

Uso de plasma de convaleciente para el tratamiento de pacientes con enfermedad temprana por coronavirus (Covid-19)

Fecha de realización: Enero-Febrero/2021

Fecha de publicación: Febrero-Marzo/2021

Autores:

Comité Asesor en biotecnologías. Ministerio de Salud. Provincia de Río Negro:

Fernando Tortosa; Martín Ragusa

Equipo colaborador:

Dana Prandi; Ana Hollman, Pedro Haluska

Agradecimientos:

Departamento administrativo contable del Hospital Zonal “Ramón Carrillo”, San Carlos de Bariloche, Río Negro, Argentina; Vigilancia epidemiológica del Ministerio de Salud de la provincia de Río Negro, Argentina

RESUMEN EJECUTIVO:

La transfusión de plasma convaleciente a una persona con una infección viral podría neutralizar el microorganismo patógeno que lo afecta y, así, darle tiempo a esa persona de poner en marcha una respuesta inmune activa, es decir, generada por su propio sistema inmunológico.

La evidencia actual muestra que el uso de plasma de convaleciente no tiene efecto en mortalidad o en requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con enfermedad severa por COVID-19. Las recomendaciones actuales basadas en evidencia, recomiendan en contra del uso de plasma de convaleciente para el tratamiento la COVID-19. Sin embargo, evidencia reciente sugirió un beneficio potencial en el uso temprano en adultos mayores, lo cual llevó al Ministerio de Salud de la Nación a realizar una recomendación acerca de su uso en este escenario.

Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria para valorar los efectos del tratamiento con plasma de convaleciente en pacientes con enfermedad temprana o ultra-temprana (menos de 7 días o menos de 3 días, respectivamente) por coronavirus (COVID-19) y el impacto presupuestario derivado de su aplicación en mayores de 70 años y brindar herramientas para evaluar la adherencia de esta recomendación y su incorporación o no a las intervenciones terapéuticas utilizadas en el ámbito de la provincia de Río Negro para el tratamiento de personas que padecen COVID-19.

Se realizó una revisión sistemática de la evidencia disponible para responder a la pregunta de investigación y una búsqueda sistemática de recomendaciones acerca de esta terapéutica. Posteriormente se modeló un análisis de impacto presupuestario desde la perspectiva del financiador.

El impacto presupuestario es alto, incluso desde el punto de vista de un análisis económico conservador que no considera la logística de implementación como red de atención temprana, telefonistas, traslados, etc. A esto se suman las dificultades existentes en cuanto a factibilidad de implementación y distribución, con alto riesgo de tener un impacto negativo en la equidad.

Su uso temprano, en pacientes moderados de alto riesgo y sin enfermedad severa, con un producto de muy alto título de anticuerpos, basado en su plausibilidad biológica, posee un beneficio incierto y no resulta factible de implementar, pudiendo impactar en forma negativa en la equidad del sistema de salud.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN.

Los pacientes que se han recuperado de cuadros infecciosos poseen anticuerpos en su sangre que los protegen de futuras enfermedades producidas por el mismo agente infeccioso. Estos anticuerpos pueden obtenerse desde el plasma de la sangre, que en este contexto pasa a llamarse plasma convaleciente.

La transfusión de plasma convaleciente a una persona con una infección viral podría neutralizar el microorganismo patógeno que lo afecta y, así, darle tiempo a esa persona de poner en marcha una respuesta inmune activa, es decir, generada por su propio sistema inmunológico.

Algunos estiman que esta terapia jugó un rol fundamental en la época en que no contábamos con vacunas o medicamentos efectivos para la mayoría de las enfermedades. El antecedente de uso exitoso en nuestro país, surge a partir del tratamiento de la Fiebre Hemorrágica Argentina [1] [2]. Como hoy estamos precisamente en esa situación frente al COVID-19, ha resurgido el interés por utilizarla. Pero si contáramos hoy con una vacuna o un fármaco eficiente, probablemente la opción de utilizar plasma convaleciente no sería considerada porque hay dificultades prácticas para su obtención y su disponibilidad, en consecuencia, es limitada [3].

La evidencia actual muestra que el uso de plasma de convaleciente no tiene efecto en mortalidad o en requerimiento de ventilación mecánica invasiva en pacientes con COVID-19 moderados o severos y los beneficios en otros desenlaces son inciertos [4][5][6].

Tomando en cuenta la evidencia obtenida a partir del artículo publicado por Libster y col (2021) [7], el Ministerio de Salud de la Nación Argentina elabora en Enero de 2021 las “Sugerencias de Uso Apropiado del plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos” [8] con el “objeto de utilizar en forma apropiada este tratamiento, aún con características experimental, para preservar la salud de los donantes y de los enfermos”. De este modo, Indica la transfusión de Plasma de convaleciente de Covid-19 en pacientes mayores de 75 años con menos de 72 hs de iniciados los síntomas y con diagnóstico confirmado de COVID-19. Las unidades de plasma a transfundir deben contar con títulos de IgG anti-SARSCoV-2 superiores a 1:1000, obtenidos por el método CoviDAR o un s/CO \geq 5.0 si se utilizan métodos de ELISA/CMIA de sensibilidad equivalente y autorizados por la autoridad competente.

INTRODUCCIÓN.

Según proyecciones del INDEC, la población actual estimada de la provincia de Río Negro es de 708 799 habitantes [52]. Los datos censales señalan un aumento absoluto y relativo de la población durante estas cuatro décadas. Estos incrementos son más notorios proporcionalmente en los grupos de mayores de 60 años. Ello estaría relacionado con el mejoramiento de las condiciones de vida y la creciente y constante incorporación de tecnologías médicas que controlan enfermedades y contribuyen en la disminución de la mortalidad prematura. Para el año 2018 la población mayor a 70 años de la provincia alcanzó los 73.996 habitantes. [53]

Actualmente los casos positivos de infección por coronavirus acumulados en personas mayores de 75 años son en total 2147. Dicho valor corresponde al 4,54% del total de la población que dio positivo hasta el día de la fecha a nivel provincial. El 46,43% corresponde al grupo de 80 a 89 años, el 42,67% al grupo de 75 a 79 años y el 10,9% al de 90 años y más. El mayor número de casos positivos ocurrió entre los meses de agosto a diciembre de 2020, con un pico en octubre del mismo año (n=406). La media de casos mensuales durante los últimos 6 meses en mayores de 75 años es 267 casos/mes. La provincia registra hasta la fecha un total de 456 fallecidos, que corresponde al 40,78% del total provincial. La mediana de edad de los mismos es de 81 años¹.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA.

La inmunización pasiva, en este caso con anticuerpos heterólogos provenientes del plasma de pacientes recuperados de un proceso infeccioso por esa misma enfermedad, aplicados en forma temprana en la evolución de la enfermedad y en concentraciones suficientes, podrían complementar la respuesta inmune y mejorar la evolución de los pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19).

OBJETIVO Y PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN Y COBERTURA.

Evaluar los efectos del tratamiento con plasma de convaleciente en pacientes con enfermedad temprana o ultra-temprana (menos de 7 días o menos de 3 días, respectivamente) por coronavirus (COVID-19) y el impacto presupuestario derivado de su aplicación temprana o ultra-temprana en mayores de 75 años.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN:

- ¿Debería usarse plasma de convaleciente en forma temprana frente a tratamiento estándar, placebo o infusión de plasma tardía para el tratamiento de pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19)?

MÉTODOS

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

¹ Fuente dirección provincial de epidemiología del Ministerio de Salud de la provincia de Río Negro. Datos no publicados. Febrero 2021.

Se realizó una búsqueda sistemática en la plataforma L · OVE (Living Overview of Evidence) de COVID-19 hasta 2 de Febrero de 2021. Se utilizó la herramienta PICO utilizando la estrategia de búsqueda “Convalescent plasma” AND coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "beta-coronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR covid* OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "n-cov" OR ncov* OR (wuhan* AND (virus OR viruses OR viral)) OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related" OR sars* OR sari OR "severe acute respiratory syndrome" OR antisars* OR "anti-sars-cov-2" OR "anti-sars-cov2" OR "anti-sarscov-2" OR "anti-sarscov-2" OR "post-COVID-19" OR "Not-of-COVID-19" OR "corona patients".

Se amplió la búsqueda revisando las referencias de los estudios seleccionados y con la herramienta “*citado por*” de Google Académico. Para el modelo de impacto presupuestario se consultó a fuentes del ministerio salud de la provincia de Rio Negro a través de la dirección provincial de sangre y hemoderivados, subsecretaría de medicamentos y licitaciones públicas de precios de test y dispositivos descartables.

