



Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 771

**CONCLUSIONES**

Evidencia de muy baja calidad proveniente de series de casos de pacientes con infección respiratoria tratados con plasma de convalecientes adicionado a otros tratamientos, no permite establecer su eficacia en la reducción de la mortalidad o en la mejoría clínica en pacientes con infección por SARS-CoV-2. Evidencia indirecta proveniente de un meta análisis de estudios observacionales realizados en pacientes con infección respiratoria aguda producida por otros virus, sugiere que podría tener algún beneficio en la reducción de la mortalidad.

El Ministerio de Salud de la Argentina, con la colaboración de diferentes entidades científicas Nacionales, elaboró un protocolo de ensayo clínico para evaluar su eficacia. Organizaciones como la Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas, la Comisión Nacional de Salud de China, la Comisión Europea, la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Quebec, y un consenso de expertos en Bélgica, contemplan su uso solamente en el contexto de estudios de investigación y/o en pacientes con enfermedad respiratoria grave y de rápida progresión.

Al momento de realizar este documento es muy alta la incertidumbre asociada a la eficacia y seguridad de la transfusión de plasma de convalecientes en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2, no permitiendo emitir una recomendación a favor de su empleo. Sin embargo, es importante tener en cuenta que se encuentran en curso más de 40 estudios experimentales por lo que puede ser que la incertidumbre actualmente existente se reduzca en el corto a mediano plazo.

*Debido a la urgencia en la realización de este documento relacionado con la pandemia por COVID-19, este documento difiere de los usualmente disponibles en su proceso, formato y tiempos de consulta pública.*

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. [www.iecs.org.ar/consorcios](http://www.iecs.org.ar/consorcios). Para citar este informe: Secco A, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Plasma de convalecientes en COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 771, Buenos Aires, Argentina. 8 de Mayo de 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en [www.iecs.org.ar](http://www.iecs.org.ar).*

## 1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.<sup>1</sup>

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la infección por COVID-19 como una pandemia. Al 02 de mayo 2020 se han reportado 215 países afectados, 3.356.205 casos confirmados y 238.730 muertes.<sup>2</sup>

El período de incubación de la infección es de 2 a 14 días. La mayor parte de los contagios se producen de persona a persona, siendo altamente transmisible. La clínica varía desde casos asintomáticos a cuadros febriles con tos y dificultad respiratoria, neumonía y distrés respiratorio. También puede acompañarse de alteraciones gastrointestinales.<sup>3</sup>

El departamento de medicina interna del Hospital de Brigham de la escuela de medicina de Harvard ha postulado una clasificación clínico-terapéutica de la enfermedad que divide el curso de la misma en diferentes etapas:<sup>4</sup>

**Etapas I (leve), infección temprana:** La etapa inicial ocurre en el momento de la inoculación y el establecimiento temprano de la enfermedad. Para la mayoría de las personas, esto implica un período de incubación asociado con síntomas leves y a menudo no específicos, como malestar general, fiebre y tos seca. Durante este período, el virus se multiplica y establece la residencia en el huésped, centrándose principalmente en el sistema respiratorio. El diagnóstico en esta etapa incluye PCR de muestras respiratorias, junto con imágenes de tórax, hemograma completo y pruebas de función hepática. El hemograma puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anomalías significativas. El tratamiento en esta etapa está dirigido principalmente al alivio sintomático. En pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa de COVID-19, el pronóstico y la recuperación son excelentes. Es en esta etapa donde se contemplaría el uso de tratamientos específicos que tendrían por objeto reducir la carga viral del paciente.

**Etapas II compromiso pulmonar:** En la segunda etapa de la enfermedad se establece el compromiso pulmonar, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> de <300 mmHg). Las imágenes (radiografía de tórax o tomografía computarizada) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Los análisis de sangre revelan un aumento de la linfopenia, junto con la elevación de las transaminasas. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no notablemente. Es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos. El tratamiento consistiría principalmente en medidas de apoyo debido a que no se ha establecido aún un tratamiento antiviral específico, aunque sería en esta etapa donde teóricamente mostrarían un mayor grado de eficacia.

