

Estado: El preprint no ha sido enviado para publicación

# USO SATISFACTORIO DE PLASMA CONVALECIENTE DE COVID-19 EN UN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE EN QUIMIOTERAPIA

Carlos Flores-Angulo, Ada Hernández, Carla Salvo, Maria Alicia Cid Lagos, Karen Martínez-Jofré, Carmen Vergara, Karin Martínez, Dafne Donoso Rival, Felipe Vergara Fuentes, Guillermo Silva

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.1859>

Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación se describen en el manuscrito, cuando corresponda.
- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- El autor que presenta declara que todos los autores responsables de la preparación del manuscrito están de acuerdo con este depósito.
- Los autores declaran que si el manuscrito se publicará en el servidor SciELO Preprints, estará disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- El autor que hace el envío declara que las contribuciones de todos los autores están incluidas en el manuscrito.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.

Enviado en (AAAA-MM-DD): 2021-02-13

Postado en (AAAA-MM-DD): 2021-03-01

## USO SATISFACTORIO DE PLASMA CONVALECIENTE DE COVID-19 EN UN PACIENTE CON MIELOMA MÚLTIPLE EN QUIMIOTERAPIA

Carlos Flores-Angulo - (<https://orcid.org/0000-0001-9148-8379>)<sup>1,2,a</sup>

Ada Hernández - (<https://orcid.org/0000-0003-1691-2701>)<sup>1</sup>

Carla Salvo - (<https://orcid.org/0000-0001-8282-5660>)<sup>3</sup>

María Alicia Cid Lagos (<https://orcid.org/0000-0002-8317-9012>)<sup>4</sup>

Karen Martínez-Jofré (<https://orcid.org/0000-0003-0700-5181>)<sup>5</sup>

Carmen Vergara (<https://orcid.org/0000-0001-9537-0423>)<sup>1</sup>

Karin Martínez (<https://orcid.org/0000-0002-8065-9395>)<sup>3</sup>

Dafne Donoso Rival (<https://orcid.org/0000-0003-2007-6603>)<sup>5</sup>

Felipe Vergara Fuentes (<https://orcid.org/0000-0002-3505-3079>)<sup>5</sup>

Guillermo Silva (<https://orcid.org/0000-0003-3880-092X>)<sup>1</sup>

1. Servicio de Hematología, Hospital Regional Libertador Bernardo O'Higgins. Rancagua (HRLBO), Chile.
  2. Escuela de Medicina, Universidad Mayor. Temuco, Chile.
  3. Centro de Sangre de Valparaíso (CSV). Valparaíso, Chile.
  4. Unidad de Paciente Crítico Adultos, HRLBO. Rancagua, Chile.
  5. Unidad de Medicina Transfusional, HRLBO. Rancagua, Chile.
- a. MSc en Ciencias Biomédicas

Contribuciones de autoría: CFA, AH, CS, MACL, KMJ, CV, KM, DDR, FVF y GS han participado en concepción y diseño del artículo, recolección y obtención de los datos, redacción y revisión crítica del artículo y aprobaron la versión final.

Declaración de conflicto de interés: Sin declarar

Autor de correspondencia: Carlos Flores Angulo, Av. Libertador Bernardo O'Higgins 3065, Rancagua, O'Higgins; [carlos.jgfa@gmail.com](mailto:carlos.jgfa@gmail.com).

Fuente de apoyo financiero: Se recibió financiamiento de la Agencia Nacional de Investigación y Desarrollo (ANID) del Gobierno de Chile mediante el proyecto COVID0495.

## **Resumen**

El mieloma múltiple (MM) es una enfermedad clonal que deriva de las células plasmáticas, cuya biología y tratamiento puede producir inmunosupresión, lo cual pudiera explicar la elevada tasa de mortalidad de los pacientes con MM y COVID-19. A continuación, se describe el curso clínico de un paciente de 63 años, con hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, MM en recaída recibiendo quimioterapia e infección por SARS-CoV-2 que cursó con un rápido deterioro de la función respiratorio, requiriendo intubación orotraqueal e ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos del HRLBO. Debido al empeoramiento progresivo de los parámetros ventilatorios, y considerando los diferentes factores de riesgo, se decidió administrar 200 cc de plasma convalescente, objetivándose mejoría clínica 24 horas después de su infusión; finalmente, la paciente fue extubada y trasladada a la Unidad de Cuidados Intermedios donde posteriormente fue egresada.