Recomendaciones basadas en evidencia

Se realizó una búsqueda de recomendaciones provenientes de guías de práctica clínica en <https://covid19.evidenceprime.ca/>. En cada una se valora la dirección de la recomendación (a favor o en contra del plasma) y el grado de certeza de la misma y la calidad metodológica del documento

PREGUNTA PICO Y CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS.

Fundamentos de la selección:

Considerando el pequeño tamaño del único ECA con infusión ultra-rápida que el Ministerio de Salud de la Nación cita como sustento para sus recomendaciones, se amplía la búsqueda a estudios no aleatorizados

Considerando la ya reportada dificultad en infundir plasma en las primeras 72 hs (en el estudio de Libster el [7] 34% de los pacientes inicialmente elegibles no fueron incluidos por negarse a abandonar sus hogares, por que superaron las 48 hs. de inicio de los síntomas o porque desarrollaron enfermedad severa antes de trasladarse al hospital) y considerando las estimaciones actuales de ausencia de impacto en la mortalidad en pacientes con enfermedad grave, en quienes la infusión de plasma probablemente se realizó luego de los primeros 7 días de iniciado los síntomas se amplió el límite del grupo intervención a 7 días de inicio de los síntomas y se decidió incluir la infusión de plasma tardía como grupo control

Población	Personas con enfermedad por coronavirus (COVID-19)
Intervención y comparadores	Intervenciones: Plasma convaleciente más tratamiento estándar dentro de 72 hs de FIS (ultra-temprana)

	<p>Plasma de convaleciente más tratamiento estándar dentro de los 7 días de la FIS (temprana)</p> <p>Comparadores:</p> <p>Tratamiento estándar o placebo</p> <p>Tratamiento tardío con plasma de convaleciente (luego de 7 días de iniciados los síntomas)</p>
Puntos finales relevantes	Mortalidad, requerimiento de AVM (asistencia ventilatoria mecánica), eventos adversos graves, tiempo de hospitalización, requerimiento de UCI (Unidad de Cuidados Intensivos), mejoría clínica, deterioro clínico
Diseño de estudios ²	<p>Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y no aleatorizados (ECNA) con grupo de control -pareado o con estimaciones ajustadas por variables confundidoras (ejemplo: edad, enfermedad cardiovascular, severidad de la enfermedad)-</p> <p>Uso de plasma en forma temprana o ultra temprana (menos de 7 días del inicio de los síntomas) en comparación con ninguna intervención, placebo o la infusión de plasma en forma tardía, proporcionen información sobre desenlaces (mortalidad, ventilación mecánica, síntomas resolución o mejoría clínica y eventos adversos graves).</p>
Criterios de Exclusión	No aleatorizados sin rama control, con rama control no pareada o con estimaciones finales no ajustadas

CALIDAD DE LA EVIDENCIA.

Se aplicó una evaluación del riesgo de sesgo a los ECA basado en la aleatorización, la asignación, ocultación, cegamiento u otros sesgos relevantes a las fuentes del riesgo de sesgo. Para cada ensayo y resultado elegible, los revisores utilizaron una revisión con la herramienta Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ECA (RoB 2.0) [5] para calificar los ensayos en los siguientes dominios: sesgo que surge del proceso de asignación al azar; sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista; sesgo debido datos de resultado faltantes; sesgo en la medición del resultado; sesgo en la selección de los informes de los resultados (incluidas las desviaciones del protocolo registrado) y sesgo que surge de la terminación anticipada en beneficio de la intervención. Se calificaron los ensayos con alto riesgo de sesgo en general si uno o más dominios se calificaron como "Algunas preocupaciones o probablemente alto riesgo de sesgo" o como "alto riesgo de sesgo", y como bajo riesgo de sesgo en general, si todos los dominios se calificaron como "algunas

²Considerando el pequeño tamaño del único ECA con infusión ultra-rápida que el Ministerio de Salud de la Nación cita como sustento para sus recomendaciones, se amplía la búsqueda a estudios no aleatorizados

Considerando la ya reportada dificultad en infundir plasma en las primeras 72 hs (en el estudio de Libster [7] el 34% de los pacientes inicialmente elegibles no fueron incluidos por negarse a abandonar sus hogares, por que superaron las 48 hs. de inicio de los síntomas o porque desarrollaron enfermedad severa antes de trasladarse al hospital) y considerando las estimaciones actuales de ausencia de impacto en la mortalidad en pacientes con enfermedad grave, en quienes la infusión de plasma probablemente se realizó luego de los primeros 7 días de iniciado los síntomas se amplió el límite del grupo intervención a 7 días de inicio de los síntomas y se decidió incluir la infusión de plasma tardía como grupo control

preocupaciones, probablemente bajo riesgo de sesgo". Los revisores resolvieron las discrepancias mediante discusión y cuando no fue posible fueron resueltas por un tercero.

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se evaluó mediante la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo 2.0 para los ensayos clínicos aleatorizados, mientras que se utilizó la herramienta Robins-I para los ensayos controlados no aleatorizados.

Evaluamos la certeza de la evidencia mediante la clasificación de la evaluación de recomendaciones, enfoque de desarrollo y evaluación (GRADE) [8]. Dos metodólogos con experiencia en el uso de GRADE calificaron cada dominio para cada comparación por separado y resolvieron las discrepancias por consenso.

Utilizando los elementos enmarcados por el grupo de trabajo GRADE (Alonso-Coello y col 2016 [50]) para decisiones de cobertura (Parmelli y col 2017 [49]) y salud pública (Moberg y col 2018 [48]) consideramos: la certeza global en la evidencia, el balance de beneficios y perjuicios, uso de recursos relacionados a la intervención, otras recomendaciones identificadas, barreras para la implementación e impacto en la equidad. Se utilizó el formato para realización de informes sugerido desde la Comisión Nacional de Evaluación de tecnologías sanitarias del Ministerio de Salud de la Nación [54].

ANÁLISIS DE SUBGRUPO

Se plantearon como potenciales efectos de subgrupo o modificadores de efecto: tiempo desde fecha de inicio de síntomas hasta infusión de plasma (<3, 3- 7 días), el riesgo de sesgo (BAJO-ALGUNAS PREOCUPACIONES-ALTO para ECA; BAJO-MODERADO, ALTO, CRÍTICO para ECNA), severidad de la enfermedad al inicio de la infusión (LEVE-MODERADA, GRAVE, CRÍTICA), la calidad del plasma infundido en base a la concentración de anticuerpos neutralizantes requeridas en los estándares plasmados en los ensayos clínicos (BAJOS O ALTOS TÍTULOS -IgG anti-SARSCoV-2 superiores a 1:1000, obtenidos por el método CoviDAR o un s/CO \geq 5.0-).

ANÁLISIS DE IMPACTO PRESUPUESTARIO

El objetivo es determinar el impacto presupuestario con horizonte temporal a 1 año de la incorporación del plasma de recuperados para el tratamiento de pacientes con enfermedad leve y temprana mayores de 70 años, desde la perspectiva del Ministerio de Salud de la Provincia de Rio Negro, en consonancia con las recomendaciones nacionales (51).

Para ello, se utiliza un modelo de análisis de impacto presupuestario (AIP) que consta de tres componentes principales que, combinados, dan lugar a la estimación del impacto presupuestario neto para el Ministerio de Salud. Estos componentes son:

1. la estimación de la población elegible,
2. la tasa de difusión del uso de plasma en este escenario
3. los costos vinculados a la producción provincial del plasma de recuperados.

No se incluyeron los siguientes componentes:

- A. Los costos asociados al manejo de eventos adversos considerando que si incidencia es rara (menor a 1:1000) [28]
- B. Los costos asociados a otros eventos en salud, como requerimiento de UTI y estancia hospitalaria, ya que la certeza que apoya estas estimaciones es MUY BAJA según se detalla en la sección resultados de nuestro informe
- C. Los costos relacionados a la logística para instaurar una red de detección temprana, traslado e infusión
- D. Los costos relacionados al almacenamiento de las unidades de plasma

Para estimar los parámetros epidemiológicos y de uso de recursos, se realizó una consulta a expertos y a las direcciones de RN de estadística, dirección de epidemiología provincial, compras en nivel central, subsecretaría de gestión de medicamentos, dirección de medicina transfusional y hemoderivados de la provincia, administración y presupuesto de compras a nivel local según correspondiera.