**Etapas III (grave) de hiper-inflamación sistémica:** Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. La infección por COVID-19 produce una disminución en los recuentos de células T. Los estudios han demostrado que las citocinas inflamatorias y los biomarcadores, como la interleucina (IL)

-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- $\alpha$ , el factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D están significativamente elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. La Troponina y péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP) también se pueden elevar. La terapia personalizada en el estadio III depende del uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que resulte en una disfunción multiorgánica sin retorno. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento.

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distrés respiratorio agudo. Los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad renal crónica, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica).<sup>3</sup> En una serie de 138 casos tratados en China, la mediana de estancia hospitalaria entre los pacientes egresados vivos fue de 10 días.<sup>5</sup> Esta serie de casos, reportó que el 26% de los mismos requirió ingreso a UTI y que el 4,3% había fallecido. Otro reporte en cambio, sobre 41 casos reportó que el 32% había ingresado a UTI y el 15% de éstos había fallecido. Debido a que la epidemia se encuentra en curso, no es posible estimar la tasa de letalidad del COVID-19.<sup>5,6</sup>

Actualmente el tratamiento del COVID-19 es sintomático y de sostén no existiendo un esquema farmacológico específico curativo. Se han propuesto diferentes alternativas de tratamientos en base a la extrapolación de la efectividad de las mismas en cuadros similares.<sup>3</sup> Uno de los tratamientos propuestos es la transfusión de plasma recolectado de pacientes que se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2 (plasma de convalecientes), que contenga anticuerpos neutralizantes, ya que se plantea que podría ser eficaz en el control de la infección.<sup>7</sup> Este tratamiento ha sido estudiado previamente en brotes de otras infecciones respiratorias virales, incluida la pandemia 2009-2010 producida por el virus de la influenza H1N1, la epidemia de 2003 producida por SARS-CoV-1 y la epidemia del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS) de 2012.<sup>8</sup>

En este documento se evalúa el uso de plasma de convalecientes en la infección por COVID-19.

## 2. Tecnología

El plasma de convalecientes se obtiene a partir de la recolección mediante aféresis de donantes, los cuales deben tener las siguientes características específicas para utilizarse como tratamiento del COVID-19:

-Diagnóstico previo documentado de COVID-19.

-Previo a la donación, debe de haber transcurrido un periodo mínimo de 14 días desde la recuperación total (el paciente recuperado es el que resuelve los síntomas y quien es negativo en dos pruebas consecutivas, llevadas a cabo con 24 horas de diferencia, para la búsqueda de SARS-CoV-2).

- Personas asintomáticas, con prueba confirmada para SARS-CoV-2 en aislamiento preventivo, podrían también donar plasma, una vez transcurridos como mínimo 14 días desde la finalización de su cuarentena (esta se establece en 14 días contados a partir de la prueba positiva).<sup>9,10,11</sup>

Se recomienda la inactivación viral del plasma convaleciente previo a su transfusión, para evitar riesgos residuales de transmisión viral, siendo este un producto experimental.<sup>11</sup> Si bien no existe hasta el momento evidencia científica consistente que respalde la adopción de un título definido de anticuerpos neutralizantes en este contexto, algunas organizaciones sugieren que los títulos deberían ser superiores a 1:320.<sup>9</sup>

En ausencia de evidencia sólida, algunos expertos sugieren la transfusión de una dosis inicial de 200 ml, seguida de una o dos dosis adicionales de 200 ml de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la tolerancia a las infusiones.<sup>11</sup>

### 3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad, recomendaciones y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de plasma de convalecientes para pacientes con infección por SARS-Cov-2.

