



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19. Revisión Sistemática.

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título Médico.

Modalidad: Proyecto de investigación

Autoras:

Jessica Valeria González Arévalo

CI:0302612007

Correo electrónico: valjesgon08@gmail.com

Lilian Gabriela Guamán Crespo

CI: 0302354527

Correo electrónico: liligabyguaman96@gmail.com

Director:

Dr. Esteban Adrián Reibán Espinoza

CI:0103850285

Cuenca- Ecuador

14 de abril del 2022



RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad por COVID-19 es una de las principales infecciones del tracto respiratorio, que afecta con mayor severidad a adultos mayores, inmunodeprimidos e individuos con diferentes factores de riesgo. Se han usado diferentes estrategias terapéuticas, siendo una de las opciones la administración de plasma convaleciente, debido a su éxito y efectividad en diferentes enfermedades infecciosas a lo largo de los años.

Objetivos: Determinar la eficacia y seguridad del uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19 mediante una revisión sistemática.

Métodos: Es una revisión sistemática cualitativa de ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos sobre el uso plasma convaleciente en pacientes COVID-19, indagados en Pubmed, Cochrane, Trip Data Base; mediante la estrategia de búsqueda planificadas con el sistema PICO, que posteriormente fueron seleccionados utilizando un diagrama recomendado por la guía PRISMA, en la que se aplicó criterios de inclusión y exclusión con el fin de obtener información de calidad y realizar un análisis adecuado.

Resultados: Se obtuvieron 88 estudios aplicando la ecuación de búsqueda predeterminada. Se seleccionaron 10 ensayos clínicos en base a los criterios de inclusión y exclusión, de los cuales 4 tienen una calidad de evidencia alta, demostrando una mejoría clínica en los primeros 28 días del 51,9% con el tratamiento de plasma convaleciente frente al 43,1% del grupo de control.

Conclusión: La eficacia del plasma convaleciente en pacientes COVID-19 se refleja en los primeros días de contagio, sin embargo, no se ha comprobado su efectividad en pacientes con riesgo de mortalidad.

Palabras clave: COVID -19. Coronavirus. Transfusión. Plasma.



ABSTRACT

Background: COVID-19 disease is one of the main respiratory tract infections, which most severely affects older adults, immunocompromised and individuals with different risk factors. Different therapeutic support strategies, one of the options being the administration of convalescent plasma, due to its success and effectiveness in different infectious diseases over the years.

Objective: To determine the efficacy and safety of the use of convalescent plasma in COVID-19 patients through a systematic review.

Methods: It is a qualitative systematic review of randomized, multicenter clinical trials on convalescent plasma use in COVID-19 patients, investigated in Pubmed, Cochrane, Trip Data Base; through the search strategy planned with the PICO system, to later section them using a diagram recommended by the PRISMA guide, in which inclusion and exclusion criteria were applied in order to obtain quality information and perform an appropriate analysis.

Results: It was obtained 88 studies were obtained by applying the default search equation. It was selected 10 clinical trials were selected based on the inclusion and exclusion criteria. 10 clinical trials were selected based on inclusion and exclusion criteria, of which 4 have a high quality of evidence, demonstrating a clinical improvement in the first 28 days of 51.9% with the treatment of convalescent plasma compared to 43.1% of the control group.

Conclusions: The efficacy of convalescent plasma in COVID-19 patients is reflected in the first days of transmission, however, its effectiveness has not been proven in patients with risk of mortality.

Keywords: COVID -19. Coronavirus. Transfusion. Plasma.



ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	2
AGRADECIMIENTO	11
DEDICATORIA	12
CAPÍTULO I	14
1.1 INTRODUCCIÓN	14
1.2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
1.3 JUSTIFICACIÓN	18
CAPÍTULO II	19
2. FUNDAMENTO TEÓRICO	19
2.1 Plasma Convaleciente	19
I Definición	19
II. Historia	19
III. Componentes del plasma convaleciente	20
IV. Uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19	20
V. Mecanismo de acción	21
VI. Recolección y procesamiento del plasma convaleciente	24
VII. Selección de donantes	24
VIII. Selección del paciente	26
IX. Administración y dosis	26
X. Selección de unidades de plasma	27
XI. Reacciones adversas	27
CAPÍTULO III	28
3. OBJETIVOS	28



3.1	Objetivo General	28
3.2	Objetivos Específicos	28
CAPÍTULO IV		29
4.DISEÑO METODOLÓGICO		29
4.1	TIPO DE ESTUDIO:	29
4.2	CRITERIO DE ELEGIBILIDAD:	29
4.3	FUENTES DE INFORMACIÓN:	30
4.4	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:	30
4.5	GESTIÓN DE LOS DATOS:	30
4.6	PROCESO DE SELECCIÓN:	30
4.6.1	Criterios de inclusión	30
4.6.2	Criterios de exclusión	31
4.7	PROCESO DE RECOPIACIÓN DE DATOS:	31
4.8	ELEMENTOS DE LOS DATOS:	31
4.8.1	VARIABLES	31
4.9	RIESGOS DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES:	32
4.10	ASPECTOS ÉTICOS	32
4.11	RECURSOS	33
CAPÍTULO V		34
5. RESULTADOS		34
5.1	DIAGRAMA DE FLUJO DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN.	34
5.2	ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	47
5.3	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y EVIDENCIA SEGÚN GRADE	51



5.4	EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO	55
	CAPÍTULO VI	57
	6.DISCUSIÓN	57
	CAPITULO VII	59
	7.1 CONCLUSIONES	59
	7.2 RECOMENDACIONES	61
	CAPITULO VIII	62
	REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.	62
	CAPITULO IX	70
	ANEXOS	70



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Jessica Valeria González Arévalo, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “**Uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19. Revisión Sistemática**”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 14 de abril del 2022

Jessica Valeria González Arévalo

C.I: 0302612007



Cláusula de Propiedad Intelectual

Jessica Valeria González Arévalo, autora del trabajo de titulación “**Uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19. Revisión Sistemática**”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 14 de abril del 2022.

Jessica Valeria González Arévalo

C.I: 0302612007



Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Lilian Gabriela Guamán Crespo, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación “**Uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19. Revisión Sistemática**”, de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 14 de abril del 2022.

Lilian Gabriela Guamán Crespo

C.I: 0302354527



Cláusula de Propiedad Intelectual

Lilian Gabriela Guamán Crespo, autora del trabajo de titulación “**Uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19. Revisión Sistemática**”, certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autora.

Cuenca, 14 de abril del 2022.

Lilian Gabriela Guamán Crespo

C.I: 0302354527



AGRADECIMIENTO

Llenas de alegría, entusiasmo, y esperanza por llegar a cumplir nuestras metas. En primer lugar, le damos gracias a Dios, por permitirnos día con día ejercer con pasión nuestra carrera y darnos la oportunidad de servir a los demás con nuestros conocimientos. Y cómo no, a nuestros padres, quienes han sido nuestro apoyo fundamental transformándose en la pieza principal para el desarrollo tanto en lo personal como académico, a toda nuestra familia en general por siempre ser el impulso para seguir adelante y nunca conformarnos con poco. A todos nuestros amigos, quienes han sido como nuestra familia en todo este largo camino, y por estar en los momentos más divertidos como en los más difíciles.

Queremos agradecer a nuestra Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, que desde los primeros días formaron los cimientos para ser grandes profesionales, pero de manera muy especial al Dr. Esteban Reibán Espinoza, quien con sus conocimientos de manera desinteresada nos guió en todo el proceso de la realización de este proyecto de investigación. Nuestra admiración para tan gran ente de la medicina por su capacidad y conocimiento científico.

Finalmente, pero no menos importante quisiéramos extender nuestro agradecimiento entre nosotras, por crear una amistad tan grande y sólida desde el primer día que llegamos a la universidad hasta el último día de la culminación de la carrera.



DEDICATORIA

A Dios por concederme sabiduría e inteligencia, y ser mi guía espiritual durante este largo trayecto, con su bendición logré vencer cada adversidad y continuar con éxito en todo momento.

A mis padres, Antonio y Luisa, quienes con su esfuerzo, amor y consejos me ha permitido alcanzar uno de mis sueños más anhelados, brindándome su apoyo incondicional e inculcándome que con perseverancia, esfuerzo y valentía todo lo inalcanzable se puede lograr y que los fracasos son parte del éxito.

A mis sobrinas Galilea y Maite, por ser mi más grande motivación e inspiración.

A mis hermanos, por su comprensión, apoyo y estar conmigo en todo momento.

A toda la familia, especialmente a mi tía María, por creer siempre en mí y por cada una de las palabras de motivación y aliento.

A mis seres del cielo, por ser el claro ejemplo de salir adelante, y por toda su sabiduría y enseñanzas que hicieron de mí una mejor persona. Esta meta también es de ustedes.

A mi gran amigo de cuatro patas, Locky, mi fiel compañero de las noches de desvelo y que desde el cielo me acompaña.

A Lilian, mi gran amiga y compañera incondicional desde aquel primer día, quien estuvo conmigo apoyándome en esta gran aventura de la Medicina.

A mí, por demostrarme cuán capaz puedo ser, sí me lo propongo.

Jessica Valeria González Arévalo.



DEDICATORIA

A mi papi por ser la fortaleza y la pieza fundamental de nuestras vidas, igual que mi mami con su apoyo incondicional durante toda nuestra vida y por nunca dejar ser la que nos impulsa a conseguir lo inalcanzable.

A mis hermanos, por ser el ejemplo de perseverancia y excelencia académica y profesional.

A toda mi familia, amigos y compañeros que de una u otra manera ha estado pendiente de cada paso que damos, en los buenos y malos momentos.

A este gran viaje de la Medicina, que estamos encaminadas.

A mi mejor amiga Vale, mi colega, por estar en todo momento a mi lado, compartiendo mis alegrías como también mis tristezas.

A mí, y por la gran profesional que espero convertirme.

Lilian Gabriela Guamán Crespo.



CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

En diciembre del año 2019, en la ciudad de Wuhan perteneciente a China, se dio a conocer la presencia de la infección por el virus SARS-CoV-2 denominado COVID-19.(1) Tras una expansión masiva de la cepa a nivel mundial la Organización Mundial de la Salud declaró el 11 de marzo del 2020 a la enfermedad como una pandemia.(2) Hasta la fecha, se han reportaron 109,1 millones de casos confirmados de COVID-19, con 2,4 millones de muertes documentadas en todo el mundo, según la Organización Mundial de la Salud. (3)(4)

En Ecuador el primer caso fue importado desde España, el día 29 de febrero del 2020 el Ministerio de Salud Pública de Ecuador dio por anunciar este caso, siendo nuestro país el tercero de la región en notificar personas infectadas, y el 13 de marzo se registró la primera muerte por COVID-19 siendo el mismo primer caso, el cual se trataba de una mujer de 71 años. Desde esos primeros informes a nivel nacional, la cifras de infectados y muertos no han hecho más que incrementar generando mucha más inestabilidad económica y sanitaria. (5)

La transmisión de la enfermedad, principalmente ocurre a través de la vía respiratoria por contacto directo, pero también existe la posibilidad de transmitir el virus a través de gotas y aerosoles. (5)(6) El cuadro clínico característico que se ha identificado en los meses que vamos de pandemia en pacientes COVID -19 positivos han sido fiebre, tos seca y disnea, pero debemos aclarar que la expresión clínica es muy cambiante afectando principalmente al aparato respiratorio siendo las más vulnerables personas de la tercera edad, inmunodeprimidos y pacientes con diferentes factores de riesgo. (6)(7)

Hasta la actualidad no existe un tratamiento específico, que sea confiable y eficaz para la disminución de la mortalidad en pacientes con evolución grave de la



enfermedad dando hincapié en adultos mayores que en su mayoría conllevan factores de riesgo. Se han llevado a cabo el uso de diferentes alternativas terapéuticas y una de ellas es el tratamiento a pacientes COVID-19 positivos con plasma convaleciente. (8)(9)

La terapia a través del uso de plasma convaleciente se ha desarrollado desde hace mucho tiempo ya que existe evidencia del uso en distintas enfermedades infecciosas; su administración se remonta desde finales del siglo XIX en el año de 1880 al tratar a pacientes con difteria, fiebre hemorrágica, en la enfermedad del Ébola, infección persistente por Hepatitis E, y la influenza por virus AH1N1, de igual forma ha sido usado para la prevención de poliomielitis, sarampión, entre otros.(9) (10)(11)

De esa manera desde el comienzo de la pandemia en el año del 2019, se han desarrollado distintos estudios y ensayos clínicos respecto al uso del Plasma Convaleciente en pacientes COVID-19 positivos, y hasta el momento no existe una respuesta tan concisa sobre su eficacia y seguridad, pero esperamos la realización de muchas más investigaciones con información más certera.(12)

Esta pandemia ha sido el inicio de una nueva era para la investigación a nivel mundial, y cada una de las potencias trabajan a pasos agigantados y contra el tiempo en el desarrollo de una vacuna que contrarreste la enfermedad, que ha provocado el deceso de centenares de persona alrededor del mundo, no solamente generando pérdidas familiares que es lo más importante, sino también el hecho de entrar a diferentes cuarentenas y aislamientos ha generado el incremento de enfermedades psiquiátricas y como no un descenso en la economía tanto del país como en cada una de las familias.

Y hasta que se precise el tratamiento adecuado para tratar la enfermedad del Coronavirus, se debe seguir utilizando diferentes estrategias con el objetivo de preservar la vida de los pacientes.



