



## PROYECTO PLASMA COVID EXPERIENCIA DE ESTUDIO MULTICÉNTRICO

DRA. CAROLINA SELMAN BRAVO  
Subdirectora Unidades de Diagnóstico



AL COMENZAR LA  
PANDEMIA  
**NO** EXISTÍA  
TRATAMIENTO  
EFECTIVO, NI VACUNA  
DEMOSTRADA CONTRA  
COVID



3 de marzo de 2020

Ministerio de Salud confirma primer caso de coronavirus en Chile

## The feasibility of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients: a pilot study

Kai Duan<sup>1,2\*</sup>, Bende Liu<sup>3\*</sup>, Cesheng Li<sup>4\*</sup>, Huajun Zhang<sup>5\*</sup>, Ting Yu<sup>6\*</sup>, Jieming Qu<sup>7\*</sup>, Min Zhou<sup>7\*</sup>, Li Chen<sup>8\*</sup>, Shengli Meng<sup>2</sup>, Yong Hu<sup>4</sup>, Cheng Peng<sup>5</sup>, Mingchao Yuan<sup>9</sup>, Jinyan Huang<sup>10</sup>, Zejun Wang<sup>2</sup>, Jianhong Yu<sup>4</sup>, Xiaoxiao Gao<sup>5</sup>, Dan Wang<sup>9</sup>, Xiaoqi Yu<sup>11</sup>, Li Li<sup>2</sup>, Jiayou Zhang<sup>2</sup>, Xiao Wu<sup>4</sup>, Bei Li<sup>5</sup>, Yanping Xu<sup>7</sup>, Wei Chen<sup>2</sup>, Yan Peng<sup>4</sup>, Yeqin Hu<sup>2</sup>, Lianzhen Lin<sup>4</sup>, Xuefei Liu<sup>7</sup>, Shihe Huang<sup>2</sup>, Zhijun Zhou<sup>4</sup>, Lianghao Zhang<sup>2</sup>, Yue Wang<sup>4</sup>, Zhi Zhang<sup>2</sup>, Kun Deng<sup>4</sup>, Zhiwu Xia<sup>2</sup>, Qin Gong<sup>4</sup>, Wei Zhang<sup>4</sup>, Xiaobei Zheng<sup>4</sup>, Ying Liu<sup>4</sup>, Huichuan Yang<sup>1</sup>, Dongbo Zhou<sup>1</sup>, Ding Yu<sup>1</sup>, Jifeng Hou<sup>12</sup>, Zhengli Shi<sup>5</sup>, Saijuan Chen<sup>10</sup>, Zhu Chen<sup>10\*</sup>, Xinxin Zhang<sup>11\*</sup>, Xiaoming Yang<sup>1,2\*</sup>

Duan K et al, medRxiv 2020.03.16.20036145

n = 10

Mortalidad :0

Eventos adv :0

Reducción de Carga viral (0% en 7 pts)

Mejoría sintomática y radiológica

16 marzo

JAMA | Preliminary Communication

## Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma

Chenguang Shen, PhD; Zhaoqin Wang, PhD; Fang Zhao, PhD; Yang Yang, MD; Jinxiu Li, MD; Jing Yuan, MD; Fuxiang Wang, MD; Delin Li, PhD; Minghui Yang, PhD; Li Xing, MM; Jinli Wei, MM; Haixia Xiao, PhD; Yan Yang, MM; Jiuxin Qu, MD; Ling Qing, MM; Li Chen, MD; Zhixiang Xu, MM; Ling Peng, MM; Yanjie Li, MM; Haixia Zheng, MM; Feng Chen, MM; Kun Huang, MM; Yujing Jiang, MM; Dongjing Liu, MD; Zheng Zhang, MD; Yingxia Liu, MD; Lei Liu, MD

C. Shen. JAMA.  
2020.03.27.

n = 5

4/5 gravedad ↓

Resolución insuficiencia respiratoria, carga viral

3 extubados

Mortalidad 0

Eventos adv 0

27 marzo

# Coronavirus (COVID-19) Update: Daily Roundup, March 24, 2020

 Share

 Tweet

 LinkedIn

 Email

 Print

**For Immediate Release:** March 24, 2020

The U.S. Food and Drug Administration today announced the following actions taken in its ongoing response effort to the COVID-19 pandemic:

- The FDA is facilitating access to convalescent plasma, antibody-rich blood products that are taken from blood donated by people who have recovered from the COVID-19 virus, that could shorten the length, or lessen the severity, of the illness. The agency will be using multiple pathways to support these efforts and has **posted information for investigators** wishing to study convalescent plasma for use in patients with serious or immediately life-threatening COVID-19 infections through the process of single patient emergency Investigational New Drug Applications for individual patients. The