### 4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de sociedades científicas.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Tripdatabase*, en *MedRvix* en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

**Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO**

<b>Población</b>	Pacientes con infección por COVID-19
<b>Intervención</b>	Plasma de pacientes convalecientes
<b>Comparador</b>	Medidas habituales de sostén
<b>Resultados (en orden decreciente de importancia)</b>	Eficacia: sobrevida, días de uso de soporte ventilatorio mecánico, días de uso de oxigenoterapia no invasiva, días de internación, carga viral, tiempo a la curación. Seguridad: número de muertes asociadas al tratamiento, incidencia de eventos adversos graves.
<b>Diseño</b>	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, recomendaciones, políticas de cobertura.

## 5. Resultados

Se incluyeron una RS, siete estudios observacionales, una ETS, 14 GPC o recomendaciones acerca del uso de plasma de convalecientes en COVID-19.

### 5.1 Eficacia y seguridad

Duan y col. describieron una serie de casos prospectiva de diez pacientes con infección severa por COVID-19.<sup>12</sup> Los pacientes fueron comparados con un grupo control histórico de diez pacientes elegidos en forma aleatoria, apareados por edad, sexo y severidad de la infección. El objetivo primario fue evaluar la seguridad de la transfusión. El objetivo secundario fue la mejoría clínica. El cuadro de los pacientes se caracterizaba por infiltrados bilaterales en vidrio esmerilado y/o consolidaciones pulmonares, en la tomografía de tórax. Seis de los diez pacientes tratados con plasma de convalecientes eran hombres, la mediana de edad fue de 52,5 años (rango inter cuartil: 45- 59,5), cuatro de los pacientes presentaban enfermedades crónicas subyacentes. Previo a la transfusión, tres pacientes se encontraban bajo ventilación mecánica, tres recibían oxigenación por cánula nasal de alto flujo, y dos oxigenación por cánula nasal de bajo flujo. Todos los pacientes recibieron terapia antiviral (nueve recibieron arbidol monoterapia o en combinación con remdesivir o ribavirina o peramivir, un paciente recibió monoterapia con ribavirina) y seis metilprednisona 20 mg/día endovenoso. Se administró una dosis de 200 ml de plasma con anticuerpos neutralizantes en títulos superiores a 1: 640. No se observaron efectos adversos relacionados con la transfusión. Después de la transfusión, dos pacientes dejaron de requerir ventilación mecánica y en un paciente se discontinuó el uso de cánula nasal de alto flujo. Ningún paciente murió en el grupo de tratamiento en comparación con tres muertes en el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. De los pacientes que recibieron dicha terapia, tres fueron dados de alta mientras siete se encontraban en plan de egreso hospitalario, al momento del reporte.

Zeng y col. publicaron una serie de casos retrospectiva, controlada, cuyo objetivo primario fue evaluar la mortalidad en pacientes con infección crítica por COVID-19 tratados con plasma de pacientes convalecientes, siendo el objetivo secundario el clearance del ARN del SARS-CoV-2.<sup>13</sup> Se incluyeron 21 pacientes internados en unidades de cuidados intensivos por falla respiratoria, seis de los cuales recibieron plasma de convalecientes (promedio 300 ml). La mediana de edad fue 61,5 y 73 años, respectivamente; siendo el 83,3% y el 73,3% hombres, en cada grupo (diferencias no estadísticamente significativas). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a comorbilidades, características clínicas y estrategias de sostén y tratamiento (entre las que se incluían antibióticos, terapia antiviral y pulsos de glucocorticoides). Cinco de los seis pacientes tratados con plasma de convalecientes murieron versus 14 de los 15 pacientes que no recibieron dicha terapia. En los seis pacientes tratados, el ARN viral fue indetectable posterior al tratamiento. El período de sobrevida fue estadísticamente más prolongado en el grupo tratado con plasma de convalecientes (mediana 45,5 versus 31 días). No se reportaron efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Shen y col. describieron una serie de cinco pacientes con infección confirmada por COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo, que cumplían los siguientes criterios: neumonía severa con rápida progresión, carga viral persistentemente elevada, PAO<sub>2</sub> / FIO<sub>2</sub> <300 mmHg; y ventilación mecánica.<sup>14</sup> Los cinco pacientes habían recibido terapia antiviral (generalmente esquemas combinados, incluyendo lopinavir/ritonavir en cuatro de los cinco pacientes) y metilprednisona, cuatro pacientes recibieron interferón alfa-1b. Tres eran de sexo masculino, el rango de edad era entre 30 y 70 años, un solo paciente presentaba comorbilidades. Luego de la transfusión de plasma de convalecientes (400 ml), el síndrome de distrés respiratorio se resolvió en cuatro pacientes a los 12 días después de la transfusión, y tres pacientes dejaron de requerir ventilación mecánica dentro de las dos semanas posteriores al tratamiento. De los cinco pacientes, tres fueron externados y los otros dos se encontraban estables a los 37 días posteriores de la transfusión.

