

COMISIÓN NACIONAL DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS DE SALUD (CONETEC)

ACTUALIZACIONES BASADAS EN EVIDENCIA COVID-19

Plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias COVID
N°11

Fecha de realización: 20 de Julio de 2021

Fecha de última actualización: 20 de Julio de 2021



Ministerio de Salud
Argentina

RESUMEN EJECUTIVO

Plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Efectos en la salud	El uso de plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19 no reduce la mortalidad ni los requerimientos de ventilación invasiva (alta certeza ⊕⊕⊕⊕), y probablemente no mejore la velocidad de resolución de los síntomas (moderada certeza ○⊕⊕⊕). Por otro lado, el plasma de convalecientes probablemente aumente los eventos adversos severos (moderada certeza ○⊕⊕⊕). El cuerpo de evidencia actual no sugiere la existencia de un efecto diferencial del plasma de convalecientes en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo.	
Implementación: barreras y costo comparativo	Existen barreras mayores para su implementación y el costo comparativo es elevado. La importancia de las barreras identificadas sería sustancialmente mayor si se planteara el empleo de plasma de convalecientes para pacientes leves o de reciente comienzo.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan fuertemente no utilizar plasma de convalescientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19.	

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

El uso de plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19 no reduce la mortalidad ni los requerimientos de ventilación invasiva (alta certeza ⊕⊕⊕⊕), y probablemente no mejore la velocidad de resolución de los síntomas (moderada certeza ○⊕⊕⊕). Por otro lado, el plasma de convalecientes probablemente aumente los eventos adversos severos (moderada certeza ○⊕⊕⊕). Existen barreras relacionadas con la dificultad de obtener y procesar el material necesario para este tratamiento, y con costos elevados de producción. Las guías actuales basadas en evidencia no recomiendan su utilización en la población evaluada.	
--	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

El cuerpo de evidencia actual no sugiere la existencia de un efecto diferencial del plasma de convalecientes en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo. El potencial empleo de plasma de convalecientes en este escenario, resultaría en dificultades sustanciales derivadas de sus elevados costos y las barreras que dificultan su implementación, afectando su disponibilidad en un contexto de alta demanda. El empleo de plasma de convalecientes en esta población podría incluso resultar en una sobrecarga importante para el sistema de salud. Las guías actuales basadas en evidencia no recomiendan su utilización en la población evaluada.	
---	--

GRUPO DE TRABAJO

Grupo Actualización COVID-19: Ariel Izcovich - Fernando Tortosa

Supervisión CONETEC: Manuel Donato - Carlos González Malla - Santiago Torales

Contacto: conetec.msal@gmail.com

Conflictos de interés: No se presentaron.

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19 - *Coronavirus Disease 2019*) es una patología respiratoria de humanos producida por la infección por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹ El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como una pandemia, y desde ese momento hasta el 12 julio del 2021 se ha reportado aproximadamente para Argentina con más de 4.600.000 casos confirmados y 99.255 muertes.^{1,2}

Al no existir un tratamiento farmacológico específico contra el virus hasta el momento, aunque los esteroides sistémicos han demostrado reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 con complicaciones respiratorias graves, la comunidad científica se ha enfocado en la búsqueda y desarrollo de intervenciones antivirales, y en resignificar diferentes tipos de fármacos que se utilizan en otras indicaciones o adecuar dosis a potenciales complicaciones.³

El presente informe pretende evaluar si el uso de plasma de convalecientes es eficaz, seguro y resulta conveniente para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Argentina.

INTRODUCCIÓN

Los hemoderivados de personas convalecientes de enfermedades, obtenidos mediante la extracción de sangre total o plasma de un paciente que ha sobrevivido a una infección previa y ha desarrollado inmunidad humoral frente al patógeno responsable de la enfermedad en cuestión, representan una posible fuente de anticuerpos específicos de origen humano. La transfusión de este tipo de hemoderivados podría neutralizar el patógeno y eventualmente conducir a su erradicación de la circulación sanguínea. Se han utilizado diferentes hemoderivados de personas convalecientes para lograr la inmunidad pasiva adquirida artificialmente: (i) sangre entera de convalecientes (CWB), plasma de convaleciente (CP) o suero de convaleciente (CS); (ii) inmunoglobulina (Ig) humana combinada para administración intravenosa o intramuscular; (iii) Ig humana de alto título; y (iv) anticuerpos policlonales o monoclonales.^{4,5}

En este contexto, el uso de transfusiones utilizando plasma de personas convalecientes que hayan padecido COVID-19 surgió como una alternativa terapéutica atractiva que fue sometida a su utilización y desarrollo experimental desde los inicios de la pandemia por SARS-CoV-2.⁶

Se realizó una evaluación de tecnología sanitaria, basada en evidencia proveniente de revisiones sistemáticas vivas y guías de práctica clínica de alta calidad metodológica para brindar parámetros actualizados y balanceados que sean de utilidad para la toma de decisiones en los diferentes niveles de gestión.

OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar parámetros de eficacia, seguridad, conveniencia y recomendaciones disponibles acerca del empleo de plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19.