# PROYECTO PLASMA COVID

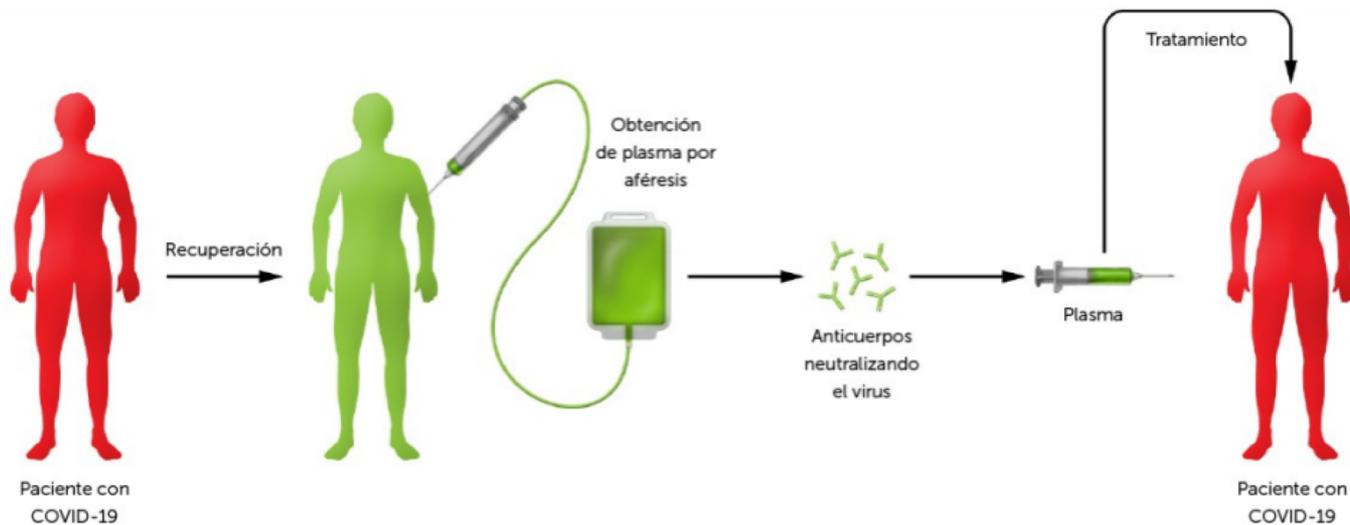
## PROYECTO PLASMA COVID

**PROPÓSITO** evaluar el uso de PC en pacientes infectados con COVID-19 severos y no severos, con criterios de mal pronóstico en población oncológica y no oncológica. **Para contribuir a revertir la gravedad de la pandemia y la reducción de la mortalidad en Chile.**

