

Conferencia: "Detección de anticuerpos neutralizantes en pacientes recuperados de COVID-19"

Dra. Sandra Gallego

"Instituto de Virología Dr. J. M. Vanella"


Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Córdoba

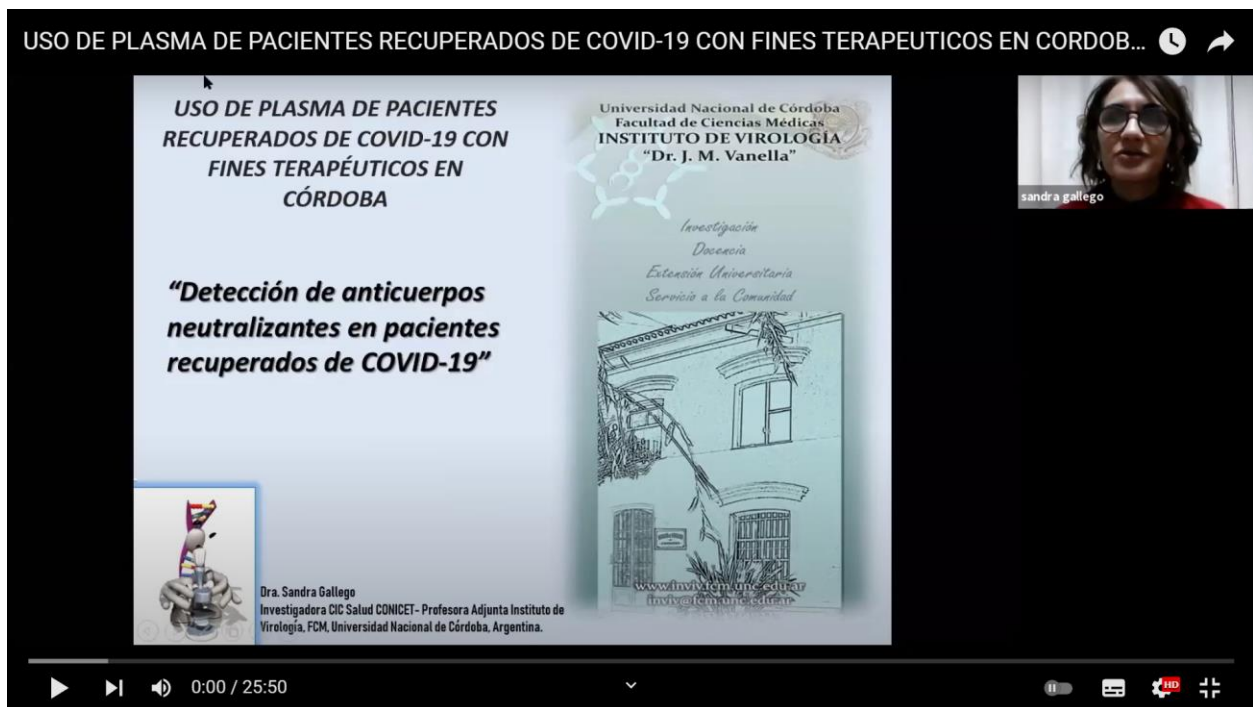
Argentina

Jornada virtual: Uso de plasma de pacientes recuperados de Covid-19 con fines terapéuticos en Córdoba – Parte I

Conferencia completa: <https://www.youtube.com/watch?v=8jI-Ng6zHg0>

Jornada virtual: Uso de plasma de pacientes recuperados de Covid-19 con fines terapéuticos en Córdoba – Parte II
(ver <https://rdu.unc.edu.ar/handle/11086/20846>)

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



USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPEUTICOS EN CORDOBA

"Detección de anticuerpos neutralizantes en pacientes recuperados de COVID-19"

Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Médicas
INSTITUTO DE VIROLOGÍA
"Dr. J. M. Vanella"


*Investigación
Docencia
Extensión Universitaria
Servicio a la Comunidad*

*www.invirologia.unc.edu.ar
invi@fcm.unc.edu.ar*

Dra. Sandra Gallego
Investigadora CIC Salud CONICET - Profesora Adjunta Instituto de Virología, FCM, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

0:00 / 25:50

✓ En la actualidad el tratamiento con plasma convalescente para SARS-CoV-2 es recomendado como terapia de elección en diferentes países. Falta aún mayor evidencia a partir de los ensayos clínicos.