MÉTODOS

Las conclusiones del presente informe se sustentan en el análisis de los siguientes dominios:

EFECTOS EN LA SALUD

Teniendo en cuenta la velocidad con la que la información relacionada a la pandemia aparece y se modifica ([link](#)), se desarrolló un protocolo sustentado en proyectos que resume activamente la evidencia científica a medida que la misma se hace disponible. Con este fin se utilizó la plataforma Love de Epistemonikos para identificar revisiones sistemáticas “vivas”. Se seleccionaron aquellas con una calidad metodológica apropiada evaluada a través de la herramienta AMSTAR-2, y que a su vez llevaran un proceso de actualización frecuente.⁷ De cada una de las revisiones sistemáticas identificadas se extractaron los efectos de la intervención sobre los desenlaces priorizados como importantes o críticos y la certeza en dichos efectos. Para la priorización de los desenlaces se adoptó una perspectiva desde el paciente considerando sus potenciales preferencias. La selección se realizó por consenso entre los autores y supervisores del informe considerando los resultados de múltiples ejercicios de priorización publicados, realizados en el marco del desarrollo de distintas guías de práctica clínica.⁸⁻¹² Se seleccionaron “mortalidad”, “ingreso en asistencia ventilatoria mecánica”, “tiempo hasta resolución de síntomas”, “tiempo de hospitalización”, “eventos adversos graves” como desenlaces críticos. Adicionalmente, se extractaron datos relacionados con efectos de subgrupo potencialmente relevantes para la toma de decisión, con especial énfasis en el tiempo de evolución y la severidad de la enfermedad. Para confeccionar las conclusiones sobre el efecto de las intervenciones evaluadas sobre los desenlaces priorizados, utilizamos lineamientos publicados, específicamente desarrollados a tal fin.¹³

IMPLEMENTACIÓN

Este dominio contempla dos subdominios: la existencia de barreras y facilitadores en nuestro contexto para la implementación de la tecnología evaluada no consideradas en los otros dominios analizados, y los costos comparativos en relación con otras intervenciones similares. Con el objetivo de emitir un juicio de valor sobre la magnitud de dichos costos, se utilizó como comparador al tratamiento con dexametasona, que ha demostrado ser una intervención accesible y de beneficios importantes en el contexto analizado.

RECOMENDACIONES

Para la identificación de recomendaciones sustentadas en evidencia y actualizadas, se utilizó la plataforma [COVID recmap](#). Se seleccionaron aquellas guías con rigor metodológico apropiado según la herramienta AGREE II (> 70%) y se incorporaron sus recomendaciones al informe.¹⁴

CONCLUSIONES

Las conclusiones relacionadas a cada uno de los dominios analizados, y las conclusiones generales se construyeron siguiendo el siguiente esquema:

Efectos en la salud (se considera la magnitud de los efectos sobre desenlaces críticos y la certeza en dichos efectos)	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente favorece a la intervención	Los efectos positivos y negativos probablemente están balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos probablemente NO favorece a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos podría favorecer a la intervención	Los efectos positivos y negativos podrían estar balanceados	El balance entre los efectos positivos y negativos podría NO favorecer a la intervención
	El balance entre los efectos positivos y negativos de la tecnología es incierto porque la certeza en la evidencia es muy baja o porque no hay información		
Implementación: barreras y costos	La intervención se encuentra ampliamente disponible, es fácilmente implementable y el costo comparativo es pequeño (definido como un costo menor o igual al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días)	Existen complicaciones para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es moderado (definido como un costo mayor al de cinco tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días, pero menor o igual al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).	Existen complicaciones mayores para adquirir o implementar la intervención y/o el costo comparativo es grande (definido como un costo mayor al de diez tratamientos con dexametasona 6mg por día por diez días).
Recomendaciones	Las recomendaciones identificadas favorecen fuertemente la implementación de la tecnología	Las recomendaciones identificadas no tienen una dirección clara	Las recomendaciones identificadas NO favorecen fuertemente la implementación de la tecnología
	Las recomendaciones identificadas favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional		Las recomendaciones identificadas NO favorecen la implementación de la tecnología en forma condicional
	No identificamos recomendaciones que cumplan con los criterios de inclusión del informe.		

Conclusiones globales	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores beneficios que consecuencias negativas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + ausencia de barreras mayores para la implementación 	<p>Los beneficios y consecuencias negativas resultantes del empleo de la tecnología probablemente se encuentren balanceados o, existe incertidumbre importante sobre las consecuencias de emplear la tecnología:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance favorable entre los efectos positivos y negativos en la salud + barreras importantes para la implementación • Balance equilibrado en los efectos en salud + ausencia de barreras mayores para implementación 	<p>El empleo de la tecnología probablemente resulte en mayores consecuencias negativas que beneficios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Balance desfavorable entre los efectos positivos y negativos en la salud • Balance incierto en los efectos en salud • Balance equilibrado en los efectos en salud + barreras mayores para implementación • Balance favorable en los efectos en salud + barreras mayores para implementación
-----------------------	--	--	---

ACTUALIZACIÓN CONTINUA

La información relacionada a la tecnología evaluada en el presente informe será monitoreada en forma continua. En caso de identificarse información nueva que pudiese modificar las conclusiones alcanzadas, el contenido del informe se actualizará de manera inmediata.

RESULTADOS

EFFECTOS EN LA SALUD

Se identificaron dos revisiones sistemáticas que cumplen con los criterios de inclusión del presente informe y que reportan resultados.^{15,16}

	COVID- NMA Consortium (Grupo Cochrane París) ¹⁵	PAHO ¹⁶
AMSTAR-2	ALTA CALIDAD	MODERADA-ALTA CALIDAD
Ultima actualización	02/07/21	23/06/2021
Análisis realizado	Metaanálisis por parejas	Metaanálisis por parejas
Certeza en la evidencia	GRADE	GRADE

Las revisiones sistemáticas identificadas incluyeron 21 estudios aleatorizados para plasma convaleciente en COVID-19 que aleatorizaron un total de 15.719 pacientes.

