



CONCLUSIONES

Evidencia de muy baja calidad no permite concluir sobre la eficacia del plasma de convalecientes para reducir la mortalidad, la progresión a ventilación mecánica, la remisión o mejora de los síntomas, o los efectos adversos graves, aunque la mayoría de la información disponible proviene de estudios realizados en pacientes severos con un inicio del tratamiento a partir de los 8 días del inicio de los síntomas.

En el caso de administración temprana (menor a 72 hs desde el inicio de los síntomas) en pacientes adultos, de 65 años o más, con síntomas leves; evidencia de alta calidad demostró que la administración de plasma de convalecientes disminuye considerablemente la progresión de la patología a un estadio severo (aumento de la frecuencia respiratoria >30/min o disminución de la saturación de O₂ <93% a aire ambiente). Este estudio no mostró diferencias significativas para muerte, para progresión a enfermedad crítica, ni para enfermedad respiratoria potencialmente mortal (aunque eran desenlaces secundarios y no estuvo diseñado para demostrar efectos en estos desenlaces).

La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos aprobó el uso de plasma de convalecientes en pacientes hospitalizados. El Ministerio de Salud del Gobierno Nacional Argentino, la Sociedad de Enfermedades Infecciosas Estadounidense, el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos y un consenso de expertos de Bélgica contemplan su uso en el contexto de investigaciones clínicas.

Al momento de esta actualización se encuentran 147 investigaciones en curso en ClinicalTrials.gov sobre el plasma de convalecientes en personas con Covid-19, por lo que nueva evidencia podría acotar la incertidumbre sobre su eficacia.

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

*Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Argento F, Augustovski F, Alfie V, Klappenbach R, Pichon-Riviere A, García Martí S, Bardach A, Ciapponi A, Alcaraz A. **Plasma de convalecientes en COVID-19**. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 820, Buenos Aires, Argentina. 25 de enero de 2021. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.*

1. Contexto clínico

La enfermedad por el Coronavirus 2019 (COVID-19, por su sigla en inglés *Coronavirus Disease 2019*) es una enfermedad respiratoria de humanos producida por un nuevo coronavirus identificado con la sigla SARS-CoV-2.¹

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la infección por COVID-19 como una pandemia. Desde ese momento hasta el 14 de Enero, su circulación se ha reportado en más de 200 países reportándose más de 24.400.000 casos activos a la fecha y más de 68.543.860 casos cerrados de los cuales el 3% de estos murió (1.994.336 casos).²

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

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

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

Etapas II compromiso pulmonar: En la segunda etapa de la enfermedad se establece el compromiso pulmonar, la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón es la norma. Los pacientes desarrollan una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como una PaO_2 / FiO_2 de <300 mmHg). Las imágenes (radiografía de tórax o tomografía computarizada) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Los análisis de sangre revelan un aumento de la linfopenia, junto con la elevación de las transaminasas. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no notablemente. Es en esta etapa que la mayoría de los pacientes con COVID-19 necesitarían ser hospitalizados para una observación y tratamiento cercanos. El tratamiento consistiría principalmente en medidas de apoyo debido a que no se ha establecido aún un tratamiento antiviral específico, aunque sería en esta etapa donde teóricamente mostrarían un mayor grado de eficacia.

Etapas III (grave) de hiper-inflamación sistémica: Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad, que se manifiesta como un síndrome de hiper-inflamación sistémica extrapulmonar. En esta etapa, los marcadores de inflamación sistémica parecen estar elevados. La infección por COVID-19 produce una disminución en los recuentos de células T. Los estudios han demostrado que las citocinas inflamatorias y los biomarcadores, como la interleucina (IL) -2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, la proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , el factor de necrosis tumoral- α , la proteína C reactiva, la ferritina y el dímero D están

significativamente elevados en aquellos pacientes con enfermedad más grave. La Troponina y péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP) también se pueden elevar. La terapia personalizada en el estadio III depende del uso de agentes inmunomoduladores para reducir la inflamación sistémica antes de que resulte en una disfunción multiorgánica sin retorno. En general, el pronóstico y la recuperación de esta etapa crítica de la enfermedad es pobre, y el rápido reconocimiento y despliegue de dicha terapia puede tener el mayor rendimiento.

