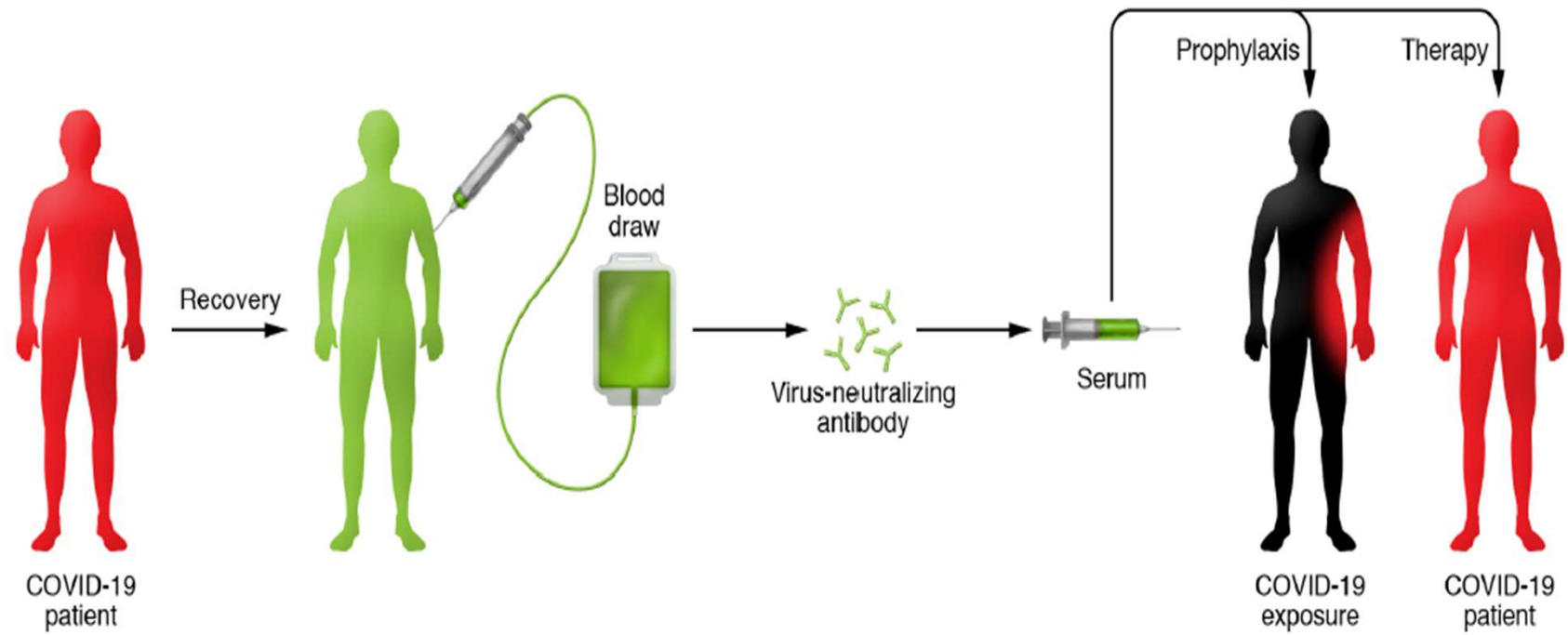


Inmunoterapia Pasiva



Tratamiento con inmunización pasiva en otras enfermedades

- SARS-CoV-1 2003
- H1N1 2009
- MERS 2012
- Ebola 2014 (WHO. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. 2014)
- FHA (mortalidad 16.5% vs 1,1%) Maiztegui, J. 1978
- Un meta-análisis de 32 estudios de diversa calidad metodológica, que incluyeron pacientes con infecciones respiratorias agudas graves –incluyendo el SARS-CoV- demostró una disminución de la mortalidad sin evidenciar eventos adversos o complicaciones graves asociadas al mismo

Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. J Infect Dis 2015;211: 80–90

Reporte de casos: 5 pacientes

Table 1. Clinical Characteristics of SARS-CoV-2-Infected Patients Who Received Convalescent Plasma

