

## Plasma humano de convalecientes, ahora un tratamiento para la COVID-19, tuvo su origen en Cuba

### Human convalescent plasma, now a treatment for COVID-19, was first developed in Cuba

Orlando Rafael Serrano-Barrera<sup>1,2</sup> , María Mercedes Bello-Rodríguez<sup>1,2</sup> 

<sup>1</sup>Hospital General Docente “Dr. Ernesto Guevara de la Serna”, Las Tunas. <sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas “Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta”. Las Tunas, Cuba. **Correspondencia a:** Orlando Rafael Serrano-Barrera, correo electrónico: orlandosb@infomed.sld.cu

Recibido: 6 de mayo de 2020

Aprobado: 27 de mayo de 2020

#### Señor Editor:

La búsqueda de una vacuna, tanto profiláctica como terapéutica, así como de medicamentos que sean eficaces para la contención, tanto a nivel poblacional como individual, de la infección COVID-19 es, en estos momentos, la principal urgencia de los sistemas sanitarios, la comunidad científica y la industria biofarmacéutica a nivel global. En ausencia de tratamientos específicos para el virus SARS-CoV-2, es creciente el número de ensayos clínicos y otros tipos de investigaciones que exploran diversas alternativas, desde nuevos candidatos vacunales, antivirales e inmunomoduladores, hasta antiinflamatorios y otros fármacos.

El plasma inmune ha sido propuesto como opción en la prevención y el tratamiento de los pacientes afectados por la COVID-19. <sup>(1)</sup> Se trata del plasma obtenido de individuos que se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2 y que, por esa razón, tienen anticuerpos circulantes específicos para el virus. Dos son los presupuestos para la utilización del plasma de sujetos convalecientes: la infección viral induce una respuesta inmune adaptativa, la que incluye la producción de anticuerpos; y los mecanismos mediados por tales anticuerpos específicos confieren protección ante el virus.

Existen evidencias clínicas y experimentales que apoyan ambas conjeturas. En los pacientes infectados son detectables anticuerpos específicos al SARS-CoV-2, una respuesta que puede ser intensa en algunos individuos <sup>(2)</sup> y que constituye la base para el diagnóstico serológico. La producción de anticuerpos neutralizantes en monos previno la reinfección, en un estudio longitudinal, cuando la respuesta específica aparecía en los momentos iniciales de la enfermedad. <sup>(3)</sup> Es precisamente la neutralización el principal mecanismo invocado para explicar el efecto protector del plasma de sujetos convalecientes: la unión de los anticuerpos a los antígenos de la

partícula viral impide la adhesión y la penetración en las células diana. También, pueden cooperar con otros mecanismos de la inmunidad, como las células NK y los macrófagos, para activar la citotoxicidad dependiente de anticuerpos y la fagocitosis, respectivamente. <sup>(1)</sup>

La administración de plasma es una forma de inmunidad pasiva, pues se transfieren anticuerpos, formados en un individuo que se expuso al patógeno, a un sujeto susceptible que no los tiene, porque no ha padecido la infección ni ha recibido una vacuna contra aquel. Su efecto protector, que puede durar semanas o meses, es útil tanto en la prevención como en el tratamiento de la enfermedad y será mayor mientras más precozmente se emplee, probablemente porque la neutralización es más eficaz mientras menor es la carga viral, que se incrementa con el avance de la infección; también influyen en ello, la cantidad e isotipos de anticuerpos presentes en el plasma. <sup>(1)</sup>

El plasma inmune, que se emplea ahora en la pandemia de COVID-19, es una terapia, cuyo uso se remonta a más de una centuria. Desde inicios del siglo XX fue usada en brotes, sobre todo de enfermedades virales, como poliomielitis, sarampión, parotiditis, influenza e, incluso, en el VIH; en lo que va de siglo XXI, se ha reportado su utilización en las epidemias de otros coronavirus, SARS y MERS, en la influenza H1N1 de los años 2009-2010, y en el brote de ébola en el África occidental, durante 2013-2014. <sup>(1,4)</sup> En otras enfermedades infecciosas, tanto virales como bacterianas, el plasma de donantes inmunes es parte de los protocolos de tratamiento en Cuba y otros países.