Para estimar la población elegible se utilizaron los datos epidemiológicos de RN para el periodo comprendido entre Marzo de 2020 y Febrero 2021. Se estimó el número total de pacientes que desarrollarían infección por SARS-COV-2 utilizando la mediana de las incidencias mensuales del último semestre (Septiembre 2020 y Febrero 2021) para la población mayor de 70 años. Se asume que la tasa de reinfección es lo suficientemente baja como para no incidir en el modelo y no se consideró en el análisis. Tampoco se tuvieron en cuenta el número de decesos de esta población para este periodo ni el potencial impacto de la vacunación de la población vulnerable sobre la tasa de incidencia considerando la incertidumbre actual para modelar el momento donde dicha población completará el esquema de inmunización en el horizonte temporal del modelo

Para el cálculo de la tasa de difusión se consultaron los datos de Libster [7] y colaboradores y a expertos del Ministerio de Salud de RN. Para el escenario base se consideró una tasa de difusión progresiva del 20 al 70% a lo largo del horizonte temporal de modelo. Se planteó como análisis de sensibilidad una tasa más baja (10-60%) y una más alta (30-80%)

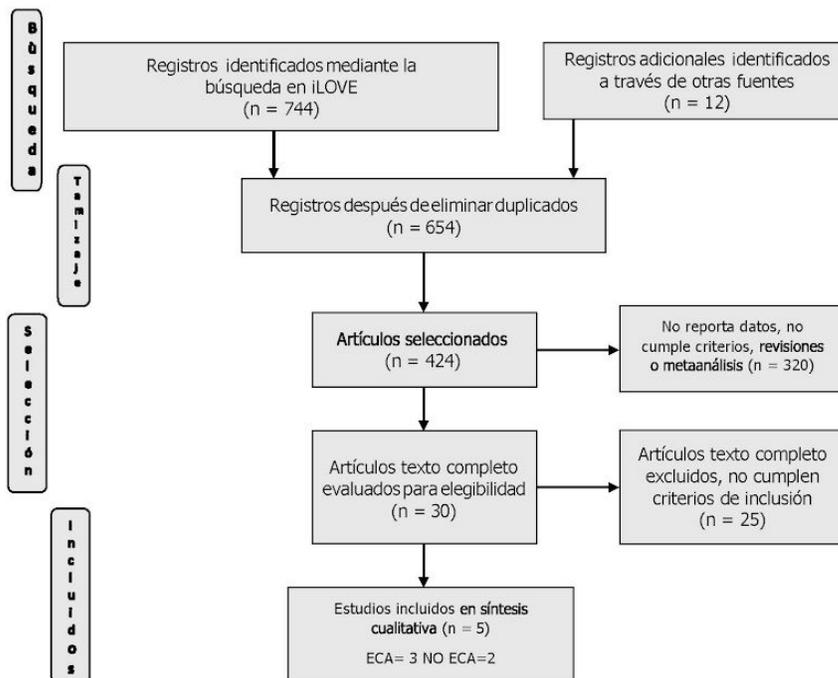
Para la estimación de los costos de producción se siguió el método de micro-costeo teniendo en cuenta los siguientes componentes: potenciales donantes: pruebas serológicas cuantitativas y descartables, donantes con título alto de anticuerpos: extracción. Se asume que es necesario disponer de 4 donantes para cumplir con los requerimientos de un único tratamiento y que el 50% de los potenciales donantes presentan títulos altos de anticuerpos

RESULTADOS

EVIDENCIA CLÍNICA.

Se identificaron 744 estudios de los cuales 21 son ECA (ensayos controlados aleatorizados) que reportaron datos y 403 no ECA que reportaron datos. Luego de exclusión de duplicados y otros tipos de estudios, fueron seleccionados 3 ECA y 2 ECNA (ensayos controlados NO aleatorizados) que respondieron a la pregunta de investigación y cumplieron con los criterios de selección con 5820 pacientes en los que se comparó la infusión temprana de plasma de convaleciente contra placebo o el uso tardío del plasma. (ver Figura 1 y Tabla 1).

Figura 1. Flujograma de búsqueda, tamizaje y selección de estudios PRISMA



En la tabla presentada a continuación se muestran los resultados de los estudios incluidos en la síntesis cuantitativa.

Tabla 1: Estudios incluidos

Id	Infusión temprana	Tipo de estudio	n intervención	n control	Tiempo infusión plasma	grupo control	título de anticuerpos	severidad	Seguimiento (días)	riesgo de sesgo	OBSERVACIONES
Ray Y y col 2020	SI	ECA	40	40	>=72 hs	SOC o placebo	no especificado	severos	30	ALTO	-
Libster R y col 2021	SI	ECA	80	80	<72 hs	SOC o placebo	alto	moderados	25	BAJO	>65 years
Balcells ME y col 2020	SI	ECA	28	30	<72 hs	plasma > 7 días	no especificado	moderados-severos	30	BAJO	< 7 días o > 7 días
Salazar E y col 2020	SI	ECNA	321	582	<72 hs	SOC o placebo	alto	severos-críticos	60	ALTO	titer 1:1350
Abolghasemi H y col 2020.	SI	ECNA	115	74	<72 hs	SOC o placebo	no especificado	severos	30	CRÍTICO	-

1. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, et al. Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG. *The American Journal of Pathology*. enero de 2021;191(1):90-107.
2. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, D'Rozario R, Sarif J, Lahiri A, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. *medRxiv*. 1 de enero de 2020;2020.11.25.20237883.
3. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 0(0):null.
4. Balcells ME, Rojas L, Corre NL, Martínez-Valdebenito C, Ceballos ME, Ferrés M, et al. Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial. *medRxiv*. 18 de septiembre de 2020;2020.09.17.20196212.
5. Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, Imani Fooladi AA, Bolouki Moghaddam F, Imanizadeh S, et al. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. *Transfus Apher Sci*. octubre de 2020;59(5):102875.

Gráfico 2a. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos: ECA

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Libser 2021 MUERTE						
Libser 2021 AVM						
Libser 2021 OTROS						
Ray 2020 MUERTE						
Ray 2021 AVM						
Ray 2022 OTROS						
Bacells 2020 MUERTE						
Bacells 2021 AVM						
Bacells 2022 OTROS						

Domains:
D1: Bias due to randomisation.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing data.
D4: Bias due to outcome measurement.
D5: Bias due to selection of reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

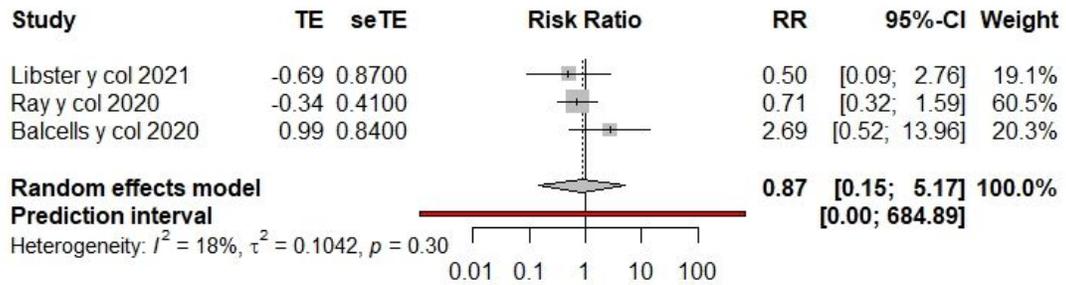
Gráfico 2b. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos: ECNA

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Abolghasemi 2020								
Abolghasemi 2020 AVM								
Abolghasemi 2020 UTI								
Abolghasemi 2020 Mejoria clinica								
Salazar 2020 Muerte								
Salazar 2020 AVM								
Salazar 2020 UTI								
Salazar 2020 Mejoria Clinica								

