

Plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

REVISIÓN RÁPIDA

Plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Ciudad de Lima / Perú / junio de 2020

Dr. César Cabezas Sánchez
Jefe
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dra. Lely Del Rosario Solari Zerpa
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Responsable
UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

Dirección General

Centro Nacional de Salud Pública
Instituto Nacional de Salud
Cápac Yupanqui 1400 Jesús María
Lima 11, Perú
Telf. (511) 7481111 Anexo 2113

Este informe de revisión rápida fue generado en respuesta a un requerimiento de la Jefatura del Instituto Nacional de Salud.

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población.

Autores

Adolfo Aramburu¹

Fabiola Huaroto¹

Revisores

Nora Reyes¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Dirección General, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/salud-publica/publicaciones-unagesp/noticias-tecnicas>



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Instituto Nacional de Salud (Perú). Plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19. Elaborado por Adolfo Aramburu y Fabiola Huaroto. Lima: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud, Junio de 2020. Serie Revisiones Rápidas N° 13-2020.

TABLA DE CONTENIDO

MENSAJES CLAVE.....	7
I. INTRODUCCIÓN	11
II. OBJETIVO.....	12
III. MÉTODO.....	12
3.1 Formulación de pregunta PICO	12
3.2 Criterios de elegibilidad.....	13
3.3 Estrategia de búsqueda	13
3.4 Selección de evidencia y extracción de datos	13
3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia	14
IV. RESULTADOS.....	15
4.1. Características de los estudios incluidos.....	15
4.2. Principales hallazgos	16
V. CONCLUSIONES	18
VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES.....	19
VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS	19
VIII. FINANCIAMIENTO	19
IX. REFERENCIAS.....	20
ANEXO 1. Estrategia de búsqueda	24
ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios	28
ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo	29
ANEXO 4. Características de los estudios	30
ANEXO 5. Perfil de evidencias GRADE.....	32

MENSAJES CLAVE

- Los coronavirus son una familia de virus causantes de enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso en humanos y animales. En diciembre de 2019, se identificó en la provincia de Wuhan (China) una cepa de coronavirus nunca antes encontrada en humanos, la cual recibió el nombre de SARS-CoV-2. La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 (COVID-19) fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, se han reportado un total de 220 749 casos y un total de 427 578 fallecidos.
- No se dispone en la actualidad de ningún tratamiento aprobado contra el COVID-19. El uso con éxito en el pasado de plasma convaleciente para el control de enfermedades infecciosas, como SARS e influenza severa lo convierte en una alternativa potencialmente prometedora.
- La presente revisión de evidencias tuvo como objetivo describir la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19.
- Se identificó un ensayo clínico aleatorizado desarrollado en China y un estudio de cohortes con un grupo de control histórico emparejado mediante puntaje de propensión. El ensayo clínico finalizó prematuramente por ausencia de casos debido a la contención de la pandemia en China, reclutando solo el 51.5% de la muestra prevista.
- El tratamiento con plasma convaleciente no incrementó el porcentaje de pacientes que alcanzaron mejoría clínica a los 28 días, en comparación con el tratamiento estándar. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes menos graves, el tiempo para alcanzar mejoría clínica fue más corto. Asimismo, no se observó diferencias en la proporción de pacientes que lograron el alta hospitalaria a los 28 días.
- Los hallazgos de los estudios incluidos en la presente revisión, coinciden en no observar diferencias en la reducción de la mortalidad entre pacientes tratados con plasma convaleciente o tratamiento estándar. Sin embargo, un estudio observacional reportó una reducción significativa de la mortalidad en el subgrupo de pacientes no intubados (análisis no planificado).
- El uso de plasma convaleciente incrementó la proporción de pacientes con carga viral indetectable a las 72 horas y redujo la necesidad de oxígeno suplementario a los 14 días.
- Los eventos adversos relacionados con la transfusión de plasma convaleciente ocurrieron en un 3.8% de participantes (2/54) de un ensayo clínico, siendo estos eventos revertidos completamente mediante medicación.
- Los desenlaces evaluados fueron considerados como calidad de evidencia muy baja.

RESUMEN EJECUTIVO

ANTECEDENTES.

Los coronavirus son una familia de virus causantes de enfermedades respiratorias, digestivas y del sistema nervioso en humanos y animales. A fines de 2019, se identificó en la provincia de Wuhan, China una cepa de coronavirus nunca antes encontrada en humanos, la cual recibió el nombre de SARS-CoV-2. La infección por SARS-CoV-2 se ha extendido a más de 212 países y fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud. En nuestro país, se ha reportado 220 749 casos y un total de 427 578 fallecidos. El uso de plasma convaleciente ha sido utilizado con éxito en el pasado para el control de enfermedades infecciosas, y su uso en pacientes con enfermedades infecciosas respiratorias como SARS e influenza severa, sugiere una reducción de mortalidad frente a placebo o ninguna terapia, siendo el efecto más pronunciado cuando se aplicó en forma precoz tras el inicio de síntomas.

OBJETIVO

Describir la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19.

MÉTODO

Búsqueda electrónica de estudios publicados en idioma español o inglés en Medline (Pubmed), Biblioteca Cochrane, Google Scholar, base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS y OPS, y medRxiv entre el 01 de diciembre de 2019 (mes donde se reportó los primeros casos de COVID-19 en China) hasta el 13 de junio de 2020. La calidad de los desenlaces fue evaluada mediante la metodología GRADE.

RESULTADOS

Se identificó un ensayo clínico aleatorizado desarrollado en China y un estudio de cohortes con un grupo de control histórico emparejado mediante puntaje de propensión. Ambos estudios compararon desenlaces de eficacia y seguridad de la administración de plasma convaleciente, en comparación con tratamiento estándar en pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 con cuadro clínico severo o condiciones que pusieran en riesgo su vida (ej. shock, falla

multiorgánica o necesidad de ventilación mecánica). El ensayo clínico finalizó prematuramente por ausencia de casos debido a la contención de la pandemia en China, reclutando solo el 51.5% de la muestra prevista.