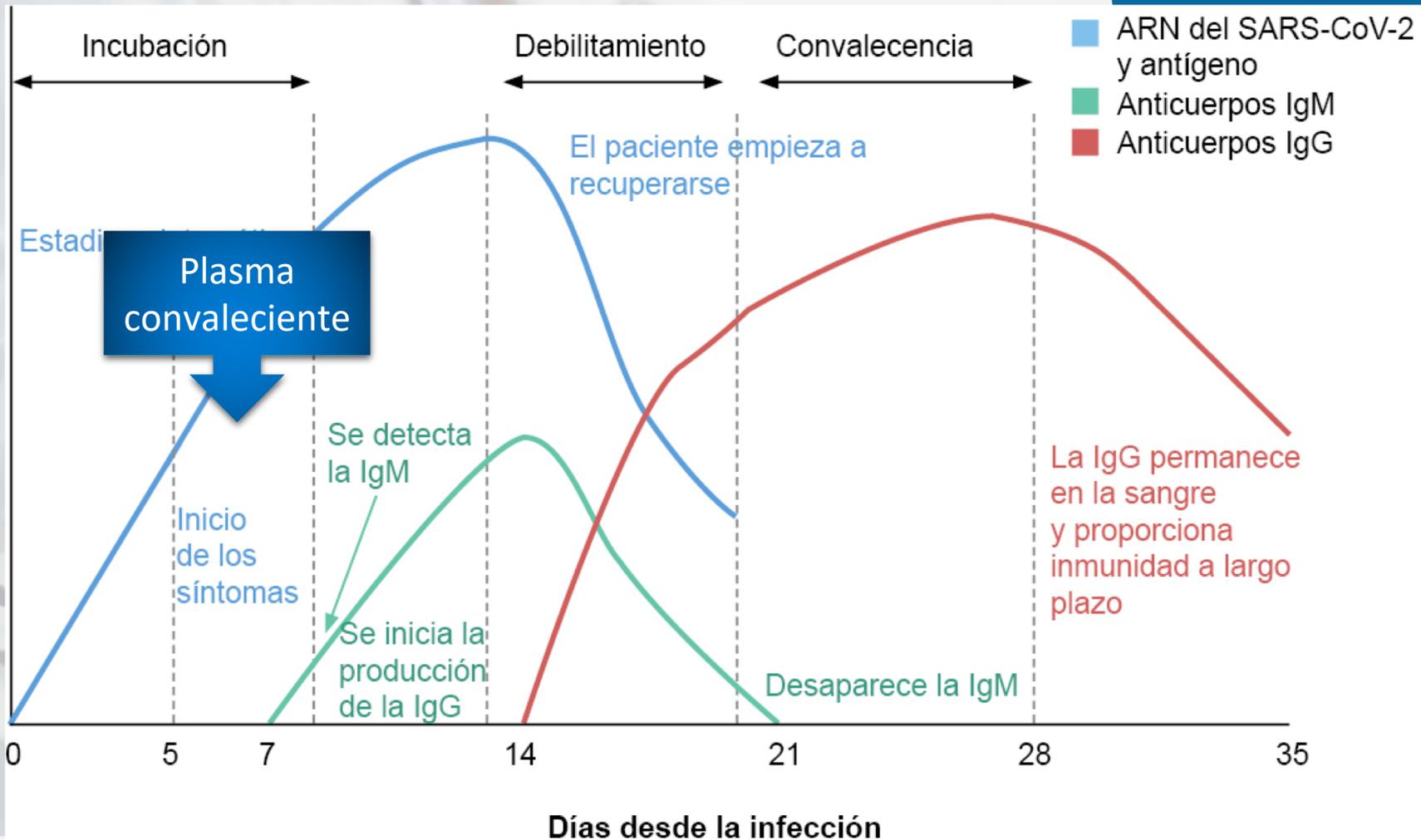
**Evaluar la Eficacia del plasma**

**Evaluar la Seguridad del plasma**

# ¿Qué hacemos?



**Fuente:** modificado de J Clin Invest. 2020; 130(4):1545-1548.<https://doi.org/10.1172/JCI1380003>



# Proyecto colaborativo: Plasma Covid Chile



## Auspicios:



# Procesos Proyecto Donante Covid



Atención de Donantes

Producción de plasma

Entrega de plasma a otros centros

Transfusión de plasma a Receptores y recolección de datos



# Resultados

## Atención de donantes (falp)

---



5008

Pacientes inscritos

3506

Pacientes atendidos

**936**

**Pacientes aceptados**



Resultados

Producción de  
plasma

---

# Centros productores



Todas instituciones privadas  
CAT y Elqui fuera de Stgo, todo el resto de Stgo

**Total**



**850**  
donaciones



**1632**  
Unidades de  
plasma

x2: 17%  
x3: 5%  
x4: 4%  
x5: 1,1%  
x6: 0,3%



Entrega de  
plasma a otros  
centros

---

# Centros Receptores



Tipo de Institución	RM	Regiones
Pública	5	8
Privada	9	9
FFAA	2	1

Total: 34 instituciones a lo largo del país



## FFAA

Hospital Fuerza Aerea	RM
Hospital Naval	VIÑA DEL MAR
Hospital DIPRECA	RM

## Públicas

Hospital Clínico de Magallanes	MAGALLANES
Hospital de Los Angeles Victor Rios	LOS ANGELES
Hospital de San Fernando	SAN FERNANDO
Hospital de Talagante	TALAGANTE
Hospital La Serena	LA SERENA
Hospital de Curicó	CURICO
Hospital Regional de Antofagasta	ANTOFAGASTA
Hospital Regional de Talca	TALCA
Hospital San Borja Arriaran	RM
Hospital San Juan de Dios	RM
Instituto Nacional del Cáncer	RM
Hospital del Salvador	RM

## Privadas

Clínica Ciudad del Mar	VIÑA DEL MAR
Clínica Isamedica	RANCAGUA
Clínica Red Salud Iquique	IQUIQUE
FUSAT Rancagua	RANCAGUA
IST Viña del mar	VIÑA DEL MAR
Sanatorio Alemán de Concepción	CONCEPCIÓN
Clínica Alemana de Temuco	TEMUCO
Clínica Elqui	LA SERENA
Hospital del Cobre	CALAMA

Clínica Alemana	RM
Clínica Indisa	RM
Hospital Clinico Universidad de Los Andes	RM
IST	RM
FALP	RM
Clinica Dávila	RM
Clinica Tabancura	RM
HClínico de la UCatolica	RM
Hospital del Trabajador	RM