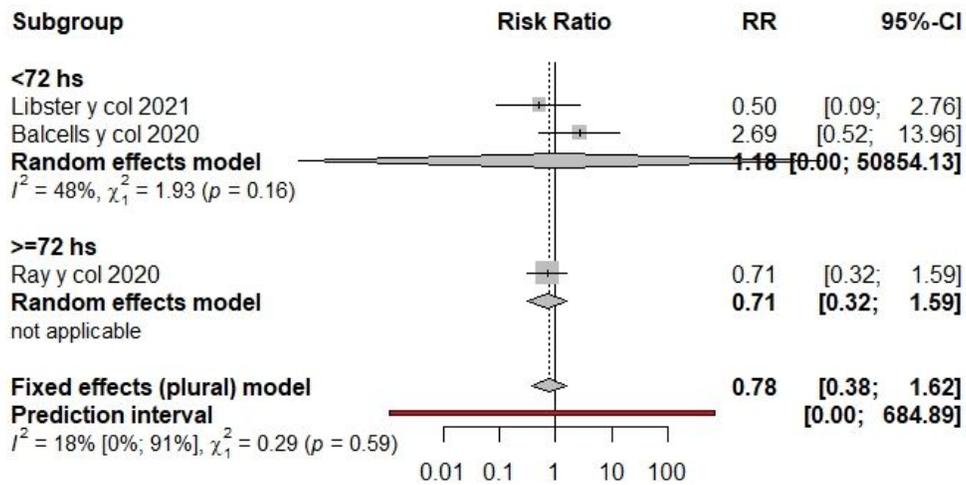
Domains:
 D1: Bias due to confounding.
 D2: Bias due to selection of participants.
 D3: Bias in classification of interventions.
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.
 D5: Bias due to missing data.
 D6: Bias in measurement of outcomes.
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 Critical
 Serious
 Moderate
 Low

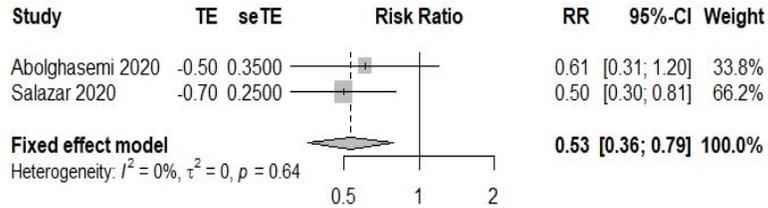
Forest plot 1. Plasma de convaleciente temprano vs. SOC o plasma tardío. Mortalidad. Evaluado con ECA



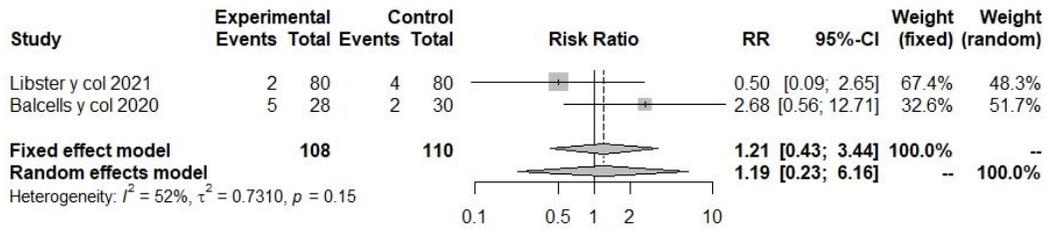
Forest plot 2. Plasma de convaleciente temprano vs. SOC o plasma tardío. Mortalidad. Evaluado con ECA. Subgrupo < 72 horas de infusión o > 72 horas de infusión



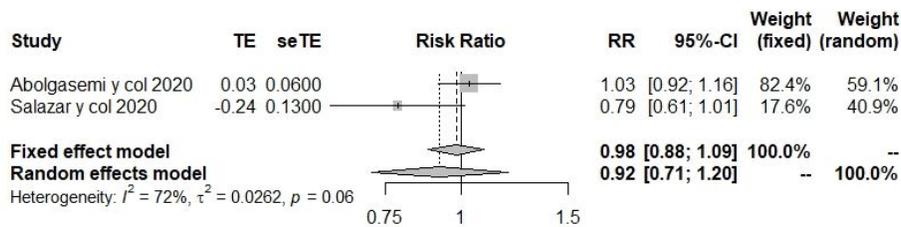
Forest plot 3. Plasma de convaleciente temprano vs. SOC o plasma tardío. Mortalidad. Evaluado con ECNA



Forest plot 4. Plasma de convaleciente temprano vs. SOC o plasma tardío. Ingreso en AVM. Evaluado con ECA



Forest plot 5. Plasma de convaleciente temprano vs. SOC o plasma tardío. Ingreso en AVM. Evaluado con ECNA



A continuación, se presentan los resultados de desenlaces de eficacia y seguridad. Ver también Tabla 3 de resumen de hallazgos GRADE.

Existe incertidumbre en el efecto derivado del uso de plasma de convaleciente administrado en forma temprana frente a tratamiento estándar, placebo o infusión de plasma tardía en la evolución de pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19):

- Existe incertidumbre en el efecto sobre la mortalidad. Estudios aleatorizados: RR 0.87 (IC 9% 0.16 a 5.17) Diferencia de riesgo de 1.7% menos (IC95% 11.2 menos a 55.6 más) Certeza MUY BAJA ⊕○○○. Estudios no aleatorizados: RR 0.53 (IC95% 0.36 a 0.79) Diferencia de riesgo de 6.5% menos (IC95% 8.9 menos a 2.9 menos) Certeza MUY BAJA ⊕○○○.
- Existe incertidumbre en el efecto sobre la necesidad de AVM. Estudios aleatorizados: RR 1.19 (IC95% 0.23 a 6.11) Diferencia de riesgo de 1.0% más (4.2 menos a 27.9 más) Certeza MUY BAJA ⊕○○○. Estudios no aleatorizados: RR 0.79 (IC95% 0.61 a 1.01) Diferencia de riesgo de 4.3% menos (IC95% 8 menos a 0.2) Certeza MUY BAJA ⊕○○○.
- Existe incertidumbre en el efecto sobre la ocurrencia de eventos adversos graves, RR 1,26 (IC del 95% 0,83 a 1,9); DR 2,7% (IC del 95%: -1,7% a 9,4%); Certeza muy baja ⊕○○○
- Los eventos adversos específicos relacionados con la infusión de plasma convaleciente son posiblemente raros: sobrecarga circulatoria relacionada con la transfusión 0,18%; lesión pulmonar relacionada con transfusión 0,10%; Reacción alérgica grave a la transfusión 0,10%. Sin embargo, no estamos seguros de si el plasma aumenta los eventos adversos graves ya que la certeza de la evidencia es muy baja.
- Existe incertidumbre en el impacto sobre el tiempo de hospitalización, evaluado con ensayos aleatorizados como proporción de alta hospitalaria al día 8 de hospitalización: RR 0.86 (IC95% 0.57 a 1.29). Diferencia de riesgo de 7.0% menos (IC95% 21.5 menos a 14.5 más) Certeza MUY BAJA ⊕○○○. La media de internación fue de 6 a 13 días con una diferencia de medias (MD) de 0.63 días menos (1.44 días menos a 0.18 días más) en el grupo intervención.
- Existe incertidumbre en el efecto sobre el ingreso a unidad de cuidados críticos (UTI): Estudios aleatorizados: RR 0.60 (IC 9% 0.28 a 1.32) Diferencia de riesgo de 6.7% menos (IC95% 12.7 menos a

5.3 más). La media de internación en UTI en el grupo control fue de 0 (cero) días. MD 2.5 días más (IC95% de 0.64 menos a 5.64 más). Certeza MUY BAJA ⊕○○○. Estudios no aleatorizados: RR 1.01 (IC95% 0.86 a 1.19) Diferencia de riesgo de 0.3 días más (IC95% 4.3 días menos a 6.2 días más). La media de internación del grupo control fue de 11.6 días. MD de 1.1 días más (IC95% de 0.69 días menos a 2.89 días más). Certeza MUY BAJA ⊕○○○.

- Existe incertidumbre en el impacto sobre el deterioro clínico, evaluado como progresión de la hipoxemia (Sat O2 <93% y Frecuencia respiratoria > 24 rpm). Estudios aleatorizados RR 0.52 (IC95% 0.29 a 0.94) con una diferencia de riesgo de 15.0% menos (IC95% 22.2 menos a 1.9 menos). Certeza MUY BAJA ⊕○○○.