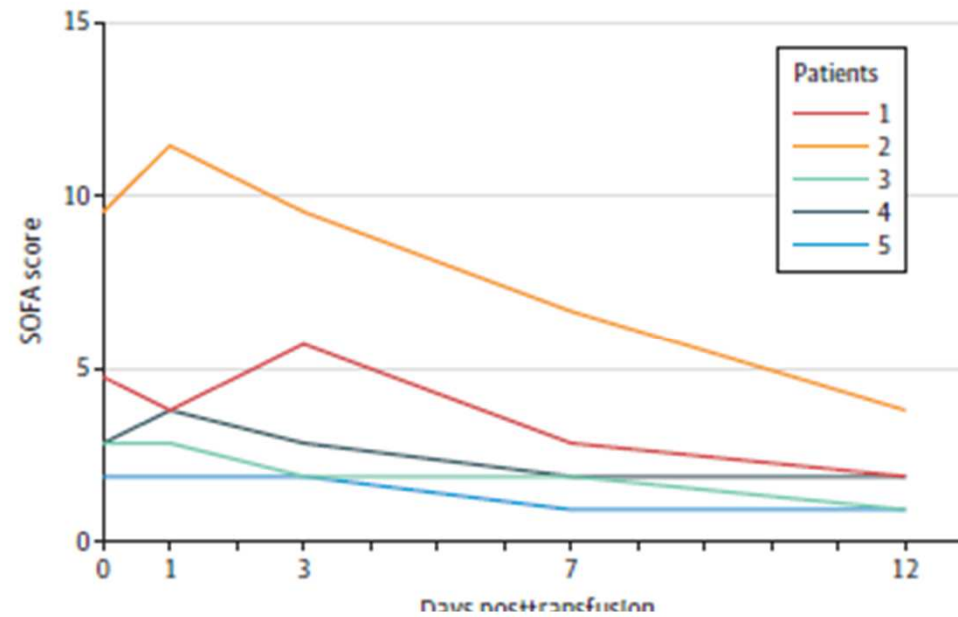
	Patient				
	1	2	3	4	5
Sex	Male	Male	Female	Female	Male
Age, y	70s	60s	50s	30s	60s
Weight, kg	55	85	60	41.5	87
Smoking	No	No	No	No	No
Blood type	B	B	B	A	B
Coexisting chronic diseases	None	Hypertension; mitral insufficiency	None	None	None
Disease presentation and course					
Estimated incubation period, d ^a	1	7	3	7	15
Interval between symptom onset and admission, d	2	4	2	2	3
Interval between admission and plasma transfusion, d	22	10	20	19	20
Complications prior to plasma transfusion	Bacterial pneumonia; severe ARDS; MODS	Bacterial pneumonia; fungal pneumonia; severe ARDS; myocardial damage	Severe ARDS	Severe ARDS	Severe ARDS
Most severe disease classification	Critical	Critical	Critical	Critical	Critical
Treatments					
Steroids	Methylprednisolone	Methylprednisolone	Methylprednisolone	Methylprednisolone	Methylprednisolone
Antivirals	Lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b; favipiravir	Lopinavir/ritonavir; arbidol; darunavir	Lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b;	Interferon alfa-1b; favipiravir	Lopinavir/ritonavir; interferon alfa-1b

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; MODS, multiple organ dysfunction syndrome. ^a Estimated incubation period defined as interval between estimated exposure and symptom onset.

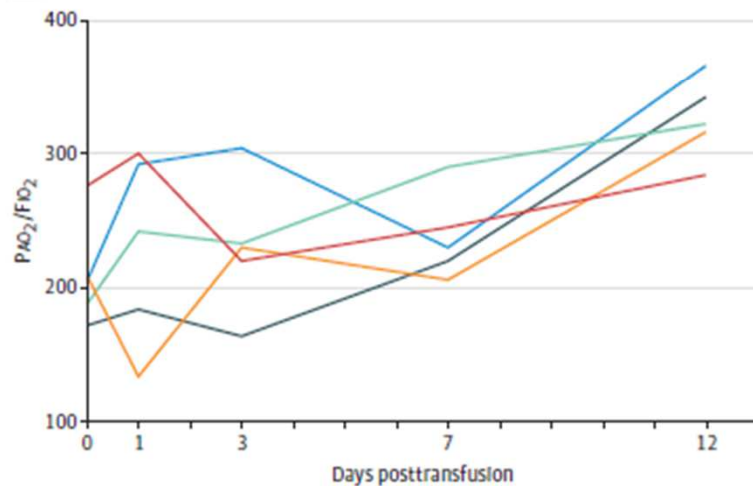
Ensayo 1: inmunización pasiva con PCC19

Evolución Clínica de los Pacientes

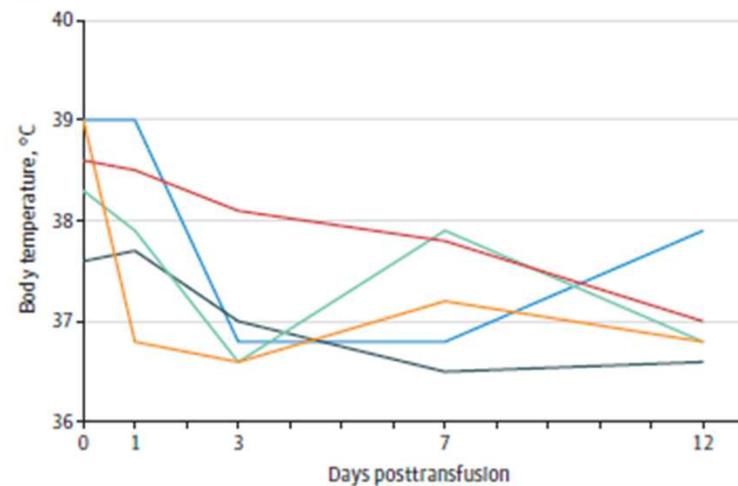
B SOFA score



C PAO_2/FiO_2



D Body temperature



Marco regulatorio y normativo

Seguridad-Eficacia

Recommendations for Investigational COVID-19 Convalescent Plasma



An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion



EUROPEAN COMMISSION
DIRECTORATE-GENERAL FOR HEALTH AND FOOD SAFETY

Directorate B - Health systems, medical products and innovation
B4 – Medical products: quality, safety, innovation