En los casos con mal pronóstico, el paciente presenta un importante deterioro respiratorio en 4-8 días. Las imágenes radiológicas muestran generalmente neumonía focal o generalizada semejante al síndrome de distrés respiratorio agudo. Los casos graves requieren ingreso hospitalario, siendo mayoritariamente casos primarios en pacientes de edad avanzada y con comorbilidades (diabetes, enfermedad renal crónica, hipertensión, enfermedad cardíaca y enfermedad pulmonar crónica).³ En una serie de 138 casos tratados en China, la mediana de estancia hospitalaria entre los pacientes egresados vivos fue de 10 días.⁵ Esta serie de casos, reportó que el 26% de los mismos requirió ingreso a UTI y que el 4,3% había fallecido. Otro reporte en cambio, sobre 41 casos reportó que el 32% había ingresado a UTI y el 15% de éstos había fallecido. Debido a que la epidemia se encuentra en curso, no es posible estimar la tasa de letalidad del COVID-19.^{2,5}

Actualmente el tratamiento del COVID-19 es sintomático y de sostén no existiendo un esquema farmacológico específico curativo. Se han propuesto diferentes alternativas de tratamientos en base a la extrapolación de la efectividad de las mismas en cuadros similares.³ Uno de los tratamientos propuestos es la transfusión de plasma recolectado de pacientes que se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2 (plasma de convalecientes), que contenga anticuerpos neutralizantes, ya que se plantea que podría ser eficaz en el control de la infección.⁶ Este tratamiento ha sido estudiado previamente en brotes de otras infecciones respiratorias virales, incluida la pandemia 2009-2010 producida por el virus de la influenza H1N1, la epidemia de 2003 producida por SARS-CoV-1 y la epidemia del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS) de 2012.⁷

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

2. Tecnología

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

- Diagnóstico previo documentado de COVID-19.
- Previo a la donación, debe de haber transcurrido un periodo mínimo de 14 días desde la recuperación total (el paciente recuperado es el que resuelve los síntomas y quien es negativo en dos pruebas consecutivas, llevadas a cabo con 24 horas de diferencia, para la búsqueda de SARS-CoV-2).
- Personas asintomáticas, con prueba confirmada para SARS-CoV-2 en aislamiento preventivo, podrían también donar plasma, una vez transcurridos como mínimo 14 días desde la finalización de su cuarentena (esta se establece en 14 días contados a partir de la prueba positiva).⁸⁻¹⁰

Se recomienda la inactivación viral del plasma convaleciente previo a su transfusión, para evitar riesgos residuales de transmisión viral, siendo este un producto experimental.¹⁰ Si bien no existe hasta el momento evidencia científica consistente que respalde la adopción de un título definido de anticuerpos neutralizantes en este contexto, algunas organizaciones sugieren que los títulos deberían ser superiores a 1:320.⁸

En ausencia de evidencia sólida, algunos expertos sugieren la transfusión de una dosis inicial de 200 ml, seguida de una o dos dosis adicionales de 200 ml de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la tolerancia a las infusiones.¹⁰

La Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, de sus siglas en inglés *Food and Drug Administration*) ha aprobado la administración de plasma de convalecientes para el tratamiento de pacientes hospitalizados por COVID-19.¹¹

El Ministerio de Salud de la República Argentina, en la Resolución 783/2020 del 16 de abril de 2020 publicada en el Boletín Oficial, informa el plan estratégico para regular el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos, en el contexto de un ensayo clínico de alcance Nacional, y registro de todos los ensayos que surjan con esta terapia en el Registro Único de ensayos clínicos. En la resolución se afirma que se encuentra en evaluación la posibilidad de un acceso extendido para pacientes con enfermedad aguda, en estado crítico (o pacientes con riesgo de enfermarse gravemente), ampliando la posibilidad terapéutica en hospitales que no participen inicialmente en algún ensayo clínico. En la Resolución se informa que el protocolo del ensayo clínico Nacional se ha desarrollado con la participación de varias entidades entre las que se encuentran la Sociedad Argentina de Infectología y la Sociedad Argentina de Terapia Intensiva.¹²

3. Objetivo

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

4. Métodos

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

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

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

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

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

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

5. Resultados

Se incluyeron una RS, dos estudios observacionales, cuatro ETS, 10 GPC o recomendaciones acerca del uso de plasma de convalecientes en COVID-19.