Zhang y col. describieron cuatro casos (50% hombres, rango de edad: 31-75 años, tres con comorbilidades y una mujer embarazada) de infección por COVID-19 con evolución a síndrome de distrés respiratorio agudo, que fueron tratados con plasma de convalecientes (entre 200 y 300 ml y en un paciente 2.400 ml dividido en ocho transfusiones).<sup>15</sup> Los pacientes habían recibido previamente tratamiento antiviral (esquemas combinados de tres a cinco drogas, todos ellos incluían lopinavir/ritonavir), y tres de ellos interferón alfa-2b. En los cuatro casos se observaron resultados favorables, tres pacientes fueron externados y una paciente fue trasladado a sala de internación general por buena evolución, al momento del reporte.

Ye y col. publicaron una serie de seis casos de pacientes con infección por COVID-19, con infiltrados en tomografía de tórax y deterioro progresivo a pesar del tratamiento de sostén y tratamiento antiviral, a quienes se les administró al menos una transfusión de plasma de convalecientes de 200 ml.<sup>16</sup> Se observó resolución de los infiltrados tomográficos en cinco pacientes. No se reportaron eventos adversos relacionados con el tratamiento.

Ahn y col. describieron dos casos de pacientes con COVID-19 tratado con infusión de plasma convaleciente. Ambos pacientes presentaban neumonía grave con síndrome de dificultad respiratoria aguda y mostraron resultados favorables luego del uso de plasma convaleciente combinado con corticosteroides sistémicos.<sup>17</sup>

Zhang y col. describieron un caso de una mujer de 64 años, diabética e hipertensa, con requerimiento de ventilación mecánica por infección grave por COVID-19, quien recibió plasma de convaleciente, no requiriendo asistencia mecánica a los 11 días de haber recibido dicho tratamiento.<sup>18</sup>

Se destaca que los pacientes incluidos en los estudios mencionados cursaban una enfermedad respiratoria grave y progresiva, siendo un subgrupo de pacientes que de por sí presentan un pronóstico desfavorable.

Jenkins y col. publicaron en 2015 una RS con meta análisis que evaluó los beneficios de plasma de convalecientes en pacientes con infección respiratorio severa viral.<sup>8</sup> Se incluyeron 32 estudios observacionales, la mayoría de ellos series de casos. Se realizó meta análisis de ocho estudios comparativos (n: 678) incluidos en la RS, dos de ellos incluyeron pacientes con infección por SARS-CoV-1, dos por influenza A(H1N1), uno por influenza aviar A(H5N1) y tres por influenza A (H1N1) de España. En general los pacientes habían recibido previamente tratamiento antiviral y corticoides. Como resultado del meta análisis se observó un riesgo significativamente menor de mortalidad en el grupo tratado con plasma de convalecientes (OR: 0,25; IC 95%: 0,14 – 0,45; I<sup>2</sup>: 0%). Al realizarse el meta análisis de los resultados de mortalidad de los dos estudios que incluyeron pacientes con SARS-CoV-1 (n: 69, 20 de ellos recibieron plasma de convalecientes), se observó también una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de muerte en los pacientes tratados con plasma de convalecientes (OR: 0,13; IC95%: 0,02- 0,77).