Consideraciones regulatorias sobre la autorización del uso de plasma de convalecientes (PC) para atender la emergencia de COVID-19



Organización
Panamericana
de la Salud



Organización
Mundial de la Salud
OFICINA REGIONAL PARA LAS Américas

Seguridad

4. Enfermedad grave (28,9%)

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

5. Enfermedad con riesgo potencial para la vida (71,1%)

- Falla respiratoria
- Shock séptico
- Falla multiorgánica

Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in **20,000** Hospitalized Patients, Michael J. Joyner, **June 9 2020 in the *Mayo Clinic Proceedings*.**

Seguridad

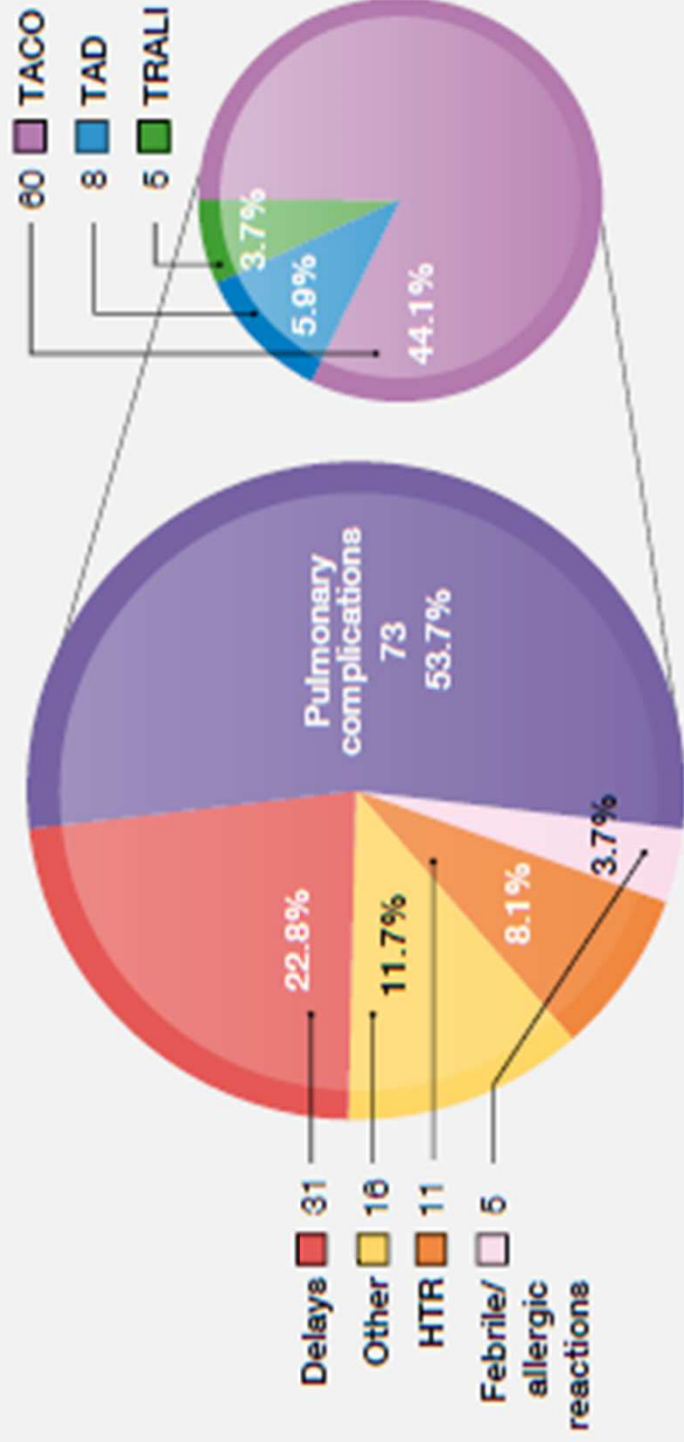
Table 2. SAE Characteristics in Patients Transfused with COVID-19 Convalescent Plasma. (n = 20,000)			
Serious Adverse Events (SAE): Transfusion Reactions	Reported	Related	Estimate^a (95% CI)
Mortality within four hours of transfusion	63	13	0.06% (0.04%, 0.11%)
Transfusion-Associated Circulatory Overload (TACO)	37	37	0.18% (0.13%, 0.25%)
Transfusion-Related Acute Lung Injury (TRALI)	20	20	0.10% (0.06%, 0.15%)
Severe allergic transfusion reaction	26	26	0.13% (0.09%, 0.19%)
Seven-day SAE Reports			
Thrombotic or thromboembolic complication	87	32	0.16% (0.11%, 0.23%)
Sustained Hypotension ^b	406	54	0.27% (0.21%, 0.35%)
Cardiac Events ^c	643	74	0.37% (0.29%, 0.46%)