Nombre del estudio	Criterio de inclusión e intervención	Características de la población	Tratamientos complementarios	Riesgo de sesgo
PLACID Agarwal A y cols., 2020 ¹⁷	Pacientes con COVID-19 grave. N=464 N=235 asignados a PC 200 ml dos veces en 24 hs y N=229 asignados a cuidado estándar	Edad media 52 ± 18 años, género masculino 76,3%, HTA 37,3%, DBT 43,1%, enfermedad pulmonar crónica 3,2%, enfermedad coronaria 6,9%, enfermedad renal 3,7%, Enfermedad cerebrovascular 0,9%, cáncer 0,2%, obesidad 7,1%.	Esteroides 64,4%, remdesivir 4,3%, hidroxycloquina 67,7%, lopinavir + ritonavir 14,2%, tocilizumab 9%, azitromicina 63,8%	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
AlQahtani M y cols., 2020 ¹⁸	Pacientes con COVID-19 grave a crítico. N=40 N=20 asignados a PC 200 ml dos veces y N=20 asignados a cuidado estándar	Edad media 51,6 ±13,7 años, género masculino 80%, HTA 25%, DBT 30%, EPOC 7,5%, asma%, enfermedad coronaria 10%, enfermedad renal 5%.	Esteroides 12,5%, hidroxycloquina 92,5%, lopinavir + ritonavir 85%, tocilizumab 30%, azitromicina 87,5%	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Avendano-Sola C y cols., 2020 ¹⁹	Pacientes con COVID-19 grave. N=81 N=38 asignado a PC 250-300 ml una vez y N=43 asignados a cuidado estándar	Edad media 60,8 ± 15,5 años, género masculino 54,3%, HTA 39,5%, DBT 20,9%, enfermedad pulmonar crónica 12,3%, enfermedad coronaria 18,5%, enfermedad renal 4,9%	Esteroides 56,8%, remdesivir 4,94%, hidroxycloquina 86,4%, lopinavir + ritonavir 41,9%, tocilizumab 28,4%, azitromicina 61,7%	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Bajpai M y cols., 2020 ²⁰	Pacientes con COVID-19 grave a crítico N=31 N=14 asignados a PC 500 ml dos veces y N=15 asignados a cuidados estándar	Edad media 48,2 ± 9,8, años género masculino 75,9%,	Hidroxycloquina y azitromicina 100%	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado

Balcells M y cols., 2021 ²¹	Pacientes con COVID-19 confirmado (moderado-grave) ingresados en un solo centro. N=58 N=28 asignados a PC en el momento del enrolamiento, 200 mg dos veces y N=30 asignados a PC cuando se observó deterioro clínico (43,3% recibió plasma en este brazo)	Edad media 65,8 ± 65 años, género masculino 50%, HTA 67,2%, DBT 36,2%, asma 5,1%, enfermedad renal 8,6%, enfermedad cerebrovascular 5,1%, inmunosupresión 12%, cáncer 7%, obesidad 12%	Esteroides 51,7%, hidroxycloquina 12%, lopinavir + ritonavir 1,7%, tocilizumab 3,4%	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Gharbharan A y cols., 2020 ²²	Pacientes con COVID-19 moderado a crítico N=86 N=43 asignados a PC 300 ml una o dos veces y N=43 asignados a cuidados estándar	Edad media 62 ± 18 años, género masculino 72%, HTA 26%, DBT 24,4%, enfermedad pulmonar crónica 26,7%, enfermedad coronaria 23,2%, enfermedad renal 8,1%, inmunosupresión 12,8%, cáncer 9,3%	NR	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
Horby P y cols., 2021 ²³	Pacientes con COVID-19 sospechado o confirmado (leve-moderado-grave-crítico) N=11.558 N=5.795 asignados a PC 275ml/día por dos días y 5.763 asignados a cuidados estándar	Edad media 63,5 ± 14,7 años, género masculino 64,2%, DBT 26%, enfermedad pulmonar 24%	Esteroides <1%, Lopinavir + ritonavir <1%, azitromicina y colchicina 10%	PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Moderado
Li L y cols., 2020 ²⁴	Pacientes con COVID-19 moderado a crítico N=103 N=52 asignados a plasma 4 a 13 mL/kg y N=51 cuidados estándar	Edad media 70 ± 8 años, género masculino 58,3%, HTA 54,3%, DBT 10,6%, enfermedad coronaria 25%, enfermedad renal crónica 5,8%, enfermedad cerebrovascular 17,45%, cáncer 2,9%, enfermedad hepática 10,7%	Esteroides 39,2%, antivirales 89,3%, antibióticos 81%, IFN 20,2%, inmunoglobulinas intravenosas 25,4%	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto
Libster R cols., 2021 ²⁵	Pacientes con COVID-19 leve a moderado. N=160 N=80 asignados a PC 250 ml y N=80 asignados a cuidados estándar	Edad media 77,1 ± 8,6 años, género masculino 47,5%, HTA 71,2%, DBT 22,5%, EPOC 4,4%, asma 3,8%, enfermedad coronaria 13,1%, enfermedad renal 2,5%, cáncer 3,8%, obesidad 7,5%	NR	PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado
O Donnell M cols., 2021 ²⁶	Pacientes con COVID-19 severa a crítica. N=223 N=150 asignados a plasma y N=73 a cuidados estándar	Edad media 61 ± 23 años, género masculino 65,9%, HTA 33,6%, DBT 36,8%, EPOC 9%, enfermedad coronaria 37,7%, enfermedad renal 9,4%, obesidad 48,8%	Esteroides 81%, remdesivir 6%, hidroxycloquina 6%	PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Bajo
Rasheed A y cols., 2020 ²⁷	Pacientes con COVID-19 severa. N=49. N=21 asignados a recibir plasma y N=28 asignados a cuidados estándar	Edad media 56 ± 18 años. Género masculino 57%	NR	PAHO: NR COVID-NMA Consortium: NR
Ray Y y cols., 2020 ²⁸	Pacientes con COVID-19 severa. N=80 N=40 asignados a PC 200 ml y N=40 a cuidados estándar	Edad media 61 ± 11,5, masculino 71,2%,	NR	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Alto