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

Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter interventional trial

Cesare Perotti, Fausto Baldoni, Raffaele Bruno, Claudio DeLionta, Elena Semerari, Salvatore Casari, Elena Percevalle, Claudia Gligano, Valeria Pisavalle, Mirko Bellomo, Martina Garuti, Federica Maloni, Marianna Frigato, Antonio Di Sabato, Catherine Klerky, Giuseppe De Donno, Massimo Franchini
doi: <https://doi.org/10.1177/2020.05.26.20111377>

The study observed **46 patients** from March, 25 to April, 21 2020. Hyperimmune plasma in Covid-19 shows **promising benefits, to be confirmed** in a randomized controlled trial.

Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients

Michael Jayne, K. Scott Wingle, Dallas Farweather, Jonathan Smedley, Kazim Brown, Stephen Klassen, Ricky Carter, Abbas Kromas, Chad Wiggin, John A. Shepherd, Robert Rea, Emily Whelan, Andrew Clayburn, Matthew Spiegel, Patrick Johnson, Elizabeth Lensen, Sarah Bales, Kathryn Larsen, Juan Riquelme, Kyle Anderson, David Hedge, Katie Kimes, Matthew Baras, Plathaw Vag, Vicky Harasandhi, Joshua Dennis, Riley Regenbalt, Philippe Bevan, Jairo Elvir, Camille van Nuberg, Jeffrey Winters, James Tabbis, Nigel Parvath, Arzoo Casabani
doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.12.20098797>
Now published in *Journal of Clinical Investigation* doi: [10.1172/JCI140200](https://doi.org/10.1172/JCI140200)

These **early indicators suggest** that transfusion of convalescent plasma is safe in hospitalized patients with COVID-19.

JAMA | Preliminary Communication

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

Chengang Shen, PhD, Zhaoping Wang, PhD, Feng Chen, PhD, Yang Yang, MD, Junhui Li, MD, Jing Yuan, MD, Hongyan Wang, MD, Dalin Li, PhD, Minghui Wang, PhD, Li Ting, MD, Bei Bei, MD, Xian Xian, MD, Huihui Cao, PhD, Yanfang Wu, MD, Junhui Qiu, MD, Liang Liang, MD, Li Chen, MD, Zhongguo, MD, Liang Liang, MD, Yongli, MD, Huihui Cao, MD, Feng Chen, MD, Kun-Huang, MD, Yiping Jiang, MD, Zhongguo, MD, Zhong, MD, Yegorai, MD, Li, MD, Li, MD


Administration of convalescent plasma containing neutralizing antibody was followed by **improvement in their clinical status.**

JAMA | Original Investigation

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

Liang Li, MD, PhD, Wei Zhang, MD, Yi Liu, MD, PhD, Shuang Tang, MD, PhD, Shuang Tang, MD, Junhui Wang, PhD, Xing-Hong, MD, Li-Biao, PhD, Qing-Wen, MD, Liang-Min, MD, PhD, Caoping Shi, MD, Caifan Guo, MD, Yu Tang, MD, Jun-Rong, MD, Xiangyu Gu, PhD, Hongyan, MD, Zhongguo, MD, Shichao, MD, Li Ting, MD, Xian Xian, MD, Liang Liang, MD, Jun-Bing, MD, Hongbin, MD, Yi-Li, PhD, Huihui Cao, MD, E. Dong, MD, Xian Xian, MD, Chengyu, MD, Conghui Wang, PhD, Shuang Tang, PhD, Liang Liang, PhD, Xiangyu Gu, MD, PhD, Zhong, MD, PhD

Convalescent plasma therapy added to standard treatment, compared with standard treatment alone, did not result in a statistically significant improvement in time to clinical improvement within 28 days. **Interpretation is limited by early termination of the trial.**