# Transfusión de unidades de plasma

---

# Pacientes transfundidos

**TOTAL**



**672**

192 (estudio)  
480 compasivos

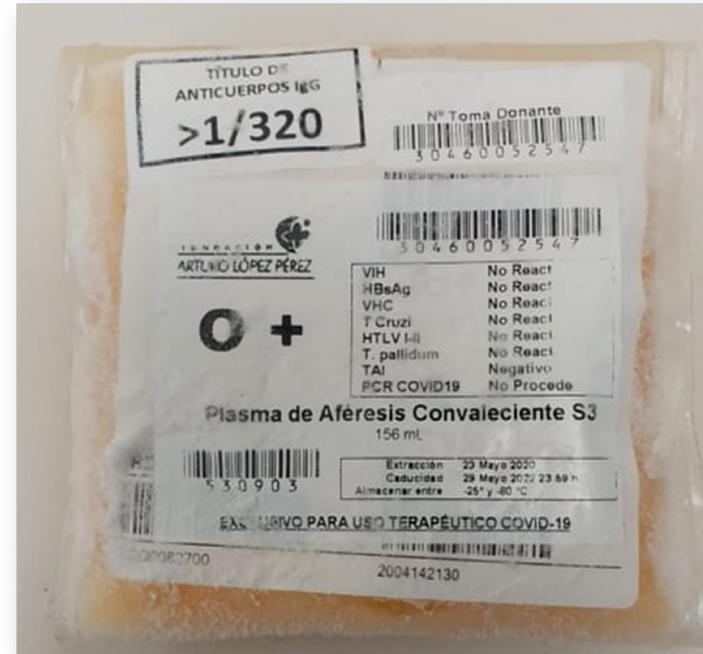


# Acreditación

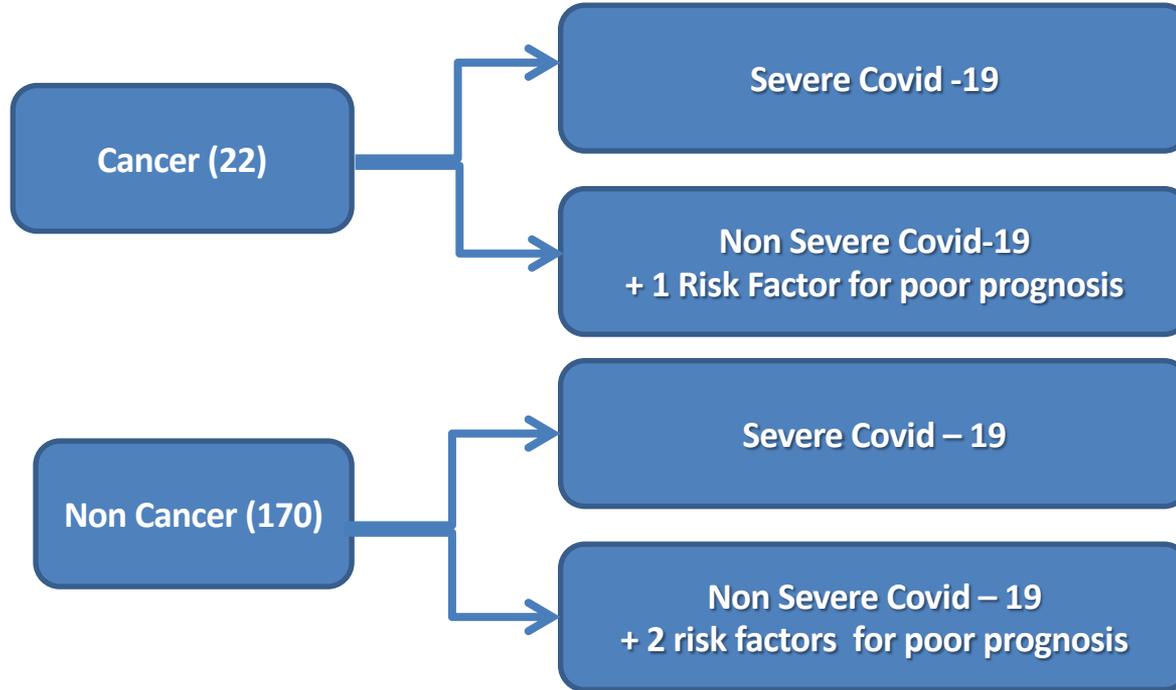
---

# Mantenimiento de la Acreditación

- APDS 1.1- APCs 1.2-APTr 1.2:
  - Creación de documentos específicos de plasma covid
- APDs 1.1:
  - Seguimiento de Normas donante
  - Creación de encuesta Covid en Hematos
  - Incorporación de Test donante más específicos
- APCs 1.4:
  - Creación de producto plasma Covid 19
  - Mantención de Plasma en refrigeradores específicos
- APTr 1.2:
  - Mantención de Plasma en refrigeradores específicos
- APTr 1.3:
  - Solicitud de plasma específica proyecto+solicitud local de transfusión
  - Evolución en ficha clínica
  - Envío de unidades de plasma con trazador de temperatura
- APDs 1.2-APCs1.4-APTr 1.3:
  - Seguimiento de todo el proceso mediante sistema informático Hematos