Actualmente se encuentran registrados en el sitio *clinicaltrials.gov*, 41 protocolos de investigación que contemplan el uso de plasma de convalecientes en infección por COVID 19, ninguno de ellos se encuentra finalizado.<sup>19</sup>

### **5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

El Instituto Nacional de Excelencia en Sanidad y Servicios Sociales de Quebec, Canadá (INESSS, sus siglas del francés *Institut National d'excellence en Santé et en Services Sociaux*) realizó un informe de respuesta rápida con fecha de publicación del 31 de marzo de 2020, evaluando la eficacia y seguridad del tratamiento con plasma de convalecientes en pacientes con COVID-19, concluyendo que, a pesar de los datos preclínicos alentadores, la información disponible hasta la fecha no respalda su uso generalizado en pacientes infectados, alentando la inclusión de los pacientes con un diagnóstico confirmado en los protocolos de investigación acerca de este tratamiento.<sup>20</sup>

### **5.3 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas**

A continuación, se detalla el contenido de las guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

El Ministerio de Salud de la República Argentina, en la Resolución 783/2020 del 16 de abril de 2020 publicada en el Boletín Oficial, informa el plan estratégico para regular el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos, en el contexto de un ensayo clínico de alcance Nacional, y registro de todos los ensayos que surjan con esta terapia en el Registro Único de ensayos clínicos. En la resolución se afirma que se encuentra en evaluación la posibilidad de un acceso extendido para pacientes con enfermedad aguda (o pacientes con riesgo de enfermarse gravemente), ampliando la posibilidad terapéutica en hospitales que no participen inicialmente en algún ensayo clínico. En la Resolución se informa que el protocolo del ensayo clínico Nacional se ha desarrollado con la participación de varias entidades entre las que se encuentran la Sociedad Argentina de Infectología

y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.<sup>21</sup> Actualmente existen convocatorias de hospitales de Argentina para donación de plasma de pacientes que se hayan recuperado de la infección.<sup>22</sup>

LA FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) ha aprobado la administración de plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes críticos por COVID-19.<sup>23</sup>

La Organización Mundial de la Salud, en su documento para la Coordinación de la Investigación Global sobre el COVID- 19, de marzo de 2020, menciona al plasma de convalecientes como uno de los tratamientos en los que existe un vacío en el conocimiento científico, al no contarse con resultados de ensayos clínicos, utilizándose por vía compasiva.<sup>24</sup> El Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, del inglés *Center of Disease Control*) en su información para médicos sobre opciones terapéuticas para pacientes con COVID-19, actualizada al 25 de abril de 2020, afirma que no hay datos suficientes para realizar una recomendación a favor o en contra del uso de plasma de convalecientes para el tratamiento del COVID-19.<sup>3</sup> La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, sus siglas del inglés *Infectious Diseases Society of America*) menciona en sus recomendaciones el uso de plasma de convalecientes solo dentro del contexto de protocolos de investigación.<sup>25</sup> El Comité de Seguridad Transfusional del Ministerio de Sanidad de España en reunión del 15 de abril del 2020 y en concordancia con las directrices de la Comisión Europea del 8 de abril de 2020, consideran pertinente, dado que los ensayos clínicos tardarán un tiempo significativo en producir resultados, que se haga un uso controlado del plasma de convalecientes, mediante estudios observacionales.<sup>9,26</sup> El plasma de convalecientes no se encuentra dentro del listado de medicamentos que probablemente sean eficaces en el tratamiento de COVID-19 del grupo de trabajo multidisciplinario conformado por la Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (Sección de Lombardía); así como tampoco, en el Vademecum realizado al respecto del 13 de marzo de 2020.<sup>27,28</sup> La Comisión Nacional de Salud de China en la séptima edición de la guía para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía por COVID-19, considera adecuado el uso de plasma de convalecientes para pacientes graves con progresión rápida de la enfermedad.<sup>29</sup> El grupo de tareas conformado en Bélgica para emitir recomendaciones acerca del manejo de COVID-19 menciona que el uso de plasma de convalecientes solo debe considerarse en casos individualizados de pacientes críticos y dentro del contexto de protocolos de investigación.<sup>30</sup> La guía de la Universidad de Johns Hopkins propone al plasma de convaleciente como un tratamiento útil, señalando que los ensayos clínicos se encuentran en progreso.<sup>31</sup>