Mejoría clínica

En comparación con terapia estándar, el tratamiento con plasma convaleciente redujo el tiempo hasta alcanzar mejoría clínica en pacientes con enfermedad severa (hazard ratio [HR]: 2,15; IC 95%: 1,07 a 4,32), sin diferencias en el grupo de pacientes con condiciones que pusieran en peligro la vida. No se observó diferencias en el porcentaje de pacientes que alcanzaron mejoría clínica a los 28 días para ninguno de los dos grupos.

Mortalidad

Un ensayo clínico no observó diferencias significativas en el riesgo de muerte a los 28 días, entre pacientes tratados con plasma convaleciente o tratamiento estándar. Un estudio de cohortes observó una disminución del riesgo de muerte solo en pacientes no intubados tratados con plasma convaleciente (HR (log): -1,66; IC 95%: -3,0 a -0,06; p=0,015), sin diferencias en pacientes intubados.

Alta hospitalaria

Un ensayo clínico no observó diferencias en el porcentaje de pacientes con alta hospitalaria a los 28 días entre los grupos tratados con plasma convaleciente o tratamiento estándar.

Tasa de conversión de PCR viral

Un ensayo clínico observó que el plasma convaleciente incrementó significativamente la probabilidad de conversión negativa de PCR viral a las 72 horas, en comparación con un grupo control que recibió tratamiento estándar (OR: 11,39; IC 95%: 3,91 a 33,18).

Requerimiento de oxígeno

Un estudio de cohortes observó que los pacientes tratados con plasma convaleciente tuvieron mayor probabilidad de disminuir la necesidad de requerimiento de oxígeno suplementario a los 14 días post-trasfusión, en comparación a un grupo control (OR: 0,86; IC 95%: 0,75 a 0,98).

Eventos adversos

Solo un ensayo clínico reportó resultados sobre eventos adversos relacionados con la transfusión de plasma convaleciente. Dos pacientes (3.8%) presentaron este tipo de eventos, recuperándose completamente con medicación de soporte.

CONCLUSIONES

- El tratamiento con plasma convaleciente no incrementó el porcentaje de pacientes que alcanzaron mejoría clínica a los 28 días, en comparación con el tratamiento estándar. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes menos graves, el tiempo para alcanzar mejoría clínica fue más corto. Asimismo, no se observó diferencias en la proporción de pacientes que lograron el alta hospitalaria a los 28 días.
- Los hallazgos de los estudios incluidos en la presente revisión, coinciden en no observar diferencias en la reducción de la mortalidad entre pacientes tratados con plasma convaleciente o tratamiento estándar. Sin embargo, un estudio observacional reportó una reducción significativa de la mortalidad en el subgrupo de pacientes no intubados (análisis no planificado).
- El uso de plasma convaleciente incrementó la proporción de pacientes con carga viral indetectable a las 72 horas y redujo la necesidad de oxígeno suplementario a los 14 días.
- Los eventos adversos relacionados con la transfusión de plasma convaleciente ocurrieron en un 3.8% de participantes (2/54) de un ensayo clínico, siendo estos eventos revertidos completamente mediante medicación.
- Los desenlaces evaluados fueron considerados como calidad de evidencia muy baja debido a presentar alto riesgo de sesgo, principalmente en relación a la falta de enmascaramiento, tamaño de muestra pequeño, tiempo de seguimiento corto, falta de potencia estadística para evaluar diferencias en algunos desenlaces, la heterogeneidad de las poblaciones de estudio, de la forma de administrar las intervenciones, y la probabilidad de factores de confusión residuales no debidamente ajustados.

PALABRAS CLAVES: Infecciones por Coronavirus, Sueros Inmunes, Terapéutica.

I. INTRODUCCIÓN

Los coronavirus son una familia de virus de ARN monocatenario, envueltos, de sentido positivo, causantes de enfermedades respiratorias, digestivas, y del sistema nervioso en humanos y animales (1,2), responsables de dos epidemias mundiales de enfermedades infecciosas respiratorias graves en los últimos 20 años: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) de 2002 a 2003 y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en 2012 (2).

A finales del año 2019, en la provincia de Wuhan, China se identificó una cepa de coronavirus no encontrada antes en humanos, denominada como 2019-nCoV y posteriormente nombrada oficialmente como SARS-CoV-2, causante de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) (1–3). Esta enfermedad fue declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud en marzo de 2020 (4), habiéndose extendido a 212 países y territorios, reportando más de 7 millones de casos y 427 578 muertes (5). En nuestro país, se han reportado hasta el 13 de junio de 2020, 220 749 casos ($\approx 60\%$ casos en la región de Lima) y un total de 6 308 fallecidos (6).

El espectro de la enfermedad es amplio e incluye desde cuadros leves y autolimitados hasta neumonía atípica severa y progresiva, falla multiorgánica y muerte (7,8). En la actualidad, se han propuesto diversas alternativas terapéuticas, aunque los resultados de estudios en la población no son concluyentes y no se dispone de ninguna intervención terapéutica aprobada frente a COVID-19.

Por otro lado, la inmunización pasiva mediante el uso de plasma convaleciente para la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas se remonta a principios del siglo XX (9). El plasma convaleciente se refiere a una terapia basada en plasma o derivados, obtenido de donantes que han sobrevivido a infecciones previas mediante el desarrollo de anticuerpos, los cuales son infundidos en individuos recién infectados (10). Un análisis combinado de 32 estudios en pacientes con SARS e influenza severa mostró una reducción significativa de la mortalidad en pacientes tratados con plasma convaleciente (odds ratio: 0.25; IC 95%: 0.14 a 0.45), en comparación con placebo o ninguna terapia, siendo este efecto más pronunciado cuando se aplicó en forma precoz tras el inicio de síntomas (11).

El plasma convaleciente ha jugado un rol importante como tratamiento para muchas infecciones virales cuando no existen vacunas u otros tratamientos específicos disponibles (10). Sin embargo, en el contexto de una enfermedad nueva como el COVID-19 se requiere evidencia sobre su eficacia y seguridad que permita justificar su uso como alternativa terapéutica.

II. OBJETIVO

Revisar la literatura científica sobre la eficacia y seguridad del uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19.

III. MÉTODO

El presente informe actualiza la revisión rápida previamente publicada por la Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) titulada “Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19)” (12), en lo concerniente al uso de plasma convaleciente para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

3.1 Formulación de pregunta PICO

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de plasma convaleciente en el tratamiento de pacientes con COVID-19?