Vale decir que el uso de plasma inmune también entraña riesgos, relacionados con sus componentes y mecanismos de acción. Por su condición de



Citar como: Serrano-Barrera OR, Bello-Rodríguez MM. Plasma humano de convalecientes, ahora un tratamiento para la COVID-19, tuvo su origen en Cuba. Revista Electronica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2020; 45(4). Disponible en: <http://revzoiломarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2277>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas  
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas  
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

hemoderivado, es posible la trasmisión de agentes infecciosos, por lo cual es sometido a exigentes procedimientos que garanticen su esterilidad; otras moléculas que forman parte del plasma pueden generar reacciones de hipersensibilidad. <sup>(1)</sup> Otro aspecto sobre el cual se ha alertado, y aún es prematuro sopesar la certidumbre y magnitud del peligro que entraña, es la amplificación o potenciación dependiente de anticuerpos (ADE, del inglés *antibody-dependent enhancement*): la existencia de anticuerpos contra otros coronavirus o contra epítopes compartidos por otros virus en el plasma que se administra, podría potenciar la infección por SARS-CoV-2, en lugar de bloquearla, y contribuiría a los fenómenos observados de hiperinflamación, linfopenia y tormenta de citocinas. <sup>(1,5)</sup> El fenómeno ADE ha sido bien documentado en otros virus, como es el caso de la infección por dengue, <sup>(6)</sup> e impone un reto adicional al desarrollo de las vacunas para estos agentes.

Esta síntesis sobre el uso del plasma hiperinmune en el tratamiento de la COVID-19 sirve de contexto para abordar el objetivo que nos motiva a escribir a la revista que usted dirige. En medio de la carrera por encontrar fármacos efectivos para controlar la pandemia, en la cual se combinan el más puro altruismo y los más terrenales intereses comerciales, el plasma de sujetos convalecientes es el producto específico de obtención más inmediata y cuya acción puede evaluarse más rápidamente. En este punto, queremos resaltar el hecho de que corresponde a un cubano el mérito de haber sido el primero en el mundo en haber empleado el plasma humano en el tratamiento de una infección. A continuación, los elementos que nos hacen sostener ese criterio.

Los últimos dos decenios del siglo XIX fueron testigos de sucesivos descubrimientos vinculados a la Microbiología y que, al mismo tiempo, marcarían el origen de la Inmunología como ciencia, en los que serían protagonistas los grupos liderados por Louis Pasteur, en Francia, y Robert Koch, en Alemania. Entre muchos hechos, la purificación de la toxina diftérica por Émile Roux y Alexandre Yersin en 1888 y la identificación de la toxina tetánica por Knud Faber dos años más tarde, dieron paso a los experimentos, por medio de los cuales Emil von Behring y Shibasaburo Kitasato, también en 1890, concluyeron que la inyección de esas sustancias, o los gérmenes que las producían, provocaba la formación de antitoxinas que, transferidas a animales no infectados, protegía a estos últimos de las enfermedades respectivas, que causaban el *Clostridium tetani* y el *Corynebacterium diphtheriae*; <sup>(7-9)</sup> von Behring adelantó que se abría la posibilidad de una cura para enfermedades de tan alta contagiosidad. <sup>(9)</sup> Insistimos aquí que todos los experimentos fueron realizados en animales: conejos, cobayos y ratones.

La introducción de esa nueva terapia para tratar a humanos no se hizo esperar: en 1894 una serie de 220 niños con difteria, tratados con suero inmune,

tuvo una tasa de curación del 77 %, mientras Roux reportó una reducción de más del 50 % en la mortalidad. <sup>(9)</sup> Los resultados satisfactorios fueron replicándose, pero debemos advertir que en todas esas experiencias se empleó suero proveniente de animales, sobre todo carneros y caballos, los cuales eran inmunizados para obtener altos títulos de anticuerpos; ello también condujo a algunos eventos adversos graves, como la muerte por una reacción anafiláctica, en 1896, de un niño sano que fue tratado profilácticamente, debido a que su criada había tenido difteria. <sup>(9)</sup> En 1901, Emil von Behring recibió el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, "por su trabajo en la seroterapia, especialmente su aplicación contra la difteria, con la cual ha abierto un nuevo camino en el campo de las ciencias médicas y ha puesto en las manos del médico un arma victoriosa contra la enfermedad y la muerte." <sup>(10)</sup>