Salman OH y cols., 2020 ²⁹	Pacientes con COVID-19 severa. N=30. N=15 asignados a rebibir plasma convaleciente 250 ml y N=15 asignados a recibir cuidados estándar.	Edad media 57 ± 9 años. Género asculino 70%, DBT 30%, enfermedad cerebrovascular 43%, asma 17%	Antivirales 97%, antibióticos 83%, interferón 40%, corticoides 77%	PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado
Simonovich VA y cols., 2020 ³⁰	Pacientes con COVID-19 severa. N=334 N=228 asignados a PC y N: 105 asignados a cuidados estándar	Edad media 62 ± 20 años, género masculino 67,6%, HTA 47,7%, DBT 18,3%, EPOC 7,5%, asma 4,2%, enfermedad coronaria 3,3%, enfermedad renal 4.2%	Esteroides 93,3%, hidroxcloroquina 0,3%, lopinavir-ritonavir 3%, tocilizumab 4,2%	PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado
Baklaushev VP y cols., 2021 ³¹	Pacientes con COVID-19 moderado a severo. N=66 N=46 asignados a PC 640ml dividido en dos infusiones y N=20 asignado a cuidados estándar	Edad 56,3 ± 11 años, género masculino 66%	NR	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: NR
Beltran Gonzalez JL y cols., 2021 ³²	Pacientes con COVID-19 grave a crítico. N=190. N=130 asignados a PC 200ml/día durante 2 días y N=60 asignados a inmunoglobulina endovenosa	Edad media 58 ± 25 años, género masculino 62,6%, HTA 35,2%, DBT 34,7%, EPOC 4,7%, enfermedad coronaria 3,1%, enfermedad renal crónica 3,1%, enfermedad cerebrovascular 1,05%, cáncer 0,53%, obesidad 41,5%	Corticoides 82,6%	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: NR
Pouladzadeh cols., M 2021 ³³	Pacientes con COVID-19 severa N=60. N=30 asignados a PC 500ml/día y N=30 asignados a cuidados estándar	Edad media 55,3 ± 13,6 años, género masculino 55%, Enfermedades asociadas 50%	NR	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
SBU-COVID19 - Convalescent Plasma trial; Bennett-Guerrero y cols. 2021 ³⁴	Pacientes con COVID-19 severa a crítica N= 74. N=59 asignados PC 480 ml una vez y N=15 asignados a cuidados estándar	Edad media 65,5 ± 16,6 años, género masculino 59,5%, HTA 68,9%, DBT 33,7%, EPOC 12,1%, enfermedad coronaria 17,6%, enfermedad renal crónica 9,5%,	Esteroides 60,8%, remdesivir 24,3%, hidroxcloroquina 31%	PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: Moderado
CAPSID trial; Koerper y cols. 2021 ³⁵	Pacientes con COVID-19 severa a crítica. N= 105 N=53 asignados a PC 850 ml en tres infusiones y N=52 asignado a cuidado estándar	Edad media 60 ± 13, género masculino 73,3%, HTA 56,2%, DBT 31,4%, EPOC 16,2%, enfermedad coronaria 21,9%, cáncer 4,7%, obesidad 54,2%	Esteroides 89,5%	PAHO: Alto COVID-NMA Consortium: Moderado
REMAP-CAP trial; Green y cols. (Estcourt L) 2021 ³⁶	Pacientes con COVID-19 moderada a crítica. N=1.979 N=1.075 asignado a PC 550-700ml y N=904 asignado a cuidado estándar	Edad media 62 ± 12,9 años, género masculino 67,6%, DBT 30,9%, EPOC 23,2%, asma 19,4%, cardiopatía coronaria 8,1%, enfermedad renal crónica 10,4%, cáncer 1,4%	Esteroides 93,4%, remdesivir 45,1%, tocilizumab 2%	PAHO: Moderado COVID-NMA Consortium: Bajo
CONCOR-1 trial; Bégin, P y cols. 2021 ³⁷	Pacientes con COVID-19 Severa. N=921 N=614 asignados a PC 550 y N=307 asignados a cuidado estándar	Edad media 67,5 ± 15,6 años, género masculino 59%, DBT 35%, EPOC 24%, enfermedad coronaria 62%	Esteroides 80,4%, azitromicina 44%	PAHO: Bajo COVID-NMA Consortium: No incluido

ACE=inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARB=bloqueantes de los receptores de la angiotensina; NR=no reporta; ATB=antibióticos, EPOC=enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC=enfermedad renal crónica, HBPM=heparina de bajo peso molecular, HTA=hipertensión arterial, DBT=diabetes, PC=plasma de convalecientes.

A continuación, se describen los efectos absolutos y la certeza en dichos efectos de plasma convaleciente para pacientes con COVID-19 según reportado por las revisiones identificadas:

Desenlace	PAHO ¹⁶	COVID-NMA ¹⁵	Conclusión	
Mortalidad	0% (de 1% menos a 1% más) (estudios con bajo riesgo de sesgo)	0,8% menos (de 2% menos a 0,8% más)	Plasma de convalecientes no modifica la mortalidad	
	Alta ⊕⊕⊕⊕	Moderada ○⊕⊕⊕		
Ventilación mecánica	0,8% más (de 0,7% menos a 2,4% más) (estudios con bajo riesgo de sesgo)	3,8% menos (de 7,3 % menos a 1,2 % más)	Plasma de convalecientes no tiene efecto sobre el ingreso a ventilación mecánica	
	Alta ⊕⊕⊕⊕	Baja ○○⊕⊕		
Mejoría clínica al día 7-28	1,2% más (de 4,2% menos a 7,9% más)	0% (de 1,9% menos a 1,9% más)	Plasma de convalecientes probablemente no tenga efecto sobre el tiempo a la mejoría clínica	
	Moderada ○⊕⊕⊕	Moderada ○⊕⊕⊕		
Eventos adversos serios	3,9% más (de 0,7% más a 8% más) (estudios con bajo riesgo de sesgo)	0,6% más (de 1,5% menos a 3,5% más)	Plasma de convalecientes probablemente aumente los eventos adversos serios.	
	Moderada ○⊕⊕⊕	Baja ○○⊕⊕		

Efectos de subgrupo: riesgo de sesgo

La mayoría de los estudios identificados presentan limitaciones metodológicas significativas que podrían haber introducido sesgo a sus resultados. La revisión sistemática de PAHO realizó un análisis de sensibilidad excluyendo aquellos estudios caracterizados como con alto riesgo de sesgo. Dicho análisis mostró que los resultados de algunos desenlaces se modificaron sustancialmente. Por esta razón, dicha revisión, reporta las estimaciones de efecto del subgrupo de estudios con bajo riesgo de sesgo para los desenlaces “mortalidad”, “ventilación mecánica” y “eventos adversos severos”.