Tabla 1. Pregunta PICO

Población	Paciente con diagnóstico confirmado de COVID-19
Intervención	Plasma convaleciente
Comparación	Placebo, cualquier otro fármaco activo o ningún comparador
Desenlaces	Eficacia: Mortalidad, Estancia en UCI, Uso de ventilación mecánica, Negativización del ARN viral, estancia hospitalaria, respuesta clínica, o cualquier otro desenlace reportado por los estudios. Seguridad: Eventos adversos relacionados u otros reportados por los estudios.

3.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Tipos de estudio: Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos. De no identificarse ensayos clínicos, se elegirán estudios observacionales controlados.
- Estudios desarrollados en humanos con infección por SARS-CoV-2.

Criterios de exclusión

- Estudios en población con Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS, causado por MERS-CoV), Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS, causado por SRAS-CoV) o infección por cualquier otro coronavirus distinto al SARS-CoV-2.
- Revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales), artículos de opinión, consenso de expertos, reporte de casos o guías clínicas.
- Estudios donde se describa el uso de las intervenciones consideradas, pero sin reportar desenlaces de interés.

3.3 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda electrónica en MEDLINE (vía PubMed), Biblioteca Cochrane, Google Scholar, la Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS y OPS, y medRxiv (un servidor de distribución de manuscritos aún no publicados, sin certificación de revisión por pares) teniendo como fecha de búsqueda desde el 01 de diciembre de 2019 (mes donde se reportó los primeros casos de COVID-19 en China) hasta el 13 de junio de 2020. Asimismo, se realizó una búsqueda complementaria en las referencias de los artículos recuperados. La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1 de este informe. (**Anexo 1**).

3.4 Selección de evidencia y extracción de datos

La selección de estudios en las diferentes fuentes de información fue desarrollada por un solo revisor, y consideró una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes, seguida de una fase de lectura a texto completo de las referencias potencialmente relevantes identificadas.

3.4 Evaluación de la calidad de la evidencia

La evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas fue efectuada con la herramienta AMSTAR2 (13). En el caso de no haber sido efectuado por la revisión sistemática, el riesgo de sesgo de los estudios primarios fue evaluado con las siguientes herramientas:

- Riesgo de sesgo de Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados (14)
- ROBINS-I para estudios no aleatorizados (15)

Posteriormente, la calidad de la evidencia para cada desenlace fue evaluado según la metodología GRADE, tomando en cuenta los siguientes criterios: diseño del estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia en los resultados, ausencia de evidencia directa, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, gradiente dosis-respuesta, y efecto de los potenciales factores de confusión residual (los tres últimos aplicables en estudios observacionales) (16,17). De acuerdo al sistema GRADE, existen cuatro niveles para calificar la calidad de la evidencia:

Tabla 2. Niveles de evidencia según GRADE

Calidad o certeza	Características
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza/certeza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

La elaboración de los Perfiles de evidencia para cada pregunta PICO fue realizada con el software GRADEpro (18).

IV. RESULTADOS

La búsqueda en las diferentes fuentes de información identificó un total de 493 referencias, de las cuales tras la remoción de duplicados, y lectura de títulos y resúmenes, se seleccionó 22 referencias para lectura a texto completo. Finalmente, se seleccionó 02 estudios que respondieron a la pregunta PICO de interés, correspondientes a un ensayo clínico aleatorizado de etiqueta abierta publicado (19), y un estudio de cohortes con controles pareados distribuido como pre-print (20) (**Anexos 2 y 3**).

4.1. Características de los estudios incluidos

El ensayo clínico (19) fue desarrollado en siete centros médicos de Wuhan (China), incluyendo 103 participantes con diagnóstico confirmado de COVID-19 y cuadro clínico severo (distress respiratorio y/o hipoxemia) o con condiciones que pusieran en peligro la vida (shock, falla multiorgánica, o necesidad de ventilación mecánica). Los participantes fueron aleatorizados a recibir plasma convaleciente en adición al tratamiento estándar (n=52) o solo tratamiento estándar (n=51). El estudio debió ser concluido de forma temprana debido a la ausencia de casos con los criterios de inclusión del estudio por más de siete días consecutivos, habiéndose reclutado solo un 51,5% de la muestra prevista.

El estudio de cohortes (20) fue desarrollado en un centro médico de New York (Estados Unidos), e incluyó a 39 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 y cuadro clínico severo o con situaciones que pusieran en peligro la vida, quienes recibieron transfusión de plasma convaleciente, emparejados mediante puntaje de propensión con un grupo control de 156 pacientes (en proporción 1:4 respecto al grupo de plasma convaleciente) obtenidos de forma retrospectiva mediante registros médicos.

4.2. Principales hallazgos

4.2.1. Mejoría clínica

El ensayo clínico de Li *et al.* (19) reportó el desenlace de tiempo hasta la mejoría clínica dentro de los 28 días, definida como el alta hospitalaria de un paciente con vida o la reducción de dos puntos en una escala de gravedad de la enfermedad (que varía de 1 “alta hospitalaria” a 6 “muerte”). En comparación con un grupo control que recibió solo tratamiento estándar, el tratamiento con plasma convaleciente redujo el tiempo hasta alcanzar mejoría clínica solo en pacientes con enfermedad severa (distress respiratorio y/o hipoxemia) (hazard ratio [HR]: 2,15; IC 95%: 1,07 a 4,32; p=0,03), sin diferencias en el grupo de pacientes con condiciones que pusieran en peligro la vida (shock, falla multiorgánica, o necesidad de ventilación mecánica) (HR: 0,88; IC 95%: 0,30 a 2,63; p=0,83). No se observaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzaron mejoría clínica a los 28 días para ninguno de los dos grupos.

4.2.2. Mortalidad

El ensayo clínico de Li *et al.* (19) no observó diferencias significativas en el riesgo de muerte a los 28 días, entre pacientes tratados con plasma convaleciente o tratamiento estándar (odds ratio [OR]: 0,65; IC 95%: 0,29 a 1,46; p=0,30). El estudio de cohortes de Liu *et al.* (20) observó una disminución del riesgo de muerte en pacientes no intubados (HR (log): -1,66; IC 95%: -3,0 a -0,06; p=0,015) tratados con plasma convaleciente, en comparación a un grupo control histórico emparejado mediante puntaje de propensión. No se observó diferencias en pacientes intubados (HR (log): 0,21; IC 95%: -1,1 a 1,54; p=0,752). Los análisis fueron ajustados según duración de síntomas, terapia anticoagulante, tratamiento antibacteriano y tratamiento antiviral.