# Convalescent Plasma in COVID-19 Chilean Patients. Mortality-Safety First Results of the Prospective Multicenter FALP-001-2020-trial ( n = 192)

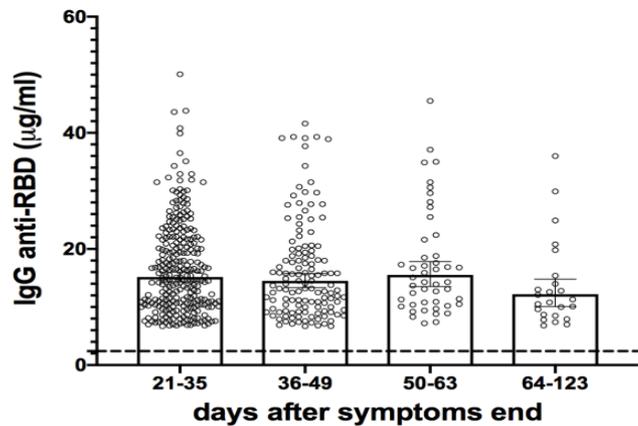
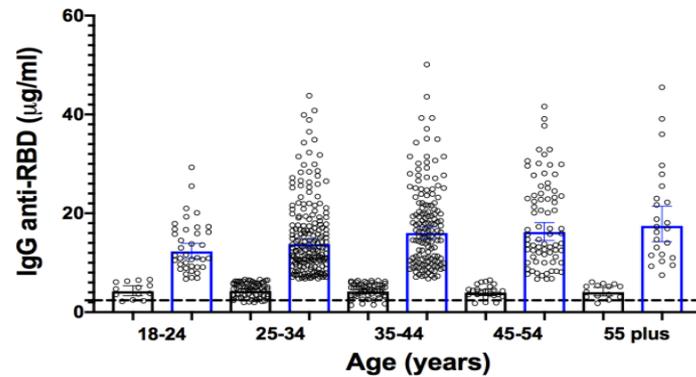
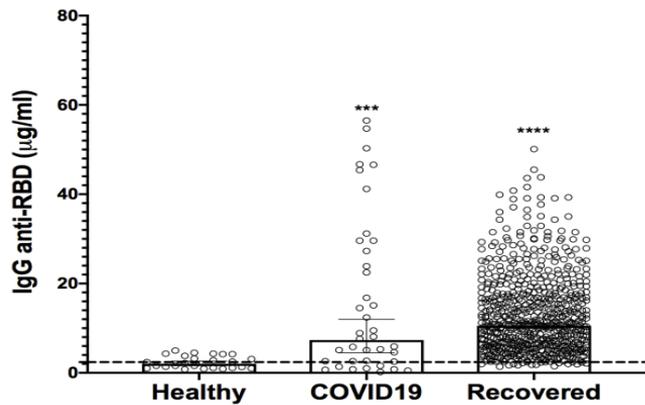