Seven Day Mortality	Reported	Estimate (95% CI)
Overall (5,000)^d	602	12.04% (11.17%, 12.97%)
Overall (20,000)	1,711	8.56% (8.18%, 8.95%)

Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients, Michael J. Joyner, **June 9 2020 in the *Mayo Clinic Proceedings*.**

ANNUAL SHOT REPORT 2017 SUMMARY

Transfusion-related deaths 2010 to 2017 n=136



Revised international surveillance case definition of
transfusion-associated circulatory overload: a classification
agreement validation study

ISBT, International Haemovigilance Network, AABB

durante o hasta 12 horas
después de la transfusión



Taquicardia
Hipertensión
Distensión venosa yugular
Agrandamiento silueta cardíaca
Edema periférico

No explicados por la comorbilidad del
paciente

Revised international surveillance case definition of
transfusion-associated circulatory overload: a classification
agreement validation study

ISBT, International Haemovigilance Network, AABB

durante o hasta 12 horas
después de la transfusión



Compromiso respiratorio agudo o empeoramiento

Evidencia de edema pulmonar agudo o su
empeoramiento

(por examen físico clínico, radiográfico
otra evaluación funcional no invasiva, o una combinación
de estos)

Revised international surveillance case definition of
transfusion-associated circulatory overload: a classification
agreement validation study

ISBT, International Haemovigilance Network, AABB

durante o hasta 12 horas
después de la transfusión



Evidencia de sobrecarga de fluidos,

Balance positivo

Mejoría clínica después de forzar diuresis

Revised international surveillance case definition of
transfusion-associated circulatory overload: a classification
agreement validation study

ISBT, International Haemovigilance Network, AABB

durante o hasta 12 horas
después de la transfusión



Aumento de las concentraciones de péptidos natriuréticos de tipo B (péptido natriurético cerebral o cerebro N terminal-pro péptido natriurético)

Por encima del rango de referencia y 1,5 veces mayor al
valor pretransfusión



El paciente tiene antecedentes de, ICC, estenosis aortica o moderada disfuncion ventricular izquierda?
Toma diureticos?



Tiene edema pulmonar
Tiene sintomas respiratorios de causa no diagnosticada?



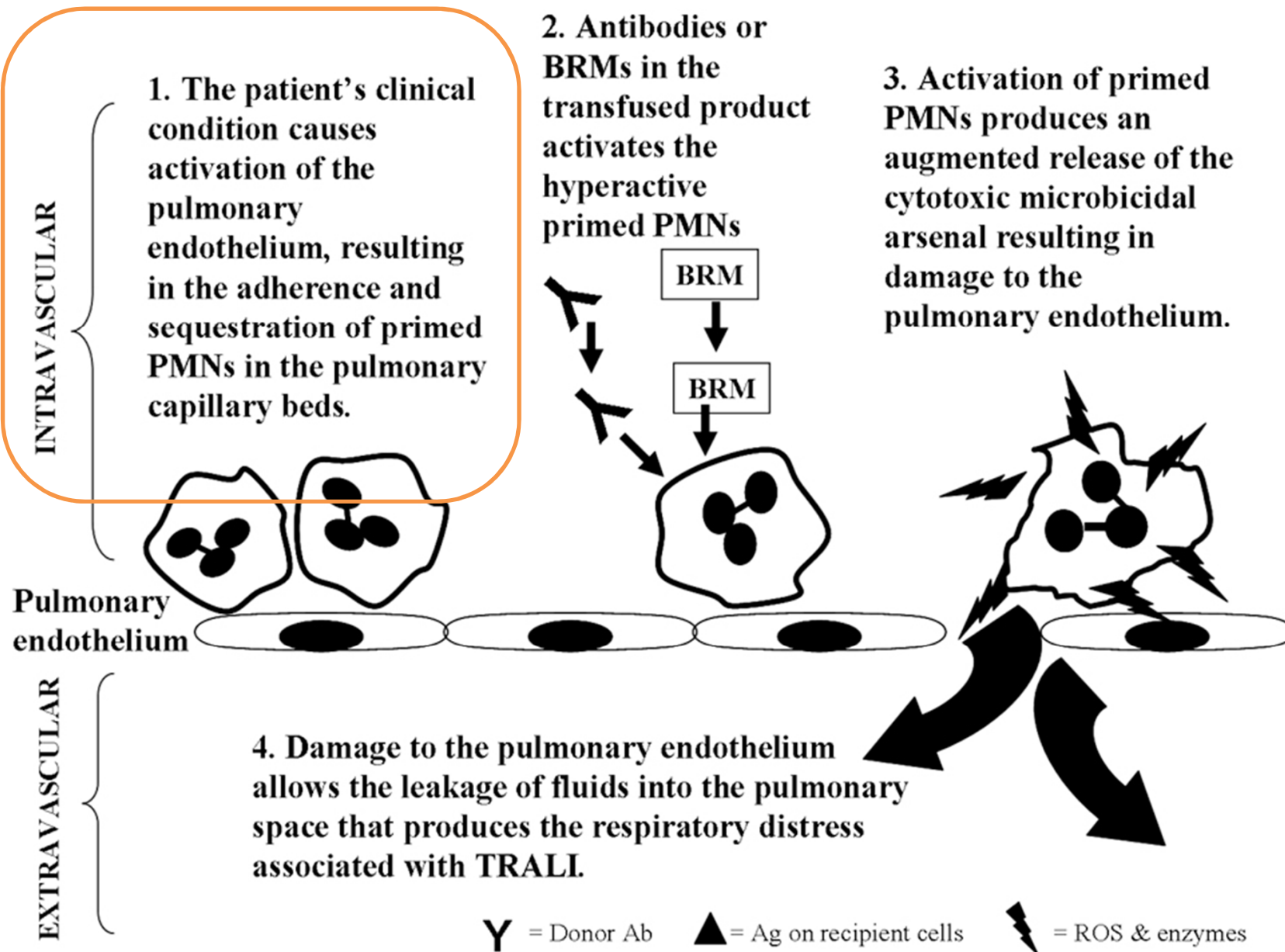
El balance de fluidos es positivo?
Tiene edema periferico?
Hipoalbuminemia?
Insuficiencia renal?

