. <https://www.discovermagazine.com/health/the-public-health-legacy-of-the-1976-swine-flu-outbreak>