4.2.3. Alta hospitalaria

El ensayo clínico de Li *et al.* (19) no observó diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con alta hospitalaria a los 28 días entre los grupos tratados con plasma convaleciente o tratamiento estándar (OR: 1,42; IC 95%: 0,90 a 2,24; p=0,13). Similares hallazgos se

observaron en pacientes con enfermedad severa (OR: 1,34; IC 95%: 0,98 a 1,83; p=0,07) o con condiciones que pusieran en peligro la vida (OR: 1,67; IC 95%: 0,44 a 6,32; p=0,71).

4.2.4. Tasa de conversión de PCR viral

El ensayo clínico de Li *et al.* (19) observó que el tratamiento con plasma convaleciente incrementó significativamente la probabilidad de conversión negativa de PCR viral a las 72 horas, en comparación con un grupo control que recibió tratamiento estándar (OR: 11,39; IC 95%: 3,91 a 33,18; p<0,001).

4.2.5. Requerimiento de oxígeno

El estudio de cohortes de Liu *et al.* (20) observó que los pacientes tratados con plasma convaleciente tuvieron mayor probabilidad de disminuir la necesidad de requerimiento de oxígeno suplementario a los 14 días post-trasfusión, en comparación a un grupo control histórico emparejado mediante puntaje de propensión (OR: 0,86; IC 95%: 0,75 a 0,98; p=0,028).

4.2.6. Eventos adversos

Solo el ensayo clínico de Li *et al.* (19) reportó resultados sobre eventos adversos relacionados con la transfusión de plasma convaleciente. Un paciente en el grupo con cuadro clínico severo recibió dexametasona y prometazina por escalofríos y erupciones cutáneas dentro de las 2 horas posteriores a la transfusión. Un paciente en el grupo con condiciones que amenazan la vida recibió dexametasona, aminofilina y otros medicamentos de soporte, por dificultad para respirar, cianosis y disnea severa dentro de las 6 horas de transfusión. Ambos pacientes se recuperaron completamente.

Evaluación de la calidad

Los desenlaces evaluados para ambos estudios fueron considerados como calidad de evidencia muy baja debido a presentar alto riesgo de sesgo, principalmente en relación a la falta de enmascaramiento, tamaño de muestra pequeño, tiempo de seguimiento corto, falta de potencia

estadística para evaluar diferencias en algunos desenlaces, la heterogeneidad de las poblaciones de estudio, de la forma de administrar las intervenciones, y la probabilidad de factores de confusión residuales no debidamente ajustados. Los Perfiles de Evidencia GRADE se presentan en el **Anexo 5**.

V. CONCLUSIONES

- El tratamiento con plasma convaleciente no incrementó el porcentaje de pacientes que alcanzaron mejoría clínica a los 28 días, en comparación con el tratamiento estándar. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes menos graves, el tiempo para alcanzar mejoría clínica fue más corto. Asimismo, no se observó diferencias en la proporción de pacientes que lograron el alta hospitalaria a los 28 días.
- Los hallazgos de un estudio observacional y un ensayo clínico incluidos en la presente revisión, coinciden en no observar diferencias en la reducción de la mortalidad entre pacientes tratados con plasma convaleciente o tratamiento estándar. Sin embargo, el estudio observacional reportó una reducción significativa de la mortalidad en el subgrupo de pacientes no intubados (análisis no planificado).
- El uso de plasma convaleciente incrementó la proporción de pacientes con carga viral indetectable a las 72 horas y redujo la necesidad de oxígeno suplementario a los 14 días.
- Los eventos adversos relacionados con la transfusión de plasma convaleciente ocurrieron en un 3.8% de participantes (2/54) de un ensayo clínico, siendo estos eventos revertidos completamente mediante medicación.
- Los desenlaces evaluados fueron considerados como calidad de evidencia muy baja debido a presentar alto riesgo de sesgo, principalmente en relación a la falta de enmascaramiento, tamaño de muestra pequeño, tiempo de seguimiento corto, falta de potencia estadística para evaluar diferencias en algunos desenlaces, la heterogeneidad de las poblaciones de estudio, de la forma de administrar las intervenciones, y la probabilidad de factores de confusión residuales no debidamente ajustados.

VI. CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

AA formuló la estrategia de búsqueda. AA y FH realizaron la lectura crítica de artículos. AA redactó la versión preliminar del documento, cuya versión final fue revisada y aprobada por todos los autores.

VII. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

VIII. FINANCIAMIENTO

La presente revisión rápida fue financiada por el Instituto Nacional de Salud del Perú.

IX. REFERENCIAS

1. Jia, X, Zhang, P, Tian, Y, Wang, J, Zeng, H, He, K. Clinical significance of IgM and IgG test for diagnosis of highly suspected COVID-19 infection. medRxiv. 2020;
2. Zhang, J, Liu, J, Li, N, Liu, Y, Ye, R, Qin, X, et al. Serological detection of 2019-nCoV respond to the epidemic: A useful complement to nucleic acid testing. medRxiv. 2020;
3. World Health Organization. Laboratory testing for coronavirus disease 2019 (COVID-19) in suspected human cases. Ginebra, Suiza: WHO; 2020.
4. Mahase E. Covid-19: WHO declares pandemic because of “alarming levels” of spread, severity, and inaction. BMJ. 2020;368:m1036.
5. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Center [Internet]. [citado el 9 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
6. Perú. Ministerio de Salud. Sala Situacional Covid-19 Perú [Internet]. [citado el 28 de abril de 2020]. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
7. Sun P, Qie S, Liu Z, Ren J, Li K, Xi J. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis. J Med Virol. el 28 de febrero de 2020;
8. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguín-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. el 13 de marzo de 2020;101623.
9. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liembruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? Blood Transfus Trasfus Sanguie. 2016;14(2):152–7.
10. Cao H, Shi Y. Convalescent plasma: possible therapy for novel coronavirus disease 2019. Transfusion (Paris). 2020;60(5):1078–83.
11. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw F-M, Lim WS, 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.
12. Huaroto F, Huamán K, Bonilla C, Curisínche M, Gutiérrez E. Intervenciones farmacológicas para el tratamiento de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19). Actualización al 22 de abril de 2020. Lima, Perú: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud; 2020. (Serie Revisión Rápida N° 07-2020).
13. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 21 de 2017;358:j4008.

14. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. el 18 de octubre de 2011 [citado el 12 de abril de 2020];343. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928>
15. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* [Internet]. el 12 de octubre de 2016 [citado el 12 de abril de 2020];355. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/355/bmj.i4919>
16. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* abril de 2011;64(4):401–6.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S, Glasziou P, Akl EA, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* diciembre de 2011;64(12):1311–6.
18. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Internet]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.); 2015. Disponible en: gradepro.org
19. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* el 3 de junio de 2020;
20. Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *medRxiv.* el 22 de mayo de 2020;2020.05.20.20102236.
21. AminJafari A, Ghasemi S. The possible of immunotherapy for COVID-19: A systematic review. *Int Immunopharmacol.* 2020;83:106455.
22. Zhang L, Pang R, Xue X, Bao J, Ye S, Dai Y, et al. Anti-SARS-CoV-2 virus antibody levels in convalescent plasma of six donors who have recovered from COVID-19. *Aging.* el 22 de abril de 2020;12(8):6536–42.
23. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A.* el 28 de abril de 2020;117(17):9490–6.
24. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol.* el 1 de mayo de 2020;
25. Zeng Q-L, Yu Z-J, Gou J-J, Li G-M, Ma S-H, Zhang G-F, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in COVID-19 Patients. *J Infect Dis.* el 29 de abril de 2020;

26. Valk SJ, Piechotta V, Chai KL, Doree C, Monsef I, Wood EM, et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a rapid review. *Cochrane Database Syst Rev*. el 14 de mayo de 2020;5:CD013600.
27. Kong Y, Cai C, Ling L, Zeng L, Wu M, Wu Y, et al. Successful treatment of a centenarian with coronavirus disease 2019 (COVID-19) using convalescent plasma. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. el 21 de mayo de 2020;102820.
28. Anderson J, Schauer J, Bryant S, Graves CR. The use of convalescent plasma therapy and remdesivir in the successful management of a critically ill obstetric patient with novel coronavirus 2019 infection: A case report. *Case Rep Womens Health*. el 16 de mayo de 2020;27:e00221.
29. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol*. 2020;
30. Jin C, Gu J, Yuan Y, Long Q, Zhang Q, Zhou H, et al. Treatment of 6 COVID-19 Patients with Convalescent Plasma. *medRxiv*. el 26 de mayo de 2020;2020.05.21.20109512.
31. Joyner M, Wright RS, Fairweather D, Senefeld J, Bruno K, Klassen S, et al. Early Safety Indicators of COVID-19 Convalescent Plasma in 5,000 Patients. *medRxiv*. el 14 de mayo de 2020;2020.05.12.20099879.
32. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, Chen J, Castillo B, Christensen PA, et al. Treatment of COVID-19 Patients with Convalescent Plasma. *Am J Pathol*. el 27 de mayo de 2020;
33. Perotti C, Baldanti F, Bruno R, Delfante C, Seminari E, Casari S, et al. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter interventional trial. *medRxiv*. el 29 de mayo de 2020;2020.05.26.20113373.
34. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, 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):e149.
35. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment With Convalescent Plasma for Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Chest*. 2020;
36. Chandrasekar VT, Venkatesalu B, Patel HK, Spadaccini M, Manteuffel J, Ramesh MS. A Systematic Review and Meta-analysis of Therapeutic options against SARS-CoV-2. *medRxiv*. el 23 de mayo de 2020;2020.05.20.20108365.
37. Yang, X, Sui, Y, Liu, F, Zhao, J, Zhang, Y, Wang, H, et al. Clinical Characteristics and Convalescent Plasma Therapy in Severe and Critically Ill COVID-19 Patients. 2020;
38. Ramachandrani S, Tsou P-Y, Benetez DC, Evani G, Gudipati S, Chakilam R, et al. Efficacy of Convalescent Plasma and Short Course of Corticosteroids in Patients with

- COVID-19. Univ Louisville J Respir Infect [Internet]. 2020;4(1). Disponible en: <https://ir.library.louisville.edu/jri/vol4/iss1/8>
39. Hammadi S, Hashim A, Ali A, Abbood R, Mohammed Ali H, Abdullah A, et al. The novel use of convalescent plasma in patients with COVID 19 in Basra governorate, Case series review. Iraqi Natl J Med. 2020;1–10.
 40. Pimenoff VN, Elfstrom M, Dillner J. A systematic review of convalescent plasma treatment for COVID19. medRxiv. el 8 de junio de 2020;2020.06.05.20122820.
 41. Chen B, Xia R. Early experience with convalescent plasma as immunotherapy for COVID-19 in China: Knowns and unknowns. Vox Sang. el 9 de junio de 2020;

ANEXO 1. Estrategia de búsqueda

Medline (Pubmed)

N°	Consulta	Ítems
#1	((((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome"))))	50457
#2	(((("Immune Sera"[MeSH Terms]) OR ("immunization, passive"[MeSH Terms])) OR ("COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept])) OR ("convalescent plasma"[Text Word] OR "convalescent sera"[Text Word] OR "convalescent serum"[Text Word]))	101858
#3	((((((((((((((((((((((((((((((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept]) OR "covid 19"[Supplementary Concept]) OR "severe acute respiratory syndrome"[MeSH Terms]) OR "middle east respiratory syndrome coronavirus"[MeSH Terms]) OR "sars virus"[MeSH Terms]) OR "coronavirus"[MeSH Terms]) OR "2019 novel coronavirus") OR coronavir*) OR coronavirus*) OR "corona virus") OR "virus corona") OR "corono virus") OR "virus corono") OR hcov*) OR "covid-19") OR covid19*) OR "covid 19") OR "2019-nCoV") OR cv19*) OR "cv-19") OR "cv 19") OR "n-cov") OR ncov*) OR "sars-cov-2") OR (((wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR (((covid* AND (virus OR viruses OR viral)))) OR "sars-cov") OR "sars cov") OR "sars-coronavirus") OR "severe acute respiratory syndrome") OR "mers-cov") OR "mers cov") OR "middle east respiratory syndrome") OR "middle-east respiratory syndrome")))) AND (((("Immune Sera"[MeSH Terms]) OR ("immunization, passive"[MeSH Terms])) OR ("COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept])) OR ("convalescent plasma"[Text Word] OR "convalescent sera"[Text Word] OR "convalescent serum"[Text Word]))	488
#4	#3 AND ("2020/04/22"[PDAT] : "2020/06/13"[PDAT])	109