Si la respuesta a alguna de las preguntas es SI



- Evaluar si los beneficios de transfusion supera los riesgos
- Ajustar la dosis al peso del paciente
- Transfudir una unidad y evaluar
- Considerar tratamiento profilactico con dureticos
- Monitorear al paciente de cerca incluyendo saturacion de O2

[Evaluacion del riesgo pre transfusional]



The role of neutrophils in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury, Fung YL, Silliman CC, Transfus Med Rev. 2009;23(4):266.

TRALI

Criterios diagnósticos

- ✓ Hipoxemia: en un paciente intubado con aumento de los requerimientos de oxígeno (100 %)
- ✓ Infiltrados pulmonares en Rx Tx con silueta cardiaca normal (100%)
- ✓ Pacientes en ARM: Secreciones rosadas y espumosas de las vías respiratorias del tubo endotraqueal (56%)
- ✓ Fiebre (33%)
- ✓ Hipotensión (32%)
- ✓ Cianosis (25 %)

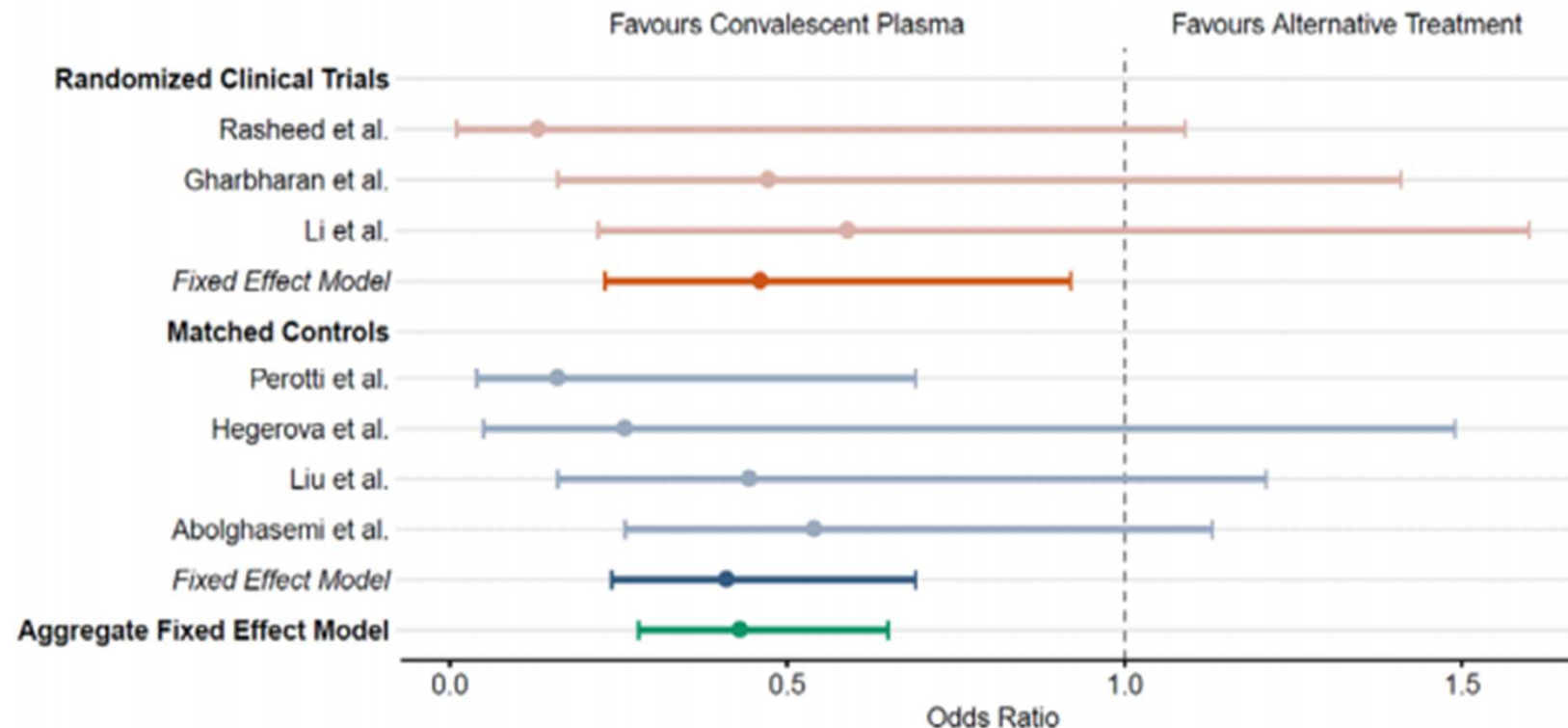
TRALI

Quienes son los donantes susceptibles?