Palabras clave: mieloma multiple, plasma convalescente, COVID-19, SARS-CoV-2

## **SUCCESSFUL USE OF COVID-19 CONVALESCENT PLASMA IN A PATIENT WITH MULTIPLE MYELOMA CHEMOTHERAPY**

### **Abstract**

Multiple myeloma (MM) is a clonal disease derived from plasma cells, whose biology and treatment can produce immunosuppression, which could explain the high mortality rate of patients with MM and COVID-19. The following describes the clinical course of a 63-year-old patient with arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, relapsed MM receiving chemotherapy and SARS-CoV-2 infection who presented a rapid deterioration of respiratory function, requiring orotracheal intubation and admission to the Intensive Care Unit of the HRLBO. Due to the progressive worsening of ventilatory parameters, and considering the different risk factors, it was decided to administer 200 cc of convalescent plasma, showing clinical improvement 24 hours after infusion; finally, the patient was extubated and transferred to the Intermediate Care Unit where she was subsequently discharged.

Key words: multiple myeloma, convalescent plasma, COVID-19, SARS-CoV-2.

## **Introducción**

El MM es una enfermedad neoplásica que deriva de las células plasmáticas, encontrándose afectada la inmunidad humoral y celular, confiriendo a los pacientes mayor riesgo a infecciones principalmente respiratorias<sup>1</sup>, además, la inmunosupresión puede exacerbarse por el uso combinado de antineoplásicos<sup>2</sup>.

Tanto la biología como el tratamiento del MM pudiera afectar la producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2, lo cual explicaría la alta tasa de mortalidad (24-29%) descrita en pacientes con MM y COVID-19<sup>3,4</sup>. En este grupo, la transferencia de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 obtenidos de sujetos recuperados de la infección<sup>5</sup> pudiera ser una alternativa terapéutica.

Por tales motivos y debido a que el MM es la segunda malignidad hematológica más frecuente, a continuación, se describe el curso clínico de un paciente con MM y COVID-19 tratado con plasma convaleciente (PC) en el HRLBO.

## **Caso clínico**

Paciente femenino de 63 años de edad, con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e hipertensión arterial sistémica (HTA), con diagnóstico de MM tipo IgG lambda ISS 3 desde 2017. Por lo cual recibió CTD (Ciclofosfamida 350 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8,15 y 22; talidomida 100 mg/día continuo y dexametasona 40 mg/día los días 1-4 y 15-18; cada 28 días por 6 ciclos) como tratamiento de inducción, alcanzado remisión y encontrándose en mantenimiento con talidomida (100 mg/día) y dexametasona (40 mg días 1-4, cada 28 días). En febrero de 2020, comenzó a presentar dolor óseo, limitación para la marcha y astenia, describiéndose presencia de componente monoclonal clase IgG tipo lambda en la inmunofijación de cadenas pesadas y ligeras de suero, Beta-2 microglobulina: 2,4 mg/L (VR: 0,54-3,86), IgG: 2230 mg/dL (VR: 751-1560), IgA: 236 mg/dL (VR: 82-453), IgM: 53 mg/dL (VR: 46-304) e infiltración de la médula ósea por 80% de células plasmáticas anormales.