Cochrane Library

Nº	Consulta	Ítems
#1	MeSH descriptor: [Coronavirus Infections] explode all trees	179
#2	MeSH descriptor: [Coronavirus] explode all trees	18
#3	MeSH descriptor: [SARS Virus] explode all trees	9
#4	MeSH descriptor: [Severe Acute Respiratory Syndrome] explode all trees	137
#5	MeSH descriptor: [Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus] explode all trees	1
#6	"2019 novel coronavirus"	17
#7	coronavir*	418
#8	coronavirus*	3
#9	"corona virus"	47
#10	"virus corona"	1
#11	"corono virus"	7
#12	"virus corono"	0
#13	hcov*	10
#14	"COVID-19"	559
#15	covid19*	54
#16	"covid 19"	559
#17	"2019-nCoV"	11
#18	cv19*	0
#19	"cv-19"	10
#20	"cv 19"	10
#21	"n-cov"	16
#22	ncov*	52
#23	"sars-cov-2"	35
#24	(wuhan* AND (virus OR viruses OR viral))	105
#25	(covid* AND (virus OR viruses OR viral))	293
#26	"SARS-CoV"	39
#27	"SARS Cov"	39
#28	"sars-coronavirus"	21
#29	"severe acute respiratory syndrome"	243
#30	hcov	9
#31	"mers-cov"	1
#32	"mers cov"	1
#33	"middle east respiratory syndrome"	35
#34	"middle-east respiratory syndrome"	35

#35	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	891
#36	MeSH descriptor: [Immune Sera] explode all trees	921
#37	MeSH descriptor: [Immunization, Passive] explode all trees	487
#38	"convalescent plasma" OR "convalescent sera" OR "convalescent serum"	84
#39	#36 OR #37 OR #38	1463
#40	#35 AND #39	38
#41	#40 with Cochrane Library publication date Between Apr 2020 and Jun 2020, in Cochrane Reviews, Trials	30

Medrxiv

N°	Consulta	Ítems
1	(COVID-19 OR coronavirus) AND ("convalescent plasma" OR "convalescent sera" OR "convalescent serum") and posted between "23 Abr, 2020 and 12 Jun, 2020"	184

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OMS

(<https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/?lang=en>)

Fecha de búsqueda: 13 de junio 2020

Límites de búsqueda: Mayo-Junio 2020

Términos	Ítems
tw:((tw:("convalescent plasma" OR "convalescent sera" OR "convalescent serum"))) AND (da:((202004 OR 202006))))	43

Base de datos de publicaciones sobre coronavirus de OPS

<https://covid19-evidence.paho.org/discover>

Fecha de búsqueda: 13 de junio 2020

Límites de búsqueda: Del 22-04-2020 al 13-06-2020

Términos	Ítems
"convalescent plasma" OR "convalescent sera" OR "convalescent serum"	12

Google Scholar

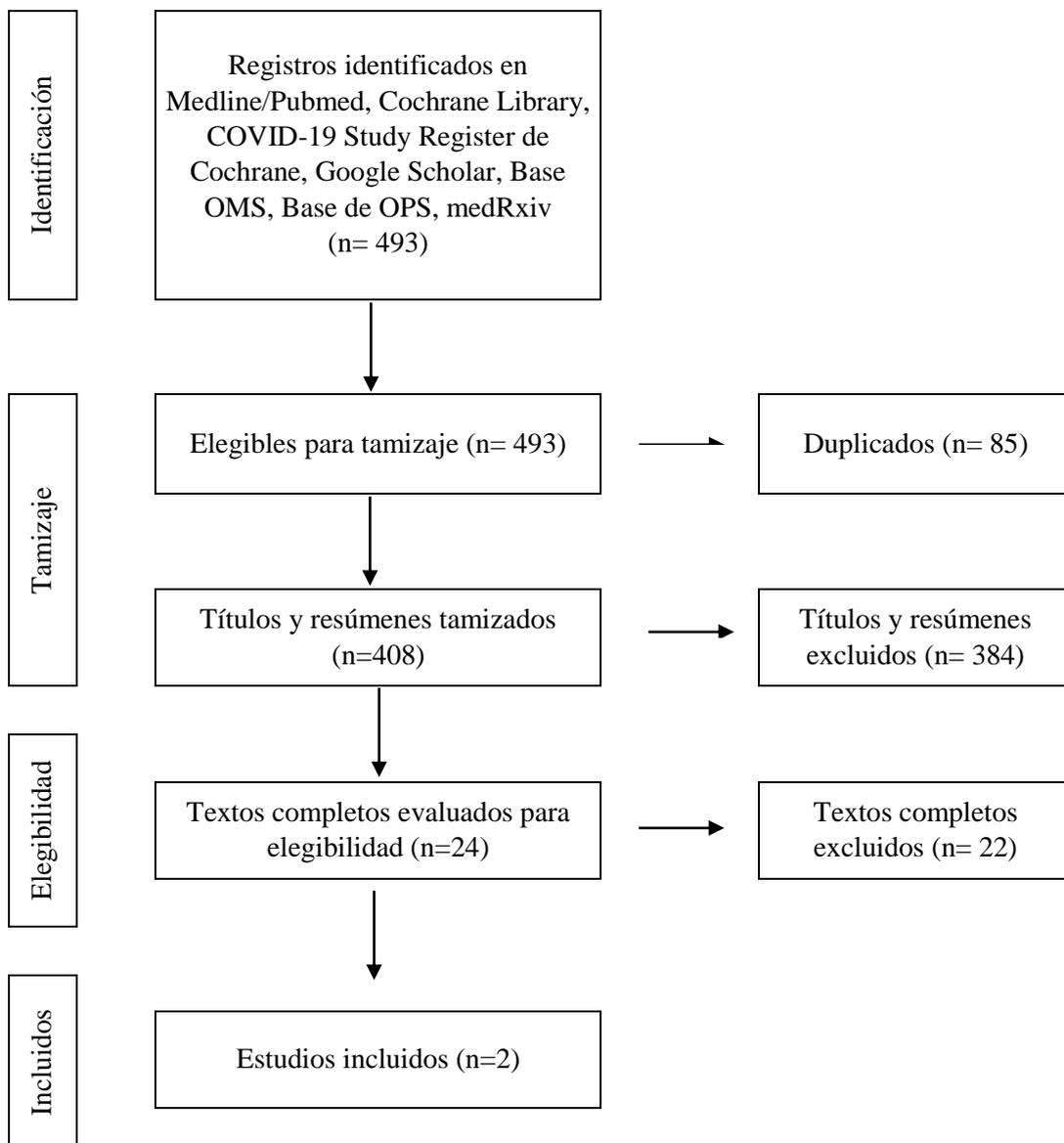
Consulta	Ítems
("COVID-19" OR coronavirus OR "sars-cov-2") AND ("convalescent plasma" OR "convalescent sera" OR "convalescent serum") Intervalo específico: 2020 Ordenado por fecha	187
Revisados los primeros 234 resultados (Hasta 42 días) y se seleccionaron:	34