1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La pandemia COVID 19 desde su inicio ha sido un desafío para la sociedad, generando cambios inesperados en el mundo, no solo una crisis sanitaria, sino también cambios en todos los aspectos que alteran el bienestar físico, psicológico y mental de la población;(13) pero lo más significativo fue la tasa de mortalidad elevada cada día a nivel mundial, siendo en la actualidad América (47%) el continente con mayor número de fallecidos, en el que encabeza Estados Unidos, seguido de Brasil y México.(14)

Por lo tanto desde aquel día, nació en los científicos la necesidad de desarrollar un tratamiento eficaz específico para combatir esta enfermedad infecciosa, pero lamentablemente hasta la fecha no se ha logrado ese objetivo por completo, razón por la cual hicieron uso de terapias seguras pero totalmente inciertas en COVID-19 como es la administración de plasma convaleciente, que debido a sus antecedentes la Organización Mundial de Salud (OMS) la consideró una terapia prometedora para esta patología.(13)(15)

Un primer estudio publicado sobre el tema fue una serie de casos realizado en Shenzhen, China del 20 de enero al 25 de marzo del 2020, en la que 5 pacientes COVID-19 críticos, recibieron transfusión de plasma convaleciente, los cuales en días posteriores presentaron una mejoría clínica, pues disminuyó la temperatura, la puntuación SOFA y la carga viral, la misma que fue negativa a los 12 días de la transfusión. De los 5 pacientes 3 fueron dados de alta y los otros 2 continuaban estables; a pesar de su beneficio no se consolida la eficacia del tratamiento debido al tipo de estudio y al tamaño de la muestra.(16)

Rasheed AM, et al. (17) en su estudio señala que la transfusión de plasma en pacientes COVID-19 es una buena opción terapéutica, ya que reduce la mortalidad en un 28 %, mejora la evolución del paciente acelerando el tiempo de



recuperación; y aumenta los niveles de IgG e IgA en 23 días posteriores al tratamiento; pero para conseguir estos se debe optar por un donante con niveles altos de anticuerpos (IgA- IgG) pero sobretodo de ser administrada en estadios tempranos de la enfermedad.

De igual manera, un estudio publicado en abril 2020 en Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (18), menciona que esta terapia tiene un gran potencial, y es segura como parte del protocolo de tratamiento de COVID-19 pero sobre todo en pacientes graves y críticos para observar mejores resultados clínicos; y además recomienda una mayor investigación sobre la dosis ideal como el momento de administración ya que no está del todo claro.

Existen varios estudios sobre las reacciones que pueda provocar la transfusión de plasma convaleciente, pues varios señalan que esta terapia no tiene ningún efecto adverso, y si lo presenta son leves; (17) no obstante Nguyen FT, et al (19) menciona mediante un análisis retrospectivo la presencia 55 formas de reacciones a la transfusión, las cuales son: adyacentes a COVID-19 (76%), febril no hemolítico (10.9%), sobrecarga del volumen circulatorio (9.1%), reacciones alérgicas e hipertensivas (1.8% respectivamente) pero ninguna de estas pone en riesgo la vida del paciente.

Por lo expuesto previamente, se plantea la siguiente pregunta de investigación:
¿Cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento con plasma convaleciente en pacientes COVID-19?



1.3 JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de COVID-19 es una de las principales patologías de estudio de acuerdo con el Modelo de Priorización de Investigaciones de Salud 2013-2017, del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, en donde el área de investigación se define como Infecciones comunes, la misma que presenta como línea y sublínea de investigación a infecciones respiratorias altas y nuevas tecnologías respectivamente. De igual forma corresponde a la tercera área de conocimiento de la Universidad de Cuenca, denominada Ciencias Médicas y de la Salud. Por lo tanto, la realización de esta revisión sistemática será un gran aporte para el ámbito social, científico y académico, debido a la gran repercusión de esta enfermedad relativamente incierta en la actualidad. (20)

La enfermedad de COVID-19 es una infección respiratoria que surgió en una ciudad de China, la cual se propagó rápidamente a lo largo de todos los países alrededor del mundo. (21) Afectando de manera preferente a adultos mayores, inmunodeprimidos y personas con diferentes factores de riesgo, generando una variedad de clínica dependiendo de los factores de riesgo de cada paciente evidenciando mayor severidad en algunos de los casos. (22)

Hasta el momento , como es de conocimiento general no se ha establecido un tratamiento específico que esté alineada al manejo de enfermedades relacionados con el coronavirus, es por esa razón que hemos decidido al no haber fármacos especializados para esta patología realizar esta revisión sistemática con el objetivo de analizar distintos estudios publicados evaluando de los mismos el riesgo de mortalidad, duración de la estadía en el hospital y efectos adversos que pueden tener en cada uno de los individuos estudiados, para así determinar la eficacia y la seguridad del uso de plasma convaleciente relacionada al tratamiento de pacientes COVID-19 positivos, y dejar referencias para futuras investigaciones y generar mayores actualizaciones a nivel científico, y para todo el personal médico.



CAPÍTULO II

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

2.1 Plasma Convaleciente

I. Definición

Es una inmunoterapia pasiva a corto plazo, que consiste en la recolección de plasma sanguíneo con anticuerpos neutralizantes desarrollados contra un patógenos viral específico, obtenidos de una persona recuperada de una enfermedad infecciosa, para posteriormente transfundirlos a pacientes susceptibles con el fin de proporcionar una inmunidad inmediata, neutralizar el agente, y con ello disminuir sus efectos fisiopatológicos logrando así mejorar el cuadro clínico del mismo. (8)(23)

II. Historia

Desde tiempos remotos la terapia con plasma convaleciente ha sido utilizada como primera opción para prevenir o tratar el brote de varias enfermedades infecciosas sobre todo virales, debido a la ausencia de medicamentos o vacunas efectivas; decisión basada en la gran eficacia de esta terapia y su efecto en la disminución de la tasa mortalidad de dichas patologías. A pesar de la falta de conocimiento o de tecnología para medir los niveles de anticuerpos o definir el serotipo viral ha demostrado ser seguro y prometedor. (23)(24)

Fue a inicios del siglo XX que el uso de plasma convaleciente se consideró una terapia de gran utilidad, siendo administrado por primera vez en 1918-1920 para tratar el virus de la influenza española H1N1, demostrando efectos potenciales sobre el agente, reduciendo la duración de la ventilación mecánica y la mortalidad en un 21%. (8)(24) Asimismo a inicios de este siglo se empleó este tratamiento para detener brotes de poliomiелitis, sarampión y paperas.(23)



También su eficacia se vio manifestada el año 2003 durante la epidemia de SARS-CoV-1, al disminuir la estancia en paciente críticamente enfermos, y en el año 2009 para tratar

pacientes graves en cuidados intensivos a causa del virus de la Influenza AH1N1, en la que se recolectó el plasma convaleciente por aféresis (8)(23). En los últimos años la OMS recomendó esta modalidad de terapia como empírica para los brotes de Ébola en la que no se observó una disminución significativa de la mortalidad como en las otras patologías; y recientemente para el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV). (23)(24)

En todos los casos mencionados anteriormente no se ha registrado reacciones adversas ni complicaciones que ponga en riesgo la vida del paciente, por lo tanto, está comprobado científicamente que el plasma convaleciente es una opción segura en situaciones de emergencia como brotes epidémicos/ pandémicos, en especial en aquellas enfermedades en las que no existe tratamiento definitivo.(25)

III. Componentes del plasma convaleciente

El plasma convaleciente presenta una gran diversidad de componentes procedentes de la sangre, que cooperan en los mecanismos de acción de esta terapia, por tanto, consiste en una mezcla de agua, sales inorgánicas, compuestos orgánicos, enzimas en gran variedad y alrededor de 1000 proteínas, en las que destacan la albúmina, inmunoglobulinas, complemento, factores coagulación, antitrombóticos, etc. (25) Se ha demostrado que el plasma de donantes sanos permite la infusión de anticuerpos y citocinas antiinflamatorias, brindándole al plasma convalecientes un efecto inmunomodulador que será explicado más adelante.(25)(26)

IV. Uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19

La enfermedad del coronavirus 2019 es una patología nueva a nivel mundial, para la cual no existe un tratamiento o vacuna definitiva para su control. Por tal razón se ha empleado terapias basándose en su fisiopatología y antecedentes



históricos, como es el caso plasma convaleciente, resultando tener éxito en brotes infecciosos anteriores (24). Sin embargo, su utilidad en esta nueva patología hasta el momento ha resultado ser beneficiosa en muchos individuos según varios estudio realizados últimamente, los cuales nos mencionan que el plasma convaleciente reduce los síntomas, inflamación y carga viral, todo esto se debe a los diferentes componentes del mismo.(27)

También se ha demostrado que esta modalidad de terapia es útil cuando se usa como profilaxis o se administra dentro de los 14 días de infección, y al ser la enfermedad del coronavirus 2019 una patología no del todo clara, existen estudios a nivel mundial en desarrollo sobre la seguridad y eficacia del uso de plasma convaleciente en pacientes COVID -19 tanto en pacientes crítico y no críticos. (24)(27)

V. Mecanismo de acción

Debido a los diferentes componentes del plasma sanguíneo, podemos señalar que su uso en pacientes COVID-19 tiene dos efectos principales: antiviral e inmunomodulador de la respuesta inflamatoria, los mismos que serán explicados a continuación. (25)

- **Efecto antiviral**

Este mecanismo es el más conocido y estudiado en las diferentes patologías que emplearon esta terapia, pero su efecto en pacientes COVID-19 no es del todo evidente. Sin embargo, varios estudios describen que el mecanismo antiviral del plasma convaleciente básicamente se produce por la presencia de títulos altos de anticuerpos neutralizantes específicos (NAbs), que se unen al receptor de la proteína Spike 1 del SARS-COV 2, concretamente al dominio N-terminal de S1 y dominio de unión al receptor (RBD) de S2; (25)(26) con la finalidad de bloquear su entrada, neutralizar las partículas virales y por ende evitar su amplificación proporcionando de esta manera al enfermo una inmunidad pasiva, he intentado erradicar el virus por completo.(24)



La inmunoglobulina A y M, son otros anticuerpos presentes en el plasma con efectos antivirales, aunque no interrumpan la capacidad de replicación viral del virus tienen un papel importante en la profilaxis o recuperación, es decir actúan más como protector que como neutralizador. (25) Es importante señalar que los niveles de estos anticuerpos sobretodo de la IgG en el plasma son directamente proporcional a los niveles de NAbs. (28)

- **Efecto inmunomodulador**

Recientes estudios realizados sobre COVID-19, mencionan que el plasma convaleciente tiene efecto inmunomodulador de gran importancia que puede intervenir en la fisiopatología de esta enfermedad, evitando su evolución y el desarrollo de algunas complicaciones graves que ponga en riesgo la vida del paciente. (8)(24) Este efecto es posible gracias a la combinación de varios mecanismos, que serán descritos brevemente a continuación:

- a. Mecanismo F (ab`)**

El plasma convaleciente gracias a sus componentes inhibe y neutraliza autoanticuerpos como la IgA cardiolipina, y la IgA-IgG anti- β 2-glicoproteína I, presente en la mayoría de pacientes COVID-19 en estado crítico y gracias a ello evita el desarrollo de enfermedades trombóticas, especialmente la presentación de una trombosis mediada por anticuerpos antifosfolipídicos en estos pacientes. (8)(25)

Mediante este mecanismo la transfusión de plasma convaleciente puede limitar el proceso inflamatorio desencadenado por este patógeno, ya que interfiere negativamente en la activación del complemento inhibiendo C3a y C5a, así también la Ig G bloquea citocinas importantes como la IL-1 β y TNF α , logrando detener o disminuir el daño celular desencadenado previamente. (8)(25)

- b. Mecanismo en fragmento cristalizable (FC)**



A través de este mecanismo el plasma convaleciente cumple dos funciones principales, la primera saturar el receptor FC neonatal (FCRn) que permite la circulación de la IgG y de esta manera proporciona una vía antiinflamatoria adicional en pacientes que reciben esta terapia. (8) La segunda función hace referencia a una modulación más efectiva y adecuada de las células inmunitarias mediante la activación del receptor Fcγ. (25)

c. Células dendríticas

Normalmente las células dendríticas cumplen un papel fundamental en la inmunidad innata como reguladoras y presentadoras de antígenos, es así que su presencia es sumamente importante en los procesos inflamatorios; (25). Por lo tanto, la transfusión de plasma convaleciente en pacientes COVID-19, fortalece y optimiza las funciones de estas células antiinflamatorias permitiendo regular de mejor manera la respuesta inflamatoria a dicho patógeno. (8)

d. Células T y B

Al igual que las células anteriores Rojas M, et al; describe que esta terapia de plasma, mejora las propiedades de los linfocitos T y B, células inmunitarias de defensa importantes en un individuo. Con lo que respecta a los linfocitos T genera un equilibrio entre sus diferentes poblaciones, sobre todo entre las células T CD4⁺ / CD8, promueve la proliferación y supervivencia de los linfocitos reguladores encargados de suprimir las células T CD4, así como también incrementa la capacidad de los linfocitos Th2 al actuar sobre la IL-33. (25)

Cabe recalcar que existen otras células diana, diferentes a las mencionadas anteriormente, donde el plasma actúa para producir su efecto inmunomodulador de la respuesta inflamatoria, en este contexto el plasma convaleciente frena la migración de células inmunitarias innatas hacia el pulmón evitando la afección del mismo; y todo esto se logra al inhibir la vía activación de macrófagos y con ello evita una producción exagerada de las citocinas.(8)(26)