5.1 Eficacia y seguridad

La Organización Panamericana de Salud realizó una revisión sistemática viviente, la cual fue actualizada por última vez en enero del 2021.¹³ El objetivo de la misma es evaluar todas las intervenciones farmacológicas para el tratamiento de pacientes con Covid-19, entre los que se encuentra el plasma de convalecientes. Incluyeron 9 ECAs (n: 1376) para la evaluación de PC contra cuidados estándar u otros cuidados. La mayoría de los estudios (8/9) incluyeron pacientes severos y un estudio solo incluyó pacientes que recién iniciaban los síntomas. A su vez, incluyeron un estudio que evaluó la implementación de plasma de forma temprana (al momento de la aleatorización) contra tardía (si se observaba deterioro clínico). Las variables de resultados evaluadas fueron: mortalidad, utilización de ventilación mecánica (VM), resolución de los síntomas y efectos adversos. El tratamiento con plasma mostró incertidumbre en su efectividad para todas las variables de resultado (muy baja calidad para mortalidad: RR:0,84; IC95%: 0,64 - 1,11; muy baja calidad para progresión a VM: RR 0,78; IC95%: 0,51 -1,17; muy baja calidad para la resolución de los síntomas: RR: 1,03; IC95%: 0,89 - 1,2; muy baja calidad para el aumento de efectos adversos graves: RR: 1,26; IC95%:0,83 - 1,9). La mayoría de los resultados disminuyó su calidad debido a la seria imprecisión, riesgo de sesgo e inconsistencia. El estudio que evaluó la administración temprana contra tardía no mostró reducción en la mortalidad (OR: 4,22; IC95%:0,33 - 53,57) ni el requerimiento de VM (OR: 2,98; IC95%: 0,41 - 21,57), sin embargo, también encontraron calidad de la evidencia muy baja debido a la imprecisión. Cabe mencionar que solo un estudio inició el tratamiento antes de las 72hs (el estudio que evaluó pacientes que recién iniciaban los síntomas) y la mayoría entre los 8 y 30 días, incluso el estudio que evaluó el tratamiento temprano

contra tardío (en ambas ramas). A su vez, varios artículos refirieron que algún porcentaje de los pacientes ya tenía anticuerpos contra Covid-19 al inicio del estudio.