Por tales motivos, y debido a que la recaída fue después de >6 meses, se indicó nuevamente el esquema CTD; antes del inicio del quinto ciclo, se evaluó el estado de la enfermedad

determinándose disminución del componente (paraproteína 0,3 g/dL) e hipogammaglobulinemia subclase IgM (IgA: 180 mg/dL, IgG: 1330 mg/dL, IgM: 36,2 mg/dL). Mientras se encontraba recibiendo el quinto ciclo comenzó a presentar tos no productiva, disnea y mialgias (20 de octubre de 2020); debido a que persistieron los síntomas durante 48 horas decidió acudir a centro de salud donde fue evaluada y se evidenció una saturación de oxígeno de 86%, por tales motivos se indicó oxigenoterapia mediante cánula nasal a 2-3 L y se tomó muestra de hisopado nasal para RT-PCR de SARS-CoV-2 cuyo resultado fue positivo. Debido a la identificación de un rápido deterioro clínico se derivó al HRLBO donde fue ingresada el 22/10/2020 en la Unidad de Cuidados Intensivos, cuyas características clínicas se encuentran resumidas en la Tabla 1.

Al ingreso se documentó una  $pO_2$  de 69,1 mmHg,  $pCO_2$  de 51,3 mmHg y saturación de oxígeno de 92,8%, evidenciándose en la radiografía de tórax (Figura 1A) infiltrado alveointerstitial difuso bilateral a predominio apical, banda atelectásica en el lóbulo inferior del campo pulmonar derecho y derrame pleural. Por ello, se decidió intubar mejorando parcialmente los parámetros ventilatorios ( $pO_2$ : 70,2 mmHg, saturación de oxígeno: 95,1%,  $FiO_2$ : 0,35;  $PaO_2/FiO_2$ : 200). Recibió tratamiento de sostén basado en dexametasona (6 mg/día) y enoxaparina (60 mg cada 12 horas).

Como se muestra en el Gráfico 1, la presión y saturación de oxígeno fue empeorando de forma progresiva, requiriendo mayor cantidad de oxígeno suplementario y una  $PaO_2/FiO_2$  cada vez menor (Días -5 al 0); ante dicha situación, el 28 de octubre (Día 0) se le administró 200 cc de PC suministrado por el CSV. Posterior a ello, se observó mejoría de los parámetros ventilatorios a las 24 horas (Día 1) y 48 horas (Día 2) de la transfusión. Los marcadores inflamatorios fueron mejorando y no se evidenciaron cambios importantes en el hemograma durante la hospitalización (datos no mostrados). Desde el punto de vista radiológico, se observó disminución del infiltrado 5 días después de la transfusión (Figura 1B)

Debido a la estabilización de los parámetros ventilatorios durante los días 2 a 5 (Gráfico 1), se programó extubación la cual fue realizada con éxito el 05-11-2020 (Día 9), luego fue trasladada a la Unidad de Cuidados Intermedios y posteriormente egresada.

El reporte forma parte de un estudio aprobado por el Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente, Chile. Se obtuvo el consentimiento de forma libre e informada.

## **Discusión**

El impacto de la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con MM todavía no se encuentra claro. Una serie de 100 sujetos con MM y COVID-19 expone la heterogeneidad del tratamiento en este segmento de pacientes, siendo algunos tratados con hidroxiclороquina, azitromicina, bloqueadores de IL-6, lopinavir-ritonavir y remdisivir<sup>3</sup>.

Se ha descrito que el PC puede ser efectivo en el tratamiento de pacientes con COVID-19 e inmunosupresión primaria o secundaria; en este último grupo, se analizó la respuesta de 54 casos con diferentes malignidades hematológicas, evidenciándose importante reducción del requerimiento de oxígeno y aclaramiento viral después del tratamiento con PC<sup>6</sup>.

En el presente reporte, se describió la evolución satisfactoria de un paciente tratado con PC que desarrollo rápido deterioro de la función respiratoria y que tenía diferentes factores de riesgo (HTA, DM2, hipogammaglobulinemia y cáncer en quimioterapia). A pesar que la sintomatología fue concordante a la descrita en una muestra de 75 pacientes con MM y COVID-19<sup>7</sup>, fue necesaria la intubación orotraqueal en el transcurso de 48 horas desde su inicio. A diferencia de lo descrito por Hulcrantz *et al*<sup>3</sup> en una muestra homologa, en el presente caso no se evidenció linfopenia durante la infección. Además, en este reporte se observó reducción de la concentración de la IgM previo al diagnóstico de COVID-19, similar a los descrito por Cook *et al* quienes documentaron hipogammaglobulinemia en el 90% de los pacientes con MM y COVID-19, encontrándose afectada la subclase IgM en segundo lugar<sup>7</sup>.