La MUY BAJA certeza en la evidencia global se debe fundamentalmente a que se identificó un único estudio aleatorizado que infundió plasma en forma temprana a pacientes sin enfermedad grave y que brinda estimaciones muy frágiles considerando su pequeño tamaño y número de eventos de interés. El resto del cuerpo de la evidencia adolece de problemas metodológicos mayores y/o incluye exclusivamente pacientes que ya desarrollaron parámetros de gravedad al momento de infundir plasma

Análisis de subgrupo: la mayoría de los análisis de subgrupo no pudieron realizarse debido al pequeño tamaño de la muestra y de los estudios incluidos en el análisis. Se le dio credibilidad al análisis de subgrupo relacionado con el riesgo de sesgo bajo versus alto y alto versus crítico para aquellas estimaciones en las que existió heterogeneidad en las observaciones metaanalíticas, como ocurrió con los desenlaces ECA “ingreso en AVM” en ECNA o bien con deterioro clínico en ECA.

Tabla 3 Resumen de hallazgos GRADE: plasma de convaleciente administrado en forma temprana frente a tratamiento estándar, placebo o infusión de plasma tardía para el tratamiento de pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19)

Plasma recuperados en forma temprana para pacientes con infección por SARS-COV-2

Paciente o población : pacientes con infección por SARS-COV-2

Intervención : plasma recuperados en forma temprana (hasta 7 días del inicio de síntomas)

Comparación: no usar plasma de recuperados en forma temprana (cuidado estándar con o sin infusión de plasma en forma tardías de 7 días del inicio de los síntomas)

Resultado Nº de participantes (Estudios)	Resultado Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Resultado Nº de participantes (Estudios)	Resultado Nº de participantes (Estudios)
		Sin plasma en forma temprana	Con plasma en forma temprana	Diferencia		

<p>Mortalidad evaluado con : estudios aleatorizados seguimiento: media 30 días Nº de participantes : 298 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])</p>	<p>RR 0.87 (0.16 a 5.17) <small>1,2,3</small></p>	<p>13.3% ^a</p>	<p>11.6% (2.1 a 68.9)</p>	<p>1.7% menos (11.2 menos a 55.6 más) <small>1,2,3</small></p>	<p>⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{b,c,d}</p>	<p>Existe incertidumbre en el impacto del plasma de recuperados sobre la mortalidad dd</p>
<p>Mortalidad evaluado con : estudios no aleatorizados Nº de participantes : 1092 (2 estudios observacionales)</p>	<p>RR 0.53 (0.36 a 0.79) <small>4,5</small></p>	<p>13.9% ^a</p>	<p>7.4% (5 a 11)</p>	<p>6.5% menos (8.9 menos a 2.9 menos) ^{4,5}</p>	<p>⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{c,e,f}</p>	
<p>AVM evaluado con : Ingreso Nº de participantes : 218 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])</p>	<p>RR 1.19 (0.23 a 6.11) <small>1,2</small></p>	<p>5.5% ^a</p>	<p>6.5% (1.3 a 33.3)</p>	<p>1.0% más (4.2 menos a 27.9 más) ^{1,2}</p>	<p>⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{c,d}</p>	<p>Existe incertidumbre en el impacto del plasma de recuperados sobre el requerimiento de AVM cc</p>

<p>AVM evaluado con : estudios no aleatorizados seguimiento: media 30 días Nº de participantes : 903 (1 estudio observacional)</p>	<p>RR 0.79 (0.61 a 1.01) ⁴</p>	<p>20.6% ^a 16.3% (12.6 a 20.8)</p>	<p>4.3% menos (8 menos a 0.2 más) ⁴</p>	<p>⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{c,e,g}</p>	
<p>Eventos adversos graves Nº de participantes : 81 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado)) ⁶</p>	<p>RR 1.26 (0.83 a 1.90) ⁶</p>	<p>10.2% ⁶ 12.9% (8.5 a 19.5)</p>	<p>2.7% más (1.7 menos a 9.2 más) ⁶</p>	<p>⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{d,h}</p>	<p>Existe incertidumbre en el impacto del plasma sobre la generación de eventos adversos severos nn</p>
<p>Eventos adversos graves evaluado con : estudios no aleatorizados Nº de participantes : 20000 (1 estudio observacional) ⁶</p>	<p>TRALI 0.1%; TACO 0.1%; reacciones alérgicas severas 0.1% ⁶</p>			<p>⊕○○○ ○ MUY BAJA ⁱ</p>	
<p>Tiempo de hospitalización evaluado con : alta hospitalaria al máximo</p>	<p>RR 0.86 (0.57 a 1.29) ²</p>	<p>Día 8 hospitalisation</p>		<p>⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{c,j,k}</p>	<p>Existe incertidumbre en el impacto del plasma de recuperados sobre la hospitalización</p>

<p>tiempo de seguimiento: media 30 días</p> <p>Nº de participantes : 58</p> <p>(1 ECA (experimento controlado aleatorizado))</p>		<p>50.0% ²</p>	<p>43.0% (28.5 a 64.5)</p>	<p>7.0% menos (21.5 menos a 14.5 más)</p>		
<p>Tiempo de hospitalización evaluado con : estudios no aleatorizados seguimiento: media 30 días</p> <p>Nº de participantes : 1092</p> <p>(2 estudios observacionales)</p>	-	<p>La media tiempo de hospitalización oscilado de 6 a 13 días ^{4,5}</p>	-	<p>MD 0.63 días menos (1.44 menos a 0.18 más)</p> <p>4,5</p>	 <p>MUY BAJA ^{c,e,l,m}</p>	
<p>UTI evaluado con : ingreso seguimiento: media 30 días</p> <p>Nº de participantes : 240</p> <p>(2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])</p>	<p>RR 0.60 (0.28 a 1.32) ^{1,3}</p>	<p>16.7% ^a</p>	<p>10.0% (4.7 a 22)</p>	<p>6.7% menos (12 menos a 5.3 más)</p> <p>^{1,3}</p>	 <p>MUY BAJA ^{b,c,d}</p>	<p>Existe incertidumbre en el impacto del plasma de recuperados sobre el requerimiento de UTI mm</p>

<p>UTI evaluado con : tiempo de estancia en la unidad seguimiento: media 30 días Nº de participantes : 189 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))</p>	-	<p>La media de estancia en UTI fue de 0 días.</p>	-	<p>MD 2.5 días más alto. (0.64 menor a 5.64 más alto.) ²</p>	<p>⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{c,n}</p>
<p>UTI evaluado con : ingreso seguimiento: media 60 días Nº de participantes : 903 (1 estudio observacional)</p>	<p>RR 1.01 (0.86 a 1.19) ⁴</p>	<p>32.6% ^a</p>	<p>33.0% (28.1 a 38.8)</p>	<p>0.3% más (4.6 menos a 6.2 más) ⁴</p>	<p>⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{c,e,o}</p>
<p>UTI evaluado con : tiempo de estancia, estudios no aleatorizados seguimiento: media 60 días Nº de participantes : 903 (1 estudio observacional)</p>	-	<p>The median UTI era 11.6 días ⁴</p>	-	<p>MD 1.1 días más (0.69 menos a 2.89 más) ⁴</p>	<p>⊕○○○ ○ MUY BAJA ^{c,e,m}</p>

Deterioro clínico evaluado con : desarrollo o progresión de la hipoxermia seguimiento: media 30 días Nº de participantes : 160 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	RR 0.52 (0.29 a 0.94) ¹	31.3% ^a	16.3% (9.1 a 29.4)	15.0% menos (22.2 menos a 1.9 menos) ¹	  MUY BAJA ^{d,p,q}	Existe incertidumbre en el impacto del plasma de recuperados sobre el riesgo de deterioro clínico
	<hr/>					

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

Moderate certainty: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

Low certainty: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

Very low certainty: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

Explicaciones

- a. tasa de eventos en la rama control de los estudios que construyen la estimación relativa del desenlace
- b. el estudio de mayor peso en el meta-análisis no aclara el método de aleatorización, es abierto y de un único centro
- c. riesgo serio de información indirecta: el estudio de mayor peso se limito a pacientes con enfermedad severa
- d. fragilidad muy seria (menos de 50 eventos)
- e. basados en el estudio de Salazar no identificamos situaciones para no restar 2 niveles de certeza según ROBINS I
- f. fragilidad seria (menos de 200 eventos)
- g. el margen de error incluye la ausencia de beneficios
- h. asesores de eventos no ciegos
- i. Estudio no aleatorizado sin grupo control
- j. estudio abierto desenlace subjetivo, se resto 1 nivel por riesgo de sesgo
- k. el margen de error incluye la posibilidad de beneficios significativos
- l. heterogeneidad visual y estadística
- m. umbral clínico establecido en 48 horas
- n. fragilidad muy seria: estimaciones basadas en 57 pacientes

o. umbral establecido en 5%

p. posible riesgo de sesgo en la medición del desenlace: los ciegos planteados pueden no haberse cumplido considerando que los hemoterapeutas locales no estaban ciegos a la intervención. Posible riesgo de sesgo por detención temprana en contexto de un gran beneficio

q. se le otorga credibilidad al efecto de subgrupo entre los 2 estudios que brindan información de deterioro. Balcells incluyó pacientes con enfermedad severa y una proporción del grupo control recibió la intervención y la heterogeneidad entre ambos estudios es muy marcada (p 0.06)