Gazitua, 2020

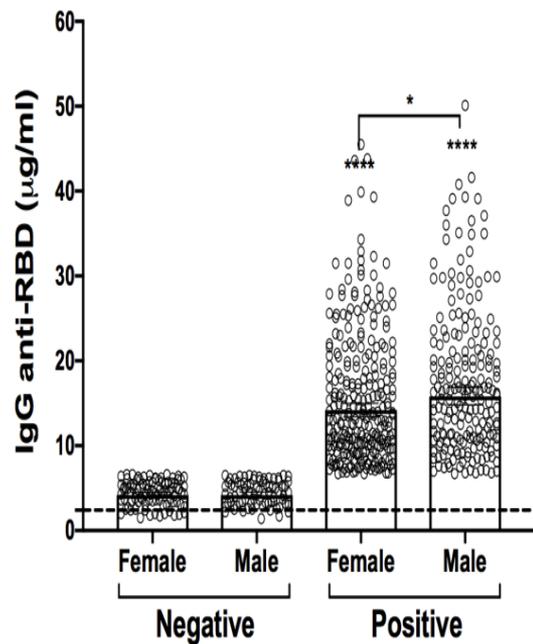


# Resultados de Laboratorio

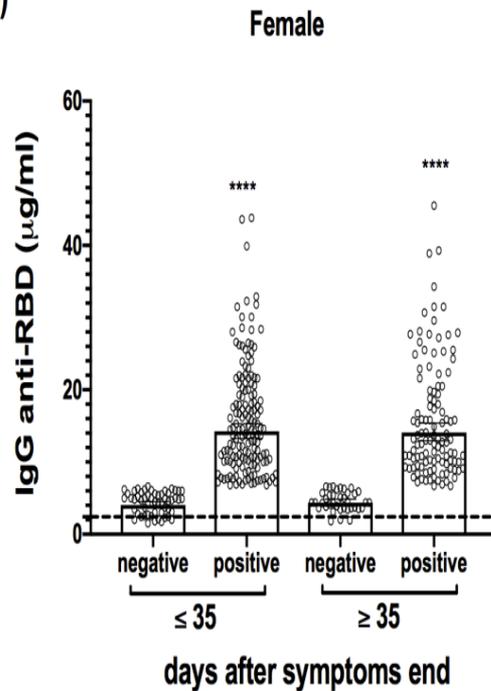
---



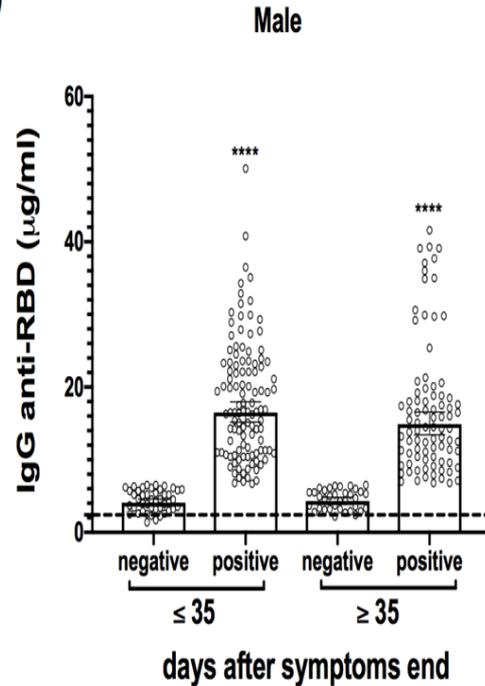
a)



b)



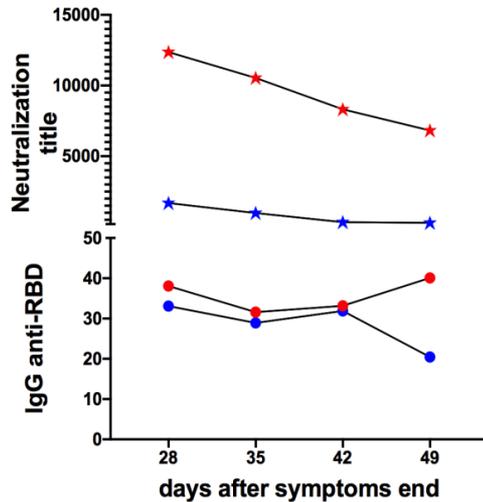
c)



Objetivo: Evaluar correlación entre niveles de actividad neutralizante y la cuantificación absoluta de IgG en suero mediante curva de calibración.

Representación gráfica de abundancia de IgG anti-RBD (circulo) y actividad neutralizante (estrella) medida para dos sujetos (rojo vs azul) a diferentes tiempos posteriores al término de los síntomas

Niveles bajos de anticuerpos (inferior al p75 poblacional medido) correlacionan con bajos títulos de actividad neutralizantes (mediana). Sin embargo, niveles altos de IgG anti-RBD (cuali o cuanti) no correlacionan directamente con una mayor capacidad de neutralización. Se requiere ampliar el N.



<i>p-value</i> = 0.0331		IgG anti-RBD		Total
		Low	High	
Neutralization activity	Low	14 (53.8%)	8 (30.8%)	22
	High	0 (0%)	4 (15.4%)	4
Total		14	12	26