La Legislatura de la Provincia de Córdoba
Sanciona con fuerza de
Ley: 10693

Artículo 1º.- APRUEBANSE el "Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba y el Instituto de Virología Dr. JOSÉ MARIA VANELLA de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba" y el "Convenio de Colaboración entre el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba y la Universidad Nacional de Córdoba para la Obtención de Plasma para la Producción de Inmunoglobulina con Anticuerpos Anti Covid 19", ambos suscriptos el día 8 de abril de 2020, por los señores Gobernador de la Provincia y Ministro de Salud, por una parte, y los señores Rector de la Universidad Nacional de Córdoba y Decano de la Facultad de Ciencias Médicas, por la otra; registrados bajo los Nros. 7 y 8, respectivamente, con fecha 8 de abril de 2020, en el Protocolo de Tratados y Convenios de la Secretaría Legal y Técnica de la Fiscalía de Estado de la Provincia. Los convenios cuya aprobación se dispone por este instrumento legal, compuestos de tres fojas útiles cada uno, forman parte integrante de la presente Ley como Anexos I y II.

GOBIERNO DE LA PROVINCIA DE CORDOBA

BOLETIN OFICIAL DE LA PROVINCIA DE CORDOBA 2

1ª LEGISLACIÓN Y NORMATIVAS

"Año del Bicentenario del Paso a la Inmortalidad del General Manuel Belgrano"
AÑO CIVIL TOMO DCLXXV - N° 116
CORDOBA (A. P. MARTES 19 DE ABRIL DE 2020)
BOLETIN OFICIAL DE LA PROVINCIA DE CORDOBA

Decreto N° 275


Artículo 2º.- Comuníquese al Poder Ejecutivo Provincial.

DADA EN SESIÓN DE LA LEGISLATURA PROVINCIAL, EN CÓRDOBA, A LOS QUINCE DÍAS DEL MES DE ABRIL DEL AÑO DOS MIL VEINTE.

Córdoba, 20 de abril de 2020

Téngase por Ley de la Provincia Nro. 10.693, cúmplase, protocolícese, comuníquese, publíquese en el Boletín Oficial, archívese.

FDO. MANUEL CALVO, PRESIDENTE - GUILERMO CARLOS ARIAS, SECRETARIO




USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPEUTICOS EN CORDOB... 🕒 ↗

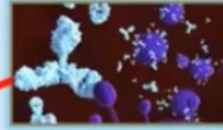
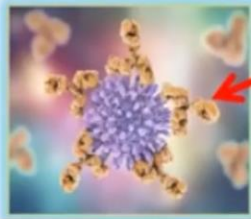
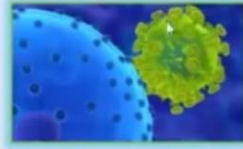
✓Se desarrolló y estandarizó una técnica *in vitro* para la detección y cuantificación de anticuerpos neutralizantes específicos contra SARS-CoV-2.

✓Esta técnica es aplicada en la evaluación de anticuerpos neutralizantes en los plasmas convalecientes para su uso terapéutico y para el desarrollo de hemoderivados, y como técnica *gold standard* en la validación de nuevas técnicas diagnósticas y ensayos comerciales.

▶ ⏪ 🔊 3:29 / 25:50



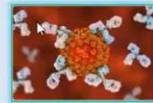
ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES



zoom



MEDIANTE LA DONACIÓN DE PLASMA INMUNE.....



Método *gold standard* para cualquier estudio serológico.

- Permite valorar la capacidad que tienen los **anticuerpos** presentes en un suero problema para **neutralizar la actividad biológica de un VIRUS**.

LA SOLA DETECCIÓN DE ANTICUERPOS NO PRUEBA QUE LOS MISMOS TENGAN **CAPACIDAD DE NEUTRALIZAR** AL VIRUS, HAY QUE PROBAR SU CAPACIDAD NEUTRALIZANTE.



Sair del modo de pantalla completa (1)

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

An infographic titled 'USO DE PLASMA DE PACIENTES RECUPERADOS DE COVID-19 CON FINES TERAPEUTICOS EN CORDOB...' containing several text boxes and a central cartoon character. The text boxes provide data on antibody responses, neutralizing antibodies, and IgG levels in patients.

Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19
285 pacientes:
- IgG día 17-19 desde inicio de síntomas 100%.
- IgM día 20-22 desde inicio de síntomas 94%.

Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications
Anticuerpos neutralizantes:
175 pacientes:
- Día 10-15 de inicio de síntomas.
- 30% tiene títulos bajos.
- Títulos más altos en adultos mayores. En jóvenes título bajos y algunos negativos.

1343 pacientes (seguimiento)
IgG : 7-50 días desde inicio de síntomas a 5-49 días desde la resolución clínica.
Estudio de IgG: 3 a 4 semanas desde el inicio de los síntomas y al menos 2 semanas después resolución de los síntomas.

19.860 pacientes infecciones moderadas. La mayoría desarrollan IgG contra la spike protein y el 90% son neutralizantes, detectándose al menos 3 meses.



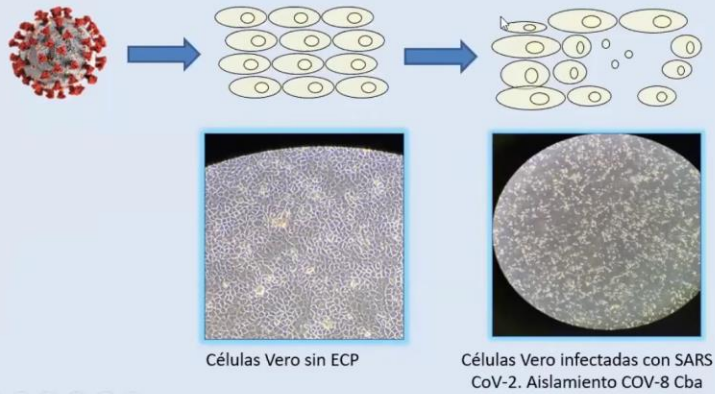
Botón de reproducción (k)

7:30 / 25:50

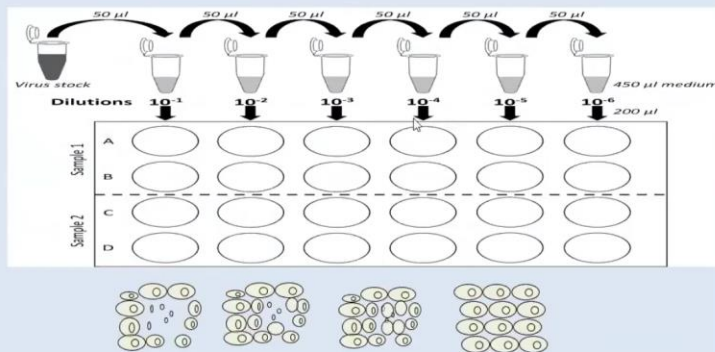


Prueba de Neutralización (NT)

Aislamiento del virus

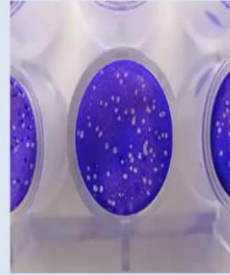
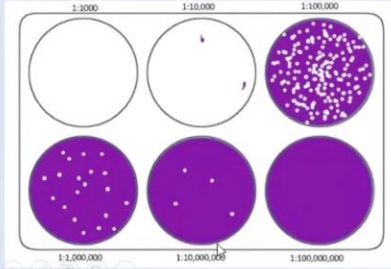
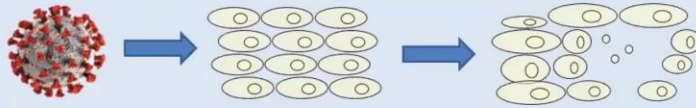