- ✓ 8171 donantes
- ✓ La prevalencia de ac anti HLA fue similar en donantes varones transfundidos/no transfundidos 1.0% vs 1.7% ($p = 0.16$)
- ✓ ac anti HLA en 17.3% de todas las donantes mujeres ($n = 5834$) y en 24.4% de las mujeres embarazadas ($n = 3992$)
- ✓ Embarazos y ac anti HLA: 1.7% (0), 11.2% (1), 22.5% (2), 27.5% (3), and 32.2% (4 o mas); $p < 0.0001$).

los pacientes transfundidos mostraron una reducción de ~ **57%** en la tasa de mortalidad (**13%**) en comparación con los pacientes que recibieron tratamientos estándar (**25%**; OR: 0,43, P <0,001).

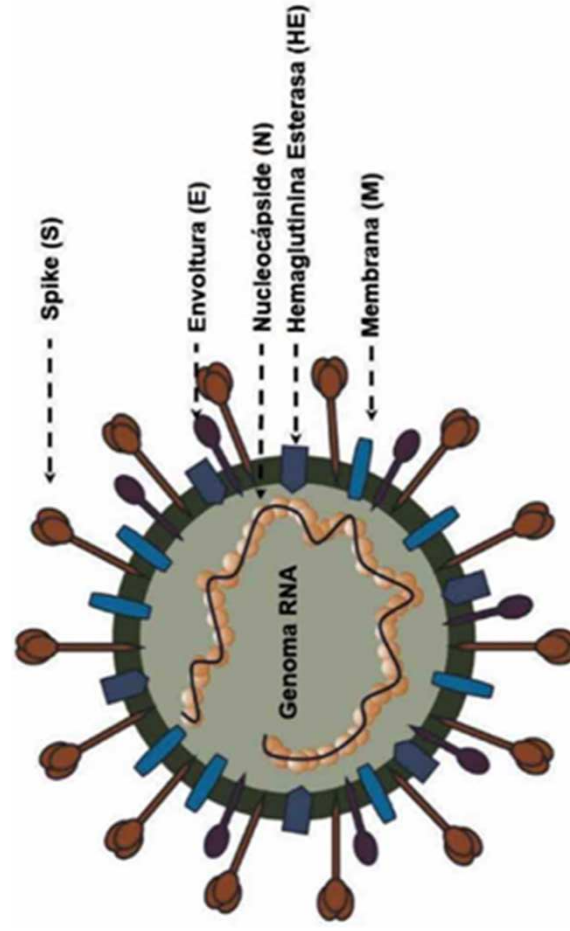
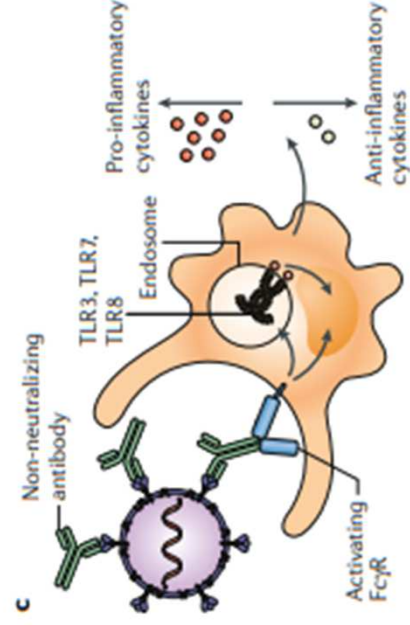
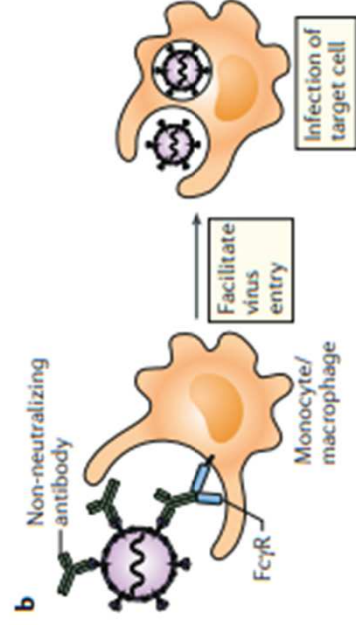
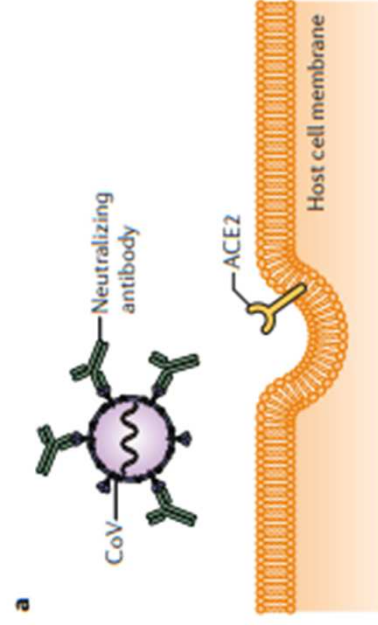
Eficacia