Dentro de los artículos de la revisión de la OPS se incluye el estudio de Libster y cols. publicado en enero del 2021, un ECA doble ciego donde evaluaron la eficacia del PC con títulos altos de anticuerpos contra SARS-CoV-2 administrado a las 72 hs posteriores del inicio de los síntomas leves, en la prevención de la progresión a la enfermedad grave en pacientes adultos mayores con Covid-19 comparado con placebo.¹⁴ Incluyeron 160 pacientes, los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 75 años o mayores de 65 años con al menos un factor de riesgo (HTA, DBT con tratamiento, obesidad, falla renal crónica, enfermedad cardíaca y EPOC). Debían presentar al menos un signo/síntoma de las siguientes categorías 48 hs antes del momento de la detección del SARS-CoV-2 con PCR: 1) una temperatura de al menos 37,5 °C, sudoración inexplicable o escalofríos; 2) tos seca, disnea, fatiga, mialgia, anorexia, dolor de garganta, disgeusia, anosmia o rinorrea. Los criterios de exclusión fueron pacientes con enfermedad respiratoria severa y/o otras enfermedades entre las que se encuentran: falla cardíaca clase III y IV, hipogamaglobulinemia primaria, deficiencia selectiva de IgA, HIV, entre otras. El tratamiento inició en las 72 hs posteriores al inicio de los síntomas, donde se administró 250 mL de PC con un título de anticuerpos IgG mayor a 1:1000 contra los picos S de SARS-CoV-2 al grupo experimental y 250 mL de placebo al grupo control. La variable de resultado principal fue la prevención de la progresión de la enfermedad a grave definida como un aumento de la frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto y/o una saturación de O₂ menor a 93% a aire ambiente entre las 12 horas luego de la administración del PC y los 15 días posteriores. Como variables de resultado secundarias se consideraron la enfermedad respiratoria potencialmente mortal (O₂ suplementario a una fracción de oxígeno inspirado [FiO₂] del 100%, ventilación no invasiva o invasiva, la admisión en una unidad de cuidados intensivos o cualquier combinación de éstas), la enfermedad sistémica crítica (insuficiencia respiratoria con una relación de la presión parcial de oxígeno a FiO₂ ≤200 mm Hg, el shock, el síndrome de disfunción de múltiples órganos o cualquier combinación de éstos), la muerte asociada a Covid-19 o cualquier combinación de las anteriores. Los pacientes que no resolvieron su enfermedad a los 15 días fueron seguidos hasta los 25 días. Luego de 15 días 38 pacientes aún tenían síntomas por lo que fueron seguidos hasta el día 25, de los cuales solo 2 continuaron con la necesidad de O₂ suplementario en ese periodo, ambos se recuperaron al día 27. La Media de edad fue de 77,2± 8,6 años y el 68% fueron mujeres. La progresión de la enfermedad a grave se vio en 13 pacientes del grupo con PC y 25 del grupo control (16% y 31% respectivamente; RR: 0,52; IC95%: 0,29 – 0,94; p= 0,03). Cuatro pacientes, 2 de cada grupo, tuvieron el evento antes de recibir el tratamiento, generando en un análisis por intención de tratar modificado un aumento en la medida de efecto (12% y 29% grupo PC y control respectivamente; RR: 0,40; IC95%: 0,2 – 0,81). A su vez, se realizó un análisis por subgrupos en el grupo experimental en base al título de anticuerpos recibido, donde se vio que los pacientes que recibieron una concentración de 1:3200 o mayor tuvieron una reducción relativa del riesgo de progresión de la enfermedad del 73,3% (RR: 0,27; IC95%: 0,08 - 0,68) mientras que en los pacientes que recibieron una concentración de anticuerpos menor a 1:3200 esta reducción fue de 31,4% (RR: 0,69; IC95%: 0,34 - 1,31). Todas las variables de resultado secundarias mostraron una tendencia a mejorar, pero ninguna mostró diferencias estadísticamente significativas (RR:0,5; IC95%: 0,09 - 2,65, para muerte; RR: 0,83; IC95%:0,27 - 2,62, para progresión a enfermedad crítica; y RR: 0,40; IC95%: 0,13 - 1,22, para enfermedad respiratoria potencialmente mortal).

Dos estudios observacionales compararon la aplicación de PC temprano (antes de las 72 hs) contra tardío (después de las 72 hs) en pacientes severos y críticos.^{15,16} Los estudios incluyeron 35.322 y 387 pacientes. Ambos estudios encontraron una relación entre la transfusión temprana y la

disminución de la mortalidad (8,7%; IC95%: 8,3%-9,2% para el grupo de PC temprano vs 11,9% para el control; IC95%: 11,4%-12,2% en el grupo de PC tardío; $p < 0,001$ y $RR: 3,33$; IC95%: 1,01-10,98; $p = 0,048$ respectivamente); a su vez, ambos estudios relacionan la efectividad del tratamiento con el título de anticuerpos del plasma donado.