Debido a la recaída del MM el paciente se encontraba recibiendo el esquema CTD, que puede conducir a mielosupresión y por ende a un estado de inmunodeficiencia. En este orden de ideas, destaca el fármaco talidomida cuyo mecanismo de acción incluye la inhibición de la síntesis de ciertas citoquinas inflamatorias y estimula la producción de IL-2 e interferón-gamma<sup>8</sup>. Aunque el efecto de la talidomida en pacientes con COVID-19 no se encuentra

completamente establecido, recientemente Gadotti *et al* indicaron que una mayor concentración de interferon-gamma se encuentra asociado a mayor riesgo de muerte en pacientes con COVID-19 moderado o severo<sup>9</sup>.

Debido a la biología del MM, muchos pacientes se encuentran recibiendo tratamiento antineoplásico de forma crónica, experimentando mayor o menor inmunosupresión. Información obtenida de 5 centros de Nueva York, indicó que el 86% de los pacientes con MM se encontraban en tratamiento al momento de contraer la infección por SARS-CoV-2<sup>3</sup>.

Ello pone de manifiesto la importancia de disponer de un tratamiento que permita controlar rápidamente la infección en los sujetos con MM, así como otros tipos de cáncer, constituyendo la transfusión de PC una alternativa segura.

Hasta la fecha solo han sido publicado pocos casos donde se describa el beneficio clínico del PC en pacientes con MM<sup>4,10,11</sup>. En la Tabla 1, se resumen las características del presente reporte, así como los casos clínicos publicados por Abid *et al*<sup>10</sup> y Luetkens *et al*<sup>11</sup>; el grupo de Wang, describió su experiencia en 58 pacientes con discrasia de células plasmáticas, donde un paciente fue tratado con PC (detalles no mostrados en la publicación<sup>4</sup>).

En el presente caso no se evidenciaron reacciones transfusionales y se determinó una notable reducción del requerimiento de oxígeno suplementario y aumento de la saturación de oxígeno después de la transfusión del PC (Gráfico 1). Nuestro paciente, al igual que los otros descritos en la literatura con características basales y tratamiento similar<sup>4,10,11</sup>, se recuperaron de la infección y se encuentran vivos.

A pesar que hasta ahora se disponen de casos anecdóticos, existen información que sugiere que los individuos con malignidades hematológicas pueden tener una evolución clínica diferente. Baang *et al* describieron el caso de un paciente con linfoma del manto refractario en el cual se documentó, mediante cultivo viral y análisis del material genético, persistencia de replicación viral y de su capacidad infecciosa durante 119 días, y requirió 3 hospitalizaciones relacionadas a COVID-19 en un periodo de 4 meses<sup>12</sup>. Asimismo, se ha determinado que los pacientes con MM e hipertensión arterial (como el presente reporte)

tienen un riesgo significativamente mayor de muerte, de requerir terapia intensiva o ventilación mecánica (OR: 3,5; IC<sub>95</sub>: 1,5-8,1)<sup>3</sup>.

Aunque la vacunación masiva permitirá un mayor control de la infección, existen datos que han demostrado que la efectividad de las vacunas en pacientes con MM es más baja; por ello, la *European Myeloma Network* ha recomendado la medición del título de anticuerpos protectores y/o repetir la inoculación<sup>13</sup>. Además, la descripción de variantes de SARS-CoV-2 con mutaciones en E484 puede originar reinfección<sup>14</sup>, debido a que su neutralización es 35-60 veces menor respecto al tipo salvaje<sup>15</sup>.

Esto crea la necesidad de continuar investigando la efectividad de la transfusión de PC en segmentos de la población más vulnerables como los individuos inmunosuprimidos.