Evidence favouring the efficacy of convalescent plasma for COVID-19 therapy Michael J. Joyner, <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20162917>

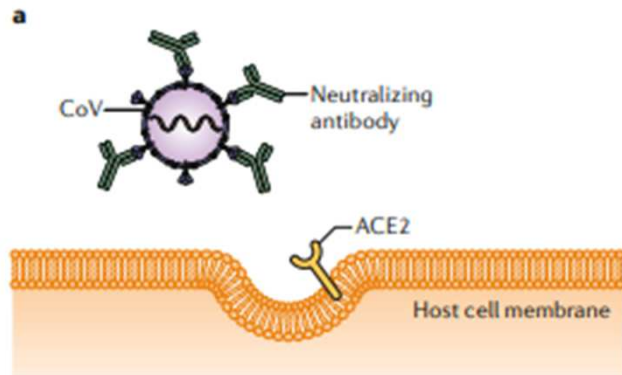
Eficacia

- Los 35.322 pacientes transfundidos tenían características demográficas y clínicas heterogéneas.
- La tasa de mortalidad a los **siete días** fue del **8,7%** [IC del 95%: 8,3% -9,2%] en pacientes transfundidos a los 3 días posteriores al diagnóstico de COVID-19, pero el **11,9%** [11,4% - 12,2%] en pacientes transfundidos 4 o más días después del diagnóstico ($p < 0,001$). Hallazgos similares fueron observados en la mortalidad a **30 días** (21,6% vs 26,7%, $p < 0,0001$).
- El RR para mortalidad en los pacientes transfundidos con PCC de alto nivel de anticuerpos fue 0,65 [0,47-0,92] al día y 0,77 [0,63-0,94] al 30 día en comparación con los que recibían CCP con bajo nivel de anticuerpos

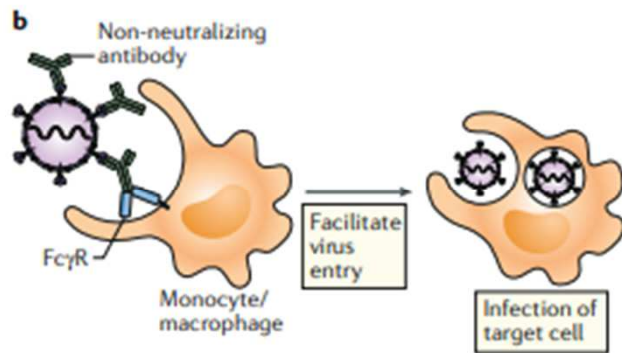


Ac Neutralizantes

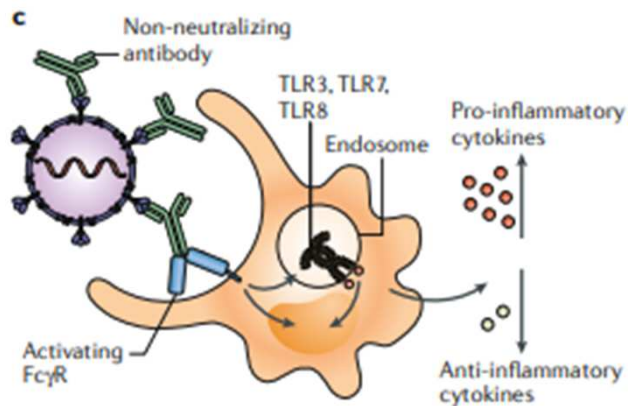
Los pacientes con COVID-19 generaron Ac neutralizantes SARS-CoV-2 del día 10 al 15 después de la infección



Alrededor del 30% de los pacientes recuperados generaon títulos muy bajos de Ac N SARS-CoV-2



Los pacientes con COVID-19 recuperados de edad avanzada y de mediana edad desarrollaron niveles más altos de Ac N SARS-CoV-2



Fan Wu Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications, <https://doi.org/10.1101/2020.03.30.20047365>.

Desafío para la obtención del Producto

Captación y Convocatoria de donantes

- ✓ La donación de sangre se enmarca en los principios éticos de la dignidad, autonomía (la capacidad de una persona de tomar una decisión informada y sin coacciones), beneficencia, no maleficencia y justicia.
- ✓ La sangre donada debe considerarse un "bien común", para asegurar la dignidad del donante y de su donación, y no como una mercancía para otros fines.
- ✓ La donación de sangre debe ser VOLUNTARIA y no remunerada. La persona que dona sangre debe hacerlo libremente y sin recibir pago o compensación por ello (esto incluye el día de trabajo, salvo el tiempo necesario para la donación y el desplazamiento).
- ✓ Cualquier forma de incentivo u obligación a donar deber rechazarse por que afecta a la seguridad de la sangre y provoca desigualdad de acceso para los receptores.
- ✓ No debería coaccionarse al donante para que done sangre.