Referencias

1. Libster, Romina, Pérez Marc, Gonzalo, Wappner, Diego, Coviello, Silvina, Bianchi, Alejandra, Braem, Virginia, Esteban, Ignacio, Caballero, Mauricio T., Wood, Cristian, Berrueta, Mabel, Rondan, Anibal, Lescano, Gabriela, Cruz, Pablo, Ritou, Yvonne, Fernández Viña, Valeria, Álvarez Paggi, Damián, Esperante, Sebastián, Ferretí, Adrián, Ofman, Gastón, Ciganda, Álvaro, Rodríguez, Rocío, Lantos, Jorge, Valentini, Ricardo, Itcovici, Nicolás, Hintze, Alejandra, Oyarvide, M. Laura, Etchegaray, Candela, Neira, Alejandra, Name, Ivonne, Alfonso, Julieta, López Castelo, Rocío, Caruso, Gisela, Rapelius, Sofía, Alvez, Fernando, Etchenique, Federico, Dimase, Federico, Alvarez, Darío, Aranda, Sofía S., Sánchez Yanotti, Clara, De Luca, Julián, Jares Baglivo, Sofía, Laudanno, Sofía, Nowogrodzki, Florencia, Larrea, Ramiro, Silveyra, María, Leberzstein, Gabriel, Debonis, Alejandra, Molinos, Juan, González, Miguel, Perez, Eduardo, Kreplak, Nicolás, Pastor Argüello, Susana, Gibbons, Luz, Althabe, Fernando, Bergel, Eduardo, Polack, Fernando P.. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults.
2. Balcells, María Elvira, Rojas, Luis, Corre, Nicole Le, Martínez-Valdebenito, Constanza, Ceballos, María Elena, Ferrés, Marcela, Chang, Mayling, Vizcaya, Cecilia, Mondaca, Sebastián, Huete, Álvaro, Castro, Ricardo, Sarmiento, Mauricio, Villarroel, Luis, Pizarro, Alejandra, Ross, Patricio, Santander, Jaime, Lara, Bárbara, Ferrada, Marcela, Vargas-Salas, Sergio, Beltrán-Pavez, Carolina, Soto-Rifo, Ricardo, Valiente-Echeverría, Fernando, Caglevic, Christian, Mahave, Mauricio, Selman, Carolina, Gazitúa, Raimundo, Briones, José Luis, Villarroel-Espindola, Franz, Balmaceda, Carlos, Espinoza, Manuel A., Pereira, Jaime, Nervi, Bruno. Early Anti-SARS-CoV-2 Convalescent Plasma in Patients Admitted for COVID-19: A Randomized Phase II Clinical Trial. 2020.
3. Ray, Yogiraj, Paul, Shekhar Ranjan, Bandompadhyay, Purbita, D'Rozario, Ranit, Sarif, Jafar, Lahiri, Abhishake, Bhowmik, Debaleena, Vasudevan, Janani Srinivasa, Maurya, Ranjeet, Kankan, Akshay, Sharma, Sachin, Kumar, Manish, Singh, Praveen, Roy, Rammohan, Chaudhury, Kausik, Maiti, Rajsekhar, Bagchi, Saugata, Maiti, Ayan, Perwez, Md. Masoom, Mondal, Abhinandan, Tewari, Avinash, Mandal, Samik, Roy, Arpan, Saha, Moumita, Biswas, Durba, Maiti, Chikam, Chakraborty, Sayantan, Sarkar, Biswanath Sharma, Haldar, Anima, Saha, Bibhuti, Sengupta, Shantanu, Pandey, Rajesh, Chatterjee, Shilpak, Bhattacharya, Prasun, Paul, Sandip, Ganguly, Dipyaman. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. 2020.
4. Salazar, Eric, Christensen, Paul A, Graviss, Edward A, Nguyen, Duc T, Castillo, Brian, Chen, Jian, Lopez, Bevin Valdez, Eagar, Todd N, Yi, Xin, Zhao, Picheng, Rogers, John, Shehabeldin, Ahmed, Joseph, David, Masud, Faisal, Leveque, Christopher, Olsen, Randall J, Bernard, David W, Gollihar, Jimmy, Musser, James M. Significantly decreased mortality in a large cohort of COVID-19 patients transfused early with convalescent plasma containing high titer anti-SARS-CoV-2 spike protein IgG. 2020.
5. Abolghasemi, Hassan, Eshghi, Peyman, Cheraghali, Abdol Majid, Imani Fooladi, Abbas Ali, Bolouki Moghaddam, Farzaneh, Imanizadeh, Sina, Moeini Maleki, Matin, Ranjesh, Mohammad, Rezapour, Mohammad, Bahramifar, Ali, Einollahi, Behzad, Hosseini, Mohammad Javad, Jafari, Nematollah Joneidi, Nikpouraghdam, Mohamad, Sadri, Nariman, Tazik, Mokhtar, Sali, Shanaz, Okati, Shamsi, Askari, Elham, Tabarsi, Payam, Aslani, Jafar, Sharifipour, Ehsan, Jarahzadeh, Mohammad Hossein, Khodakarim, Nastaran, Salesi, Mahmood, Jafari, Ramezan, Shahverdi, Samira. Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. 2020.
6. PAHO, . Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. Rapid Review. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>; 2021.

EVIDENCIA ECONÓMICA.

No incluimos análisis económicos diferentes del original detallado en la siguiente sección

IMPACTO PRESUPUESTARIO

Parámetros epidemiológicos

Población viva y susceptible de RN > a 70 años (personas) en Febrero 2021	54.915
Incidencia mensual de infección por SARS-COV-2	0.48%

Tasa de difusión

Escenario base	20% (Marzo-Abril 2021), 30% (Mayo-Junio 2021), 40% (Julio-Agosto 2021), 50% (Septiembre-October 2021), 60% (Noviembre-Diciembre 2021), 70% (Enero-Febrero 2022)
Tasa menor	10% (Marzo-Abril 2021), 20% (Mayo-Junio 2021), 30% (Julio-Agosto 2021), 40% (Septiembre-October 2021), 50% (Noviembre-Diciembre 2021), 60% (Enero-Febrero 2022)
Tasa mayor	30% (Marzo-Abril 2021), 40% (Mayo-Junio 2021), 50% (Julio-Agosto 2021), 60% (Septiembre-October 2021), 70% (Noviembre-Diciembre 2021), 80% (Enero-Febrero 2022)

Costo de producción

Recurso sanitario	costo unitario (ARS)	unidades	Costo total recurso (ARS)
--------------------------	-----------------------------	-----------------	----------------------------------

(Serologías y descartables) potenciales donantes	4650	8	37200
EXTRACCIÓN donantes	8300	4	33200
Total	-	-	70.400

Impacto presupuestario

POBLACION ELEGIBLE	COSTOS DE PRODUCCIÓN (ARS)	IMPACTO PRESUPUESTARIO (ARS)
ESCENARIO BASE		
1.380	70.400	97.142.472
MENOR TASA DE DIFUSIÓN		
1.071	70.400	75.419.560
MAYOR TASA DE DIFUSIÓN		
1.688	70.400	118.865.384

RECOMENDACIONES Y POLÍTICAS DE COBERTURA.

En el mes de Enero de 2021, el ministerio de salud de la Nación Argentina, difunde el documento “Sugerencias de Uso Apropiado del plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos” [8] realizando una modificación de esta indicación y recomendándole en pacientes mayores de 75 años con menos de 72 hs de iniciados los síntomas y con diagnóstico confirmado de COVID-19 con un producto que contenga altos títulos de anticuerpos.