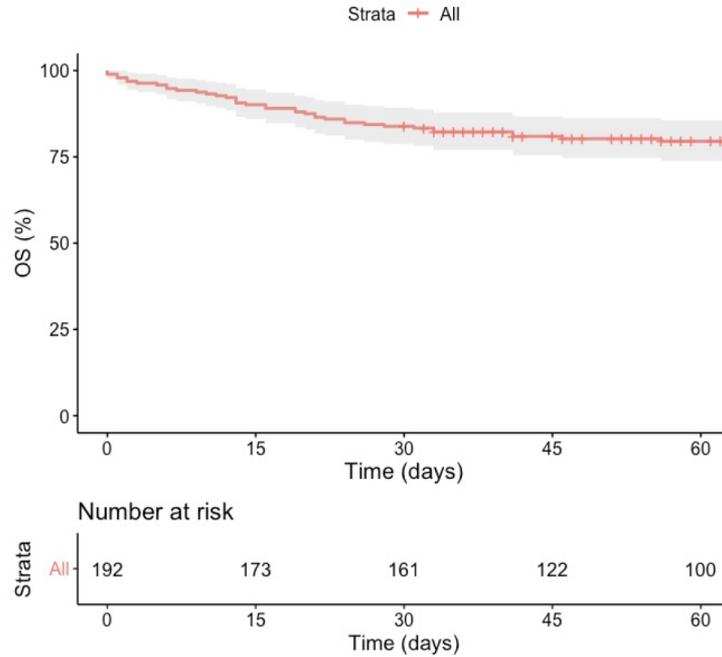
# **Resultados Clínicos**

Table 1. Clinical and Demographic Characteristics

Baseline Demographic and Clinical Characteristics	
Age	
Age – yr (median, IQR)	59.0 (49.8, 67.0)
Sex – no. (%)	
Male	135 (70.3)
Female	57 (29.7)
Ethnic group – no. (%)	
Hispanic or latino	180 (93.8)
Caucasian	12 (6.2)
Severity – no. (%)	
Severe	174 (90.6)
Not severe with RF	18 (9.4)
O <sub>2</sub> requirement – no. (%)	
No oxygen	20 (10.4)
Oxygen	172 (89.6)
Ventilatory support – no. (%)	
Mechanic ventilation	79 (41.1)
No mechanic ventilation	113 (58.9)
Ventilatory support type – no. (%)	
Invasive ventilation (IV)	59 (30.7)
Non-invasive ventilation (NIV)	20 (10.4)
O <sub>2</sub> support device – no. (%)	
High-flow nasal cannula oxygenation	35 (18.2)
Oxygen face mask	11 (5.7)
nasal oxygen cannula with prongs	47 (24.5)

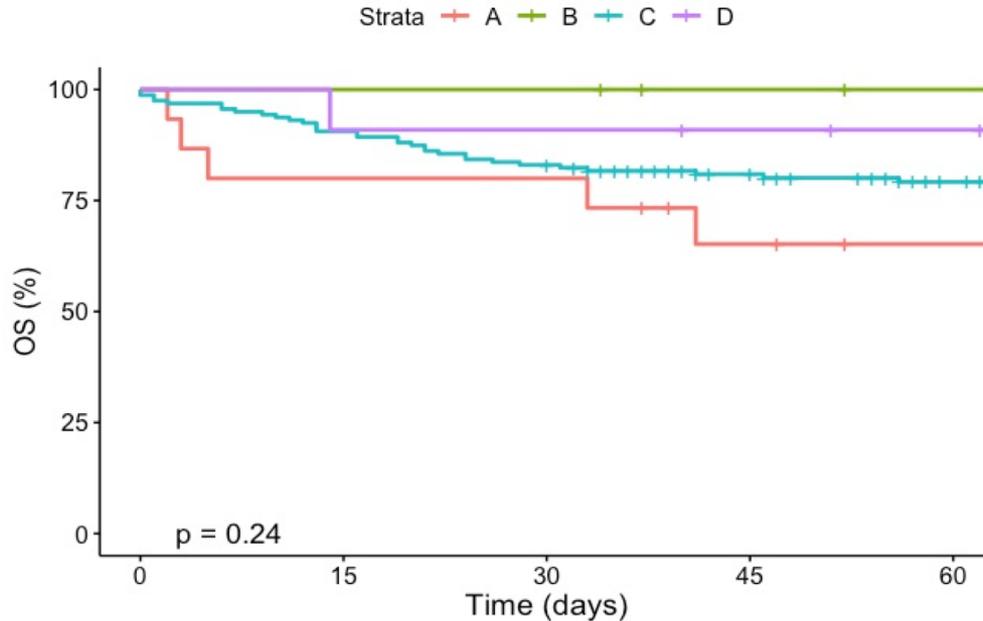
Hospitalization unit (at enrollment) – no. (%)	
Critical Care unit	138 (71.9)
Basic room	54 (28.1)
Comorbidities – no. (%)	
Hypertension	59 (30.7)
Diabetes	56 (29.2)
Obesity	41 (21.4)
Cancer	22 (11.5)
EPOC	10 (5.2)
Coronary cardiopathy	5 (2.6)
HIV/AIDS	0 (0)
Blood type – no. (%)	
O	113 (58.9)
A	58 (30.2)
B	19 (9.9)
AB	2 (1.0)
SOFA	
Sofa Score At Enrolment (median, IQR)	3 (2, 5)
PAFI	
PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> (median, IQR )	182 (127, 273)

# Sobrevida Global



**7 d - Mortality : 5,7%**  
**30 - d Mortality : 16,1%**

# No hubo diferencias en Sobrevida global las 4 ramas



Number at risk

Strata	0	15	30	45	60
A	15	12	12	8	6
B	7	7	7	5	4
C	159	144	132	100	82
D	11	10	10	9	8

Time (days)

Gazitua, 2020

# Factores de riesgo asociados a mortalidad

Table 3. Risk factors associated with mortality. Cox Regression model.