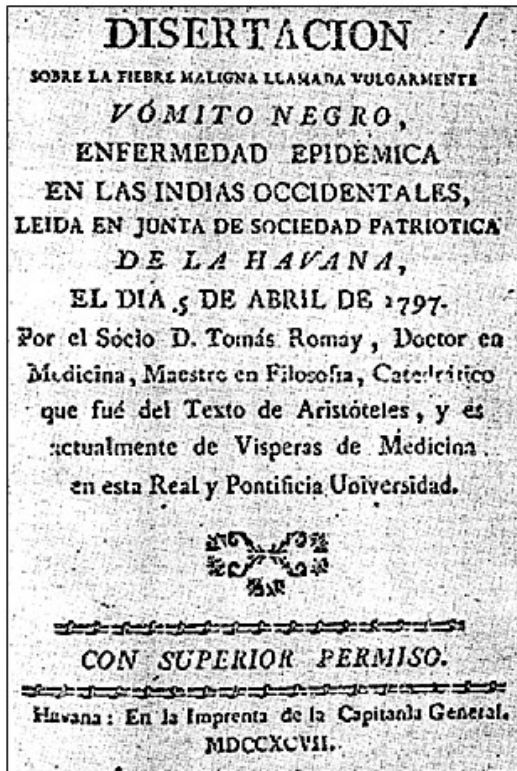
Resulta admirable que el doctor Carlos Juan Finlay Barrés, quien vivía en Cuba e investigaba sobre la fiebre amarilla, se mantenía al tanto de los avances logrados en Europa en la lucha contra las enfermedades infecciosas. En la isla, la fiebre amarilla, también llamada vómito negro, era considerada ya una plaga fulminante, desde la primera epidemia ocurrida entre 1649 y 1655: de mayo a octubre del primero de esos años, se calcula que la tercera parte de los habitantes del país fue aniquilada. <sup>(11)</sup> Cuenta el propio Finlay que las tropas inglesas, que ocuparon la Habana, fueron particularmente diezgadas por un nuevo brote entre 1761 y 1762. <sup>(11)</sup>

Siempre es oportuno recordar que a la fiebre amarilla debemos la inauguración de la publicación científica en Cuba, con la impresión en 1797 de la disertación que sobre el tema hizo el doctor Tomás Romay Chacón, el 5 de abril de ese año, ante la Junta de la Sociedad Patriótica de la Habana (**imagen 1**). <sup>(12)</sup>

Las noticias de los experimentos de von Behring y Kitasato llegaron a la Habana en 1892, <sup>(13)</sup> dos años después de su realización, lo que, junto a las observaciones y resultados propios relativos a la fiebre amarilla, llevaron a Finlay a elaborar muy atinadas teorías sobre la inmunidad y la definición que sobre ella dio mantiene hoy su validez: "procurar al sujeto inmunizado algún recurso que haga inofensivas para él las toxinas que los gérmenes tienden á elaborar" (se respeta la ortografía del original). <sup>(14)</sup> También acierta en sus hipótesis sobre las bases celulares y humorales de tales fenómenos: <sup>(14)</sup>

"...si triunfan los leucocitos, los que hayan tomado parte en esa lucha habrán adquirido la propiedad de segregar antitoxinas capaces de neutralizar dentro de su esfera de acción, los productos tóxicos que los gérmenes puedan elaborar.(...) ...¿no podrá acontecer que se desarrollen en los leucocitos propiedades inmunizantes contra las toxinas?"

**IMAGEN 1. Portada del primer texto científico publicado en Cuba, sobre la fiebre amarilla, con la autoría de Tomás Romay**