Titulación de la semilla viral

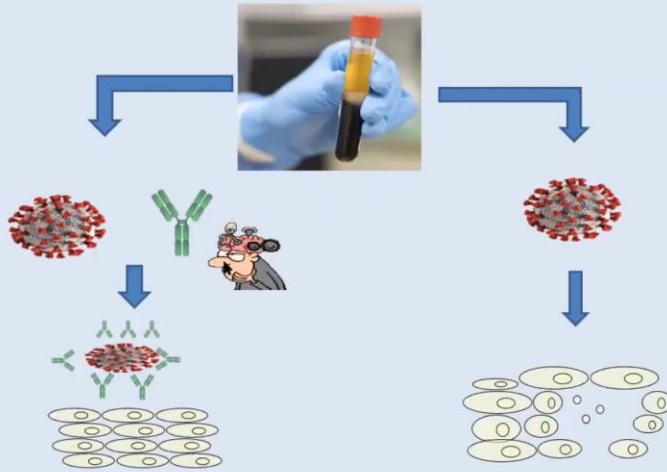


Prueba de Neutralización (NT)

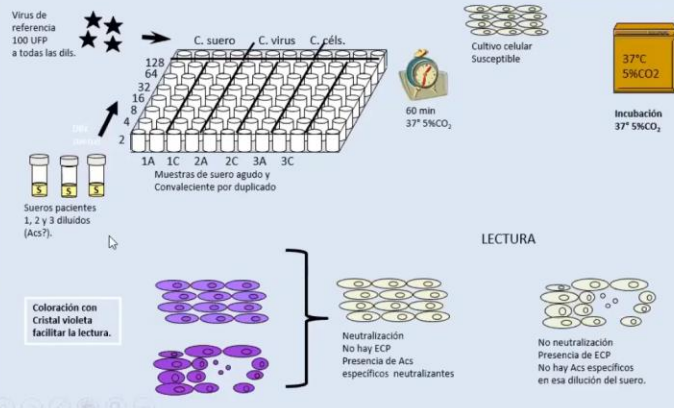
Titulación de la semilla viral



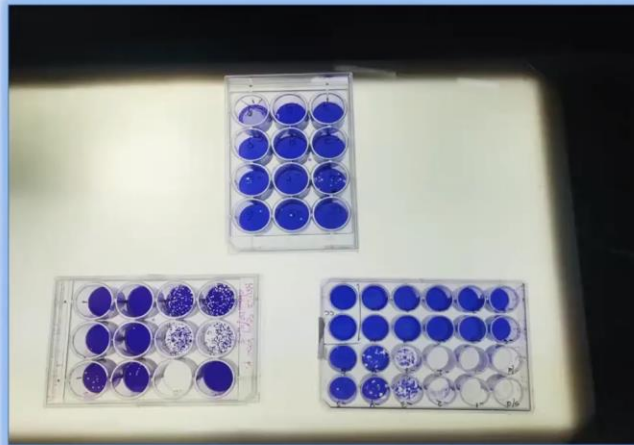
Prueba de Neutralización (NT)



Prueba de Neutralización (Titulación de anticuerpos neutralizantes).

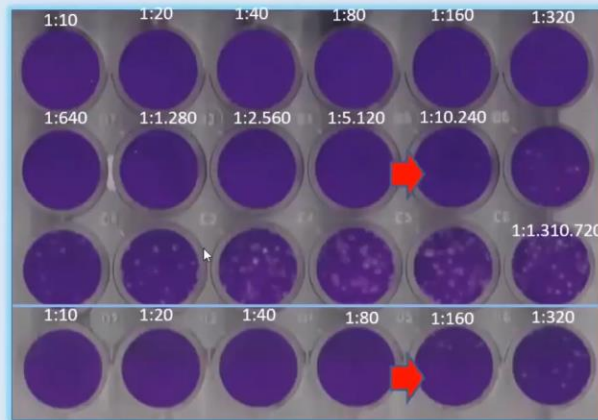


Cuantificación UFP



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

NT de dos muestras de plasma



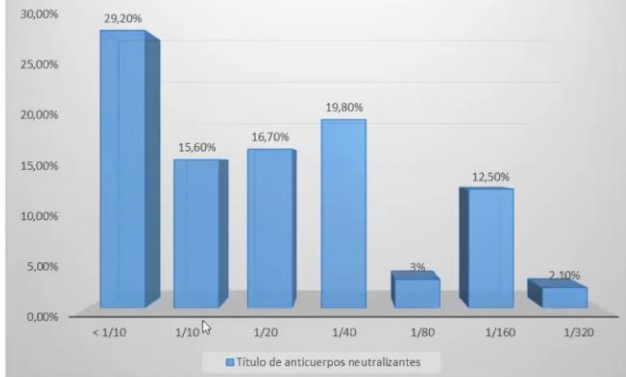
Actualmente....