	Crude HR (95% CI)	P-value	Adjusted HR (95% CI)	P-value
Sex				
Female	1 (Ref)		1 (Ref)	
Male	0.78 (0.40-1.53)	0,471	0.77 (0.38-1.57)	0,471
Age				
18-44	1 (Ref)		1 (Ref)	
45-65	2.52 (0.58-11.0)	0,221	2.10 (0.47-9.32)	0,330
65+	6.67 (1.56-28.5)	0,010	6.30 (1.45-27.32)	0,014
Days to transfusion since symptoms				
<=7 days	1 (Ref)		1 (Ref)	
8+ days	1.00 (0.53-1.89)	0,991	0.73 (0.34-1.57)	0,424
Days to transfusion since hospitalization				
<=3 days	1 (Ref)		1 (Ref)	
4+ days	1.60 (0.84-3.04)	0,155	1.31 (0.60-2.82)	0,496
Ventilation				
No IV/NIV	1 (Ref)		1 (Ref)	
IV/NIV	2.30 (1.20-4.40)	0,012	2.72 (1.24-5.54)	0,006

# Mortalidad

Mortalidad	n (%)
Mortalidad general a 7 días	11 ( 5,7)
Mortalidad general a 30 días	31 ( 16,1)
<b>Mortalidad según tiempo de transfusión</b>	
Primeros 3 días de hospitalización	18 ( 14)
> a 3 días de hospitalización	13 ( 20,6)
<b>Mortalidad según Ventilación Mecánica*</b>	
Sin Ventilación Mecánica	13 ( 11,5)
Con Ventilación Mecánica	18 ( 22,8)
<b>Mortalidad Según Estatus Oncológico</b>	
Pacientes oncológicos	3 ( 13,6)
Pacientes No oncológicos	28 ( 16,4)
<b>Mortalidad según Edad *</b>	
18-39 años	2 ( 10,5)
40-64 años	13 ( 11,5)
65 + *	16 ( 26,7) *

\* Estadísticamente significativo

Gazitua, 2020

# Seguridad: Eventos adversos relacionados con el uso de plasma convaleciente

- **Eventos Adversos Relacionados :11.**
- **Eventos Adversos Serios: 4 ( 3 TRALI , 1 trombocitopenia)**
  - 2,1 % pacientes
  - 1,1 % de las transfusiones.
- No se reportaron muertes relacionadas al uso de PC

Adverse Event	Any Grade	Grade 3, 4 or 5*	SAE	Event/ Patient	Event / Transfusion
TRALI	3	3	3	1.56 % (3/192)	0.80 % (3/373)
Thrombocytopenia	1	1	1	0.52 % ( 1/192)	0.27% ( 1/373)
Fever	5	0	0	2.60% ( 5/192)	1.34% (5/373)
Skin - Rash	2	0	0	1.04% (2/192)	0.53% (2/373)
Total AE	11	4	4	5.72% ( 11/192)	2.94% ( 11/373)
Total SAE				2.08% ( 4/192)	1.07% (4/373)
Treatment related death				0% ( 0/192)	0% ( 0/373)

\*CTCAE v5.0 ; SAE = Serious adverse event; TRALI = Transfusion related acute lung injury; AE = Adverse Events

# Conclusiones (1)

- La terapia con PC en pacientes COVID -19 es segura y su beneficio aun es incierto
- La mortalidad comparada en este primer reporte es comparable a lo reportado en la literatura
- Existe un mayor riesgo de mortalidad asociado a pacientes > 65 años y en ventilación mecánica
- La mortalidad de pacientes oncológicos a 30 días es llamativamente baja (13,6%)

# Conclusiones (2)

- El conocimiento de los aspectos serológicos (NAb) y moleculares (citoquinas) son fundamentales para generar hipótesis que permitan evaluar de mejor manera el PC a través de ensayos clínicos
  - Ensayo en Curso ( Protocolo FALP 001-2020)
- Aspectos fundamentales de aclarar
  - Subgrupos con mejores resultados : No ventilados ? Oncológicos?
  - Timing Preciso .... Al parecer estamos llegando tarde ( 80% Nab + a 9-10 días del Dx)
  - Título o concentración de NaB y/o IgG eficaz