Tabla N. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas

Institución	País	Año	Recomendación	Observaciones
ARGENTINA				
Ministerio de Salud de la Nación <sup>21</sup>	Argentina	2020	Sí	Solo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico (a definir uso compasivo)
OTROS PAÍSES				
Food and Drug Administration <sup>23</sup>	EEUU	2020	Sí	
Centers for Disease Control and Prevention <sup>3</sup>	EEUU	2020		Evidencia insuficiente para emitir recomendación
Infectious Diseases Society of America <sup>25</sup>	EEUU	2020	Sí	Solo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico
NHS <sup>32</sup>	UK	2020	NM	
Organización Mundial de la Salud <sup>24</sup>	Internacional	2020		Menciona que se utiliza en ensayos clínicos y uso compasivo
INESS <sup>20</sup>	Canada (Quebec)	2020	Sí	Solo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios <sup>9</sup>	España	2020	Sí	Recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico y estudios observacionales
Comisión Europea <sup>26</sup>		2020	Sí	Recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico y estudios observacionales
Sociedad Italiana de Enfermedades Infecciosas y Tropicales (sección de Lombardía) <sup>27</sup>	Italia	2020	NM	
National Health Commission of the People's Republic of China (7ma edición) <sup>29</sup>	China	2020	Sí	En pacientes con enfermedad graves con rápida progresión
Haute Autorité de Santé <sup>33</sup>	Francia	2020	NM	
Grupo de tareas de COVID-19 <sup>30</sup>	Bélgica	2020	Sí	Solo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico
Universidad de Johns Hopkins <sup>31</sup>	EEUU	2020	Sí	Recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico y uso compasivo

Fuente: Elaboración propia en base a las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la información relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización.

**Financiamiento:** esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

**Conflicto de interés:** los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

**Informe de Respuesta Rápida:** este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

**Proceso de Consulta Pública.** Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información; 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 15 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a la Sociedad Argentina de Infectología, Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica, Sociedad Argentina de Hematología y a la Asociación Argentina de Hemoterapia Inmunoematología y Terapia Celular.

## Informe de Respuesta Rápida

### **Plasma de convalecientes en COVID-19**

Fecha de realización: 8 de Mayo de 2020

ISSN 1668-2793

Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: [info@iecs.org.ar](mailto:info@iecs.org.ar) Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

**IECS** – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

## Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 30 de abril de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir\*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (COVID-19 serotherapy[Supplementary Concept] OR Patient Plasm\*[tiab] OR Serotherap\*[tiab] OR Convalescent Plasm\*[tiab] OR Therapeutic Plasm\*[tiab])