## **Bibliografía**

1. Lavi N, Avivi I, Kra-Oz Z, Oren I, Hardak E. Community-acquired respiratory infections are common in patients with non-Hodgkin lymphoma and multiple myeloma. *Support Care Cancer* 2018; 26(7): 2425-31.
2. Kumar SK, Callander NS, Hillengass J, Liedtke M, Baljevic M, Campagnaro E, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2019; 17(10): 1154-1165.
3. Hultcrantz M, Richter J, Rosenbaum C, Patel D, Smith E, Korde N, et al. COVID-19 infections and outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers. *medRxiv* 2020: 2020.06.09.20126516.
4. Wang B, Van Oekelen O, Mouhieddine TH, Del Valle DM, Richter J, Cho HJ, et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. *J Hematol Oncol* 2020; 13(1): 94.
5. Du Z, Zhu F, Guo F, Yang B, Wang T. Detection of antibodies against SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *J Med Virol* 2020; 92(10): 1735-1738.
6. Senefeld J, Klassen SA, Ford SK, Wiggins CC, Bostrom BC, Thompson MA, et al. Therapeutic use of convalescent plasma in COVID-19 patients with immunodeficiency. *medRxiv preprint*. doi: 10.1101/2020.11.08.20224790
7. Cook G, John Ashcroft A, Pratt G, Popat R, Ramasamy K, Kaiser M, et al. Real-world assessment of the clinical impact of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID-19 disease) in patients with multiple myeloma receiving systemic anti-cancer therapy. *Br J Haematol* 2020; 190(2) :e83-e86.

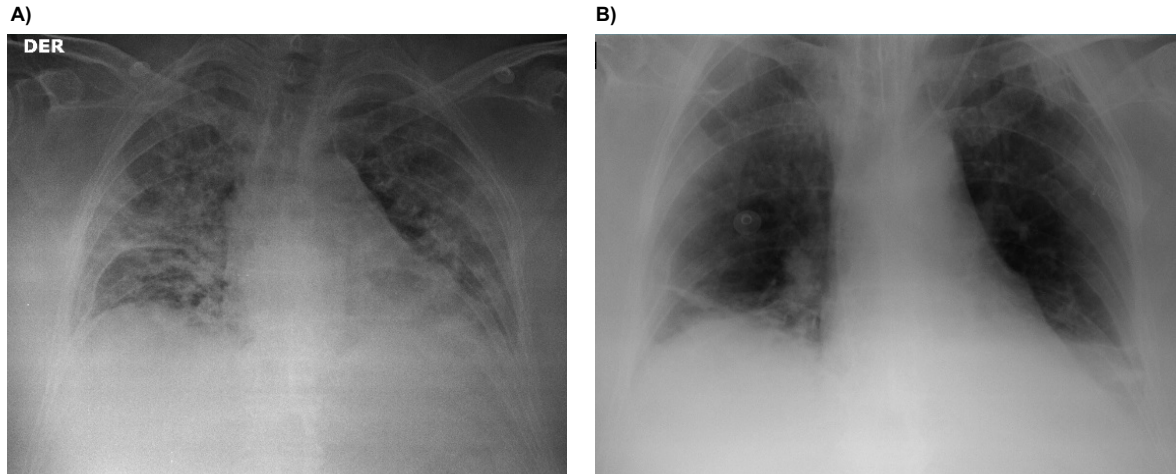
8. Prommer EE, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Thalidomide. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41(1): 140-5.
9. Gadotti AC, de Castro Deus M, Telles JP, Wind R, Goes M, Garcia Charello Ossoski R, et al. IFN- $\gamma$  is an independent risk factor associated with mortality in patients with moderate and severe COVID-19 infection. *Virus Res* 2020; 289: 198171.
10. Abid MB, Chhabra S, Buchan B, Graham MB, Abedin S, Thapa B, et al. Bronchoalveolar lavage-based COVID-19 testing in patients with cancer. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2020: S1658-3876(20)30149-7.
11. Luetkens T, Metcalf R, Planelles V, Zheng Y, Larragoite ET, Spivak ES, et al. Successful transfer of anti-SARS-CoV-2 immunity using convalescent plasma in an MM patient with hypogammaglobulinemia and COVID-19. *Blood Adv* 2020; 4(19): 4864-4868.
12. Baang JH, Smith C, Mirabelli C, Valesano AL, Manthei DM, Bachman M, et al. Prolonged SARS-CoV-2 replication in an immunocompromised patient. *J Infect Dis* 2020: jiaa666.
13. Ludwig H, Boccadoro M, Moreau P, San-Miguel J, Cavo M, Pawlyn C, et al. Recommendations for vaccination in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* 2021; 35(1): 31-44.
14. Sabino EC, Buss LF, Carvalho MPS, Prete CA Jr, Crispim MAE, Fraiji NA, et al. Resurgence of COVID-19 in Manaus, Brazil, despite high seroprevalence. *Lancet* 2021: S0140-6736(21)00183-5.
15. Greaney AJ, Loes AN, Crawford KH, Starr TN, Malone KD, Chu HY, et al. Comprehensive mapping of mutations to the SARS-CoV-2 receptor-binding domain that affect recognition by polyclonal human serum antibodies. *bioRxiv* 2021: 2020.12.31.425021