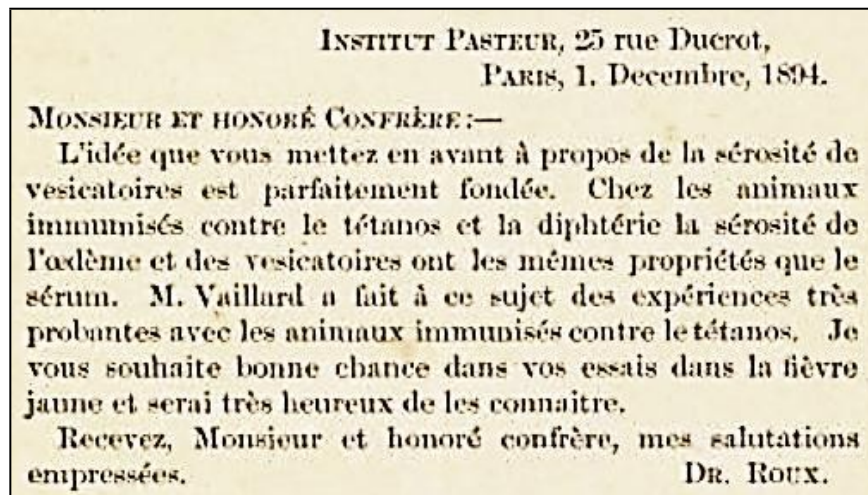
Hombre dado a la práctica, ante un caso grave de fiebre amarilla, realizó el que probablemente sea el primer experimento de transferencia de plasma inmune de humano a humano en la historia de la Medicina. Considerando que su propio suero debía contener “propiedades inmunizantes”, en el mes de julio de 1892, se provocó una ampolla aséptica en el

brazo izquierdo para obtener suero que inyectó al paciente en el sexto día de la enfermedad; atribuyó parte de la mejoría a esa arriesgada medida.<sup>(13)</sup> Otros dos ensayos fracasaron y pensó que ello se debía a la administración tardía del suero, por lo que decidió emplearlo solo como medida preventiva: entre noviembre de 1893 y mediados de 1895, ninguno de los 13 soldados españoles que inoculó sufrió de fiebre amarilla, a diferencia de sus compañeros de barraca. Cabe destacar dos curiosidades: Finlay consideraba más eficaz el uso de suero obtenido de ampollas provocadas (“serosidad de vejigatorio”) que el derivado de la sangre y en ningún caso registró reacciones adversas.<sup>(13,14)</sup>

Para obtener una opinión autorizada, Finlay escribió nada menos que al doctor Émile Roux, quien, en carta de respuesta desde el Instituto Pasteur, fechada el 1 de diciembre de 1894, reconoció la validez de las ideas del cubano, a quien trata de “honorable colega” y deseó ser informado de los resultados de sus ensayos; la **imagen 2** muestra una transcripción de la misiva de Roux, incluida en un artículo de Finlay.<sup>(13)</sup>

Como puede apreciarse, todos los elementos aportados por Roux provienen de experimentos en animales: “En los animales inmunizados contra el tétanos y la difteria la serosidad del edema y de los vejigatorios tienen las mismas propiedades que el suero. El señor Vaillard ha realizado sobre el tema algunas experiencias muy convincentes con animales inmunizados contra el tétanos”. Por tanto, de las palabras de Roux puede interpretarse que Finlay fue el primero en usar suero de humanos y en ensayarlo en la fiebre amarilla. Más que eso, el cubano recomendó vehementemente el empleo de la inmunidad adquirida de los pacientes recuperados de la fiebre amarilla, para proteger a las personas de las infecciones primaria y secundaria por ese virus.<sup>(13)</sup>

**IMAGEN 2. Transcripción de la respuesta de Émile Roux a la comunicación del doctor Carlos Juan Finlay sobre sus experimentos con suero de convalecientes de fiebre amarilla**<sup>(13)</sup>



En Cuba se realizaron otras experiencias en la seroterapia de enfermedades infecciosas, sobre todo a partir de la inauguración del Laboratorio Histobacteriológico y de Vacunación antirrábica, en 1887, precisamente con médicos entrenados en el Instituto Pasteur. <sup>(15)</sup> Serían los primeros ensayos de su tipo en América Latina y sus resultados fueron excelentes, pero, al igual que lo realizado en Europa, empleaban suero obtenido de animales. Por muchos años, Finlay mantuvo la primicia del uso del hemoderivado de origen humano para la prevención y el tratamiento de infecciones en el hombre. Tal mérito ha sido poco reconocido y es otro motivo de perenne homenaje a la brillantez de sus aportes científicos.

El uso de plasma de individuos convalecientes de la COVID-19 es una de las alternativas, que se aplican en Cuba para la prevención y el tratamiento de los pacientes infectados por SARS-CoV-2, al igual que se ensaya en otros países. Los resultados que se obtengan darán continuidad a los trabajos fundacionales de una de las personalidades de mayor relevancia en la historia de la medicina y la infectología en el mundo: honor para Carlos Juan Finlay Barrés, figura ineludible en la erradicación de la fiebre amarilla, y para los que hoy no descansan en la lucha por poner fin a la pandemia de COVID-19.


### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest* [revista en internet]. 2020 [citado 4 de mayo 2020]; 130(4): 1545-1548. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI138003>.
2. Thevarajan I, Nguyen THO, Koutsakos M, Druce J, Caly L, van de Sandt CE, et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med* [revista en internet]. 2020 [citado 4 de mayo 2020]; 26: 453-455. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0819-2>.
3. Bao L, Deng W, Gao H, Xiao Ch, Liu J, Xue J, et al. Reinfection could not occur in SARS-CoV-2 infected rhesus macaques. *BioRxiv* [revista en internet]. 2020 [citado 6 de abril 2020]. Disponible en: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.13.990226v1.full.pdf>.
4. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA* [revista en internet]. 2020 [citado 4 de mayo 2020]; 323(16): 1582-1589. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2763983>.
5. Tetro JA. Is COVID-19 receiving ADE from other coronaviruses? *Microbes and Infection* [revista en internet]. 2020 [citado 5 de mayo 2020]; 22(2): 72-73. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.02.006>.
6. Cáceres Munar BA, Castellanos Parra JE, Rodríguez Panduro MH. Amplificación de la infección dependiente de anticuerpos en la inmunopatogénesis del dengue grave, implicaciones para el desarrollo y uso de las vacunas. *Acta Biol. Colomb.* [revista en internet]. 2019 [citado 5 de mayo 2020]; 24(3): 439-451. Disponible en: <https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/2044>.
7. Simon J. Emil Behring's Medical Culture: From Disinfection to Serotherapy. *Medical History* [revista en internet]. 2007 [citado 4 de mayo 2020]; 51(2): 201-218. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S002572730001198>.
8. Bochner R. Paths to the discovery of antivenom serotherapy in France. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis* [revista en internet]. 2016 [citado 4 de mayo 2020]; 22: 20. Disponible en: <https://jvat.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40409-016-0074-7>.
9. Kaufmann SHE. Remembering Emil von Behring: from Tetanus Treatment to Antibody Cooperation with Phagocytes. *mBio* [revista en internet]. 2017 [citado 4 de mayo 2020]; 8: e00117-17. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/mBio.00117-17>.
10. Emil von Behring - Facts. *NobelPrize.org*. [citado 5 de mayo 2020]. Disponible en: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1901/behring/facts/>.
11. Finlay CJ. Apuntes sobre la historia primitiva de la fiebre amarilla. *Anales de la Academia*. 1884 [citado 4 de mayo 2020]; XXI: 265. Disponible en: <http://files.sld.cu/digitalizacion-bmn/files/2018/05/0045-9178.1965.0029.0006.pdf>.
12. Romay T. Disertación sobre la fiebre maligna, llamada vulgarmente vómito negro, enfermedad epidémica en las Indias Occidentales. Havana, Imprenta de la Capitanía General. 1797. En: *Obras*, vol. I [citado 4 de mayo 2020]. La Habana, Imagen Contemporánea, 2005.
13. Finlay C. A plausible method of vaccination against yellow fever. *The Philadelphia Medical Journal*. 1898 [citado 5 de mayo 2020]; 1(24): 1123-24.

14. Finlay C. Fiebre amarilla. Estudio clínico patológico y etiológico. Habana, Imp. de A. Alvarez y Cía. 1895 [citado 4 de mayo 2020]. Disponible en: <https://collections.nlm.nih.gov/ext/dw/101178579/PDF/101178579.pdf>.
15. Serrano-Barrera OR. Historia de la inmunología en Cuba de 1850 hasta mediados del siglo XX. Rev Cubana Hematol, Inmunol Hemoter [revista en internet]. 2017 [citado 5 de mayo 2020]; 33(2). Disponible en: <http://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/503/290>.


### Declaración de autoría

Orlando Rafael Serrano-Barrera

 <https://orcid.org/0000-0002-2605-6999>

Participó en la revisión de la literatura y confección de la carta.

María Mercedes Bello-Rodríguez

 <https://orcid.org/0000-0001-8012-1213>

Participó en la revisión de la literatura y confección de la carta.

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.