Desafío para la obtención del Producto

Captación y Convocatoria de donantes

- ✓ La donación de sangre se enmarca en los principios éticos de la dignidad, autonomía (la capacidad de una persona de tomar una decisión informada y sin coacciones), beneficencia, no maleficencia y justicia.
- ✓ La sangre donada debe considerarse un "bien común", para asegurar la dignidad del donante y de su donación, y no como una mercancía para otros fines.
- ✓ La donación de sangre debe ser VOLUNTARIA y no remunerada. La persona que dona sangre debe hacerlo libremente y sin recibir pago o compensación por ello (esto incluye el día de trabajo, salvo el tiempo necesario para la donación y el desplazamiento).
- ✓ Cualquier forma de incentivo u obligación a donar deber rechazarse por que afecta a la seguridad de la sangre y provoca desigualdad de acceso para los receptores.
- ✓ No debería coaccionarse al donante para que done sangre.

Alternativas para su uso EXPERIMENTAL

PLAN ESTRATÉGICO PARA REGULAR EL USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPÉUTICOS (18 de abril de 2020)

- 1. Ensayo Clínico Nacional (Cruce, Posadas, Pirovano, Fernández, Güemes)**
- 2. Registro Único de Ensayos Clínicos**
- 3. Acceso Expandido**
- 4. Uso compasivo**

Selección de donantes

- Los donantes seleccionados para la obtención de PCC19 deberán observar los principios de altruismo, no remuneración y fidelización, así como consentir por escrito que aceptan llevar a cabo este tipo especial de donación
- Las donantes femeninas deben carecer de antecedentes gestacionales o ser negativas para anticuerpos anti HLA

Selección de donantes

- **Con síntomas, diagnostico confirmado y con PCR al alta : 14 días** después de la resolución de los síntomas, con una prueba PCR SARS –CoV-2 negativa.
- **Con síntomas, diagnostico confirmado y sin PCR al alta : 28 días** después de la resolución de los síntomas en caso que no se le haya realizado una prueba PCR SARS –CoV-2 o
- **Personas con determinación reactiva de anticuerpos anti SARS-CoV-2** no tuvieron pruebas de diagnóstico previas y nunca desarrollaron síntomas, pueden donar sin un período de espera y sin necesidad de realizar una prueba de diagnóstico (p. Ej., Hisopo nasofaríngeo).

Selección de donantes

- El potencial donante deberá cumplir con todos los criterios de donación y se realizarán las pruebas de tamizaje obligatorias
- Deben realizarse determinaciones de anticuerpos específicos y de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2, como parte de la caracterización del producto antes de ser liberado para su uso. (si no es posible contar con la titulación de ac neutralizantes se realizaran retrospectivamente)
- Además del consentimiento informado vigente en cada Banco de Sangre para el procedimiento de plasmaféresis, se debe incorporar un consentimiento informado adicional y específico para la colecta de PCC19

Colecta de PCC19

- La donación de plasma se efectuará a través de un procedimiento de aféresis con equipos e insumos descartables aprobados para tal fin, durante el cual se recomienda extraer un volumen no mayor al 15% de la volemia del donante.
- El anticoagulante a utilizar será ACD-A o similar. En los casos en que no se realizare la reposición del volumen, la extracción de plasma no deberá superar los 600 ml por procedimiento.
- Se deberá respetar el intervalo de 48 hs. entre cada procedimiento, y no superar las 2 donaciones en una semana o 24 donaciones en un periodo de 12 meses.
- Las unidades de PCC19 se podrán separar en alícuotas de 200 ml respetando el circuito cerrado y siguiendo las indicaciones del procedimiento operativo estándar vigente



Cadena de Frio PCC19

- Las unidades se almacenarán debidamente separadas del resto de las unidades de plasma habilitadas para uso transfusional. En un lugar claramente identificado para tal fin.
- Las unidades de PCC19 se almacenarán a temperatura inferior a -25 C, la cual permite un almacenamiento de 36 meses y entre -18C y -25 para 3 meses de almacenamiento.
- El transporte de las unidades se realizará de forma tal que se garantice fehacientemente el mantenimiento de la cadena de frío.
- La conservación de las unidades de plasma una vez descongeladas deberá realizarse entre 2 y 6°C hasta las 24 horas de finalizado el descongelamiento. Pasado ese tiempo, se deberán descartar.

PCC19



- Cuando es el mejor momento para extraer a donante (paciente convaleciente)?
- Cual es el titulo de ac neutralizantes apropiado?
- Cuando es mas efectiva la administración de PCC19?
- Cual es la dosis?
- Cuanto dura la inmunización?
- Como intervienen las co intervenciones en el resultado de los pacientes? ECAS!