**Tabla 1. Características clínicas del presente reporte y de dos casos descritos en la literatura**

	<b>Presente caso</b>	<b>Caso 1</b>	<b>Caso 2</b>
<b>Edad (años)</b>	63	88	72
<b>Sexo</b>	M	H	M
<b>Enfermedad</b>	MM IgG lambda	MM IgG kappa	MM IgG kappa
<b>Estatus del MM</b>	Recaída	Recaída	Recaída
<b>Tratamiento antineoplásico</b>	Sí	Sí	Si
<b>Tipo de tratamiento</b>	Talidomida y dexametasona	Daratumumab, lenalidomida y dexametasona	Cafilzomib
<b>Comorbilidades</b>	HTA, diabetes mellitus tipo 2	HTA, dislipidemia, FA, crecimiento prostático benigno	ERC
<b>Síntomas de COVID-19</b>	Tos, disnea y mialgias	Disnea, fiebre y debilidad	Disnea, tos, sibilancias, diarrea y nauseas
<b>Estado de supervivencia</b>	Vivo	Vivo	Vivo
<b>Leucocitos (x 103/mm3)</b>	9,2	2,8	Leucopenia*
<b>RAN (x 103/mm3)</b>	6,4	2,6	ND
<b>RAL (x 103/mm3)</b>	2,8	0,08	Linfopenia*
<b>Hb (g/dL)</b>	16,3	7,8	ND
<b>Plaquetas (x 103/mm3)</b>	182	58	ND
<b>Paraproteína en suero (g/dL)</b>	0,3	ND	0,36
<b>Proteína C reactiva (mg/dL)</b>	36,37	7,8	ND
<b>Dímero D (ng/mL)</b>	330	ND	ND
<b>Referencia</b>	NA	Abid <i>et al</i> <sup>10</sup>	Luetkens <i>et al</i> <sup>11</sup>