COVID-19 Study Register de Cochrane

Límite de fecha de búsqueda: del 23 de abril 2020 al 13 de junio de 2020

Consulta	Ítems
"convalescent plasma" OR "convalescent sera" OR "convalescent serum"	81

ANEXO 2. Flujograma de selección de estudios



ANEXO 3. Motivo de exclusión de artículos durante la fase de lectura a texto completo

	Artículo excluido	Motivo de exclusión
1	AminJafari <i>et al.</i> (21)	Reporta otras intervenciones vinculadas a inmunoterapias
2	Zhang <i>et al.</i> (22)	Reporte de casos
3	Duan <i>et al.</i> (23)	Reporte de casos
4	Rajendran <i>et al.</i> (24)	Revisión sistemática. No incluye ningún ensayo clínico, o estudio observacional controlado
5	Zeng <i>et al.</i> (25)	Reporte de casos
6	Valk <i>et al.</i> (26)	Revisión sistemática. No incluye ningún ensayo clínico, o estudio observacional controlado
7	Devasenapathy <i>et al.</i> (31)	Revisión sistemática. No incluye ningún estudio en pacientes con COVID-19
8	Kong <i>et al.</i> (27)	Reporte de casos
9	Anderson <i>et al.</i> (28)	Reporte de casos
10	Ye <i>et al.</i> (29)	Reporte de casos
11	Jin <i>et al.</i> (30)	Reporte de casos
12	Joyner <i>et al.</i> (31)	Estudio observacional no controlado
13	Salazar <i>et al.</i> (32)	Serie de casos
14	Perotti <i>et al.</i> (33)	Serie de casos
15	Ahn <i>et al.</i> (34)	Reporte de casos
16	Zhang <i>et al.</i> (35)	Reporte de casos
17	Chandrasekar <i>et al.</i> (36)	Análisis combinado de diferentes terapias contra COVID-19
18	Yang <i>et al.</i> (37)	Reporte de casos
19	Ramachandrani <i>et al.</i> (38)	Serie de casos
20	Hammadi <i>et al.</i> (39)	Serie de casos
21	Pimenoff <i>et al.</i> (40)	Revisión sistemática. No incluye ningún ensayo clínico, o estudio observacional controlado
22	Chen <i>et al.</i> (41)	Revisión sistemática de estudios desarrollados en China. No se incluye ningún ensayo clínico u observacional controlado

ANEXO 4. Características de los estudios

Autor, año y lugar	Diseño	Población	Grupos y características	Características del donador	Desenlaces evaluados
Li et al 2020 (19) China Publicado	Ensayo clínico aleatorizado (n=103)	Participantes con COVID-19 confirmado por laboratorio y enfermedad grave (dificultad respiratoria y/o hipoxemia) o potencialmente mortal (shock, insuficiencia orgánica o que requirió ventilación mecánica).	<p>Plasma convaleciente (n=52) Dosis: 4 to 13 ml/kg, 10 ml en los primeros 15 minutos, luego aproximadamente 100 ml por hora con monitoreo cercano. Edad en años, mediana (RIC): 70 (62-80) 51.9% hombres Comorbilidades: HTA: 55.8%, ECV: 26.9%, diabetes: 17.3% FR >24/min: 21.2%, ventilación mecánica: 27.5%; días desde el inicio de síntomas hasta la aleatorización, mediana (RIC): 27 (22-39), uso de antivirales: 89.1%</p> <p>Terapia estándar (n=51) Edad, mediana (RIC): 69 (63-76) 64.7% hombres Comorbilidades principales: HTA: 52.9%, ECV: 23.5%, diabetes: 23.5% FR >24/min: 14.3%, ventilación mecánica: 22%, días desde el inicio de síntomas hasta la aleatorización, mediana (RIC): 30 (19-38), uso de antivirales: 89.9%</p>	Pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 recuperados completamente (dos resultados negativos de PCR con al menos 24 horas de diferencia), edad: 18-55 años	Mejoría clínica, mortalidad, alta hospitalaria, conversión negativa de PCR viral, Seguimiento: 28 días