Varios estudios sugieren que este efecto se logra al administrar plasma convaleciente en etapas tempranas de la enfermedad, básicamente en los siete primeros días de la infección ya que en días posteriores los niveles de citocinas se elevan nuevamente. (25)

VI. Recolección y procesamiento del plasma convaleciente

La recolección de plasma convaleciente se hace a través de plasmaféresis, no es aconsejable el uso de sangre entera, pero es necesario la extracción del mismo en pacientes con diagnóstico de COVID-19 mediante una prueba de laboratorio o con la presencia de anticuerpos SARS – CoV-2 y completamente recuperado en general 2 semanas y no menor a 7 días. (29)

El proceso de aféresis se realiza mediante un protocolo estándar ya establecido y realizado por personal calificado, la cantidad a recolectarse depende de las características del donante, pero se recomienda recolectar entre 200 a 400 ml de plasma. Luego que se ha obtenido el plasma. Este debe someterse a un proceso con el objetivo de reducir los patógenos. Para verificar si el proceso funcionó de manera adecuada es necesario la identificación de los niveles de anticuerpos (Ac) como también de anticuerpos neutralizantes (NABs), en muchos estudios se señala que los NABs son de mayor y mejor eficacia, pero en todos los países no se cuenta con la disponibilidad necesaria para esta prueba. (8)

Algo muy importante que debemos destacar, es que la presencia de títulos altos en pacientes COVID-19 positivos es directamente proporcional a la sintomatología, es decir, mientras más síntomas existen más carga viral se puede identificar, ya que se han encontrado los niveles de IgM elevadas en pacientes graves que se hacen evidentes entre 1 y 2 semanas y en pacientes leves los niveles de IgM son mucho más bajos. (28)(30)

VII. Selección de donantes

La selección de donantes es la pieza fundamental para dar inicio al tratamiento con plasma convaleciente a pacientes COVID-19, al principio de la pandemia esta



forma de terapia no estuvo del todo establecida ya que no existía la cantidad necesaria de pacientes recuperados. (31) Un problema que se ha establecido de manera franca es la falta de educación de la población hacia la donación, este inconveniente se ha visto en casi todos los países. Se han determinado algunos criterios para una mejor selección de donantes, pero no debemos olvidar que de igual manera se debe realizar una evaluación clínica completa, además del registro de datos relacionados con el tratamiento y el curso de la enfermedad. (8)(31)

Criterios para la selección del donante de plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19

García N, et.al., en su artículo describe los siguientes criterios:

1. Paciente con diagnóstico establecido mediante RT-PCR para SARS-CoV-2 que llegó a superar la enfermedad.
 2. Edad entre los 18 y 65 años y un peso no menor a 50kg.
 3. Transcurridos entre los 14 y 28 días de superada la enfermedad.
 4. No reactividad para infecciones transmitidas para la transfusión, así como para las infecciones locales según normas establecidas.
 5. Dos pruebas negativas para sars-CoV-2 con intervalos de 1 día.
 6. De preferencia donante varón o mujer pero que no haya tenido embarazos.
- (8)

Todos los donantes deben ser pacientes confirmados por COVID-19, que hayan sido positivos mediante laboratorio o a través de la presencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2, todos los pacientes deben estar completamente recuperados por un tiempo no mínimo a un mes y los síntomas no deben estar presentes durante 14 días, dos pruebas de hisopado nasofaríngeo negativas con 48 horas de distancia. (8) (32)



El plasma que es recolectado deberá tener resultados negativos para los diferentes agentes infecciosos que de una u otra manera pueden transferirse a los receptores. De igual manera, no se debe detectar la presencia de otros agentes como: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de hepatitis B o C, entre otros. (32)

El etiquetado, transporte, almacenamiento y manejo serán usados los establecidos para el manejo de todos los productos del plasma, tanto la identificación para uso experimental y el almacenamiento debe ser menos 18°C con duración de 1 año. El plasma convaleciente para ser transfundido deberá ser ABO confirmado y compatible con el paciente. (32)

VIII. Selección del paciente

En estudios analizados existen criterios específicos para la selección de los pacientes, y se ha recomendado que se elija a los pacientes COVID-19, que sea candidato a ser tratado con plasma convaleciente, pero se ha especificado que este tratamiento es más efectivo hacia los pacientes con enfermedad crítica o severa, ya que ha demostrado una disminución en los días de estancia hospitalaria. (8)(31)

La FDA sugiere algunos criterios para la elegibilidad de Protocolo Nacional de Acceso para Tratamiento, los cuales son (8):

- a. Pacientes COVID-19 confirmados por laboratorio.
- b. Pacientes COVID-19 grave o con peligro inminente de vida.
 - Enfermedad grave se define con uno más de los siguientes puntos: dificultad respiratoria, frecuencia respiratoria mayor a 30, saturación de oxigenación menos de 93%, $PaO_2/FiO_2 < 300$; infiltrados pulmonares $> 50\%$ en 24-48 horas.
 - Enfermedad potencialmente mortal que se puede definir con la presencia de una o más patologías, insuficiencia respiratoria, shock séptico, disfunción o falla orgánica múltiple. (8)



IX. Administración y dosis

Se recomienda la administración de 200 a 400 ml como dosis única o una o dos dosis más de acuerdo a la gravedad del paciente; (8) y la misma se administra mediante la transfusión intravenosa que se pasa lentamente entre 15 a 20 minutos, con el cuidado de generar reacciones adversas, debe completarse entre 1 a 4 horas y en todo el transcurso de la administración se debe registrar los signos vitales del paciente. Si existe la necesidad de una nueva transfusión se deberá esperar 48 horas. (8)(32)

X. Selección de unidades de plasma

Las unidades de plasma convaleciente en primer lugar deben ser seleccionadas tanto ABO Y Rh para las transfusiones y debemos recordar que si existe Rh negativos serán transfundidas en pacientes Rh negativas fértiles. En caso de no identificar el grupo Rh del paciente o no existir la disponibilidad se puede utilizar plasma compatible con el grupo ABO. (8)(31)

XI. Reacciones adversas

Aún no está claras todas las reacciones adversas generadas a quienes son pacientes COVID-19 positivos y tratados con plasma convaleciente, pero algunas que se detallan en las bibliografías son: reacciones febriles no hemolíticas, reacciones alérgicas, infecciones asociadas a la transfusión, reacciones hemolíticas, y reacciones adversas en pacientes más graves puede estar relacionada con la lesión pulmonar, o la sobrecarga circulatoria que ponen en riesgo de la vida del paciente.(8)(31) Algunas consecuencias están ligadas a varios factores de riesgo de cada paciente como aquellos que presenten balance hídrico positivo, shock, edad avanzada, alteraciones cardiacas, etc.(8)



CAPÍTULO III

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo General

- a. Determinar la eficacia y seguridad del uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19 mediante una revisión sistemática.

3.2 Objetivos Específicos

- a. Indagar y seleccionar fuentes bibliográficas sobre el uso de plasma convaleciente en paciente COVID-19 de forma sistematizada en diferentes bases de datos electrónicas.
- b. Comparar datos más importantes de los distintos estudios seleccionados.
- c. Analizar e interpretar los resultados obtenidos de los diferentes estudios para el planteamiento de la conclusión de la revisión sistemática.



CAPÍTULO IV

4. DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 TIPO DE ESTUDIO:

El tipo de estudio es una revisión sistemática y cualitativa.

4.2 CRITERIO DE ELEGIBILIDAD:

Para realizar esta revisión sistemática nos basamos en la propuesta PRISMA (Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Metanalysis) la misma que mejoró la calidad de esta investigación. Para la búsqueda de la información se usó la estrategia PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design) que nos facilitó la indagación sistematizada de estudios, siendo estructurada de la siguiente manera:

POBLACIÓN: Pacientes COVID-19.

INTERVENCIÓN: Tratamiento con plasma convaleciente.

COMPARACIÓN: Pacientes que reciben tratamiento con plasma convaleciente vs los que no reciben tratamiento con plasma convaleciente.

RESULTADO: Eficacia y seguridad del tratamiento con plasma convaleciente.

Para el desarrollo de esta publicación se incluyó estudios específicos como son los ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos que abordan el tema del uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19, publicados en idioma inglés y español entre marzo del 2020 hasta enero del 2021 en las diferentes bases de datos electrónicas.



4.3 FUENTES DE INFORMACIÓN:

Las fuentes de información que usamos para la búsqueda de ensayos clínicos, los cuales fueron necesarios para la realización de la revisión sistemática, se hizo a través de las diferentes bases de datos electrónicas como Pubmed, Cochrane, Trip Data Base.

4.4 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA:

La estrategia de búsqueda planteada por las autoras y director para localizar los ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos sobre el uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19, se realizó mediante la utilización y combinación de los términos MESH (medical Subject Headings) que permite la indagación en las diferentes bases digitales. (Anexo 1)

4.5 GESTIÓN DE LOS DATOS:

Luego de una búsqueda exhaustiva los estudios recopilados fueron registrados en el gestor bibliográfico Mendeley, con el fin de organizar la información, citarlos adecuadamente para posteriormente dar lectura, analizarlos y construir una base de datos.

4.6 PROCESO DE SELECCIÓN:

El proceso para la selección de los estudios se hizo a través de una secuencia, utilizando como primera estrategia una rápida lectura del título seguida del resumen, posteriormente se utilizó el diagrama de flujo de la información que se describe en la declaración PRISMA, todo lo señalado se basó y fue clasificado por los criterios de inclusión, exclusión y elegibilidad, los cuales serán mencionados a continuación:



4.6.1 Criterios de inclusión

- Tipo de publicación: Ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos.
- Bases de datos: Pubmed, Cochrane, Trip Data Base.
- Periodo: Marzo del 2020 hasta enero del 2021.
- Idioma: inglés y español.
- Palabras claves: Términos MESH.
- Ensayos clínicos sobre el uso de plasma convaleciente.
- Estudios que comparen pacientes con tratamiento con plasma convaleciente versus los que no.
- Estudios realizados en humanos.

4.6.2 Criterios de exclusión

- Estudios en animales.
- Estudios sin resultados y no publicados.

Es importante mencionar que todos los estudios seleccionados fueron evaluados mediante la aplicación de la escala de GRADE (Grade of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) para evaluar la calidad y validez de los mismos. (Anexo 2)

4.7 PROCESO DE RECOPIACIÓN DE DATOS:

Una vez identificados los estudios potenciales para la investigación se procedió a extraer y posteriormente almacenar la información relevante al uso de plasma convaleciente en pacientes COVID-19 y con ello el desarrollo de la base de datos en diferentes programas como Microsoft Excel y el Software SPSS.

4.8 ELEMENTOS DE LOS DATOS:

4.8.1 VARIABLES

Las variables planteadas en la siguiente investigación son:

1. Severidad



2. Carga viral
3. Dosis
4. Signos vitales
5. Resultado de laboratorio
6. Reacciones adversas.
7. Mortalidad

Operalización de las variables (Anexo 3)

4.9 RIESGOS DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES:

Luego de selección de los estudios realizados de acuerdo al diagrama de PRISMA, se procedió a identificar el riesgo de sesgo de cada uno de los ensayos elegidos mediante la Herramienta de la Colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo (Anexo 4), lo cual permitirá no subestimar ningún resultado que pueda alterar el proceso de nuestra investigación, así como evitar el desarrollo de una conclusión errónea sobre el tratamiento estudiado. La interpretación de esta evaluación fue representada mediante gráficos realizados en la aplicación RevMan.

4.10 ASPECTOS ÉTICOS

Al ser la revisión sistemática una investigación basada en el análisis de estudios previamente autorizados y publicados en bases digitales de libre acceso, por lo tanto no se requiere autorizaciones del Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca. No obstante, se considera necesario la evaluación y aprobación de este comité con el fin de regirnos a las normas y desarrollar este trabajo de titulación dentro del margen ético establecido.

Con los resultados obtenidos se pretende plantear referencias que sirvan de base para futuras investigaciones sobre el uso de esta terapia y con ello generar actualizaciones tanto para estudiantes como profesionales del área de salud.



Las autoras declaran no tener conflictos de intereses.