Trabajo conjunto con Epidemiología de la Provincia y el Centro de Plasmaféresis Provincial.

- ✓ 495 individuos recuperados de COVID-19 en Córdoba. Al 16/07/2020 evaluamos 68 individuos recuperados potencialmente elegibles para donación de plasma convaleciente.
- ✓ El 29,4% (20/68) de los individuos recuperados estudiados no desarrollaron anticuerpos neutralizantes al momento del estudio.



Anticuerpos neutralizantes en 96 muestras de recuperados de COVID-19 elegibles como donantes de plasma



Datos Instituto de Virología "Dr J M Vanelia", FCM, UNC.



sandra gallego

- ✓ De los individuos sin anticuerpos neutralizantes, 7 (35%) tuvieron resultados reactivos por la técnica de SARS-COV-2 IgG (CMIA, Abbott, Irland).
- ✓ Gran dispersión en los valores por CMIA (valor de corte 1,4) para las muestras con altos, intermedios y bajos títulos de anticuerpos neutralizantes. No habría correlación entre estas lecturas y las concentraciones de anticuerpos neutralizantes.

- NT anticuerpos negativos	rango: 0,01 – 6,26
- Título 1/10	rango: 1,14 – 8,35
- Título 1/20	rango: 3,30 – 6,90
- Título 1/40	rango: 4,11 – 9,42
- Título $\geq 1/80$	rango: 1,83 – 9,11



sandra gallego



La utilización de técnicas serológicas para aplicarse al estudio de anticuerpos neutralizantes DEBEN ser validadas frente a Técnicas de NT *gold standard*.

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

Liang L, Mei P, Zhou Z, et al. *JAMA*. 2020;324(11):1012-1023. doi:10.1001/jama.2020.11111

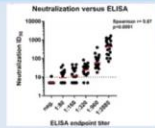
- Validaron un ELISA S-RBD specific IgG frente a una NT.
- Establecieron una equivalencia entre un título por NT de 1/80 y un título 1/1280 en el ELISA.
- Usan el ELISA para el tamizaje de plasmas de convalecientes.

Science
Serology assays to manage COVID-19

Chen H, Kramarz T, Shinn T, et al. *Science*. 2020;368(6473):100-103. doi:10.1126/science.aba1227

SARS-CoV-2 infection induces robust, neutralizing antibody responses that are stable for at least three months

Wang W, Wu Y, Niu X, et al. *Nature*. 2020;581(7810):474-478. doi:10.1038/s41586-020-2020-8



Anticuerpos neutralizantes en pacientes internados

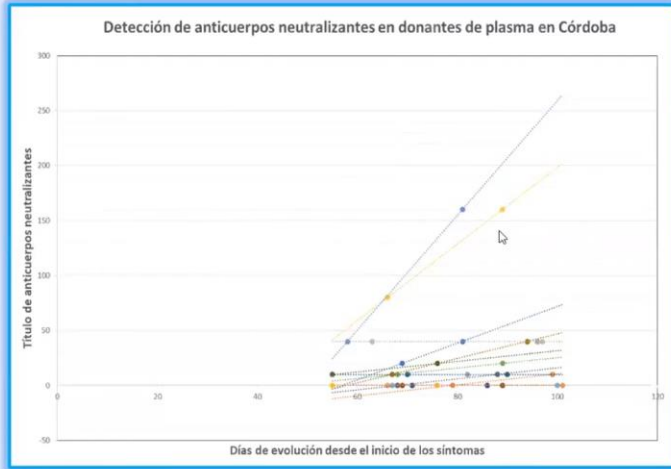
ID	Edad	Días Evolución	TR IgM	TR IgG	Título AcN
P1	73	18	Reactivo	Reactivo	Negativo
P2	54	7	Reactivo	Reactivo	1/10
P3	25	21	Reactivo	Reactivo	1/20
P4	64	40	No Reactivo	Reactivo	1/20
P5	39	36	Reactivo	Reactivo	1/20
P6	39	37	Reactivo	Reactivo	1/20
P7	62	45	Reactivo	Reactivo	1/20
P8	77	24	Reactivo	Reactivo	1/40
P9	23	28	Reactivo	Reactivo	1/40
P10	23	39	Reactivo	Reactivo	1/40
P11	33	15	Reactivo	No Reactivo	1/40
P12	36	7	Reactivo	No Reactivo	1/40
P13	70	40	Reactivo	Reactivo	1/80
P14	25	21	No Reactivo	Reactivo	1/80
P15	71	40	Reactivo	Reactivo	1/160
P16	62	23	Reactivo	Reactivo	1/320
P17	60	15	No Reactivo	Reactivo	1/320
P18	64	40	No Reactivo	Reactivo	1/640
P19	60	45	Reactivo	Reactivo	>1/640