ANEXO 4. Características de los estudios

Autor, año y lugar	Diseño	Población	Grupos y características	Características del donador	Desenlaces evaluados
Liu et al 2020 EEUU (20) Pre-print	Estudio observacional (n=195)	Participantes con criterios de elegibilidad para recibir plasma convaleciente según requisitos de FDA: diagnóstico confirmado de COVID-19, enfermedad severa o que ponga en riesgo la vida, consentimiento informado del paciente o cuidador	<p>Plasma convaleciente (n=39) Dosis: dos unidades de plasma convaleciente según tipo ABO. Cada unidad (aprox. 250 ml infundidos en 1-2 horas), monitorizados cada 15 minutos Edad en años (media \pm DE): 55 \pm 13 64% hombres Comorbilidades principales: Obesidad: 54%, diabetes: 21%, tabaquismo 18% FR >20/min: 72%, ventilación mecánica: 10%; días desde el inicio de síntomas hasta la aleatorización, mediana (RIC): 7 (0-14), uso de antimicrobianos: 92%</p> <p>Terapia estándar (n=156) Edad en años (media \pm DE): 54.17 \pm 13.14 68% hombres Comorbilidades: Obesidad: 21%, diabetes: 25%, tabaquismo 19.2% ventilación mecánica: 10.3%, días desde el inicio de síntomas hasta la aleatorización: no informado, uso de antimicrobianos: 79%</p>	Donantes con títulos de anticuerpos contra SARS-CoV-2 (anti-S) \geq 1:320	Mortalidad, disminución de requerimiento de oxígeno suplementario a los 14 días Seguimiento: mediana 11 días

ANEXO 5. Perfil de evidencias GRADE

Pregunta: Plasma convaleciente comparado con tratamiento estándar en pacientes con COVID-19

Bibliografía: Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2020

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	plasma convaleciente	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mediana de tiempo hasta alcanzar la mejoría clínica (<u>pacientes con distress respiratorio y/o hipoxemia</u>) (seguimiento: 28 días ; evaluado con: alta hospitalaria con vida o reducción de dos puntos en una escala de gravedad de la enfermedad)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	23	22	HR 2.15 (1.07 a 4.32)	MD 4.94 días menor (9.33 menor a 0.54 menor)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mediana de tiempo hasta alcanzar la mejoría clínica (<u>pacientes con shock, falla multiorgánica, o necesidad de ventilación mecánica</u>) (seguimiento: 28 días ; evaluado con: alta hospitalaria con vida o reducción de dos puntos en una escala de gravedad de la enfermedad)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	29	29	HR 0.88 (0.30 a 2.63)	MD 0.23 días más (3.11 menos a 3.57 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	plasma convaleciente	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Proporción de pacientes con mejoría clínica a los 28 días (evaluado con : alta hospitalaria con vida o reducción de dos puntos en una escala de gravedad de la enfermedad)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	27/52 (51.9%)	22/51 (43.1%)	OR 1.20 (0.80 a 1.81)	45 más por 1000 (de 54 menos a 147 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Proporción de pacientes con carga viral indetectable a las 72 horas (seguimiento: 28 días ; evaluado con : PCR)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	41/47 (87.2%)	15/40 (37.5%)	OR 11.39 (3.91 a 33.18)	497 más por 1000 (de 326 más a 577 más)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE
Mortalidad (seguimiento: 28 días)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^c	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	8/51 (15.7%)	12/50 (24.0%)	OR 0.65 (0.29 a 1.46)	70 menos por 1000 (de 156 menos a 76 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	plasma convaleciente	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Porcentaje de pacientes con alta hospitalaria a los 28 días												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	26/51 (51.0%)	18/50 (36.0%)	OR 1.42 (0.90 a 2.24)	84 más por 1000 (de 24 menos a 198 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Porcentaje de pacientes con alta hospitalaria a los 28 días (pacientes con distress respiratorio y/o hipoxemia)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	21/23 (91.3%)	15/22 (68.2%)	OR 1.34 (0.98 a 1.83)	60 más por 1000 (de 4 menos a 115 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Porcentaje de pacientes con alta hospitalaria a los 28 días (pacientes con shock, falla multiorgánica, o necesidad de ventilación mecánica)												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	5/28 (17.9%)	3/28 (10.7%)	OR 1.67 (0.44 a 6.32)	60 más por 1000 (de 57 menos a 324 más)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	plasma convaleciente	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Eventos adversos												
1	ensayos aleatorios	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	3.8% de pacientes (2/54) que recibieron plasma convaleciente presentaron eventos adversos atribuibles a la transfusión. Un paciente con cuadro clínico severo presentó escalofríos y erupciones cutáneas, y otro paciente en el grupo con condiciones que amenazan la vida presentó dificultad para respirar, cianosis y disnea severa dentro de las 6 horas de transfusión. Ambos pacientes se recuperaron completamente		⊕○○○ MUY BAJA		CRÍTICO	

CI: Intervalo de confianza; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. ECA de etiqueta abierta, terapia estándar recibida por ambos grupos no protocolizada según centro médico de procedencia, inicio de terapia con plasma convaleciente con mediana de 30 días después del inicio de síntomas,

b. No se alcanzó el tamaño muestral requerido

c. Terminación anticipada sin completar el tamaño muestral requerido, terapia estándar recibida por ambos grupos no protocolizada según centro médico de procedencia, inicio de terapia con plasma convaleciente con mediana de 30 días después del inicio de síntomas

Pregunta: Plasma convaleciente comparado con tratamiento estándar para pacientes con COVID-19

Bibliografía: Liu STH, Lin H-M, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. medRxiv;2020.05.20.20102236.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	plasma convaleciente	tratamiento estándar	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Mortalidad en pacientes no intubados (seguimiento: mediana 11 días)												
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	NR	NR	HR (log) - 1.66 (-3.00 a -0.33)	-- por 1000 (de -- a --)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Mortalidad en pacientes intubados (seguimiento: mediana 11 días)												
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	NR	NR	HR (log) 0.24 (-1.10 a 1.54)	-- por 1000 (de -- a --)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Disminución de requerimiento de oxígeno suplementario a los 14 días												
1	estudios observacionales	muy serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	32/39 (82.1%)	118/156 (75.6%)	OR 0.86 (0.75 a 0.98)	29 menos por 1000 (de 57 menos a 4 menos)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios; NR: no reportado

Explicaciones

a. Potencial sesgo por factores de confusión no abordados por el puntaje de propensión, no se explica el tamaño muestral obtenido, los pacientes en el grupo de plasma convaleciente fueron heterogéneos en necesidades de oxígeno al momento de la transfusión y duración de síntomas al ingreso

b. No se especifican detalles sobre el cálculo muestral del estudio

*Precisión diagnóstica de pruebas rápidas de detección de anticuerpos para SARS-CoV-2
Serie Revisiones rápidas N° XX-2020*