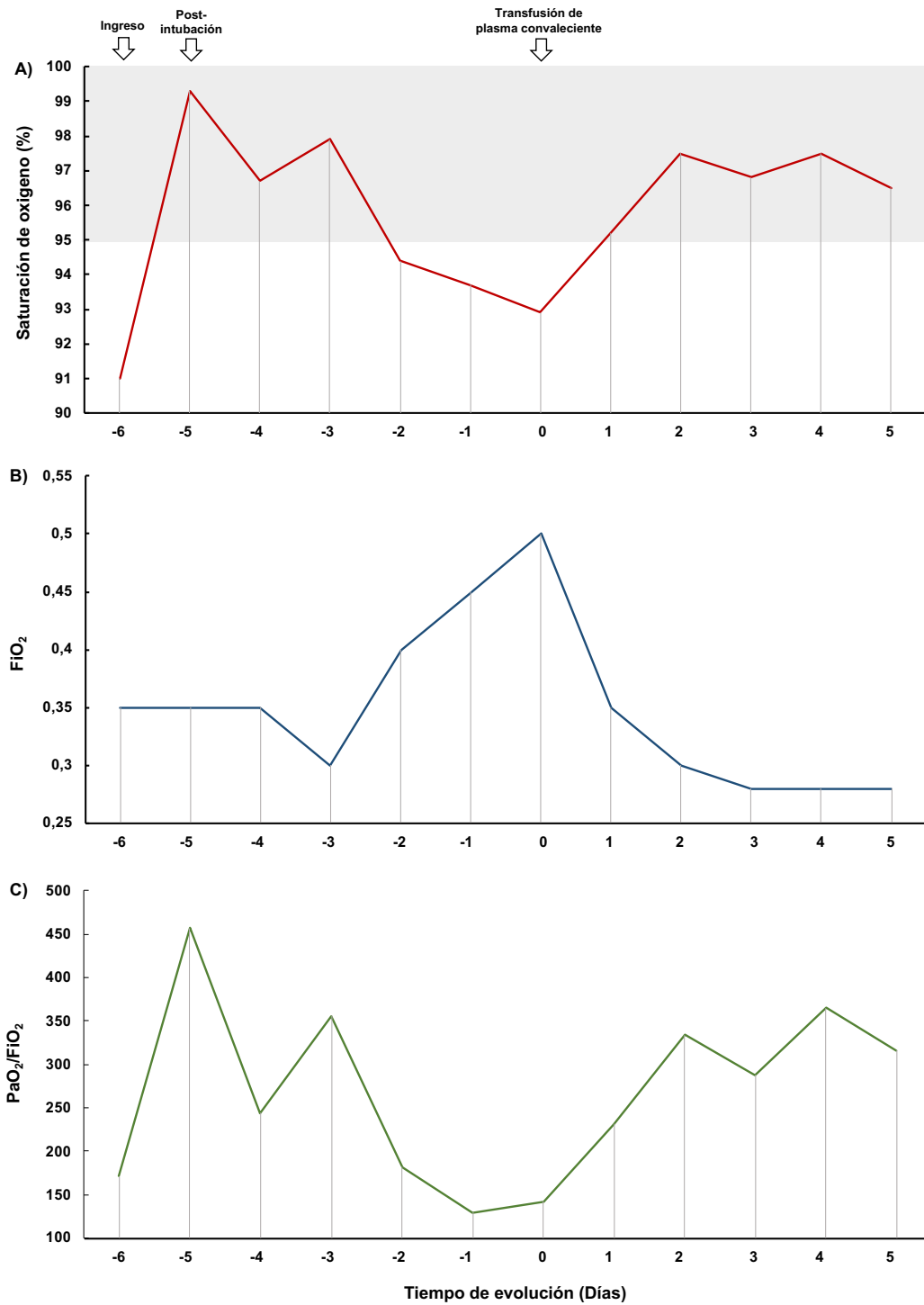
M: Mujer, H: hombre, MM: Mieloma múltiple, HTA: Hipertensión arterial, FA: Fibrilación auricular, ERC: Enfermedad renal crónica, ND: No descrito, NA: No aplica, \*: No reportado el valor absoluto.

**Figura 1. Radiografía de tórax al diagnóstico y posterior a la transfusión del plasma convaleciente**



Radiografía de tórax en cama con equipo portátil. A) Radiografía al diagnóstico, se evidencia infiltrado alveointerstitial difuso bilateral a predominio apical, banda atelectásica en el lóbulo inferior del campo pulmonar derecho y derrame pleural; B) Imagen obtenida el día 5 de la transfusión del plasma convaleciente, donde se evidencia mejora del infiltrado.

**Gráfico 1. Evolución de los parámetros ventilatorios antes y después de la transfusión del plasma convaleciente**



FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: Relación de la presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno; Area gris: valor normal.