4.11 RECURSOS

a. RECURSOS HUMANOS

- Jessica Valeria González Arévalo
- Lilian Gabriela Guamán Crespo
- Dr. Esteban Adrián Reibán Espinoza (Director de Tesis)

b. RECURSOS MATERIALES:

- Copias
- Impresiones
- Materiales de oficina
- Internet
- Computadoras
- Transporte
- Empastado

c. PRESUPUESTO:

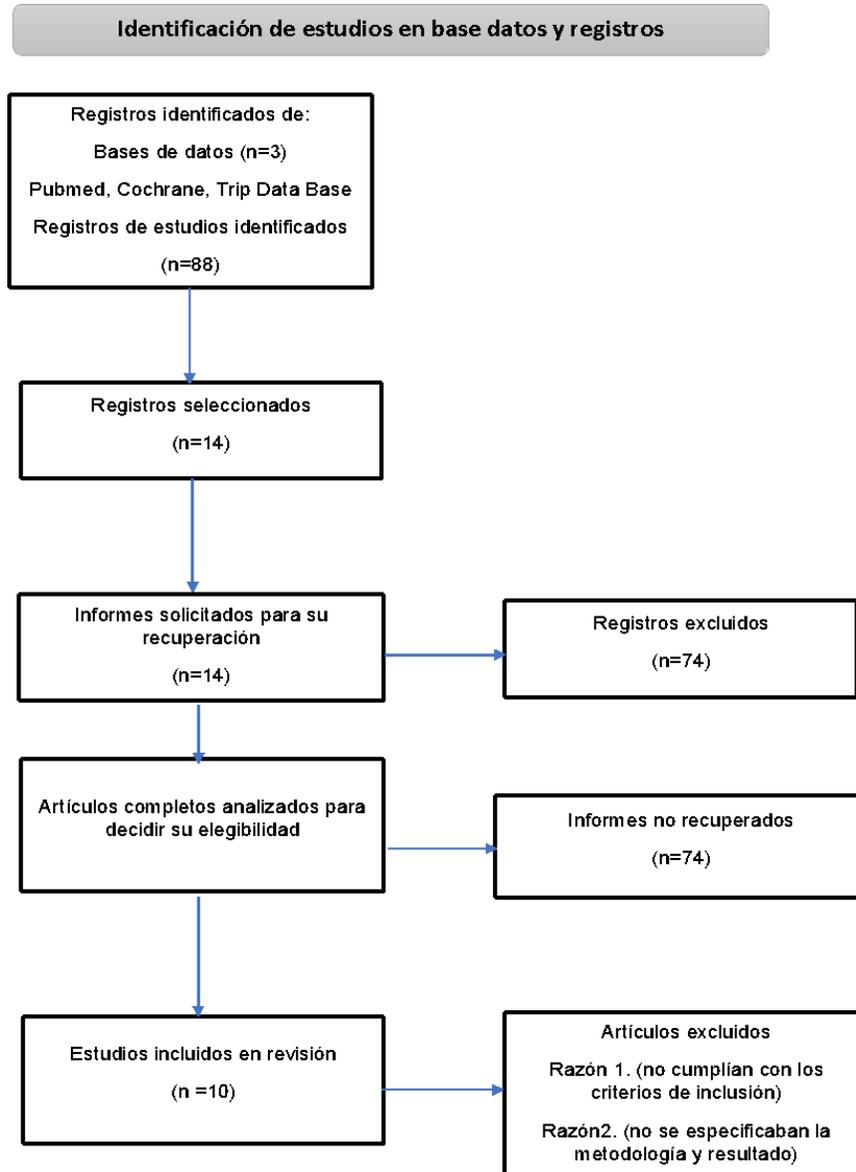
Ver Anexo 5



CAPÍTULO V

5. RESULTADOS

5.1 DIAGRAMA DE FLUJO DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN.



Elaborado por: Autoras



Tabla 1. Matriz de datos informativos de artículos seleccionados

#	Título	DOI	Tipo de estudio	Autores	Año de publicación	Idioma	Revista	País
1	Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. (29)	DOI.:10.1001/jama.2020.10044	Ensayo clínico aleatorizado	Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al.	2020	Inglés	JAMA PubMed	China
2	A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. (33)	DOI: 10.1056/NEJMoa2031304	Ensayo clínico aleatorizado	Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez, C. et al.	2020	Inglés	The new England journal of medicine	Buenos Aires, Argentina
3	Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. (34)	DOI: 10.1056/NEJMoa2033700	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al	2021	Inglés	N Engl J Med PubMed	Argentina
4	Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicenter randomised controlled trial (PLACID Trial). (35)	DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m3939	Ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico.	Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P.	2020	Inglés	BMJ PubMed	India
5	A randomized, multicentre, open-label phase II proof-of-concept trial investigating the clinical efficacy and safety of the addition of convalescent plasma to the standard of care in patients hospitalized with COVID-19: the Donated Antibodies Working against nCoV (DAWn-Plasma) trial. (36)	DOI: 10.1186/s13063-020-04876-0.	Ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico.	Devos T, Geukens T, Schauwvlieghe A, Ariën KK, Barbezange C, Cleeren MA et al.	2020	Inglés	Trials PubMed	Bélgica
6	Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study. (37)	DOI: 10.1016/j.transci.2020.102875	Estudio multicéntrico	Abolghasemi H, Eshghi P, Cheraghali AM, Imani Fooladi AA, Bolouki	2020	Inglés	Transfusion and Apheresis Science PubMed	Reino Unido



				Moghaddam F, et al.				
7	Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomised controlled clinical trial. Int J Antimicrob Agents (38).	DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106334.	Ensayo clínico aleatorizado	Faqihi F, Alharthy A, Abdulaziz S, Balhamar A, Alomari A, AlAseri Z, et al	2021	Inglés	International Journal of Antimicrobial Agents	Arabia Saudita
8	A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19 (39)	DOI: 10.1172/JCI150646.	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb R, Eckhardt CM, et al.	2021	Inglés	The Journal of clinical investigation.	Estados Unidos y Brasil
9	Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial.(40)	DOI: 10.1371/journal.pmed.1003415.	Ensayo clínico aleatorizado.	Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, Martínez-Valdebenito C, Ceballos ME, Ferrés M, Chang M, et al.	2021	Inglés	Plos Medicine	Chile
10	Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease.(41)	DOI: 10.1038/s41598-021-89444-5	Ensayo clínico aleatorizado.	AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Al Zamrooni AM, Hejab AH, et al.	2021	Inglés	Plos Medicine	Bahrein

Elaborado por: Autoras

Tabla 2. Matriz de resumen de los estudios seleccionados

	Título	Objetivos de estudio	Quintil	Método de recolección de datos	Criterios de inclusión	Participantes	Resultado del estudio	Datos estadísticos	Resumen
1	Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial.(29)	Evaluar la eficacia y los efectos adversos de la terapia de plasma convaleciente para pacientes con COVID- 19. (29)	Q1	Se reclutaron pacientes de siete centros médicos de Wuhan, China, del 14 de febrero del 2020 hasta 1 de abril del 2020. (29)	Consentimiento informado firmado. Personas mayores de 18 años. Prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) Positiva, en 72 horas. Neumonía confirmada por imágenes. Presencia de síntomas clínicos Aceptación de la asignación aleatoria de grupo Ingreso hospitalario. (29)	El estudio se realizó con 103 pacientes que fueron elegidos de manera aleatoria, y asignados a dos grupos, uno de plasma convaleciente (52) y uno de control (51), que presentaba una edad promedio de 70 años. (29)	-De los 103 participantes, 101 (98,1%) completaron el ensayo, en donde se pudo evidenciar no hubo una mejoría clínica muy evidente en los primeros 28 días: grupo plasma convaleciente 51,9% (27/52), en relación con grupo de control 43,1% (22/51). - En lo que respecta a pacientes con enfermedad grave, en el grupo con plasma convaleciente se evidencia una mejoría del 91,3% (21/23) frente a pacientes del grupo de control. En pacientes con enfermedad potencialmente mortal se evidencio que el 20,7% (6/29) del grupo de plasma convaleciente frente al 24,1% (7/29) del grupo de control. Se demostró que el tratamiento con plasma convaleciente se relaciona en el 87,2% en pacientes del grupo	--Entre los dos grupos tanto el grupo de plasma convaleciente como el grupo de control se encontró una diferencia del 8,8% con un IC del 95%, -10,4% a 28,0%, riesgo cociente [HR], 1,40 [IC del 95%, 0,79-2,49]; P = 0,26). -HR, 2,15 con un IC del 95%, 1,07-4,32, en donde P es igual a 0.03. - Los resultados nos muestran un HR, 0,88 con un IC del 95%, 0,30-2,63 y una P igual a 0.83 -No hubo diferencias significativas en la mortalidad a 28 días (15,7% frente a 24,0%; OR, 0,59 [IC del 95%, 0,22-1,59]; P = 0,30) De igual forma no hubo diferencia significativa el tiempo desde la aleatorización hasta el alta (51,0% frente a	Según los resultados expuestos en la publicación de los artículos, se puede decir que entre los pacientes con COVID-19 grave o en riesgo de muerte, no se presentó una mejoría estadísticamente significativa entre los primeros 28 días, relacionando dos grupos en donde se agrega una terapia con plasma de convalecencia al tratamiento estándar. De hecho, se puede concluir que la interpretación está limitada por la terminación anticipada del ensayo, que puede haber tenido poca potencia para detectar una diferencia



							de plasma convaleciente frente al 37,5% del grupo de control	36,0% egresados por día 28; HR, 1,61 [IC del 95%, 0,88-2,95]; P = 0,12).(29)	clínicamente importante.(29)
							Es importante señalar que dos participantes del grupo de plasma convaleciente presentaron efectos adversos a pocas horas de la administración del tratamiento.(29)		
2	A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. (33)	Evaluar la seguridad y la eficacia del plasma de convalecencia en el tratamiento de Neumonía por SARS-CoV-2 (33)	Q1	Al ser este un ensayo multicéntrico, doble ciego en donde se categoriza por dos grupos, uno el grupo de control y el otro en grupo con tratamiento convaleciente, este estudio fue realizado en 12 centros clínicos de argentina y coordinado por el Hospital Italiano de Buenos Aires, establecido por la declaración de Helsinki y las pautas de Buenas Prácticas clínicas(33).	Pacientes mayores de 18 años Prueba de cadena de la polimerasa (PCR), positiva Neumonía diagnosticada radiológicamente Saturación de oxígeno menos del 93%. Cociente de la presión parcial de oxígeno (Pa O2) a la fracción de oxígeno inspirado (Fi O 2) por debajo de 300 mm o una evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA) o una puntuación SOFA modificada (mSOFA) de dos o más puntos por encima del estado inicia.(33)	Para este estudio se trabajó con un total de 333 pacientes, 228 pacientes asignados al grupo de plasma convaleciente y 105 al grupo de placebo. Con una edad promedio de 62 años, siendo el, hombres y el 64,9 presenta una afección coexistente al ingresar al estudio.(33)	Al día 30, no se encontró una diferencia significativa a los 30 días, entre el grupo de plasma convaleciente y el grupo de placebo en la distribución de los resultados clínicos: La mortalidad fue del 10,96% en el grupo de plasma convaleciente y 11,43% en el grupo de placebo. Los títulos totales de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 fueron mucho más altos en el grupo de plasma convaleciente el día 2 después de la intervención. Existieron eventos adversos tanto graves como leves, en los dos grupos.(33)	Odds ratio, 0,83 con intervalo de confianza del 95%, 0,52 a 1,35; P igual, 0,46. Con una diferencia de riesgo de -0,46 puntos porcentuales con un IC del 95%, -7,8 a 6,8.(33)	No se observaron diferencias significativas en el estado clínico o la mortalidad general entre los pacientes tratados con plasma convaleciente y los que recibieron placebo.(33)



3	Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. (34)	<p>Evaluar si el plasma convaleciente con alto contenido de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 títulos, administrados dentro de las 72 horas posteriores a la aparición de síntomas leves, sería eficaz en prevenir la progresión a una enfermedad grave en personas mayores pacientes adultos con COVID-19. (34)</p>	Q1	<p>Pacientes adultos mayores de centros clínicos y unidades geriátricas de Argentina, del 4 de junio al 25 de octubre del 2020. (34)</p>	<p>Para este estudio se consideró 160 pacientes, que fueron aleatorizados en dos grupos en donde 80 participantes pertenecieron al grupo de plasma convaleciente, y 80 pacientes recibieron el placebo. (34)</p>	<p>De los pacientes estudiados, desencadenaron una enfermedad respiratoria grave, distribuidos de la siguiente forma: 13 de 80 pacientes (16%) que recibieron plasma convaleciente y 25 de 80 pacientes (31%) que recibieron el tratamiento con placebo.</p> <p>La reducción del riesgo relativo con plasma de convaleciente fue del 48 %, y el número necesario a tratar para evitar un episodio de enfermedad respiratoria grave fue de 7 (IC del 95 %, de 4 a 50) (34).</p>	<p>Riesgo Relativo de 0,52 con un intervalo de confianza del 95%, 0,29 a 0,94 y una P = 0,03), con una reducción del riesgo relativo del 48%. (34)</p>	<p>La administración temprana de plasma convaleciente de títulos altos contra el SARS-CoV-2 a adultos mayores infectados levemente redujo la progresión de COVID-19(34).</p>	



4	<p>Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial) (35).</p>	<p>Investigar la efectividad del uso de plasma de convalecencia para tratar la enfermedad moderada por coronavirus 2019 (COVID-19) en adultos en India (35).</p>	Q1	<p>Se realizó este estudio en 39 Hospitales de atención terciaria en India, de los cuales 29 fueron públicos docentes y 10 fueron privados, del 22 de abril al 14 de julio del 2020 (35).</p>	<p>Enfermedad moderada con presión parcial de oxígeno en sangre arterial/fracción de oxígeno expirado, entre 200-300 mmHg, o una frecuencia respiratoria mayor de 24 rpm, con saturación de oxígeno igual o menor de 93%. Disponibilidad de un donante compatible para plasma convaleciente al momento de la inscripción. Mayores de 18 años, con prueba de cadena de la polimerasa (PCR), positiva (35).</p>	<p>El estudio se realizó con un total de 464 participantes, los mismos que fueron asignados al azar en dos grupos, el primero 235 paciente con el mejor estándar de atención (brazo de intervención) y el segundo mejor estándar de atención solo (brazo de control), con 229 participantes. (35)</p>	<p>Se evidencio que, dentro de los 28 días, los pacientes pueden presentar complicaciones, la principal enfermedad grave, pues del total de pacientes que recibieron este tratamiento el 44 (19%) 44 pacientes en el brazo de intervención y 41 (18%) en el brazo de control.</p> <p>El plasma convaleciente no se asoció con una reducción en la progresión a covid-19 grave o mortalidad por todas las causas. (35)</p>	<p>Diferencia de riesgo 0,008 (intervalo de confianza del 95%: -0,062 a 0,078); cociente de riesgo 1,04, intervalo de confianza del 95% 0,71 a 1,54). (35)</p>	<p>Este ensayo tiene una alta generalización y se aproxima al uso de plasma convaleciente en entornos de la vida real con capacidad de laboratorio limitada. La medición a priori de los títulos de anticuerpos neutralizantes en donantes y participantes podría aclarar aún más la función del plasma convaleciente en el tratamiento del COVID-19. (35)</p>