El estudio RECOVERY, el cual busca evaluar diferentes tratamientos para pacientes con Covid-19 cerró el reclutamiento el 15 de enero del 2021 para la rama de plasma de convalecientes en pacientes hospitalizados por Covid-19.¹⁷ Esto se debió a que Comité de Seguimiento de Datos independiente revisó los datos de PC contra cuidados estándar y en un análisis preliminar encontró 1873 fallecimientos en 10.406 pacientes aleatorizados, mostrando que no se observaron diferencias estadísticas entre ambos grupos para el desenlace de muerte a los 28 días (18% en el grupo PC vs. 18% en el grupo de cuidados estándar; $RR: 1,04$; IC95%: 0,95 - 1,14; $p = 0,34$).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

La Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, sus siglas en inglés *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) actualizó un informe rápido con fecha al 12 de noviembre del 2020 sobre el uso de PC en pacientes con Covid-19 donde concluyen que hasta la fecha existe evidencia limitada y de baja calidad sobre la eficacia del PC en esta población.¹⁸

Otras entidades como La Agencia Para la Eficacia de la Atención de Singapur (ACE, siglas en inglés *Agency for Care Effectiveness*), la Sección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Malasia (MaHTAs, sus siglas en inglés *Malaysian Health Technology Assessment Section*) y el Instituto Nacional de Excelencia en Sanidad y Servicios Sociales de Quebec, Canadá (INESSS, sus siglas del francés *Institut National d'excellence en Santé et en Services Sociaux*) realizaron informes con fecha previa a varios de los ECAs que evalúan el impacto del PC, donde concluyen que falta evidencia de calidad para establecer su eficacia.¹⁹⁻²¹

5.3 Guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas

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

Actualmente, el Ministerio de Salud del Gobierno de la Nación Argentina, en sus últimas recomendaciones actualizadas al mes de septiembre del 2020, establece que no hay evidencia que permita recomendar a favor o en contra del uso de plasma de convalecientes excepto en el contexto de un ensayo clínico.²²

La Organización Mundial de la Salud realizó una guía viviente para el abordaje de pacientes con Covid-19 donde no mencionan el tratamiento con PC en esta población.²³

La Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (IDSA, sus siglas del inglés *Infectious Diseases Society of America*) menciona en sus recomendaciones el uso de plasma de convalecientes solo dentro del contexto de protocolos de investigación en pacientes que hayan sido hospitalizados.²⁴

El Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH, sus siglas en inglés *National Institutes of Health*) no recomienda usar el plasma de convalecientes salvo en el contexto de ensayos clínicos.²⁵

El Comité de Seguridad Transfusional del Ministerio de Sanidad de España en reunión del 10 de diciembre del 2020 y en concordancia con las directrices de la Comisión Europea del 30 de noviembre

de 2020, considera que la evidencia de seguridad justifica el uso de PC en situaciones de emergencia, aunque se recomienda que se realice vigilancia y control de los resultados.²⁶

La Comisión Nacional de Salud de China en la séptima edición de la guía para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía por COVID-19, considera adecuado el uso de plasma de convalecientes para pacientes graves con progresión rápida de la enfermedad.²⁷

El grupo de tareas conformado en Bélgica para emitir recomendaciones acerca del manejo de COVID-19 menciona que el uso de plasma de convalecientes solo debe considerarse en casos individualizados de pacientes críticos y dentro del contexto de protocolos de investigación.²⁸

La guía de la Universidad de Johns Hopkins concluye que no hay suficiente información a favor o en contra del uso de PC por lo cual no debe ser usado como un estándar de tratamiento.²⁹

La guía australiana para la atención clínica de personas con COVID-19 recomienda no usar el PC en pacientes con Covid-19 salvo en el contexto de ensayos clínicos.³⁰ Esto se debe a la baja evidencia que presentó para disminuir la mortalidad, ventilación mecánica, efectos adversos, admisión a UCI, deterioro clínico o mejora clínica, entre otros.