Efectos de subgrupo: infusión temprana

La mayoría de los estudios (18/20) incluyeron pacientes gravemente enfermos, como muestra la tasa de mortalidad en los grupos de control, que oscila entre el 10% y el 53%. Los estudios restantes en pacientes con síntomas de aparición reciente, notificaron una tasa de mortalidad del brazo de control entre 5% y el 6,6%.

Se ha sugerido la posibilidad de un efecto diferencial del plasma de convalecientes en pacientes con enfermedad de reciente diagnóstico (mayores beneficios en pacientes tratados precozmente), apoyado principalmente en fundamentos fisiopatológicos y evidencia proveniente de estudios observacionales.²⁵⁻⁴²⁻⁴³ Uno de los estudios identificados por las revisiones sistemáticas incluidas en el presente informe (Libster y cols.) incluyó pacientes leves con enfermedad de reciente comienzo y factores de mal pronóstico.²⁵ Sus resultados informaron que el plasma de convalecientes se asoció a una reducción en la proporción de pacientes que evolucionó a “enfermedad grave”. Sin embargo, dicho estudio presenta limitaciones metodológicas que impiden alcanzar conclusiones sólidas: 1) el desenlace primario, “enfermedad grave” (definida como taquipnea o hipoxemia) es un resultado sustituto cuyo significado clínico es incierto (por ejemplo, de los 38 pacientes que desarrollaron dicho desenlace sólo 10 [26%] recibieron tratamiento con flujo elevado de oxígeno); 2) el desenlace primario está definido por mediciones como la frecuencia respiratoria o la saturación arterial de oxígeno, que pueden presentar una variabilidad significativa en períodos cortos de tiempo, lo que lo hace particularmente vulnerable al sesgo de medición; y 3) la estimación de efecto informada es frágil.⁴⁴ En otro estudio realizado por Balcells y cols. se comparó la administración precoz de plasma con la administración según deterioro clínico en 58 personas hospitalizadas por COVID-19. Los resultados de dicho estudio no mostraron beneficios con el uso de plasma precoz, aunque el poder de la muestra también resultó insuficiente como para descartar la existencia de un efecto diferencial.

Por último, un análisis de subgrupo del estudio RECOVERY (Horby P y cols.) valoró 1.908 participantes que fueron aleatorizados a plasma de convaleciente dentro de las 72 hs del inicio de los síntomas o control. Los resultados de dicho análisis informaron ausencia de un efecto diferencial en pacientes tratados precozmente en comparación con aquellos que recibieron la intervención en forma tardía.

En conclusión, el cuerpo de evidencia actual no sustenta la existencia de un efecto diferencial del plasma de convalecientes en pacientes con COVID-19 de reciente comienzo (<3-4 días de inicio de los síntomas).

El uso de plasma de convalecientes no modifica la mortalidad, los requerimientos de ventilación invasiva (alta certeza ⊕⊕⊕⊕) y probablemente no mejore la velocidad de resolución de los síntomas (moderada certeza ○⊕⊕⊕). Por otro lado, el plasma convaleciente probablemente aumente los eventos adversos severos (moderada certeza ○⊕⊕⊕). El cuerpo de evidencia actual no sugiere la existencia de un efecto diferencial del plasma de convalecientes en pacientes con enfermedad leve de reciente comienzo.

IMPLEMENTACIÓN

Barreras y facilitadores

El plasma de convalecientes se puede movilizar rápidamente utilizando la infraestructura establecida en los procesos de recolección y transfusión de sangre. Específicamente, se obtiene y administra mediante prácticas estandarizadas de recolección y transfusión que se encuentran disponibles en todo el mundo. A medida que aumenta el número de personas que resuelven sus infecciones, también lo hace el número de donantes potenciales elegibles de plasma. No obstante, existen múltiples obstáculos logísticos que constan de un número importante de pasos individuales. El plasma de convalecientes presenta barreras relacionadas con la complejidad del proceso de producción: identificación de donantes; la recopilación; las pruebas serológicas específicas y no específicas de los donantes; identificar y encontrar donantes con una

sólida respuesta humoral (donantes con altos niveles de anticuerpos deseados); el consentimiento informado de pacientes recientemente recuperados de COVID-19, además de la transfusión en sí misma.⁴¹

Elegibilidad del donante y reclutamiento de donantes

La selección apropiada de donantes requiere de campañas de información a la comunidad, de criterios específicos de elegibilidad (que podrán recargar en este proceso al sistema de salud en caso de ser inapropiados) dado que conlleva la presencia de un diagnóstico virológico confirmatorio, síntomas específicos y un tiempo pre-estipulado de recuperación. Se requiere de recurso humano, físico y publicitario específico para este tipo de campañas, que incluye consideraciones éticas relacionadas con el informe de los resultados serológicos.

Evaluación previa a la donación para calificar a los donantes convalecientes

Incluye una prueba de detección de virus a través de PCR-RT para valorar que la persona no se encuentre infectada y se recolecta una muestra de sangre para la prueba de anticuerpos de tipo cualitativo o semicuantitativo, para valorar la potencial capacidad del donante.

Prueba de anticuerpos

Las pruebas de anticuerpos conllevan sus propios desafíos. Es probable que los anticuerpos neutralizantes se correlacionen mejor; sin embargo, los ensayos de anticuerpos neutralizantes no son adecuados para el cribado de alto rendimiento en laboratorios y no están ampliamente disponibles, como si lo están otras pruebas que no poseen una validación similar. En este proceso no todos los que cumplen con los pasos previos, se encuentran en condiciones de finalmente ser dadores, ya que se requiere la presencia de determinados títulos de anticuerpos neutralizantes.

