

Título	Resumen de evidencia: Uso de terapia de plasma convaleciente en pacientes con enfermedad COVID 19
Código de Identificación	05272020IHJA
Área Solicitante	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Nombre	COVID-191. Comité de Crisis en Salud Publica Keralty
Fecha de Respuesta	27 05 2020

Preguntas:

1. ¿Existe evidencia sobre el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID 19?
2. ¿Hay evidencia de la efectividad del plasma convaleciente sobre el virus SARS-CoV-2?

Metodología:

Se realizó una Revisión Sistemática Rápida (Manual de Revisiones Sistemáticas Rápidas. Instituto Global de Excelencia Clínica. 2019)

Términos de Búsqueda: COVID 19, Coronavirus, SARS-CoV-2, convalescent plasma.

Tipos de estudio: Evaluaciones de Tecnología y recomendaciones de sociedades científicas y organismos referentes en salud nacionales e internacionales, revisiones sistemáticas de la literatura (RSL), meta análisis, ensayos clínicos y otros estudios primarios.

Fuentes de Información: Pubmed, Google Scholar, búsqueda dirigida a centros de evaluación tecnología.

Antecedentes:

Descripción de la tecnología

El plasma convaleciente es el procedente de la sangre de una persona que se ha recuperado de una infección (Bloch et al. 2020) . Teóricamente los pacientes recuperados con títulos altos de anticuerpos neutralizantes pueden donar plasma para su administración a aquellos en riesgo para prevenir la infección (profilaxis) o a aquellos con enfermedad confirmada para reducir los síntomas y la mortalidad (Chen et al. 2020). Esto se conoce como terapia pasiva de anticuerpos o inmunoterapia pasiva. Hay datos contradictorios sobre la efectividad de esta terapia pasiva en otras infecciones virales (Tiberghien et al. 2020).

Entre los posibles mecanismos de acción de la terapia con plasma convaleciente y su repercusión en la patogénesis de la COVID-19, incluida la neutralización directa del virus, el control de un sistema inmunológico hiperactivo (es decir, la tormenta de citoquinas, la relación Th1/Th17, la activación del complemento) y la inmunomodulación de un estado hipercoagulable (Rojas et al. 2020)

El plasma convaleciente puede fraccionarse en inmunoglobulina para uso intravenoso (IGIV), que contiene globulina concentrada procedente de plasma humano agrupado, con la ventaja de que puede administrarse en un volumen menor y es un producto más uniforme en

comparación con el plasma. La inmunoglobulina hiperinmune (H-IVIG) es la IVIG elegida por su alto título de anticuerpos específicos.

El plasma convaleciente se ha utilizado en otras dos epidemias de coronavirus en el siglo XXI: SARS1 en 2003 y MERS en 2012 (Bloch et al. 2020).

En el caso específico de la tecnología para el uso en pacientes con diagnóstico de COVID-19, se describe así, tal y como ha compilado el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina (IECS, 2020):

- El plasma proviene de paciente con diagnóstico previo de COVID-19 documentado.
- Previo a la donación se ha establecido una recuperación total del paciente, o el paciente ha permanecido totalmente asintomático.
- El donante ha tenido dos pruebas consecutivas negativas, ambas tomadas con 24 horas de diferencia.
- Se recomienda la inactivación viral del plasma antes de su transfusión.
- Los anticuerpos neutralizantes deben ser superiores a 1:320.
- La dosis inicial se sugiere en 200 ml, seguido de una o dos de 200 ml de plasma.

Información adicional sobre métodos de laboratorio y logística de aferesis y procedimientos relacionados se pueden encontrar detallados en Bloch et al. y Patrizia et al.

Estudios sobre plasma convaleciente en pacientes con diagnóstico de COVID-19

En nuestra revisión no encontramos estudios aleatorizados controlados concluidos, hay varios en curso sin resultados preliminares.