Tabla 2. Resumen de las guías de práctica clínica y recomendaciones relevadas

Institución	País	Año	Recomendación	Observaciones
ARGENTINA				
Ministerio de Salud de la Nación ¹²	Argentina	Septiembre 2020	Sí	Solo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico
OTROS PAÍSES				
Food and Drug Administration ¹¹	EEUU	Enero 2021	Sí	
Infectious Diseases Society of America ²⁴	EEUU	Abril 2020	Sí	Solo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico
NHS ³¹	UK	2020	NM	
NIH ²⁵	EEUU	Julio 2020	Sí	Solo en contexto de ensayos clínicos.
Organización Mundial de la Salud ²³	Internacional	Diciembre 2020	NM	
INESS ²¹	Canadá (Quebec)	Marzo 2020	Sí	Solo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico
El Comité de Seguridad Transfusional del Ministerio de Sanidad de España ²⁶	España	Diciembre 2020	Sí	
National Health Commission of the People's Republic of China (7ma edición) ²⁷	China	Marzo 2020	Sí	En pacientes con enfermedad graves con rápida progresión
Haute Autorité de Santé ³²	Francia	2020	NM	
Grupo de tareas de COVID-19 ²⁸	Bélgica	Diciembre 2020	Sí	Solo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico
Universidad de Johns Hopkins ²⁹	EEUU	Diciembre 2020	NO	no hay suficiente información a favor o en contra de su uso
guía australiana para la atención clínica de personas con COVID-19 ³⁰	Australia	Diciembre 2020	Sí	Solo recomienda su uso en el contexto de un ensayo clínico

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

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

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

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

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

Informe de Respuesta Rápida

Plasma de convalecientes en COVID-19

Actualización del documento N° 771

Fecha de realización: 25 de Enero de 2021

ISSN 1668-2793

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

<http://www.iecs.org.ar/contacto/>

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

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 10 de enero de 2020. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (Coronavirus[Mesh] OR Spike glycoprotein, COVID-19 virus[Supplementary Concept] OR Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2[Supplementary Concept] OR COVID-19[Supplementary Concept] OR Corona Virus[tiab] OR COVID-19[tiab] OR COVID19[tiab] OR 2019-nCoV[tiab] OR SARS-CoV-2[tiab] OR SARS-CoV2[tiab] OR (Pneumonia[tiab] AND Wuhan[tiab] AND 2019[tiab]) OR (Coronavir*[tiab] AND 2019[tiab])) AND (COVID-19 serotherapy[Supplementary Concept] OR Patient Plasm*[tiab] OR Serotherap*[tiab] OR Convalescent Plasm*[tiab] OR Therapeutic Plasm*[tiab])