Recolección

En los donantes que hayan completado con éxito la evaluación previa a la donación, se dispone a realizar la recolección. Se recomienda la aféresis (en lugar de la donación de sangre completa) para optimizar la producción de plasma convaleciente. Para esto se requiere equipamiento adicional, costoso, con material descartable y que no se encuentra disponible en todos los ámbitos sanitarios. Sin embargo, el proceso puede realizarse a través de la donación de sangre completa, aunque es menos eficaz en cuanto a que requiere más sesiones de donación para la misma cantidad de plasma obtenido.

Por último, debe considerarse la distribución de los productos obtenidos y finalmente el proceso de transfusión de plasma propiamente dicho.⁴⁵

Consideraciones en pacientes leves de reciente diagnóstico

Existen barreras adicionales para el empleo de plasma de convaleciente en pacientes leves de reciente diagnóstico ya que, aún restringiendo la indicación a aquellos con factores de riesgo para mala evolución, la población objetivo sería muy grande. Por otro lado, la infusión de plasma requiere que el paciente se movilice a un centro de salud con la complejidad necesaria, incluso con la posibilidad de requerir su hospitalización, lo que conllevaría una sobrecarga importante para el sistema de salud.

Costos

Los costos de esta intervención tienen múltiples orígenes: 1) aquellos derivados de la identificación y contacto con el paciente (campañas, recursos humanos, etc), 2) relacionados con el proceso de donación (dependen del método de extracción: plasmaféresis o sangre entera, de las serologías específicas, por

métodos de cribado de la población potencial donante y posterior dosaje de anticuerpos del producto y de las serologías no específicas), 3) relacionadas con la preparación de la muestra o producto y 4) los relacionados con el uso clínico o la transfusión del hemoderivado.⁴⁵

El costo estimado del proceso completo se estima en ARS 90.000 y 120.000 (entre 900 y 1.300 USD) por paciente tratado.⁴⁶

Se identificaron barreras mayores para la implementación de plasma convaleciente, producto de la dificultad del proceso de selección, recolección y distribución, la consecuente dificultad para el escalamiento de su producción y el costo comparativo es elevado.

La importancia de las barreras identificadas sería sustancialmente mayor si se planteara el empleo de plasma de convalecientes para pacientes leves de reciente diagnóstico.

RECOMENDACIONES

Se identificaron seis recomendaciones de las cuales cinco cumplen con los criterios de inclusión del presente informe. La recomendación de la National Health institute (NIH) y el Consenso de la Dirección Nacional de hemoderivados fueron excluidos ya que el rigor metodológico fue calificado como insuficiente (<70% y <10% respectivamente):

	IDSA ⁴⁰	Guia OPS/PAHO ⁴¹	WHO ¹¹⁻¹²	Guías Australianas ⁸	Ministerio de Salud de Chile ⁹
AGREE	Alcance y propósito: 80,6% Rigor de metodológico: 79,2% Independencia editorial: 91,7%	Alcance y propósito: 80% Rigor de desarrollo: 83% Independencia editorial: 91%	Alcance y propósito: 86,1% Rigor de metodológico: 87,5% Independencia editorial: 91,7%	Alcance y propósito: 83,3% Rigor de desarrollo: 74% Independencia editorial: 70,8%	Alcance y propósito: 82% Rigor de desarrollo: 78% Independencia editorial: 80%
Última actualización	7 de Abril de 2021	6 de Mayo de 2021	31 de Marzo de 2021	14 de Abril de 2021	14 de Abril de 2021
Metodología	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE	GRADE
El cuerpo de evidencia utilizado se encuentra actualizado	SI	SI	SI	SI	SI

A continuación, se describen las recomendaciones identificadas que cumplen con los criterios de inclusión de presente informe:

	Recomendación	Fuerza	
IDSA	Entre los pacientes hospitalizados con COVID-19, el panel de directrices de la IDSA sugiere contra la utilización del plasma de convalecientes de COVID-19. (recomendación condicional, baja certeza de la evidencia)	Condicional	
WHO	Para NO indicar plasma de convalecientes en adultos con COVID-19 fuera del contexto de ensayos clínicos randomizados controlados	Fuerte	
Guías Australianas	Para NO indicar plasma de convalecientes en adultos con COVID-19 fuera del contexto de ensayos clínicos randomizados controlados.	Fuerte	
Ministerio de salud de Chile	En pacientes con COVID-19, el Ministerio de Salud recomienda NO utilizar plasma de convalecientes como parte del tratamiento estándar.	Fuerte	
Guía OPS/PAHO para el cuidado de pacientes críticos de las Américas	No se recomienda el plasma de convalecientes, para el manejo de los pacientes con COVID-19, ni para realizar ensayos clínicos.	Fuerte	

Todas las guías de alta calidad identificadas recomendaron en contra de la aplicación de plasma de convalecientes fuera del contexto de ensayos clínicos aleatorizados y la mayoría lo hizo en forma fuerte.

CONCLUSIONES

El uso de plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19 no reduce la mortalidad ni los requerimientos de ventilación invasiva (alta certeza ⊕⊕⊕⊕), y probablemente no mejora la velocidad de resolución de los síntomas (moderada certeza ○⊕⊕⊕). Por otro lado, el plasma de convalecientes probablemente aumente los eventos adversos severos (moderada certeza ○⊕⊕⊕). El cuerpo de evidencia actual no sugiere la existencia de un efecto diferencial del plasma de convalecientes en pacientes con enfermedad leve de reciente comienzo.

Su recolección, preparación y producción es dificultosa y requiere una alta movilización de recursos económicos y humanos. El costo comparativo de esta intervención es elevado. La importancia de las barreras identificadas sería sustancialmente mayor si se planteara el empleo de plasma de convalecientes para pacientes leves de reciente diagnóstico.

Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan no utilizar plasma fuera del contexto de ensayos clínicos correctamente diseñados.

Plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19

Efectos en la salud	El uso de plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19 no reduce la mortalidad ni los requerimientos de ventilación invasiva (alta certeza ⊕⊕⊕⊕), y probablemente no mejore la velocidad de resolución de los síntomas (moderada certeza ○⊕⊕⊕). Por otro lado, el plasma de convalecientes probablemente aumente los eventos adversos severos (moderada certeza ○⊕⊕⊕). El cuerpo de evidencia actual no sugiere la existencia de un efecto diferencial del plasma de convalecientes en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo.	
Implementación: barreras y costo comparativo	Existen barreras mayores para su implementación y el costo comparativo es elevado. La importancia de las barreras identificadas sería sustancialmente mayor si se planteara el empleo de plasma de convalecientes para pacientes leves o de reciente comienzo.	
Recomendaciones	Las guías de práctica clínica identificadas recomiendan fuertemente no utilizar plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19.	

PACIENTES CON ENFERMEDAD MODERADA, GRAVE O CRÍTICA

El uso de plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes con COVID-19 no reduce la mortalidad ni los requerimientos de ventilación invasiva (alta certeza ⊕⊕⊕⊕), y probablemente no mejore la velocidad de resolución de los síntomas (moderada certeza ○⊕⊕⊕). Por otro lado, el plasma de convalecientes probablemente aumente los eventos adversos severos (moderada certeza ○⊕⊕⊕). Existen barreras relacionadas con la dificultad de obtener y procesar el material necesario para este tratamiento, y con costos elevados de producción. Las guías actuales basadas en evidencia no recomiendan su utilización en la población evaluada.	
--	--

PACIENTES CON ENFERMEDAD LEVE O DE RECIENTE COMIENZO

El cuerpo de evidencia actual no sugiere la existencia de un efecto diferencial del plasma de convalecientes en pacientes con enfermedad leve o de reciente comienzo. El potencial empleo de plasma de convalecientes en este escenario, resultaría en dificultades sustanciales derivadas de sus elevados costos y las barreras que dificultan su implementación, afectando su disponibilidad en un contexto de alta demanda. El empleo de plasma de convalecientes en esta población podría incluso resultar en una sobrecarga importante para el sistema de salud. Las guías actuales basadas en evidencia no recomiendan su utilización en la población evaluada.	
---	--

REFERENCIAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Published 2021. Accessed July 12, 2021.
2. Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Informes diarios. <https://www.argentina.gob.ar/coronavirus/informes-diarios>. Published 2021. Accessed July 12, 2021.
3. Pan, H. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021;384(6):497-511. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184>
4. Burnouf T, Seghatchian J. Ebola virus convalescent blood products: where we are now and where we may need to go. *Transfus Apher Sci*. 2014;51:120–55.
5. World Health Organization. WHO Blood Regulators Network (BRN) Geneva: World Health Organization; Aug 14, 2014. Position Paper on collection and use of convalescent plasma or serum as an element in filovirus outbreak response. 2014.
6. Bloch, E. M., Shoham, S., Casadevall, A., Sachais, B. S., Shaz, B., Winters, J. L., Buskirk, C. van, Grossman, B. J., Joyner, M., Henderson, J. P., Pekosz, A., Lau, B., Wesolowski, A., Katz, L., Shan, H., Auwaerter, P. G., Thomas, D., Sullivan, D. J., Paneth, N., ... Tobian, A. A. R. (2020). Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(6), 2757-2765. <https://doi.org/10.1172/JCI1138745>
7. Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>
8. Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. <https://covid19evidence.net.au/>. Published 2021. Accessed July 12, 2021.
9. Ministerio de Salud de Chile. Recomendaciones clínicas basadas en evidencia. Coronavirus/ COVID-19. Uso colchicina como parte del tratamiento estándar. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/temas-de-salud/temas-de-salud/guias-clinicas-no-ges/guias-clinicas-no-ges-enfermedades-transmisibles/covid-19/recomendaciones/uso-colchicina-como-parte-del-tratamiento-estandar/>. Published 2021. Accessed July 12, 2021.
10. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, y col. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
11. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed July 12, 2021.
12. Rochwerg, B., Siemieniuk, R. A., Agoritsas, T., Lamontagne, F., Askie, L., Lytvyn, L., Agarwal, A., Leo, Y.-S., Macdonald, H., Zeng, L., Amin, W., Burhan, E., Bausch, F. J., Calfee, C. S., Cecconi, M., Chanda, D., Du, B., Geduld, H., Gee, P., ... Vandvik, P. O. (2020). A living WHO guideline on drugs for covid-19. *BMJ*, 370, m3379. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3379>
13. GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of

systematic reviews of interventions - Journal of Clinical Epidemiology. [https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356\(19\)30416-0/fulltext](https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(19)30416-0/fulltext).

14. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;352. doi:10.1136/bmj.i1152
15. Thu Van Nguyen, Gabriel Ferrand, Sarah Cohen-Boulakia, Ruben Martinez, Philipp Kapp, Emmanuel Coquery, y col for the COVID-NMA consortium. (2020). RCT studies on preventive measures and treatments for COVID-19 [Data set]. Zenodo. <http://doi.org/10.5281/zenodo.4266528>
16. Pan American Health Organization. (2021, March 26). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics Options: Summary of Evidence. Rapid Review. <https://iris.paho.org/>. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>. Published 2021. Accessed July 12, 2021.
17. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, et al. Convalescent plasma in the management of moderate COVID-19 in India: An open-label parallel-arm phase II multicentre randomized controlled trial (PLACID Trial). medRxiv [Internet]. 10 de septiembre de 2020 [citado 9 de octubre de 2020];2020.09.03.20187252. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.03.20187252v2>
18. AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Zamrooni AMA, Hejab AH, et al. Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. medRxiv [Internet]. 4 de noviembre de 2020 [citado 19 de febrero de 2021];2020.11.02.20224303. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.11.02.20224303v1>
19. Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Molina RM de, Torres F, et al. Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. medRxiv [Internet]. 29 de septiembre de 2020 [citado 9 de octubre de 2020];2020.08.26.20182444. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.26.20182444v3>
20. 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 [Internet]. 1 de enero de 2020;2020.10.25.20219337. Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2020/10/27/2020.10.25.20219337.abstract>
21. Balcells ME, Rojas L, Corre NL, Martínez-Valdebenito C, Ceballos ME, Ferrés M, et al. Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. PLOS Medicine [Internet]. 3 de marzo de 2021 [citado 15 de marzo de 2021];18(3):e1003415. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003415>
22. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, Hollander JG den, Karim F, Mollema FPN, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv [Internet]. 3 de julio de 2020 [citado 9 de octubre de 2020];2020.07.01.20139857. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>
23. Horby PW, Estcourt L, Peto L, Emberson JR, Staplin N, Spata E, et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv [Internet]. 10 de marzo de 2021 [citado 15 de marzo de 2021];2021.03.09.21252736. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.21252736v1>