5	<p>A randomized multicentre, open-label phase II proof-of-concept trial investigating the clinical efficacy and safety of the addition of convalescent plasma to the standard of care in patients hospitalized with COVID-19: the Donated Antibodies Working against nCoV (DAWn-Plasma) trial. (36)</p>	<p>Evaluar el efecto de la inmunoterapia pasiva con plasma de convalecencia en el tratamiento de pacientes con una enfermedad COVID-19 recién diagnosticada que requiera hospitalización en un entorno controlado aleatorizado (36)</p>	Q1	<p>Pacientes de 25 hospitales belgas, tanto académicos como no académicos. (36)</p>	<p>Pacientes mayores a 18 años o con representante legal, no embarazadas. Paciente hospitalizado Pacientes prueba de cadena de la polimerasa (PCR), positiva Pacientes prueba de cadena de la polimerasa (PCR), positiva, 72 horas previo al tratamiento. Pacientes con prueba de cadena de la polimerasa (PCR), positiva y asintomáticos. Tomografía de tórax con características compatibles a COVID-19, en ausencia de otros diagnósticos. (36)</p>	<p>Con un total de 483 pacientes divididos en dos grupos aleatoriamente, el primer grupo de tratamiento activo y el otro grupo llamado grupo de estándar. (36)</p>	<p>Se evidenció que en el día 15 después de la administración del plasma convaleciente, los pacientes no necesitaban ventilación mecánica. Con respecto al momento del tratamiento, es por ellos que algunos los investigadores han optado por administrar el plasma convaleciente en un período de tiempo temprano después del diagnóstico y la hospitalización por COVID-19.(36)</p>	<p>Esto ayudará a acumular más rápidamente el número de pacientes necesarios para este estudio y es una ventaja, especialmente en el contexto de la evolución esperada de la pandemia, con brotes locales de tasas de infección por SARS-CoV-2. Además, se puede obtener plasma de convalecencia de donantes locales y la Cruz Roja (tanto Rode Kruis-Vlaanderen como Croix-Rouge Service du Sang) tiene una dilatada experiencia en la distribución de hemoderivados a diferentes lugares. (36)</p>	



6	<p>Clinical efficacy of convalescent plasma for treatment of COVID-19 infections: Results of a multicenter clinical study (37)</p>	<p>Explorar la eficacia de la administración de plasma convaleciente a pacientes con COVID-19 en un ensayo clínico multicéntrico no aleatorizado. (37)</p>	Q3	<p>Pacientes de hospitales de India, siendo con más prevalencia pacientes del Hospital Baqiyaeallah Marzo y abril del 2020. (37)</p>	<p>Pacientes se reclutaron en pacientes positivos para COVID-19 positivos. Edad igual o mayor a 18 años Infección por COVID-19, confirmada por PCR o alteración pulmonar confirmada por imágenes de tórax Pacientes sintomáticos, hospitalizados, con saturación igual o menor a 93%. Menor o igual a 7 días desde el inicio de la enfermedad Voluntad del paciente y consentimiento informado. (37)</p>	<p>Se incluyeron 189 pacientes de los cuales fueron distribuidos al azar, 115 grupo de tratamiento con plasma convaleciente y 74 grupo de control (37).</p>	<p>No se observaron efectos adversos como resultado de la transfusión de plasma convaleciente durante el estudio. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y control en su ingreso al hospital. Un total de 98 (98,2%) de los pacientes que recibieron plasma convaleciente fueron dados de alta del hospital, lo que es sustancialmente más alto en comparación con 56 (78,7%) pacientes en el grupo de control.</p> <p>El tratamiento con plasma convaleciente redujo sustancialmente la tasa de mortalidad en un 14.8% en el grupo de tratamiento y un 24.3% en el grupo de control, sin embargo, no fue sustancialmente significativo. Así mismo se disminuyó el tiempo de hospitalización de los pacientes pues el 28.1% de aquellos que recibieron esta terapia fueron dados de alta en 5 días mientras que</p>		<p>Se demuestra la eficacia clínica del plasma convaleciente en pacientes infectados con COVID-19 e indica que el tratamiento con plasma convaleciente debe considerarse como una terapia segura y eficaz para los pacientes con COVID-19. La terapia con plasma de convalecencia mejoró sustancialmente la supervivencia de los pacientes, redujo significativamente e el período de hospitalización y las necesidades de intubación en pacientes con COVID-19 en comparación con el grupo de control (37).</p>



							<p>solo el 8.9% de grupo de control. También disminuyó el uso de las necesidades de ventilación mecánica, del 7% frente al 20.3%. (37)</p>		
7	<p>Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomised controlled clinical trial (38).</p>	<p>Evaluar la eficacia de la plasmaféresis terapéutica (TPE) tras COVID-19 potencialmente mortal. (38)</p>	<p>Q1</p>	<p>Pacientes con COVID-19 críticos en UCI, de nivel 3 de King Saud Medical, desde 1 julio al 1 de octubre del 2020. (38)</p>	<p>Pacientes mayores a 18 años Intubación Ingreso a UCI Pacientes con COVID-19 potencialmente mortal. Pacientes prueba de cadena de la polimerasa (PCR), positiva dentro de las 48 horas Consentimiento informado Aleatorización en las 48 horas de cumplir los criterios de COVID-19 mortal. No participación en otros ensayos. (38)</p>	<p>De un total de 87 pacientes que se organizaron de manera aleatoria de la siguiente forma: 44 atención estándar; 43 atención estándar más TPE, con una edad promedio de 49 años. (38)</p>	<p>La mortalidad a los 35 días no fue significativamente menor en el grupo de TPE (20,9% frente a 34,1%; Kaplan-Meier, P = 0,582). El análisis post-hoc reveló una reducción significativa en la puntuación SOFA para los pacientes con TPE (P <0.05) La duración del uso de ventilación mecánica (p=0.007) sumado a su estadía en UCI, fue menor en el grupo que recibió el tratamiento (p=0.02) (38),</p>	<p>HR, 0,98, IC del 95%: 0,96 a 1,00; P = 0,02]; actividad de ADAMTS-13 (HR, 0,89, IC del 95%: 0,82 a 0,98; P = 0.01); embolia pulmonar (HR, 3.57, 95% CI 1.43-8.92; P = 0.007.(38)</p>	<p>En casos críticos de COVID-19 pacientes, la adición de TPE a la terapia estándar de la UCI se asoció con una recuperación clínica más rápida y sin un aumento de la mortalidad a los 35 días. (38)</p>



8	A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. (39)	Evaluar la eficacia clínica y la seguridad del plasma de convalecencia entre adultos hospitalizados con COVID-19 grave y crítico en la ciudad de Nueva York y Río de Janeiro. (39)	Q1	Adultos con COVID-19 grave y hospitalizados en cinco sitios entre New York y Río de Janeiro, 21 de abril del 2020, (39)	En total 223 participantes inscritos, 150 fueron asignados al azar para recibir plasma de convalecencia y 73 para recibir plasma de control normal. (39)	A los 28 días, no se observó una mejoría clínica significativa en la sintomatología clínica en los participantes asignados al azar a plasma convaleciente Sin embargo, la mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en los participantes asignados al azar a plasma convaleciente versus plasma de control, del 12,6% y 24.4% respectivamente. (39)	OR 1,50; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,83-2,68; p = 0,180 OR 0,44, IC del 95%: 0,22 a 0,91, P = 0,034(39)	En adultos hospitalizados con COVID-19 grave, el uso de plasma de convalecencia no se asoció con una mejoría significativa en el estado clínico del día 28. Sin embargo, el plasma convaleciente se asoció con una supervivencia significativamente mejor. Una posible explicación es que los sobrevivientes permanecieron hospitalizados en su estado clínico inicial. (39)
---	---	--	----	---	--	--	---	--



<p>9</p>	<p>Early versus deferred anti-SARS-CoV-2 convalescent plasma in patients admitted for COVID-19: A randomized phase II clinical trial. (40)</p>	<p>Evaluar la eficacia y seguridad de la terapia de PC temprana en la progresión de COVID-19.(40)</p>	<p>Q1</p>	<p>Paciente del Centro Académico de Santiago de Chile del 10 de julio del 2020, con una edad promedio de 65,8 años,(40)</p>	<p>Pacientes mayores a 18 años Hospitalizados con COVID-19 positiva, síntomas presentes en la inscripción y confirmados con una polimerasa en tiempo real SARS-CoV-2 positiva reacción en cadena (RT-PCR) en frotis nasofaríngeo o, en espera del resultado de la PCR, pero las imágenes son consistentes con Neumonía por COVID-19 y contacto cercano confirmado por COVID-19; (3) ≤ 7 días desde los síntomas de COVID-19 inicio de la inscripción. (40)</p>	<p>En este estudio intervinieron 58 pacientes distribuidos en dos grupos aleatorios. (40)</p>	<p>No se encontró beneficio y mejoría clínica y se evidencian los siguientes resultados, 32,1% versus 33,3%, razón de posibilidades</p> <p>Se encontró una tasa de mortalidad hospitalaria fue del 17,9% frente al 6,7%</p> <p>También se evidenció una tasa que engloba paciente con ventilación mecánica del 17,9% frente al 6,7%</p> <p>Y una tasa de hospitalización prolongada 21,4% versus 30,0%</p> <p>Dos pacientes experimentaron eventos adversos graves dentro de las 6 horas posteriores a la transfusión de plasma. (40)</p>	<p>[OR] 0,95, IC del 95%: 0,32 a 2,84, p> 0,999 en el grupo de PC temprana versus diferida.</p> <p>GOR 3,04, IC del 95%: 0,54-17,17 p = 0,246</p> <p>OR 3,04, IC del 95%: 0,54-17,17, p = 0,246</p> <p>OR 0,64, IC del 95%, 0,19-2,10, p = 0,554 (40).</p>	<p>No se encontró evidencia de beneficio en la mortalidad, la duración de la hospitalización o el requerimiento de ventilación mecánica mediante la adición inmediata de terapia de CP en las primeras etapas de COVID-19 en comparación con su uso solo en caso de deterioro del paciente. (40)</p>
----------	---	--	-----------	---	--	---	---	---	--



10	<p>Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. (41)</p>	<p>Informar la viabilidad y seguridad de más estudios definitivos.(41)</p>	<p>Q1</p>	<p>Pacientes COVID-19 graves de dos centros médicos, abril a junio del 2020 (41)</p>	<p>Consentimiento informado firmado Igual o mayor a 21 años Diagnóstico de COVID-19 mediante una prueba de PCR. Hipoxia (saturación de oxígeno igual o menor a 92%) Neumonía confirmada por imágenes (41)</p>	<p>Estudio integrado por 40 pacientes, que fueron distribuidos aleatoriamente e en dos grupos, 20 pacientes en tratamiento con plasma convaleciente y 20 pacientes con tratamiento estándar. (41)</p>	<p>6 pacientes del grupo de controles representan el 30%; y 4 pacientes del grupo de plasma convaleciente es decir el 20%, recibieron ventilación mecánica, sin embargo, el tiempo de ventilación no cambió entre los dos grupos. El tiempo de estadía de los pacientes fue de 18.05+/- 2.22 días en el grupo de control en relación a 14.1 +/- 1.24 días en el grupo de plasma convaleciente. (41)</p>	<p>Cociente de riesgo 0,67; IC del 95%: 0,22 a 2,0, p = 0,72 10,5 ± 2,9 días para el control; 8,25 ± 4,42 días para CP (p exacta = 0,809) (41)</p>	<p>No hubo diferencias significativas en las medidas de resultado primarias o secundarias entre la PC y la terapia estándar, aunque se necesita un estudio definitivo más grande para la confirmación. Sin embargo, el estudio mostró que la terapia CP parece ser segura en pacientes hospitalizados con COVID-19 con hipoxia. (41)</p>
----	--	---	-----------	--	---	---	--	---	--

Elaborado por: Autoras



5.2 ANÁLISIS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

En relación con los resultados, es menester destacar que se encontraron 88 artículos. Después de utilizar los criterios de exclusión, se realizó la revisión de 14 estudios. Se incluyeron los 14 estudios, posteriormente se seleccionaron 10 estudios, puesto que cumplían con todos los criterios de inclusión y además de que se evidenció en los mismos aspectos como el objetivo, metodología, resultados y conclusiones (29).

En este orden de ideas, dentro de los principales hallazgos se puede destacar que los pacientes con plasma convaleciente tuvieron una mejoría clínica que se produjo en 28 días en el 51,9% frente al 43,1% del grupo de control (29). Entre aquellos con enfermedad grave, el resultado primario se produjo en el 91,3% (21/23) del grupo de plasma convaleciente frente al 68,2% (15/22) del grupo de control; entre aquellos con enfermedad potencialmente mortal, el resultado primario ocurrió en el 20,7% (6/29) del grupo de plasma convaleciente frente al 24,1% (7/29) del grupo de control. De igual forma, se tiene que no hubo diferencias significativas en la mortalidad a 28 días o el tiempo desde la aleatorización hasta el alta (29).