Shen et al. condujeron un estudio en 5 personas críticamente enfermos, el estudio se llevó a cabo en el departamento de enfermedades infecciosas del Tercer Hospital Popular de Shenzhen (China), del 20 de enero de 2020 al 25 de marzo de 2020; la fecha final del seguimiento fue el 25 de marzo de 2020. Los pacientes recibieron una transfusión de plasma de convalecientes con un título de unión al anticuerpo específico del SARS-CoV-2 (IgG) superior a 1:1000 (título de dilución de punto final, por ensayo inmunoenzimático [ELISA]) y un título de neutralización superior a 40 (título de dilución de punto final) que se había obtenido de 5 pacientes que se recuperaron de COVID-19. Se administró plasma convaleciente entre 10 y 22 días después del ingreso. El Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda se resolvió en 4 pacientes a los 12 días después de la transfusión, y 3 pacientes fueron destetados de la ventilación mecánica a las 2 semanas de tratamiento. De los 5 pacientes, 3 han sido dados de alta del hospital (duración de la estancia: 53, 51 y 55 días), y 2 están en condición estable a los 37 días después de la transfusión.

Duang et al. publicaron un estudio observacional transversal en el que se incluyeron 10 pacientes diagnosticados con COVID-19 grave, provenientes de diferentes hospitales en China. Después de la transfusión de Plasma Convaleciente (PC), el nivel de anticuerpos neutralizantes aumentó rápidamente en cinco casos. Los síntomas clínicos mejoraron

significativamente junto con el aumento de la saturación de oxihemoglobina en 3 días. Varios parámetros tendieron a mejorar en comparación con la pre transfusión, incluido el aumento en el recuento de linfocitos ($0.65 \times 10^9 / L$ vs. $0.76 \times 10^9 / L$) y la disminución de la proteína C reactiva ($55.98 \text{ mg} / L$ vs. $18.13 \text{ mg} / L$). Los exámenes radiológicos mostraron diversos grados de absorción de las lesiones pulmonares en 7 días. La carga viral fue indetectable después de la transfusión en siete pacientes que tenían viremia previa. No se observaron efectos adversos graves. Este estudio mostró que la terapia de PC fue bien tolerada y podría mejorar los resultados clínicos mediante la neutralización de la viremia en casos graves de COVID-19. La dosis óptima y el punto de tiempo, así como el beneficio clínico de la terapia de PC, necesitan investigación adicional en ensayos mas grandes y bien controlados.

Rajendran et al. realizo una revisión de 5 estudios de cohortes de pacientes tratados con transfusion de plasma convaleciente (PC). Todos los estudios, excepto uno (Corea del Sur), se realizaron en China. Se incluyeron 15 hombres y 12 mujeres La edad de los pacientes en los diferentes estudios varió de 28 a 75 años. Se observó comorbilidad en algunos pacientes a los que se les administró PC, incluyendo EPOC/Bronquitis ($n = 2$), enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares ($n = 1$), e hipertensión ($n = 7$). Entre los pacientes hipertensos, uno tenía insuficiencia mitral, otro tenía insuficiencia renal crónica. Además, una paciente de 63 años presentó el síndrome de Sjogren. Otra paciente de 31 años de edad, COVID-19, estaba embarazada con un período de gestación de 35 semanas y 2 días. Después de recibir el PC en dosis diversas, todos los pacientes mejoraron excepto uno, sin embargo también recibieron otras terapias, y no hay grupos de comparación, lo cual hace incierta la atribución de beneficio al PC. De acuerdo con Rajendran et al. “Aunque los estudios informaron buenos resultados después de realizar la transfusión de PC, se consideró que todos tenían riesgo de sesgo debido a una combinación de evaluaciones no aleatorias, confusión, descripción de predictores y mala conducta metodológica para la selección de los participantes, la dosis de PC y la duración de la terapia. Esta heterogeneidad no permitió realizar un metaanálisis”. Los estudios analizados por Rajendran incluyen el de Duang et al, Shen et al, Zhang et al, Young Ahn et al y Mingxiang Ye et al.