24. 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* [Internet]. 4 de agosto de 2020 [citado 8 de diciembre de 2020];324(5):1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270883/>
25. 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* [Internet]. 6 de enero de 2021 [citado 30 de enero de 2021];0(0):null. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2033700>
26. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman J, Lamb MR, Eckhardt CM, et al. A randomized, double-blind, controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *medRxiv* [Internet]. 13 de marzo de 2021 [citado 18 de abril de 2021];2021.03.12.21253373. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.12.21253373v1>
27. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, Maulood MF, Kabah KK, Almusawi YA, et al. 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*. 1 de septiembre de 2020;28(3):357-66.
28. 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* [Internet]. 1 de enero de 2020;2020.11.25.20237883. Disponible en: <http://medrxiv.org/content/early/2020/11/29/2020.11.25.20237883.abstract>
29. Salman OH, Mohamed HSA. Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. *Egyptian Journal of Anaesthesia* [Internet]. 1 de enero de 2020 [citado 18 de abril de 2021];36(1):264-72. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/11101849.2020.1842087>
30. Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 18 de febrero de 2021;384(7):619-29.
31. Baklaushev VP, Павлович БВ, Averyanov AV, et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for COVID-19: the preliminary results of a clinical trial. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):38-50. doi:10.17816/clinpract35168
32. ISBT: COVID-19 Convalescent plasma document library. (s. f.). International Society of Blood Transfusion. Recuperado 20 de abril de 2021, de <https://www.isbtweb.org/covid-19resources/covid-19-convalescent-plasma-document-library>
33. Bennett-Guerrero E, Romeiser JL, Talbot LR, Ahmed T, Mamone LJ, Singh SM, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Convalescent Plasma Versus Standard Plasma in Coronavirus Disease 2019 Infected Hospitalized Patients in New York: A Double-Blind Randomized Trial. *Critical Care Medicine* [Internet]. 2021 Apr 16 [cited 2021 Apr 27]; Publish Ahead of Print. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/CCM.0000000000005066>
34. Hamdy Salman O, Ail Mohamed HS. Efficacy and safety of transfusing plasma from COVID-19 survivors to COVID-19 victims with severe illness. A double-blinded controlled preliminary study. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. 2020 Jan 1;36(1):264–72.
35. Körper S, Weiss M, Zickler D, Wiesmann T, Zacharowski K, M.Corman V, et al. High Dose Convalescent Plasma in COVID-19: Results from the Randomized Trial CAPSID

- [Internet]. Infectious Diseases (except HIV/AIDS); 2021 May [cited 2021 May 20]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.05.10.21256192>
36. The REMAP-CAP Investigators, Estcourt LJ. Convalescent Plasma in Critically ill Patients with Covid-19 [Internet]. Intensive Care and Critical Care Medicine; 2021 Jun [cited 2021 Jun 22]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.06.11.21258760>
 37. Bégin, P., Callum, J., Heddle, N.M. et al. Convalescent plasma for adults with acute COVID-19 respiratory illness (CONCOR-1): study protocol for an international, multicentre, randomized, open-label trial. *Trials* 22, 323 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05235-3>
 38. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Resumen, versión 3 OPS/IMS/EIH/COVID-19/21-010 © Organización Panamericana de la Salud, 2021. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53894>. Published 2021. Accessed July 12, 2021.
 39. World Health Organization (WHO). Therapeutics and COVID-19: living guideline. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.1>. Published 2021. Accessed July 12, 2021.
 40. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. April 2020. doi:10.1093/cid/ciaa478
 41. Guía para el cuidado de pacientes adultos críticos con COVID-19 en las Américas. Resumen, versión 3 OPS/IMS/EIH/COVID-19/21-010 © Organización Panamericana de la Salud, 2021. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/53894> Published 2021. Accessed July 12, 2021.
 42. Joyner MJ, Carter RE, Senefeld JW, et al. Convalescent plasma antibody levels and the risk of death from Covid-19. *N Engl J Med*. DOI: 10.1056/NEJMoa2031893.
 43. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of COVID-19 patients with convalescent plasma reveals a signal of significantly decreased mortality. *Am J Pathol* 2020;190:2290-2303.
 44. Ragusa M, Tortosa F, Izcovich A. Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. 2021 Jun 24;384(25):e104. doi: 10.1056/NEJMc2104747. Epub 2021 May 12. PMID: 33979510.
 45. Samad N, Sodunke TE, Banna HA, et al. Convalescent Plasma Therapy for Management of COVID-19: Perspectives and Deployment in the Current Global Pandemic. *Risk Manag Healthc Policy*. 2020;13:2707-2728. doi:10.2147/RMHP.S281388
 46. Ragusa MA y cols. Uso de plasma de convaleciente para el tratamiento de pacientes con enfermedad temprana por coronavirus (COVID-19) BRISA | Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Marzo 2021. Accessed July 6, 2021. <https://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/>

argentina.gob.ar/salud