✓ En Córdoba 37 donaciones de plasma: 7 donantes donaron dos veces y 1 donó tres veces.

✓ Para tratamiento se utilizan plasmas con título de 1/80 o mayores.

✓ Los donantes con títulos menores a 1/80 son diferidos por 20 días y se los vuelve a estudiar. Al 16/07/2020 27 segundas muestras ya evaluadas.



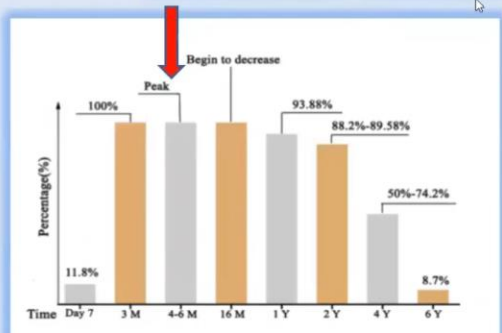
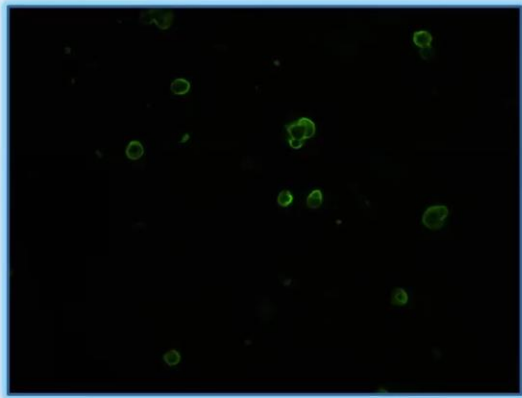
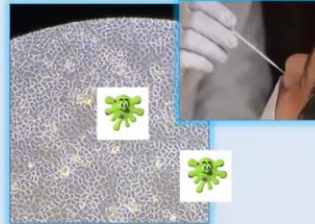
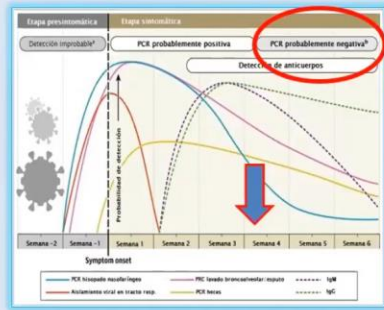


Fig. 1. The percentage of patients who expressed specific IgG Abs/NAbs against SARS-CoV in recovered patients²⁻⁴.

Nueva herramienta diagnóstica: IFI detección de anticuerpos en muestras discordantes



✓ Se iniciaron estudios de viabilidad viral en pacientes internados con detecciones prolongadas de RNA viral para contribuir al conocimiento de la dinámica viral y así orientar políticas de salud pública.



El equipo de trabajo: Adrián Díaz, Lorena Spinsanti, Brenda Konigheim, Sebastián Blanco, Juan Aguilar.

Dr. Rogelio Pizzi (Decano FCM, UNC)
 Dra Silvia Nates (Directora INVIV)
 Ministerio de Salud de Pcia. Córdoba.
 Agencia Nacional de Promoción de la Investigación, el Desarrollo Tecnológico y la Innovación.



Dra. Sandra Gallego
 E-mail: svgallego@gmail.com