Otro aspecto a destacar es que la mortalidad global en el grupo de plasma convaleciente fue del 10,96% y de 11,43% en el grupo de placebo y en relación a los eventos adversos y los eventos adversos grave, estos fueron similares en los dos grupos (33) Hubo una reducción del riesgo relativo del 48% de la enfermedad respiratoria grave en 13 de 80 pacientes (16%) que recibieron plasma convaleciente y 25 de 80 pacientes (31%) que recibieron placebo (34). Asimismo, el plasma convaleciente no se asoció con una reducción en la progresión a COVID-19 grave o mortalidad por todas las causas (35).

Respecto al momento del tratamiento con plasma, los investigadores de DAWn-Plasma administran el plasma convaleciente en un período de tiempo temprano después del diagnóstico y la hospitalización por COVID-19. Se permite



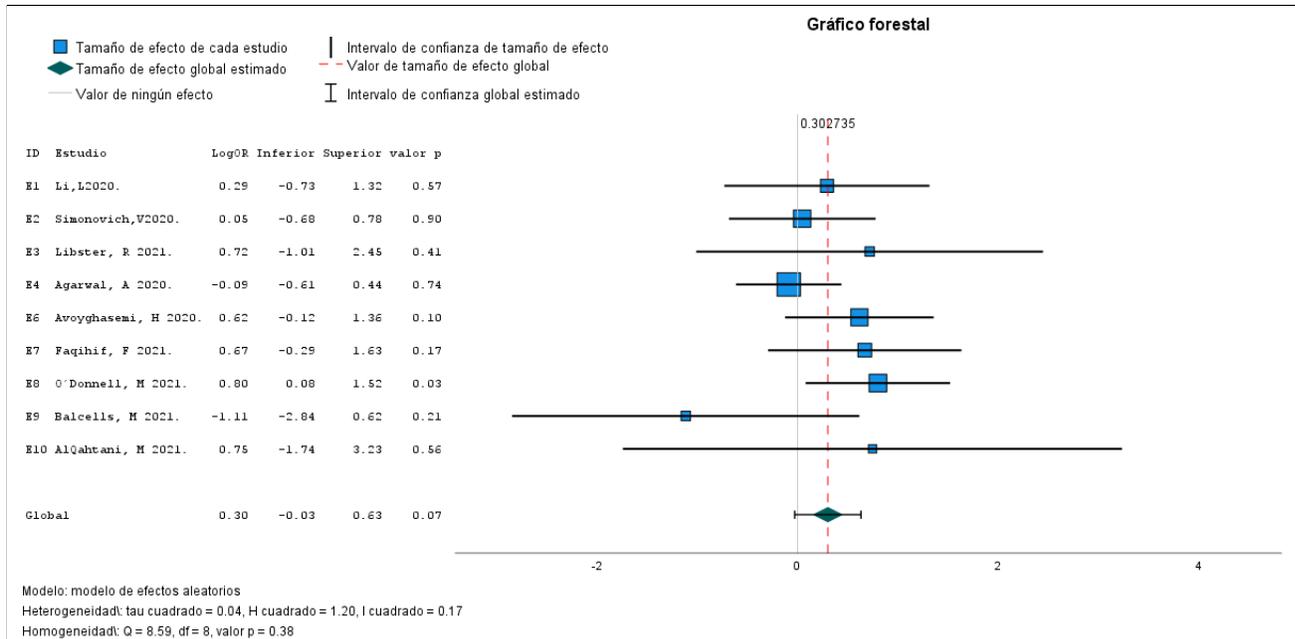
la aleatorización hasta 72 horas después del diagnóstico de COVID-19, y las primeras unidades se administran dentro de las 12 horas posteriores a la aleatorización al brazo de tratamiento activo. Se infunde una unidad de CCP durante 3 horas (36). Del mismo modo, no se observaron efectos adversos como resultado de la transfusión de plasma convaleciente ni se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y control en su ingreso al hospital. Un total de 98 (98,2%) de los pacientes que recibieron plasma convaleciente fueron dados de alta del hospital, lo que es sustancialmente más alto en comparación con 56 (78,7%) pacientes en el grupo de control (37).

En relación a la plasmaféresis terapéutica (TPE) y la mortalidad, se tiene que mejora en la puntuación SOFA, el cambio en los biomarcadores inflamatorios, los días con ventilación mecánica (VM) y la duración de la estancia en la UCI. La mortalidad a los 35 días no fue significativamente menor en el grupo de TPE (20,9% frente a 34,1%; Kaplan-Meier, $P = 0,582$). La TPE se asoció con un aumento de la actividad de los linfocitos y ADAMTS-13 y una disminución del lactato sérico, lactato deshidrogenasa, ferritina, dímeros de interleucina-6 (38). La mortalidad a los 28 días fue significativamente menor en participantes asignados al azar a plasma convaleciente versus plasma de control (19/150 [12,6%] versus 18/73 [24,6%], OR 0,44, IC del 95%: 0,22 a 0,91, $P = 0,034$). El título medio de anticuerpo neutralizante anti-SARS-CoV-2 en unidades de plasma de convalecencia infundidas fue 1: 160 (IQR 1: 80-1: 320) (39).

Otros aspectos a resaltar en cuanto a los pacientes con covid-19 que reciben el tratamiento con plasma temprana y a quienes se les es diferida son: ventilación mecánica del 17,9% frente al 6,7% respectivamente, hospitalización prolongada 21,4% versus 30,0%, tasa de mortalidad hospitalaria fue del 17,9% frente al 6,7% (40). El tiempo medio de ventilación (VNI o VM) no difirió entre el grupo control y el grupo con plasma convaleciente (41).

Todos estos datos, respecto al impacto en la mortalidad, estancia hospitalaria y efectos adversos del uso de plasma convaleciente fueron analizados de forma global e interpretados mediante gráficos Forest.

Gráfico SEQ Gráfico_ * ARABIC 1 Efecto del uso de plasma convaleciente respecto a la mortalidad.

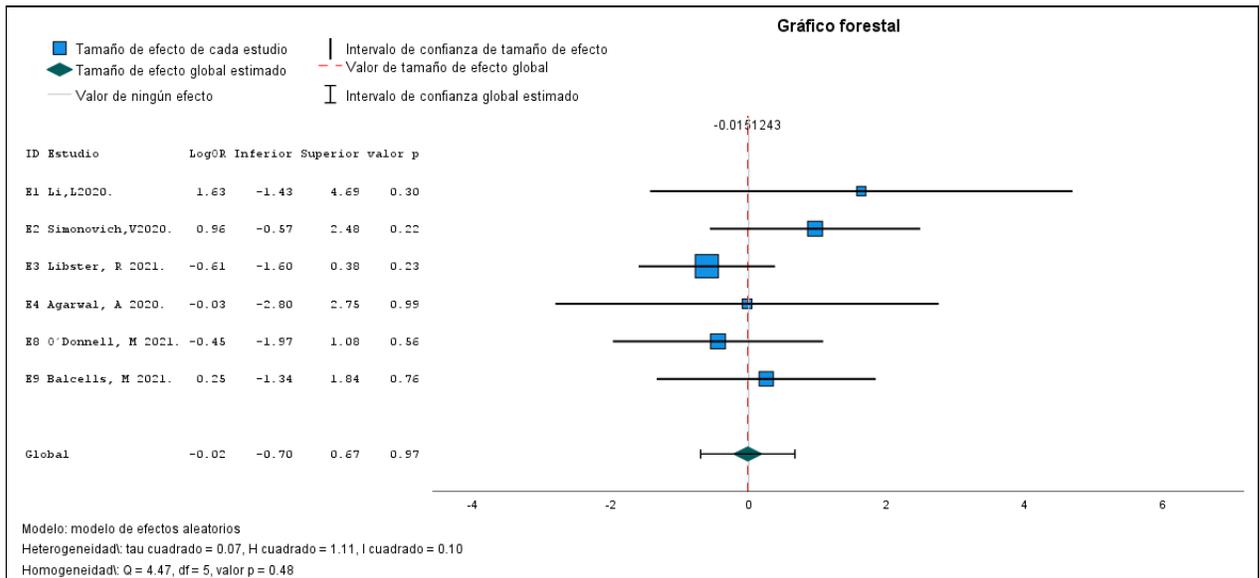


Elaborado por: Autoras

Interpretación

De acuerdo a los datos observados se puede señalar que existe heterogeneidad baja entre los estudios analizados ($I^2 = 0.17$), además de acuerdo al valor $p = 0.07$ podemos señalar que no existe diferencia significativa de la tasa de mortalidad entre los grupos que se aplica plasma convaleciente y entre los grupos de placebo o tratamiento estándar en pacientes COVID 19.

Gráfico SEQ Gráfico_ * ARABIC 2 Efectos adversos del uso plasma convaleciente



Elaborado por: Autoras

Interpretación

De acuerdo a los datos observados se puede señalar que existe heterogeneidad baja entre los estudios analizados ($I^2 = 0.10$), además de acuerdo al valor $p = 0.97$ podemos señalar que no existe diferencia significativa de los efectos adversos entre los grupos que se aplica plasma convaleciente y entre los grupos de placebo o tratamiento estándar en pacientes COVID 19.

En relación a la variable de estancia hospitalaria no se pudo obtener un gráfico de Forest, ya que los valores estadísticos solicitados para la elaboración del mismo, no fueron los suficientes para su desarrollo.

5.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD Y EVIDENCIA SEGÚN GRADE

Los distintos grados (Alta, Moderada, Baja y Muy Baja) de la calidad de la evidencia según GRADE, se otorgan de acuerdo con la confianza que cada estudio genera.

Gráfico 3. Calidad de evidencia según GRADE.

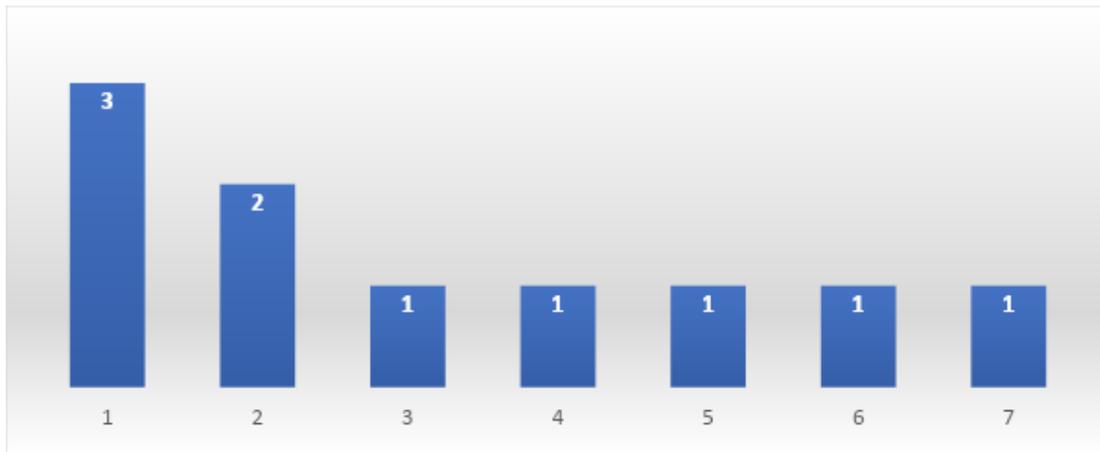


Elaborado por: Autoras

De los 7 tipos de estudios: de Ensayos clínicos aleatorizados; 3 tienen calidad de evidencia Muy baja, 2 tienen calidad de evidencia Alta, 1 calidad de evidencia Moderada y 1 calidad de evidencia Baja. Mientras que los 2 tipos de estudios: ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos; 1 tiene calidad de evidencia Alta y 1 Calidad de evidencia Moderada, en cuanto al único (1) estudio multicéntrico la calidad de evidencia es Alta.



Gráfico 4. Calidad de la evidencia según GRADE, de acuerdo al tipo de estudio.



Elaborado por: Autoras



Tabla 3. Matriz Resumen de Artículos Científicos Seleccionados: Evaluación GRADE y su justificación.

Artículo N°	Calidad de la Evidencia según GRADE	Justificación
1	Baja	Terminación anticipada del ensayo
2	Muy Baja	No hubo diferencia significativa
3	Alta	Mostró un efecto positivo al tratamiento
4	Moderada	Tratamiento significativo para mejorar
5	Alta	Mostró un efecto positivo al tratamiento
6	Alta	Mostró un efecto positivo al tratamiento
7	Alta	Mostró un efecto positivo al tratamiento
8	Moderada	Tratamiento significativo para mejorar
9	Muy Baja	No hubo diferencia significativa
10	Muy Baja	No hubo diferencia significativa

Elaborado por: Autoras



Tabla 4. Matriz de la Evaluación de la Calidad de Evidencia GRADE.