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter.* 2020;(April):37201. doi:10.37201/req/098.2020
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) Situation Dashboard. Accessed may 02 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. 2020:2020.
3. Centre for Disease Control and Infection. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection. Last updated April 25, 2020. 2020:2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/faq.html#Treatment-and-Management>.
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Hear Lung Transplant.* 2020. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
6. Coronavirus Mortality Rate (COVID-19) - Worldometer. <https://www.worldometers.info/coronavirus/coronavirus-death-rate/#hfr>. Accessed April 22, 2020. 2020:2020.
7. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci.* 2020;(April):102790. doi:10.1016/j.transci.2020.102790
8. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. 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. *J Infect Dis.* 2015;211(1):80-90. doi:10.1093/infdis/jiu396
9. Comité Científico para la Seguridad Ministerio de Salud de España. Recomendaciones para la obtención de plasma de Donantes Convalecientes De Covid-19. 2020.
10. Franchini M, Marano G, Velati C, Pati I, Pupella S, Liumbruno GM. Operational protocol for donation of anti-COVID-19 convalescent plasma in Italy. *Vox Sang.* 2020:0-2. doi:10.1111/vox.12940
11. Epstein J, Burnouf T. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma. *Vox Sang.* 2020. doi:10.1111/vox.12939
12. Duan K, Liu B, Li C, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(17):202004168. doi:10.1073/pnas.2004168117
13. Zeng Q-L, Yu Z-J, Gou JJ, Li G-M. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. *The Journal of Infectious Diseases, jiaa228*, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa228>. :1093.
14. Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;(29):1-8. doi:10.1001/jama.2020.4783
15. Zhang B, Liu S, Tan T, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With SARS-CoV-2 Infection. *Chest.* 2020;(April):1-5. doi:10.1016/j.chest.2020.03.039
16. Ye M, Fu D, Ren Y, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020:0-1. doi:10.1002/jmv.25882
17. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, et al. Use of convalescent plasma therapy in two covid-19 patients with acute respiratory distress syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(14):2-9. doi:10.3346/JKMS.2020.35.E149
18. Zhang L, Pang R, Xue X, et al. Anti-SARS-CoV-2 virus antibody levels in convalescent plasma of six donors who have recovered from COVID-19. *Aging (Albany NY).* 2020;12(8):6536-6542. doi:10.18632/aging.103102
19. Clinical trials. <https://clinicaltrials.gov>. Accessed May 2, 2020.
20. Réponse rapide COVID-19 et thérapie passive par anticorps ( plasma convalescent ). 2020.
21. Ministerio de Salud de la Nación. Resolución 783/2020. Plan estratégico para regular el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resolución-783-2020-336455>. Published 2020. Accessed May 2, 2020.
22. Plasma de convalecientes. <http://www.hospitaldeclinicas.uba.ar/noticia.php?id=199>. Accessed May 6, 2020.
23. Tanne JH. Covid-19: FDA approves use of convalescent plasma to treat critically ill patients. *BMJ.* 2020;368(March):m1256. doi:10.1136/bmj.m1256
24. World Health Organisation. *A Coordinated Global Research Roadmap: 2019 Novel Coronavirus.*; 2020.
25. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Clin Infect Dis.* 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478

26. European Commission. An EU programme of COVID-19 convalescent plasma collection and transfusion Guidance on collection, testing, processing, storage, distribution and monitored use. 2020:7.
27. Chinese T, Control D. Guidelines for the treatment of people with COVI-19 Italian Society of Infectious and Tropical Diseases. 2020;8(March).
28. Lombardy Section Italian Society Infectious. Vademecum for the treatment of people with COVID-19. Edition 2.0, 13 March 2020. *Le Infez Med.* 2020;28(2):143-152.
29. Chinese National Health Commission (NHC) Chinese clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia diagnosis and Treatment. 7º edition. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/11/22/chinese-clinical-guidance-for-covid-19-pneumonia-diagnosis-and-treatment>. Accessed May 03 2020.
30. Ziekenhuis U. Interim Clinical Guidance for Patients Suspected of / Confirmed With Covid-19 in Belgium. 2020;(March):1-16.
31. Auwaerter PG. Johns Hopkins ABX Guide: Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2). [https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns\\_Hopkins\\_ABX\\_Guide/540747/all/Coronavirus\\_COVID\\_19\\_SARS\\_CoV\\_2\\_#4.3](https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19_SARS_CoV_2_#4.3). Accessed May 3, 2020.
32. Products - COVID-19 | Topic | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/infections/covid19/products?Status=Published>. Accessed May 02 2020. 2020:2020.
33. Haute Autorité de Santé (HAS). <https://www.has-sante.fr/>. Accessed May 2, 2020.

DOCUMENTO PRELIMINAR EN CONSULTA PÚBLICA