BIBLIOGRAFÍA

1. Reina J. Remdesivir, la esperanza antiviral frente al SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter*. 2020;(April):37201. doi:10.37201/req/098.2020
2. Coronavirus Update (Live): 93,223,467 Cases and 1,994,336 Deaths from COVID-19 Virus Pandemic - Worldometer. https://www.worldometers.info/coronavirus/?utm_campaign=homeAdvegas17%22. Accessed January 14, 2021.
3. Centre for Disease Control and Infection. Centers for Disease Control and Prevention. Interim Clinical Guidance for Management of Patients with Confirmed 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Infection. Last updated April 25, 2020. 2020:2020.
4. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *J Hear Lung Transplant*. 2020. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
5. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323(11):1061-1069. doi:10.1001/jama.2020.1585
6. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci*. 2020;(April):102790. doi:10.1016/j.transci.2020.102790
7. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: A systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90. doi:10.1093/infdis/jiu396
8. Comité Científico para la Seguridad MSE. De Donantes Convalecientes De Covid-19. 2020.
9. Franchini M, Marano G, Velati C, Pati I, Pupella S, Liumbruno GM. Operational protocol for donation of anti-COVID-19 convalescent plasma in Italy. *Vox Sang*. 2020:0-2. doi:10.1111/vox.12940
10. Epstein J, Burnouf T. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma. *Vox Sang*. 2020. doi:10.1111/vox.12939
11. Food and Drugs Administration (FDA). Investigational COVID-19 Convalescent Plasma |. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/investigational-covid-19-convalescent-plasma>. Accessed January 15, 2021.
12. Nación M de S de la. Resolución 783/2020. Plan estratégico para regular el uso de plasma de pacientes recuperados de COVID-19 con fines terapéuticos.
13. Pan American Health Organization (PAHO). Ongoing Living Update of COVID-19 Therapeutic Options: Summary of Evidence. https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52719/PAHOIMSEIHCOVID-19210001_eng.pdf?sequence=20&isAllowed=y. Accessed January 22, 2021.
14. Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med*. January 2021:NEJMoa2033700. doi:10.1056/NEJMoa2033700
15. Joyner MJ, Senefeld JW, Klassen SA, et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *medRxiv Prepr Serv Heal Sci*. August 2020:2020.08.12.20169359. doi:10.1101/2020.08.12.20169359
16. Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients with Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *Am J Pathol*. 2020;190(11):2290-2303. doi:10.1016/j.ajpath.2020.08.001
17. RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalised with COVID-19 — RECOVERY Trial. <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>. Accessed January 22, 2021.
18. Subramonian A, Young C, Loshak H, McCormack S, Clark M. Convalescent Plasma Therapy for the Treatment of COVID-19: A Review of Clinical Effectiveness. CADTH TECHNOLOGY REVIEW Convalescent.
19. Should convalescent plasma be used for COVID-19?. MOH-ACE COVID-19 RAPID REVIEW Updated 25 August 2020. First published 25 March 2020. [https://www.ace-hta.gov.sg/public-data/covid-19-resources/Convalescent plasma infusion for COVID-19 \(updated 25 August 2020\).pdf](https://www.ace-hta.gov.sg/public-data/covid-19-resources/Convalescent%20plasma%20infusion%20for%20COVID-19%20(updated%2025%20August%202020).pdf). Accessed January 15, 2021.
20. Malaysian Health Technology Assessment Section (MaHTAs). CONVALESCENT PLASMA FOR TREATMENT OF COVID-19 (UPDATE). http://covid-19.moh.gov.my/kajian-dan-penyelidikan/mahtas-covid-19-rapid-evidence-updates/05_Convalescent_Plasma_For_Treatment_Of_COVID-19-UPDATE-22102020.pdf. Accessed January 15, 2021.
21. Réponse rapide COVID-19 et thérapie passive par anticorps (plasma convalescent). 2020.
22. Recomendaciones condicionales para el abordaje terapéutico de COVID-19 - Versión 3.0 |

- Argentina.gob.ar. <https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus-COVID-19/abordaje-terapeutico>. Accessed January 22, 2021.
23. World Health Organization (WHO). WHO Living Guidelines: Therapeutics and COVID-19. v3.0. <https://app.magicapp.org/#/guideline/4649>. Accessed January 22, 2021.
 24. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-and-management/>. Accessed January 15, 2021.
 25. National Institutes of Health (NIH). Blood-Derived Products | COVID-19 Treatment Guidelines. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/immune-based-therapy/blood-derived-products/>. Accessed January 22, 2021.
 26. Comité Científico para la Seguridad Transfusional (CCST). *DIRECTRICES PARA LA OBTENCIÓN DE PLASMA DE DONANTES CONVALESCIENTES DE LA COVID-19*.
 27. Chinese National Health Commission (NHC) Chinese clinical Guidance for COVID-19 Pneumonia diagnosis and Treatment. 7^o edition. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/17/11/22/chinese-clinical-guidance-for-covid-19-pneumonia-diagnosis-and-treatment>. Published 2020. Accessed May 3, 2020.
 28. *INTERIM CLINICAL GUIDANCE FOR ADULTS WITH SUSPECTED OR CONFIRMED COVID-19 IN BELGIUM*.
 29. Coronavirus COVID-19 (SARS-CoV-2) | Johns Hopkins ABX Guide. https://www.hopkinsguides.com/hopkins/view/Johns_Hopkins_ABX_Guide/540747/all/Coronavirus_COVID_19_SARS_CoV_2_#8. Accessed January 15, 2021.
 30. National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce. Australian guidelines for the clinical care of people with COVID-19. v32.1. <https://app.magicapp.org/#/guideline/L4Q5An/section/jWDvvL>. Accessed January 22, 2021.
 31. Products - COVID-19 | Topic | NICE.
 32. Haute Autorité de Santé (HAS). https://www.has-sante.fr/jcms/fc_2875171/fr/resultat-de-recherche?text=plasma+de+convalescence+AND+covid-19&tmpParam=&opSearch=. Accessed January 15, 2021.