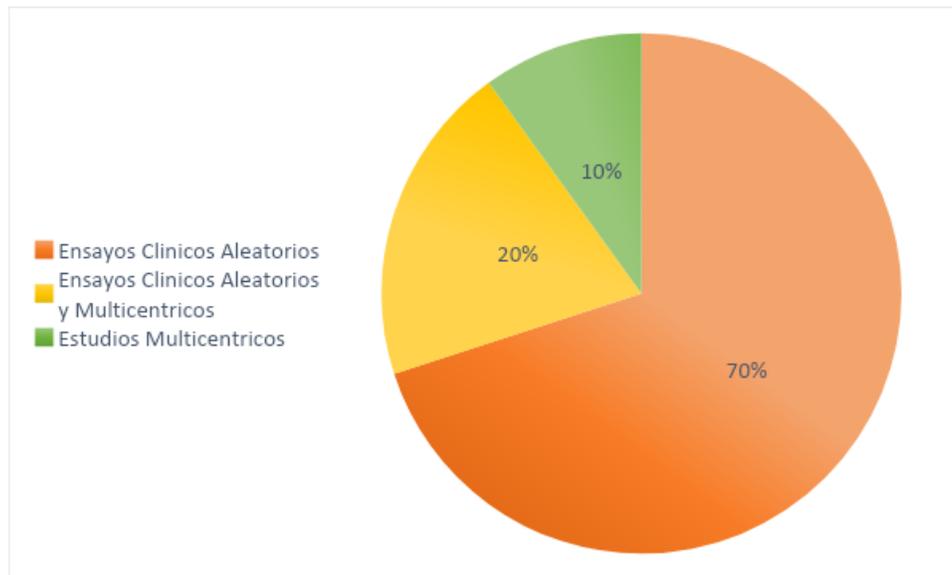
Artículo N°	Tipo de Estudio	Factores que Disminuyen la Calidad de la Evidencia	Factores que Aumentan la calidad de la Evidencia	Calidad de la Evidencia según GRADE
1	Ensayo Clínico Aleatorio	Limitación del Estudio, Inconsistencia de Resultado	Magnitud del Efecto en los Participantes:103 Existencia de Gradientes	Baja
2	Ensayo Clínico Aleatorio	Limitación del Estudio, Inconsistencia de Resultado, Impresión y Sesgo de Publicación. Problemas de aplicabilidad	Magnitud del Efecto en los Participantes:228 Existencia de Gradientes	Muy Baja
3	Ensayo Clínico Aleatorio	Limitación del Estudio, Inconsistencia de Resultado	Magnitud del Efecto en los Participantes:80 Existencia de Gradientes	Alta
4	Ensayo Clínico Aleatorio y multicéntricos	Limitación del Estudio, Inconsistencia de Resultado	Magnitud del Efecto en los Participantes:231 Existencia de Gradientes	Moderada
5	Ensayo Clínico Aleatorio y multicéntricos	Limitación del Estudio, Inconsistencia de Resultado	Magnitud del Efecto en los Participantes:100 Existencia de Gradientes	Alta
6	Estudio multicéntricos	Limitación del Estudio, Resultados	Magnitud del Efecto en los Participantes:189 Existencia de Gradientes	Alta
7	Ensayo Clínico Aleatorio	Limitación del Estudio, Resultados	Magnitud del Efecto en los Participantes:87 Existencia de Gradientes	Alta
8	Ensayo Clínico Aleatorio	Limitación del Estudio, Resultado	Magnitud del Efecto en los Participantes:223 Existencia de Gradientes	Moderada
9	Ensayo Clínico Aleatorio	Limitación del Estudio, Inconsistencia de Resultado Impresión y Sesgo de Publicación. Problemas de aplicabilidad	Magnitud del Efecto en los Participantes:58 Existencia de Gradientes	Muy Baja
10	Ensayo Clínico Aleatorio	Limitación del Estudio, Inconsistencia de Resultado Impresión y Sesgo de Publicación. Problemas de aplicabilidad	Magnitud del Efecto en los Participantes:10 Existencia de Gradientes	Muy Baja

Elaborado por: Autoras

5.4 EVALUACIÓN DE RIESGO DE SESGO

Del total de los 10 artículos seleccionados, 7 corresponden a Ensayos Clínicos Aleatorios, 2 a Ensayos Clínicos Aleatorios y Multicéntricos y solo uno a Estudios Multicéntricos. Ver gráfico 3.

Gráfico 5. Clasificación de artículos por tipo de estudio.



Elaborado por: Autoras

**Tabla 5. Matriz Resumen de Artículos Científicos Seleccionados: Riesgos de Sesgos**

Artículo o N°	Riesgos de sesgos	Descripción
1	Alto Riesgos	Datos de resultados Incompletos
2	Riesgo poco claro	No hubo información suficiente para evaluar el Riesgo
3	Bajo Riesgo	Generación de secuencia aleatorio
4	Bajo Riesgo	Ocultación de la información
5	Alto Riesgo	Manejo de los datos, resultados incompletos
6	Bajo Riesgo	Cegamiento de los evaluadores
7	Bajo Riesgo	Cegamiento de los participantes
8	Bajo Riesgo	Notificación selectiva de los resultados
9	Riesgo poco claro	No hubo información suficiente para evaluar el Riesgo
10	Riesgo poco claro	No hubo información suficiente para evaluar el Riesgo

Elaborado por: Autoras



CAPÍTULO VI

6. DISCUSIÓN

El plasma convaleciente es un procedimiento terapéutico que ha sido empleado anteriormente durante otras pandemias, por tal motivo hoy en día se considera como una opción de tratamiento para los pacientes con sintomatología de COVID-19. En este orden de ideas, diversos han sido los estudios enfocados a conocer su efecto en este tipo de pacientes. Agarwal (35) señala que no se evidencia una asociación entre el plasma convaleciente y la reducción en la progresión del grave o mortal. No obstante, Devasenapathy N, et al. (42) manifiesta que el riesgo relativo de mortalidad puede ser disminuido mediante el tratamiento con plasma convaleciente, pudiendo deberse a que los anticuerpos del plasma convaleciente podrían suprimir la viremia.

Por su parte, Li L, et al. (29) expresa que en relación al plasma convaleciente la dosis suministrada se inició en 13 mL/Kg. 10 mL en los primeros 15 minutos luego se aumentó a 100 mL por hora, mientras que el porcentaje de negatividad de carga viral a las 24, 48 y 72 horas de la transfusión fue mayor significativamente en grupo plasma y en pacientes con enfermedad crítica. El porcentaje de negatividad fue mayor en pacientes con enfermedad grave solo a las 72 horas de la transfusión. Por su parte, Duan K, et al. (18) destacó el empleo de una dosis única de 200ml, a partir de la cual se evidenció la recuperación clínica, mejora de laboratorio, carga viral reducida, y mejoría pulmonar en TAC.

Con respecto al momento del tratamiento, Devos T, et al. (36) resalta que se debe administrar el plasma convaleciente en un período de tiempo temprano después del diagnóstico y la hospitalización por COVID-19. Estos hallazgos coinciden por los expresados por Zeng QL, et al. (43) quien indica que el plasma de convalecencia debe ser administrado en etapas tempranas de la enfermedad, preferentemente antes del día 14, o durante la etapa virémica y seronegativa. De



igual forma, otro estudio publicado el año 2020 coincide en que el momento de la administración de plasma convaleciente es de gran importancia, ya que los casos leves pueden resolverse sin tratamiento, pero en pacientes en estado crítico la administración de plasma convaleciente no reduce la tasa de mortalidad. (44)

Otro aspecto resaltante es que el tratamiento con plasma convaleciente puede ocasionar efectos adversos. Al respecto Balcells ME, et al. (40) destaca en su estudio que entre los 41 pacientes que recibieron plasma en este estudio, hubo 4 eventos adversos posiblemente relacionados (3 casos de fiebre, 1 erupción). Dos pacientes desarrollaron un deterioro respiratorio severo dentro de las 6 horas posteriores a la infusión de plasma. Uno de estos pacientes desarrolló además trombocitopenia grave en las 48 horas posteriores a la transfusión de plasma, con hiperplasia megacariocítica en el análisis de médula ósea. Estos resultados se asemejan a los obtenidos por Duan K, et al. (18) reportaron como efectos adversos: dos pacientes que mostraron máculas rojas faciales evanescentes. Ninguna reacción severa fue observada después de la transfusión.

Por otro lado, en relación a las limitaciones presentadas durante la realización de esta revisión se puede resaltar la disponibilidad de estudios que cumplan completamente con los criterios de inclusión y con cada uno de los elementos constitutivos de la estructura de un artículo científico como el objetivo, resultados obtenidos, entre otros. No obstante, en base a los estudios seleccionados se pudo obtener información valiosa para la presente revisión.



CAPITULO VII

7.1 CONCLUSIONES

Mediante el uso de ecuaciones de búsqueda y criterios previamente establecidos en las tres bases de datos mencionadas, se seleccionaron 10 artículos que tratan específicamente sobre el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19, que durante toda la realización de nuestro proyecto fueron pieza clave para la obtención de resultados concisos y fidedignos.

Con base a los estudios seleccionados se puede concluir que la eficacia del plasma convaleciente en pacientes con COVID -19 se ve reflejada en los primeros días de contagio de la enfermedad, más sin embargo no se ha comprobado su efectividad en pacientes con riesgo de mortalidad. Asimismo, se puede destacar que la carga viral se ve reducida mayormente en los pacientes que reciben este tratamiento en comparación con los que no.

Se demuestra que en la mayoría de los estudios existe una disminución mínima de la tasa de mortalidad luego de la administración de plasma convaleciente, pero es importante recalcar que se produce solamente en paciente con COVID -19 grave o crítico; además que esta reducción de mortalidad no alcanzó significación estadística; es decir los resultados de P fueron mayores a 0.05.

El uso de plasma convaleciente reduce los días de duración de estancia en el hospital, pues del total de la población estudiada fueron dados de alta entre 14 a 28 días, ya que presentaron mejoría clínica o no existió progresión de la enfermedad, dependiendo tanto de la duración, la gravedad y de los títulos de anticuerpos neutralizantes anti-SARS-CoV-2 en el plasma transfundido.

Así también se demostró que, de los 10 estudios, 6 demostraron que el tratamiento con plasma convaleciente puede ocasionar efectos adversos leves, los



cuales se manifiestan mediante la presencia de fiebre, reacción alérgica en el paciente que recibe la transfusión, disnea, entre otros; no obstante, todo está relacionado con la dosis suministrada, pero sobre todo con las comorbilidades que presente el paciente.

Pese a los datos obtenidos en esta revisión sistemática, debemos señalar que en diciembre del 2021 la Organización Mundial de la Salud en sus nuevas directrices sobre el manejo de esta patología, desaconseja el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID -19leve, y de igual manera en cuadros graves de la enfermedad, excepto en contexto de ensayo clínico.



7.2 RECOMENDACIONES

Se recomienda seguir indagando constantemente respecto a los efectos que puedan tener nuevas combinaciones de tratamientos de la enfermedad ya que como hemos visto se trata de una enfermedad que sucesivamente se encuentra mutando, y que es necesario buscar la manera de contrarrestar el número de población contagiada, ya que pueden causar muchas complicaciones especialmente en pacientes que cursan con diferentes comorbilidades y generando aumento de mortalidad a nivel mundial.

Asimismo, se sugiere tomar en consideración la realización de estudios experimentales que permitan conocer los resultados sobre la dosis recomendable para la aplicación del tratamiento de plasma convaleciente, ya que en el periodo del desarrollo de nuestra revisión sistemática nos pudimos dar cuenta que no existen muchos estudios experimentales y que de los que existían la información no era significativamente estadística sobre esta terapia haciendo que sea más difícil sacar una conclusión a nivel mundial e identificar su eficacia en los diferentes tipos de poblaciones.

Es importante tomar en cuenta las nuevas directrices actualizadas brindadas por la Organización Mundial de Salud en los últimos meses, en la que el uso de plasma convaleciente no debe utilizarse en pacientes COVID-19; entonces desde nuestro punto de vista y tras el análisis de los estudios no recomendamos el uso de plasma convaleciente en pacientes COVID -19 leves.



CAPITULO VIII

8.1 REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.

1. Díaz E, Amézaga Menéndez R, Vidal Cortés P, Escapa MG, Suberviola B, Serrano Lázaro A, et al. Pharmacological treatment of COVID-19: Narrative review of the Working Group in Infectious Diseases and Sepsis (GTEIS) and the Working Groups in Transfusions and Blood Products (GTTH). *Med Intensiva* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 28]; Available from: <http://www.medintensiva.org/es-tratamiento-farmacologico-covid-19-revision-narrativa-avance-S0210569120302473>
2. McAllister F, Mantegazza A, Garzón F, Rotbaum V, Remondino G, Larsson MV, et al. Uso de plasma de convalecientes para tratamiento de covid-19 historia y evidencia. *Medicina (B Aires)*. 2020; 80:82–6.
3. El mapa mundial del coronavirus: más de 2,4 millones de muertos [Internet]. [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://www.rtve.es/noticias/20210215/mapa-mundial-del-coronavirus/1998143.shtml>
4. Rajendran K, Krishnasamy N, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Sep 12 [cited 2021 Jan 28];92(9):1475–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25961>
5. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Consenso Multidisciplinario La, Informado En El, Evidencia Sobre De, Tratamiento Covid-19. *Msp* [Internet]. 2020;1–79. Available from: <https://www.salud.gob.ec/consenso-multidisciplinario-informado-en-la-evidencia-sobre-el-tratamiento-de-covid-19/%0Ahttp://instituciones.msp.gob.ec/ima>



ges/Documentos/COVID19/Consenso_Multidisciplinario_Tratamiento_COVID_V8_Resumido.pdf

6. Ana D, Vargas-Lara K, Ak V-L, Schreiber-Vellnagel O-HE, Vargas-Lara AK, Schreiber-Vellnagel V, et al. Neumología y Cirugía de Tórax SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico sobre la enfermedad SARS-CoV-2: a bibliographic review of the most relevant topics and evolution of medical knowledge about the disease. *Neumol Cir Torax* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jan 28];79(3):185–96. Available from: www.revistanct.org.mxwww.medigraphic.org.mx
7. Barroso Peña Y, Avila Balmaseda Y, Rodríguez Bencomo D de J, Rodríguez Romero A. Características clínico epidemiológicas de la catarata. *Arch méd Camaguey*. 2010;14(3):0–0.
8. Garcia NMN, Alejandra G, Coronel C. Artículos de Revisión Use of convalescent Plasma in COVID-19 patients Review Article Uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19. 2020;43(1).
9. S GL. Plasma de convaleciente para el tratamiento de la COVID-19: Protocolo para el acceso y uso en Venezuela.
10. Gonzalez SE, Regairaz L, Ferrando NS, Estenssoro E. Terapia Con Plasma De Convalecientes En Pacientes Covid-19 En La Provincia De Buenos Aires. 2020;80:8.
11. Diagnóstico clínico y tratamiento aborda la COVID-19 —actualización del 13 de octubre de 2020 | Boletín: COVID-19 | AccessMedicina | McGraw-Hill Medical [Internet]. [cited 2021 Jan 29]. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2910§ionid=251450848#1177224461>