En la base de datos de Cochrane se publicó una revisión rápida (Valk et al. 2020) que incluye publicaciones del 01 enero hasta el 23 abril 2020, la cual indica: “Se identificaron ocho estudios (siete series de casos y un estudio de intervención de un solo brazo planificado prospectivamente) con un total de 32 participantes (rango de 1 a 10). La mayoría de los estudios evaluaron los riesgos de la intervención; informaron de dos eventos adversos (potencialmente de grado 3 ó 4), uno de los cuales fue un evento adverso grave. No se sabe a ciencia cierta si el plasma de convalecencia es eficaz para las personas ingresadas en el hospital con COVID-19, ya que los estudios informaron los resultados de manera inconsistente, lo que dificulta la comparación de los resultados y la extracción de conclusiones. Se identificaron pruebas de muy baja certidumbre sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento con plasma de convalecientes para las personas con COVID-19; todos los estudios tenían un alto riesgo de sesgo y la calidad de los informes era baja. No se han realizado ECA o estudios controlados no aleatorios que evalúen los beneficios y los daños del plasma de convalecientes. Hay 47 estudios en curso que evalúan el plasma de convalecientes de los cuales 22 son ECA, y un ensayo que evalúa la inmunoglobulina hiperinmune. Esta

revisión se actualizará como una revisión sistemática en vivo, basada en búsquedas mensuales en las bases de datos y los registros mencionados anteriormente. Es probable que estas actualizaciones muestren resultados diferentes a los que se informan aquí.”

Mayr-Jenkins et al. (2020) tienen en versión preimpresa un revisión sistemática y un metanálisis exploratorio que indica “Se identificaron 32 estudios sobre la infección por coronavirus del SARS y la gripe grave. Los análisis narrativos revelaron pruebas consistentes de una reducción de la mortalidad, especialmente cuando el plasma de la convalecencia se administra en una etapa temprana después de la aparición de los síntomas. El metaanálisis exploratorio post hoc mostró una reducción estadísticamente significativa de las probabilidades agrupadas de mortalidad después del tratamiento, en comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento (odds ratio, 0,25; intervalo de confianza del 95%, 0,14 a 0,45; I² = 0%). Los estudios eran comúnmente de baja o muy baja calidad, carecían de grupos de control y tenían un riesgo moderado o alto de sesgo. Se identificaron fuentes de heterogeneidad clínica y metodológica.” Esta revisión no aporta elementos realmente nuevos en su conclusión y reitera lo expresado en todos los demás, que se requieren más estudios apropiadamente ejecutados.

Posiciones de Centros de Evaluación de Tecnología y Agencias Regulatorias.

▪ Posición ACE y Ministerio de Salud de Singapur

La Agencia para el Cuidado y la Efectividad señala que “Las pruebas publicadas sobre el plasma de convalecientes en el tratamiento de pacientes con COVID-19 se limitan actualmente a informes de casos y estudios no controlados; por lo tanto, y como se señaló en una rápida revisión Cochrane, no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la eficacia y la seguridad relativa.

En la actualidad hay pocas pruebas publicadas sobre el uso de plasma de convalecencia para tratar la infección por COVID-19, aunque los resultados de las observaciones no controladas son prometedores. Se están llevando a cabo una serie de estudios con datos que se esperan para finales de este año. La mejor evidencia hasta la fecha para el plasma de convalecencia (incluyendo HIVIG) es para el tratamiento de otras infecciones virales, sin embargo, los resultados son variables. El beneficio positivo de la supervivencia se basa principalmente en estudios e informes de casos pequeños y de baja calidad, mientras que tres ECA sobre la gripe grave y uno sobre el Ébola no muestran ningún beneficio clínico significativo.”

• Posición FDA

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los EE.UU. ha incluido el plasma convaleciente COVID-19 en la lista de nuevos fármacos de investigación de emergencia (eIND) para pacientes que están gravemente enfermos con COVID-19. Esto permite su uso para el tratamiento de un paciente individual previa autorización de la FDA. Los pacientes elegibles deben haber confirmado que COVID-19 tiene una enfermedad grave o que amenaza inmediatamente su vida y dar un consentimiento informado. Además, la FDA, los Institutos Nacionales de Salud (NIH) y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) han elaborado una guía para coordinar la recolección y el uso del plasma COVID-19

- **Posición Health Technology Wales (HTW)**

El centro de evaluación de tecnologías de Gales (HTW) señala que “Hay algunas pruebas disponibles sobre la eficacia de la Plasma Convaleciente (PC) para conferir inmunidad pasiva a la COVID-19, que están respaldadas por investigaciones sobre otras infecciones virales que pueden ser útiles. La PC para COVID-19 actualmente carece de una base de evidencia madura, sin embargo, hay una serie de ensayos activos. La investigación de las afecciones relacionadas puede ayudar a informar el desarrollo de la investigación y el uso de la PC. La revisión sistemática y el meta-análisis de la PC en pacientes con SARS que se publicó determinó que el año 2015 era particularmente útil.”