Las recomendaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO), El instituto Nacional de Salud de Estados Unidos de América (NIH) y la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) recomiendan FUERTEMENTE en CONTRA del uso de plasma de convaleciente para el tratamiento de enfermedad por Coronavirus (COVID-19), basados en una muy baja certeza en la evidencia. Estas recomendaciones son previas a la publicación del estudio de Libster y col [7] y al estudio Recovery [6] y aún no fueron actualizadas. Ver Tabla 2

Tabla 2. Recomendaciones acerca del uso de plasma de convaleciente para el tratamiento de COVID-19

Organización	Tipo de Indicación	Recomendación	TIPO	Certezza	Sitio	GRADE	
World Health Organization	Clinical Management of COVID-19 (WHO)	Recomendamos que los siguientes medicamentos no se administren como tratamiento o profilaxis para COVID-19, fuera del contexto de los ensayos clínicos	Fuerte en contra	en ALTA	https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19	NO	
National Institute of Health (NIH)	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatments Guidelines	No hay datos suficientes para que el Panel de directrices de tratamiento del NIH COVID-19 (el Panel del NIH) recomiende a favor o en contra del uso de plasma de convalecencia COVID-19 para el tratamiento del COVID-19.	Fuerte en contra	en	Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines	SI	Certeza en la evidencia BAJA

Infectious Diseases Society of America (IDSA)	Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19	Entre los pacientes que han sido ingresados en el hospital con COVID-19, el panel de directrices de la IDSA recomienda el plasma convaleciente COVID-19 solo en el contexto de un ensayo clínico. (Recomendación de investigación)	Fuerte en contra		https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/	SI	Certeza en la evidencia MUY BAJA
---	--	--	------------------	--	---	----	----------------------------------

Fuente: Mac Master University. (s. f.). COVID19 Recommendations. <https://covid19.evidenceprime.ca/>. Recuperado 7 de febrero de 2021, de <https://covid19.evidenceprime.ca/recommendations?searchQuery=plasma>

CALIDAD DE LA EVIDENCIA:

- Existe incertidumbre en el efecto de la administración temprana de plasma de convaleciente en mayores de 75 años con altos títulos de anticuerpos sobre todos los desenlaces evaluados.

MAGNITUD DEL BENEFICIO

Para todos los desenlaces, existe incertidumbre en la magnitud del beneficio

IMPACTO ECONÓMICO

Resultado NEGATIVO para la incorporación de la tecnología: El impacto presupuestario es alto, incluso desde el punto de vista de un análisis económico conservador que no considera la logística de implementación como red de atención temprana, telefonistas, traslados, entre otros.

IMPACTO EN LA EQUIDAD

¿Hay grupos o escenarios que puedan estar en desventaja con relación al problema de salud o a la implementación de la tecnología evaluada?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Hay razones plausibles para anticipar diferencias en la efectividad relativa de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Existen condiciones de base diferentes entre los grupos o escenarios que afecten la efectividad absoluta de la tecnología evaluada en algunos grupos o escenarios desfavorecidos?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

¿Hay consideraciones importantes que deban tenerse en cuenta al implementar la tecnología evaluada para asegurar que las desigualdades se reduzcan, si es posible, y que no aumenten?

Sí **Probablemente Sí** Probablemente No No

Dentro del grupo de pacientes captados por la recomendación nacional, es posible que los pacientes más vulnerables y con mayor dificultad para acceder a este tratamiento a tiempo, sean aquellos con más probabilidad de beneficio, considerando el conocido impacto de las comorbilidades sobre el riesgo de evolución a las formas más severas de la enfermedad. Mientras que el tiempo de infusión propuesto como límite por el estudio que da sustento a dicha recomendación, tiene menos probabilidad de ser cumplido (justamente en el grupo de potencial vulnerabilidad), por la dificultad de establecer una red logística apropiada para ese propósito.

Para este enfoque terapéutico propuesto, como afirma Kaptz, [46] identificar y tratar a pacientes de alto riesgo con síntomas tempranos sin criterios de gravedad, podría no ser factible, ya que probablemente generaría una presión importante sobre el sistema de salud al desviar recursos a un subgrupo de pacientes que no desarrollaría enfermedad grave aún si no fueran tratados.

Más aún, las dificultades observadas durante el uso compasivo de plasma durante el año 2020 en cuanto a captación y selección de donantes, uso de productos con alto título de anticuerpos, la dificultad de sostener de una red provincial de captación, procesamiento, almacenamiento y distribución del plasma de convaleciente, podría impactar de forma negativa en la equidad.

IMPACTO EN LA SALUD PÚBLICA

Identificar y tratar a pacientes de alto riesgo con síntomas tempranos sin criterios de gravedad, podría no ser factible, ya que probablemente generaría una presión importante sobre el sistema de salud al desviar recursos a un subgrupo de pacientes que no desarrollaría enfermedad grave aún si no fueran tratados. Otras

barreras potenciales incluyen las preferencias de los pacientes, los problemas de logística para administrar el plasma a tiempo (en el estudio el 34% de los pacientes inicialmente elegibles no fueron incluidos por negarse a abandonar sus hogares, por que superaron las 48 hs. de inicio de los síntomas o porque desarrollaron enfermedad severa antes de trasladarse al hospital) y el suministro insuficiente de plasma para tratar masivamente a todos los pacientes con factores de riesgo y síntomas tempranos.

MARCO DE VALOR

	Calidad de la evidencia	Magnitud del beneficio	Impacto económico	Impacto en la equidad	Impacto en la salud pública
Plasma de convaleciente temprano en > 75 años	Alta Moderada Baja Muy Baja	Mayor Considerable Menor	Favorable Incierto No favorable	Positivo Probablement e positivo Sin impacto Probablement e negativo Negativo	Positivo Probablement e positivo Sin impacto Probablement e negativo Negativo

CONCLUSIONES

La evidencia actual muestra que el uso de plasma de convaleciente no tiene efecto en desenlaces críticos en pacientes con COVID-19 moderados o severos y los beneficios en otros desenlaces son inciertos. El impacto presupuestario es alto, incluso desde el punto de vista de un análisis económico conservador que no considera la logística de implementación como red de atención temprana, telefonistas, traslados, etc. A esto se suman las dificultades existentes en cuanto a factibilidad de implementación y distribución, con alto riesgo de tener un impacto alto en la equidad. Bajo la fundamentación recomendaciones actuales basadas en evidencia recomiendan en contra del uso de esta intervención.

Su uso precoz entonces, en pacientes moderados de alto riesgo con un producto de muy alto título de anticuerpos, basado en su plausibilidad biológica, posee un beneficio incierto y no resulta factible de implementar, pudiendo impactar en forma negativa en la equidad del sistema de salud.

RECOMENDACIONES

MESA de DECISORES

CONTRIBUCIONES RECIBIDAS LUEGO DE LA PUBLICACIÓN DEL INFORME PRELIMINAR

Resumen de las principales contribuciones/objeciones. Descripción de aportes nuevos y si las mismas cambiaron el contenido del informe.

RECOMENDACIONES FINALES

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Julio I. Maiztegui" (1997). Fiebre hemorrágica Argentina. Actualización sobre diagnóstico, tratamiento y prevención.
2. Sanchez, J. D. (s. f.). Fiebre Hemorrágica Argentina. Recuperado 23 de junio de 2020, de https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8306:2013-fiebre-hemorragica-argentina&Itemid=39845&lang=es
3. Fundación Epistemonikos. (2020, 19 abril). ¿Podría ser efectivo el plasma convaleciente para tratar COVID-19? Recuperado 22 de junio de 2020, de <https://es.epistemonikos.cl/2020/04/17/podria-ser-efectivo-el-plasma-convaleciente-para-tratar-covid-19/>
4. Pan American Health Organization. (2020, September 22). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. Rapid Review. <https://iris.paho.org/>. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>
5. Tortosa F, Carrasco, G, Ragusa M, Haluska P, Izcovich A. Use of convalescent plasma in patients with coronavirus disease (Covid-19): Systematic review and meta-analysis. preprints.scielo.org/index.php/scielo/authorDashboard/submission/1809
6. <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>
7. Libster, R., Pérez Marc, G., Wappner, D., Coviello, S., Bianchi, A., Braem, V., Esteban, I., Caballero, M. T., Wood, C., Berrueta, M., Rondan, A., Lescano, G., Cruz, P., Ritou, Y., Fernández Viña, V., Álvarez Paggi, D., Esperante, S., Ferreti, A., Ofman, G., ... Polack, F. P. (2021). Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine*, 0(0), null. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>
8. InfoLEG - Ministerio de Justicia y Derechos Humanos - Argentina. (2021, January 21). [Argentina.Gob.Ar. http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/345000-349999/346534/norma.htm](http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/345000-349999/346534/norma.htm)
9. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009 Jul 21;339:b2700. doi: 10.1136/bmj.b2700. PMID: 19622552; PMCID: PMC2714672.
10. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 de 2019;366:l4898.
11. Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. noviembre de 2019;22(4):153-60.
12. Hall M, Pritchard M, Dankwa EA, Baillie JK, Carson G, Consortium ISAR and emerging I, et al. ISARIC Clinical Data Report 20 November 2020. medRxiv. 23 de noviembre de 2020;2020.07.17.20155218.

13. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 19 de junio de 2004;328(7454):1490.
14. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13;315(7109):629-34. doi: 10.1136/bmj.315.7109.629. PMID: 9310563; PMCID: PMC2127453.
15. Borenstein, M., Hedges, L. V., Higgins, J. P., & Rothstein, H. R. (2011). *Introduction to meta-analysis*. John Wiley & Sons. (Chapter 29).
16. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Malo de Molina R, Torres F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. *medRxiv* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/early/2020/09/29/2020.08.26.20182444>
17. 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. *JAMA*. 4 de agosto de 2020;324(5):1-11.
18. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *medRxiv* [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/early/2020/07/03/2020.07.01.20139857>
19. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, et al; PlasmAr Study Group. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Nov 24. doi: 10.1056/NEJMoa2031304. Epub ahead of print. PMID: 33232588..
20. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ*. 22 de 2020;371:m3939.
21. Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, D'Rozario R, Sarif J, Lahiri A, et al. Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. *medRxiv*. 1 de enero de 2020;2020.11.25.20237883.
22. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 0(0):null.
23. Bajpai M, Kumar S, Maheshwari A, Chhabra K, kale P, Gupta A, et al. Efficacy of Convalescent Plasma Therapy compared to Fresh Frozen Plasma in Severely ill COVID-19 Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *medRxiv*. 1 de enero de 2020;2020.10.25.20219337.
24. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. *medRxiv*. 1 de enero de 2020;2020.11.02.20224303.
25. RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19 — RECOVERY Trial [Internet]. [citado 30 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators-15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19>
26. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, Maulood MF, Kabah KK, Almusawi YA, Abdulmir AS. The therapeutic potential of convalescent plasma therapy on treating critically-ill COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq. *Infez Med*. 2020 Sep 1;28(3):357-366. PMID: 32920571.
27. Salazar, E., Christensen, P. A., Graviss, E. A., Nguyen, D. T., Castillo, B., Chen, J., et al. Significantly Decreased Mortality in a Large Cohort of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients Transfused Early with Convalescent Plasma Containing High-Titer Anti-Severe Acute Respiratory Syndrome

- Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Spike Protein IgG. *The American journal of pathology*, S0002-9440(20)30489-2. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2020.10.008>
28. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. *Mayo Clin Proc.* 2020 Sep;95(9):1888-1897. doi:10.1016/j.mayocp.2020.06.028. PMID: 32861333; PMCID: PMC7368917.
 29. Liu STH, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F, Rodriguez D, Tandon P, Bassily-Marcus A, Bander J, Sanky C, Dupper A, Zheng A, Nguyen FT, Amanat F, Stadlbauer D, Altman DR, Chen BK, Krammer F, Mendu DR, Firpo-Betancourt A, Levin MA, Bagiella E, Casadevall A, Cordon-Cardo C, Jhang JS, Arinsburg SA, Reich DL, Aberg JA, Bouvier NM. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med.* 2020. 10.1038/s41591-020-1088-9 Epub ahead of print.
 30. Rogers R, Shehadeh F, Mylona EK, Rich J, Neill M, Touzard-Romo F, et al. Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study. *Clinical Infectious Diseases [Internet].* 2020; Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1548>
 31. Plasma trials [Internet]. COVID-19 research and trials - NHS Blood and Transplant. [citado 8 de diciembre de 2020]. Disponible en: /covid-19-research/research-and-trials/plasma-trials/
 32. 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):9490-9496.
 33. Perotti C, Baldanti F, Bruno R, et al. Mortality reduction in 46 severe Covid-19 patients treated with hyperimmune plasma. A proof of concept single arm multicenter interventional trial. medRxiv. Published online 2020.
 34. Hegerova L, Gooley T, Sweerus KA, et al. Use of Convalescent Plasma in Hospitalized Patients with Covid-19-Case Series. *Blood.* Published online 2020.
 35. Zeng Q-L, Yu Z-J, Gou J-J, et al. Effect of convalescent plasma therapy on viral shedding and survival in patients with coronavirus disease 2019. *J Infect Dis.* 2020;222(1):38-43.
 36. Donato M, Park S, Baker M, et al. Clinical and laboratory evaluation of patients with SARS-CoV-2 pneumonia treated with high-titer convalescent plasma: a prospective study. medRxiv. Published online 2020.
 37. Liu STH, Lin H-M, Baine I, et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nat Med.* Published online 2020:1-6.
 38. Xia X, Li K, Wu L, et al. Improved Clinical Symptoms and Mortality on Severe/Critical COVID-19 Patients Utilizing Convalescent Plasma Transfusion. *Blood.* Published online 2020.
 39. Rogers R, Shehadeh F, Mylona E, et al. Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study. medRxiv. Published online 2020.
 40. Salazar MR, Gonzalez SE, Regairaz L, et al. EFFECT OF CONVALESCENT PLASMA ON MORTALITY IN PATIENTS WITH COVID-19 PNEUMONIA. medRxiv. Published online 2020.
 41. Omrani AS, Zaqout A, Baiou A, et al. Convalescent plasma for the treatment of patients with severe coronavirus disease 2019: A preliminary report. *J Med Virol.* Published online 2020.
 42. Altuntas F, Ata N, Yigenoglu TN, et al. Convalescent plasma therapy in patients with COVID-19. *Transfus Apher Sci.* Published online 2020:102955.
 43. Walter SD, Sun X, Heels-Ansdell D, Guyatt G. Treatment effects on patient-important outcomes can be small, even with large effects on surrogate markers. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2012 Sep;65(9):940-5.
 44. Walsh M, Srinathan SK, McAuley DF, Mrkobrada M, Levine O, Ribic C, et al. The statistical significance of randomized controlled trial results is frequently fragile: a case for a Fragility Index. *J Clin Epidemiol.* 2014 Jun;67(6):622-8.

45. Bassler D, Briel M, Montori VM, Lane M, Glasziou P, Zhou Q, et al. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010 Mar 24;303(12):1180–7.
46. Katz LM. (A Little) Clarity on Convalescent Plasma for Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Jan 13 [cited 2021 Jan 22]; Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2035678>.
47. Ragusa, M; Tortosa, F; Catalano, N; Izcovich, A. (2021, February 5). Infusión temprana de plasma con alto título de anticuerpos para COVID-19: Un llamado a la prudencia. *Evidencia Crítica En COVID-19*. <https://www.evidenciacriticacovid19.com/post/the-5-key-benefits-of-learning-in-groups>
48. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S, et al. The GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for health system and public health decisions. *Health Research Policy and Systems*. 29 de mayo de 2018;16(1):45.
49. Parmelli E, Amato L, Oxman AD, Alonso-Coello P, Brunetti M, Moberg J, et al. GRADE EVIDENCE TO DECISION (EtD) FRAMEWORK FOR COVERAGE DECISIONS. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*. ed de 2017;33(2):176-82.
50. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, Brignardello-Petersen R, Akl EA, Davoli M, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ*. 28 de junio de 2016;353:i2016.
51. Ministerio de Salud de la Nación. (2021, January 29). BOLETIN OFICIAL REPUBLICA ARGENTINA - MINISTERIO DE SALUD SECRETARÍA DE CALIDAD EN SALUD - Resolución 9/2021. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/240179/20210129>.
52. (INDEC. (s. f.). INDEC: Instituto Nacional de Estadística y Censos de la República Argentina. <https://www.indec.gob.ar/>. Recuperado 15 de febrero de 2021, de <https://www.indec.gob.ar/indec/web/Nivel4-Tema-2-24-85>).
53. Dirección de epidemiología. Ministerio de Salud de Rio Negro. (s. f.). Ministerio de Salud. <https://salud.rionegro.gov.ar>. Recuperado 15 de febrero de 2021, de https://salud.rionegro.gov.ar/sala/documentos/sociodemo/demo1_rn.pdf
54. CONETEC. Documentos técnicos. (2021, 11 enero). [Argentina.gob.ar](https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/documentos-tecnicos). Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/conetec/documentos-tecnicos>