12. Smid WM, Burnouf T, Epstein J, Kamel H, Smit Sibinga C, Somuah D, et al. Organizing Committee of the ISBT Working Party on Global Blood Safety*. Vol. 4, Anglogold Ashanti Health Foundation Hospital.
13. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Oct 29 [cited 2021 Jan 28];92(10):1890–901. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.25882>
14. World Health Organization. COVID-19 Weekly Epidemiological Update 22. World Heal Organ [Internet]. 2021;(January):1–3. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/weekly_epidemiological_update_22.pdf
15. Santillan-Garcia A. Living evidence for SARS-CoV-2 [Internet]. *Medicina Intensiva*. Ediciones Doyma, S.L.; 2020 [cited 2021 Jan 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7184006/>
16. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, et al. Treatment of 5 Critically Ill Patients with COVID-19 with Convalescent Plasma. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Apr 28 [cited 2021 Jan 28];323(16):1582–9. Available from: <https://jamanetwork.com/>
17. Rasheed AM, Fatak DF, Hashim HA, Maulood MF, Kabah KK, Almusawi YA, et al. The therapeutic effectiveness of Convalescent plasma therapy on treating COVID-19 patients residing in respiratory care units in hospitals in Baghdad, Iraq [Internet]. *medRxiv*. medRxiv; 2020 [cited 2021 Jan 28]. p. 2020.06.24.20121905. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.06.24.20121905>
18. Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, et al. Effectiveness of



convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. Proc Natl Acad Sci U S A. 2020 Apr 28;117(17):9490–6.

19. Nguyen FT, Akker T, Lally K, Lam H, Lenskaya V, Liu STH, et al. Transfusion reactions associated with COVID-19 convalescent plasma therapy for SARS-CoV-2. Transfusion [Internet]. 2021 Jan 20 [cited 2021 Jan 28];61(1):78–93. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/trf.16177>
20. Prioridades de investigación en salud ,. 2017;2013–7.
21. Maguiña C, Gastelo R, Tequen A. El nuevo coronavirus y el desarrollo de la ciencia. Rev Med Hered [Internet]. 2020;9(2):5–6. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1727-558X2020000200011&script=sci_arttext
22. Valero-Cedeño NJ, Mina-Ortiz JB, Veliz-Castro TI, Merchán-Villafuerte KM, Perozo-Mena AJ. COVID-19: La nueva pandemia con muchas lecciones y nuevos retos. Revisión Narrativa [Internet]. Kasma 2020. Available from: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/3730/373064123017/html/index.html>
23. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. Vol. 130, Journal of Clinical Investigation. American Society for Clinical Investigation; 2020. p. 1545–8.
24. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19 [Internet]. Vol. 59, Transfusion and Apheresis Science. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 23]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102790>
25. Rojas M, Rodríguez Y, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Camacho B, Gallo JE, et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. Vol. 19, Autoimmunity Reviews. Elsevier B.V.; 2020. p. 102554.



26. Piyush R, Rajarshi K, Khan R, Ray S. Convalescent plasma therapy: a promising coronavirus disease 2019 treatment strategy. *Open Biol* [Internet]. 2020 Sep [cited 2021 Jan 23];10(9):200174. Available from: <https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rsob.200174>
27. Tiberghien P, de Lamballerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how? [Internet]. Vol. 115, *Vox Sanguinis*. Blackwell Publishing Ltd; 2020 [cited 2021 Jan 23]. p. 488–94. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/vox.12926>
28. Wang Y, Zhang L, Sang L, Ye F, Ruan S, Zhong B, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *J Clin Invest* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2021 Jan 23];130(10):5235–44. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI138759>.
29. Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients with Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA - J Am Med Assoc* [Internet]. 2020 Aug 4 [cited 2021 Jan 25];324(5):460–70. Available from: [/pmc/articles/PMC7270883/?report=abstract](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34607083/)
30. OPS. Consideraciones regulatorias sobre la autorización del uso de plasma de convalecientes (PC) para atender la emergencia de COVID-19. 2020; 1:12. Available from: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52024>
31. Bloch EM, Shoham S, Casadevall A, Sachais BS, Shaz B, Winters JL, et al. Deployment of convalescent plasma for the prevention and treatment of COVID-19 [Internet]. Vol. 130, *Journal of Clinical Investigation*. American Society for Clinical Investigation; 2020 [cited 2021 Jan 29]. p. 2757–65. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI138745>.



32. Galván CA, Toribio-Dionicio C, Álvarez-Ángeles M, Alama-Bazán O, Sánchez-Ramírez L. Title: Convalescent plasma transfusion of COVID-19 patients: Proposal from the Peruvian Immunology Society and the Peruvian Medical Association of Clinical Pathology for its implementation in our country [Internet]. SciELO Preprints; [cited 2021 Jan 29]. Available from: <https://orcid.org/0000-0003-2649-307X>
33. Simonovich VA, Pratz LDB, Scibona P, Beruto M V., Vallone MG, Vázquez C, et al. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2022 Jan 8];384(7):619–29. Available from: </pmc/articles/PMC7722692/>
34. Libster R, Marc GP, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, et al. Early High-Titer Plasma Therapy to Prevent Severe Covid-19 in Older Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2022 Jan 8];384(7):610–8. Available from: </pmc/articles/PMC7793608/>
35. Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P. Convalescent plasma in the management of moderate covid-19 in adults in India: open label phase II multicentre randomised controlled trial (PLACID Trial). *BMJ* [Internet]. 2020 Oct 22 [cited 2022 Jan 8];371. Available from: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3939>
36. Devos T, Geukens T, Schauvlieghe A, Ariën KK, Barbezange C, Cleeren M, et al. A randomized, multicentre, open-label phase II proof-of-concept trial investigating the clinical efficacy and safety of the addition of convalescent plasma to the standard of care in patients hospitalized with COVID-19: the Donated Antibodies Working against nCoV (DAWn-Plasma) trial. *Trials* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jan 8];21(1):981. Available from: <https://researchportal.vub.be/en/publications/a-randomized-multicentre-open->



label-phase-ii-proof-of-concept-tri

37. 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* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jan 8];59(5):102875–102875. Available from: <https://dx.doi.org/10.1016/j.transci.2020.102875>
38. Faqihi F, Alharthy A, Abdulaziz S, Balhamar A, Alomari A, AlAseri Z, et al. Therapeutic plasma exchange in patients with life-threatening COVID-19: a randomised controlled clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 Jan 8];57(5):106334. Available from: [/pmc/articles/PMC8024223/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35444423/)
39. O'Donnell MR, Grinsztejn B, Cummings MJ, Justman JE, Lamb MR, Eckhardt CM, et al. A randomized double-blind controlled trial of convalescent plasma in adults with severe COVID-19. *J Clin Invest* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2022 Jan 8];131(13). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33974559/>
40. Balcells ME, Rojas L, Le Corre N, 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 Med* [Internet]. 2021 Mar 3 [cited 2022 Jan 8];18(3):e1003415–e1003415. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003415>
41. 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. *Sci Rep*



- [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jan 8];11(1):9927–9927. Available from: <https://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-89444-5>
42. Devasenapathy N, Ye Z, Loeb M, Fang F, Najafabadi BT, Xiao Y, et al. Efficacy and safety of convalescent plasma for severe COVID-19 based on evidence in other severe respiratory viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* [Internet]. 2020 Jul 6 [cited 2022 Jan 8];192(27):E745–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32444482/>
 43. Zeng QL, Yu ZJ, Gou JJ, Li GM, Ma SH, Zhang GF, et al. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Viral Shedding and Survival in Patients With Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun 16 [cited 2022 Jan 8];222(1):38–43. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article/222/1/38/5826985>
 44. Xu TM, Lin B, Chen C, Liu LG, Xue Y. Non-optimal effectiveness of convalescent plasma transfusion and hydroxychloroquine in treating COVID-19: a case report. *Virol J* [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2022 Jan 8];17(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32560646/>



CAPITULO IX

ANEXOS

Anexo 1: Ecuaciones de búsqueda para bases digitales.

1. "Plasma" AND "COVID 19" .
2. "Coronavirus" AND "treatment of plasma".
3. "Efficacy and safety of plasma" OR "COVID 19 " .
4. "Transfusion" AND "COVID 19 patients".
5. "COVID 19 patients" ADN "Plasma treatment".

Elaborado por: Autoras

Anexo 2: Escala de GRADE.

Calidad del estudio	Factores que aumentan la calidad de la evidencia			Factores que disminuyen la calidad de la evidencia				
	Magnitud del efecto	Gradiente dosis-respuesta	Confusión del efecto	Limitaciones en el diseño y ejecución del estudio	Inconsistencia de resultados	Indirectividad de la evidencia	Imprecisión	Sesgos de publicación
NIVEL DE CALIDAD								
ALTA		MODERADA		BAJA		MUY BAJA		

Elaborado por: Autoras

**Anexo 3: Operalización de las variables**

VARIABLE	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR	ESCALA
Severidad	Se refiere al estado de gravedad de una enfermedad o condición clínica que presenta una persona.	Clínica	Presencia de signos y síntomas registrados en los ensayos clínicos.	Leve Moderada Grave Crítica
Carga viral	Cantidad de virus presente en el organismo de un individuo.	Diagnóstica	Presencia de resultado en pruebas serológicas registrada en los ensayos clínicos.	Positivo Negativo
Dosis	Hace referencia a la cantidad de sustancia administrada a una persona durante un tiempo determinado.	Cuantitativa	Registros de las dosis administradas de la terapia en los diferentes ensayos clínicos	Dosis única Dosis múltiple
Signos vitales	Son valores que nos permiten evaluar el estado fisiológico de una persona	Cuantitativa	Valores alterados de temperatura, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno registrados en los ensayos clínicos.	Taquicardia Taquipnea Fiebre Saturación de O menos 90 %
Resultados de laboratorio	Procedimiento médico que se utiliza para analizar diferentes muestras de la persona, con la finalidad de diagnosticar, o controlar una enfermedad.	Cuantitativa	Valores anormales del laboratorio registrados en los ensayos clínicos utilizando unidades medidas	Leucocitosis Linfopenia Neutrofilia Dímero D elevados PCR elevado
Reacciones adversas	Es un evento médico indeseable o inesperado que se presenta como consecuencia de la administración de cierto tratamiento en un individuo.	Clínica	Presencia de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos.	Si No



Mortalidad	Se define como el número de fallecimientos en un lugar y tiempo determinado debido a una causa específica.	Cuantitativa	Porcentaje de muertes registradas en los ensayos clínicos.	13% > alta 10-13 % moderada < 10% baja
-------------------	--	--------------	--	--

Elaborado por: Autoras

Anexo 4: Herramienta de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo.

DOMINIO		DESCRIPCIÓN	VALORACIÓN DE LOS REVISORES
Sesgo de selección	Generación de la Secuencia	Describe el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables	Asignación sesgada a las intervenciones. A causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización
	Ocultamiento de la asignación	Describe el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento.	Asignación sesgada a las intervenciones. A causa de una ocultación inadecuada de las asignaciones antes de asignarlas.
Sesgo de realización	Cegamiento de los participantes y del personal.	Describe todas las medidas utilizadas, si se utilizó alguna, para cegar a los participantes y al personal del estudio, al conocimiento de qué intervención recibió un participante. Proporcionar cualquier información con respecto a si el cegamiento propuesto fue efectivo.	A causa del conocimiento por parte de los participantes y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas.
Sesgo de desgaste.	Datos de resultado incompletos.	Describe la compleción de los datos de resultado para cada resultado principal, incluidos los abandonos y las exclusiones del análisis. Señalar si se describieron los abandonos y las exclusiones, los números en cada grupo de intervención (comparados con el total de participantes asignados al azar), los motivos de las deserciones /exclusiones cuando se detallaron, y cualquier reinclusión en los análisis realizada por los revisores.	A causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultado incompletos.
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados.	Señala cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados, y qué encontraron.	Sesgo de notificación a causa de la notificación selectiva de los resultados.



Otros sesgos	Otras fuentes de sesgo.	Señala alguna inquietud importante acerca del sesgo no abordada en los otros dominios del instrumento. Si en el protocolo de la revisión se especificaron preguntas/ítems particulares, se deberían proporcionar las respuestas para cada pregunta/ítem.	Sesgo debido a otros problemas no abordados en los apartados anteriores
---------------------	-------------------------	--	---

Elaborado por: Autoras

Anexo 5: Presupuesto

RUBRO	CANTIDAD	VALOR UNITARIO	VALOR TOTAL
Impresiones	150	\$ 0,02	30,00
Copias	200	\$0,02	40,00
Materiales de oficina	--	--	25,00
Internet	1	\$ 30.00 por mes	120,00
Empastado	3	\$ 10,00	30,00
Transporte	2	\$10 por mes	80,00
Otros gastos	--	--	30,00
TOTAL			355

Elaborado por: Autoras