- **Posición IECS**

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina concluye que es muy alta la incertidumbre la eficacia y seguridad de la aplicación de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19 por lo que no se puede recomendar su uso fuera del contexto de estudios científicos aprobados.

- **Posición INESSS**

El Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) de Quebec señala que “ A pesar de los alentadores datos preclínicos sobre el tratamiento pasivo de anticuerpos (plasma convaleciente) para el tratamiento de COVID-19, los datos disponibles hasta la fecha no respaldan su uso generalizado en pacientes infectados. Se esperan datos adicionales de los ensayos clínicos en curso.

- La incertidumbre acerca de la eficacia y la seguridad de estos tratamientos no apoya el uso generalizado de plasma convaleciente en pacientes con una diagnóstico de COVID-19, sin importar la etapa de la enfermedad, o en profilaxis.”

Hallazgos / Respuestas a Interrogantes

- A la pregunta 1. ¿Existe evidencia sobre el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID 19?

Sí existe, pero tiene alto riesgo de sesgo y muy baja calidad.

- A la pregunta 2. ¿Hay evidencia de la efectividad del plasma convaleciente sobre el virus SARS-CoV-2?

Sí hay, pero tiene alto riesgo de sesgo y muy baja calidad.

Conclusiones / Recomendaciones generales:

1. Sí hay evidencia con alto riesgo de sesgo y muy baja calidad para considerar que el plasma convaleciente tiene potencial como tratamiento en pacientes hospitalizados con COVID 19.
2. El tratamiento del COVID 19 está en evolución en la medida que se adquieren nuevas evidencias, y por lo tanto se sugiere estar en proceso de permanente actualización.

Recomendaciones para los profesionales de la salud:

- El uso de la terapia de plasma convaleciente en el manejo del COVID 19 no tiene evidencia de calidad suficiente que permita recomendar su uso, puede recomendarse su uso únicamente en contexto de investigaciones debidamente aprobadas.

Recomendaciones para la comunidad:

- La terapia con plasma convaleciente es experimental, y sólo puede usarse bajo indicación médica estricta con protocolos de investigación aprobados.

Búsqueda

(((((("convalesce"[All Fields] OR "convalesced"[All Fields]) OR "convalescence"[MeSH Terms]) OR "convalescence"[All Fields]) OR "convalescences"[All Fields]) OR "convalescent"[All Fields]) OR "convalescents"[All Fields]) OR "convalescing"[All Fields]) AND (((("plasma"[MeSH Terms] OR "plasma"[All Fields]) OR "plasmas"[All Fields]) OR "plasma s"[All Fields]) AND ((((((("covid 19"[All Fields] OR "covid 2019"[All Fields]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[All Fields]) OR "2019 ncov"[All Fields]) OR "sars cov 2"[All Fields]) OR "2019ncov"[All Fields]) OR (("wuhan"[All Fields] AND ("coronavirus"[MeSH Terms] OR "coronavirus"[All Fields])) AND (2019/12/1:2019/12/31[Date - Publication] OR 2020/1/1:2020/12/31[Date - Publication])))

Bibliografía:

1. Agency for Care and Effectiveness and Ministry of Health Singapore. (2020). Rapid review: Should convalescent plasma be used for COVID-19? Consultado el 22 de mayo en [https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider5/clinical-evidence-summaries/convalescent-plasma-infusion-for-covid-19-\(updated-18-may-2020\).pdf](https://www.moh.gov.sg/docs/librariesprovider5/clinical-evidence-summaries/convalescent-plasma-infusion-for-covid-19-(updated-18-may-2020).pdf)
2. Bloch, E. M., Shoham, S., Casadevall, A., Sachais, B. S., Shaz, B., Winters, J. L., van Buskirk, C., Grossman, B. J., Joyner, M., Henderson, J. P., Pekosz, A., Lau, B., Wesolowski, A., Katz, L., Shan, H., Auwaerter, P. G., Thomas, D., Sullivan, D. J., Paneth, N., Gehrie, E., ... Tobian, A. A. (2020). Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *The Journal of clinical investigation*, 138745. Advance online publication. <https://doi.org/10.1172/JCI138745>
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). (2020). Plasma therapy for the treatment of COVID-19: clinical effectiveness. Consultado el 23 de

- mayo en <https://cadth.ca/sites/default/files/covid-19/RA11113%20Convalescent%20Plasma%20COVID.pdf>
4. Chen, L., Xiong, J., Bao, L., & Shi, Y. (2020). Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *The Lancet. Infectious diseases*, 20(4), 398–400. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30141-9)
 5. Duan, K., Liu, B., Li, C., Zhang, H., Yu, T., Qu, J., Zhou, M., Chen, L., Meng, S., Hu, Y., Peng, C., Yuan, M., Huang, J., Wang, Z., Yu, J., Gao, X., Wang, D., Yu, X., Li, L., Zhang, J., ... Yang, X. (2020). Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(17), 9490–9496. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117>
 6. Health Technology of Wales (HTW). (2020). Topic exploration report Plasmapheresis of convalescent plasma to confer passive immunity. Consultado el 26 de mayo en <https://www.healthtechnology.wales/wp-content/uploads/2020/05/TER-203-CPT-v1.0.pdf>
 7. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). (2020). COVID-19 et thérapie passive par anticorps (plasma convalescent). Consultado el 24 de mayo en https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/COVID-19/COVID-19_Plasma_convalescent.pdf
 8. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria de Argentina. (2020). Plasma Convalecientes en COVID-19. Consultado el 25 de mayo en <https://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/IECS-IRR-771-VA-Plasma-convalecientes-COVID-19-2.pdf>
 9. Mair-Jenkins, J., Saavedra-Campos, M., Baillie, J. K., Cleary, P., Khaw, F. M., Lim, W. S., Makki, S., Rooney, K. D., Nguyen-Van-Tam, J. S., Beck, C. R., & Convalescent Plasma Study Group (2015). 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. *The Journal of infectious diseases*, 211(1), 80–90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu396>
 10. Patrizia, A., Pierluigi, B., Vincenzo, D. A., Giustina, D. S., Luca, M., Angelo, O., & (2020). Position paper on the preparation of immune plasma to be used in the treatment of patients with COVID-19. *Transfusion and Apheresis Science*, 102817. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102817>
 11. Rajendran, K., Krishnasamy, N., Rangarajan, J., Rathinam, J., Natarajan, M., & Ramachandran, A. (2020). Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *Journal of medical virology*, 10.1002/jmv.25961. Advance online publication. <https://doi.org/10.1002/jmv.25961>
 12. Rojas, M., Rodríguez, Y., Monsalve, D. M., Acosta-Ampudia, Y., Camacho, B., Gallo, J. E., Rojas-Villarraga, A., Ramírez-Santana, C., Díaz-Coronado, J. C., Manrique, R., Mantilla, R. D., Shoenfeld, Y., & Anaya, J. M. (2020). Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmunity reviews*, 102554. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102554>
 13. Shen, C., Wang, Z., Zhao, F., Yang, Y., Li, J., Yuan, J., Wang, F., Li, D., Yang, M., Xing, L., Wei, J., Xiao, H., Yang, Y., Qu, J., Qing, L., Chen, L., Xu, Z., Peng, L., Li, Y., Zheng, H., ... Liu, L. (2020). Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. *JAMA*, 323(16), 1582–1589. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783>

14. Tiberghien, P., de Lamballerie, X., Morel, P., Gallian, P., Lacombe, K., & Yazdanpanah, Y. (2020). Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how?. *Vox sanguinis*, 10.1111/vox.12926. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/vox.12926>
15. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, Lamikanra A, Kimber C, McQuilten Z, So-Osman C, Estcourt LJ, Skoetz N. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 5. Art. No.: CD013600. DOI: 10.1002/14651858.CD013600.