

Título: Transfusión de plasma convaleciente de pacientes con COVID-19: Propuesta de la Sociedad Peruana de Inmunología y la Asociación Médica Peruana de Patología Clínica para su implementación en nuestro país.

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.

Cesar A. Galván^{1, 2, a}, Christian Toribio-Dionicio^{2, 3, b}, Marco Álvarez-Ángeles^{2, 4, c}, Oscar Alama-Bazán^{5, 6, 7, d}, Luis Sánchez-Ramírez^{7, 8, d}

1. Unidad Funcional de Alergia, Asma e Inmunología (UFAAI) del Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN). Lima, Perú.

2. Sociedad Peruana de Inmunología (SPI). Lima, Perú.

3. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM). Lima, Perú.

4. Instituto de Hemaféresis y Terapia Celular (IHEMATEC). Lima, Perú.

5. Servicio de Bioquímica e Inmunoquímica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren (HNASS). Lima, Perú.

6. Banco de Sangre y Laboratorio de la Clínica Montefiori. Lima, Perú.

7. Asociación Médica Peruana de Patología Clínica (AMPPC). Lima, Perú.

8. Banco de Sangre del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN). Lima, Perú.

a. Médico Inmunólogo Clínico – Alergólogo.

b. Médico Cirujano.

c. Tecnólogo Médico.

d. Médico Patólogo Clínico.

ORCID iD

César A. Galván: <https://orcid.org/0000-0003-3517-3051>

Christian Toribio-Dionicio: <https://orcid.org/0000-0002-3198-5549>

Marco Álvarez-Ángeles: <https://orcid.org/0000-0002-2122-4826>

Oscar Alama-Bazán: <https://orcid.org/0000-0003-2649-307X>

Luis Sánchez-Ramírez: <https://orcid.org/0000-0002-6774-7948>

RESUMEN

Actualmente no existe vacuna disponible ni medicación específica contra la enfermedad de Coronavirus 2019 (COVID-19). El tratamiento se basa fundamentalmente en medidas de soporte. En las últimas semanas, en varias partes del mundo, incluido nuestro país, se han dado flexibilidades para que la comunidad científica conduzca ensayos clínicos con terapias de potencial utilidad, como es el caso de la transfusión de plasma convaleciente (TPC) de pacientes con COVID-19. Se realizó una búsqueda en MEDLINE de estudios sobre plasma convaleciente y COVID-19, SARS o MERS. Los estudios sobre la eficacia clínica de este tratamiento en enfermedades causadas por otros coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) evidenciaron mejoría clínica, aumento de anticuerpos neutralizantes, disminución de mortalidad y ausencia de eventos adversos durante y después del tratamiento. En el caso del COVID-19, se encontraron 6 estudios del uso de este tratamiento en pacientes con COVID-19 severo (en ventilación mecánica y con síndrome de distrés respiratorio agudo). Aunque existen limitaciones en la metodología, número de pacientes y protocolos para el análisis del plasma convaleciente de los donantes, los pacientes que recibieron TPC evidenciaron mejoría clínica, mejoría de patrones ventilatorios, resolución de lesiones pulmonares, disminución de mortalidad, mejoría de parámetros laboratoriales, aumento de anticuerpos neutralizantes, disminución de carga viral y ausencia de eventos adversos. Presentamos además un protocolo de realización de TPC y propuestas para su implementación y uso en nuestro país.

Palabras Clave: COVID-19; MERS; Perú; Plasma convaleciente; SARS-CoV-2; SARS

ABSTRACT

Currently, there is no available vaccine or specific medication against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). The treatment is fundamentally based on supportive measures. In recent weeks, in various parts of the world, including our country, there have been flexibilities for the scientific community to conduct clinical trials with potentially useful therapies, such as the case of convalescent plasma transfusion (CPT) of patients with COVID-19. A MEDLINE search of studies on convalescent plasma and COVID-19, SARS or MERS was performed. Studies on the clinical efficacy of this treatment in diseases caused by other coronaviruses (SARS-CoV and MERS-CoV) showed clinical improvement, increased neutralizing antibodies, decreased mortality and the absence of adverse events during and after treatment. In the case of COVID-19, 6 studies were found of the use of this treatment in patients with severe COVID-19 (in mechanical ventilation and with acute respiratory distress syndrome). Although there are limitations in the methodology, number of patients and protocols for the analysis of convalescent plasma from donors, the patients who received CPT showed clinical improvement, improvement in ventilatory patterns, resolution of lung lesions, decreased mortality, improvement in laboratory parameters, increased neutralizing antibodies, decreased viral load and absence of adverse events. We also present a protocol for carrying out TPC and proposals for its implementation and use in our country.

Key Words: COVID-19; MERS; Peru; Convalescent plasma; SARS-CoV-2; SARS

INTRODUCCIÓN

Al 7 de mayo, la pandemia de la enfermedad del Coronavirus 2019 (COVID-19) ha producido 254045 muertes y 3627238 infectados en más de 200 países ⁽¹⁾. En Perú, los contagios siguen en aumento y en tan solo una semana se ha registrado un incremento del 68% y 71% del número de infectados y fallecidos, respectivamente ⁽²⁾. Actualmente no hay vacuna disponible que pueda controlar esta pandemia ni medicación específica para el COVID-19 y el tratamiento se basa fundamentalmente en medidas de soporte. En las últimas semanas, en varias partes del mundo, incluido nuestro país, se han dado flexibilidades para que la comunidad científica conduzca ensayos clínicos con terapias de potencial utilidad para el COVID-19 ⁽³⁾. Asimismo, en algunos de ellos se ha aprobado el uso de estas terapias como uso compasivo previo al desarrollo de ensayos clínicos, como es el caso de la transfusión de plasma convaleciente (TPC) de pacientes con COVID-19 ⁽⁴⁾.

La TPC consiste en la administración de anticuerpos policlonales pasivamente que genera una respuesta inmune inmediata con el objetivo de tratar o prevenir a un individuo susceptible a una enfermedad infecciosa ⁽⁵⁾. Los mecanismos de acción de este tipo de terapia son la neutralización viral (mediada solo por anticuerpos) o la citotoxicidad celular mediada por anticuerpos, opsonización, activación de complemento y fagocitosis (como resultado de la interacción entre anticuerpos y células o complemento) ⁽⁶⁾. El resultado de este mecanismo es aumento y/o disminución de la respuesta inflamatoria que dependerá del tipo de interacción entre anticuerpos y receptores presentes en células específicas ^(6, 7). Si bien es cierto esta terapia puede usarse para la prevención y tratamiento contra una determinada infección, existe evidencia que sugiere una mejor eficacia si es usada en la prevención, debido posiblemente a la cantidad de inóculo inicial y su neutralización, la cual es menor si el individuo no está infectado ⁽⁸⁾ o a la modificación de la respuesta inflamatoria, mediada por anticuerpos, en estadios donde la respuesta inmune es inicial y el individuo es asintomático ⁽⁶⁾. Actualmente, la aféresis es el método recomendado para la obtención de plasma debido a gran cantidad de volumen recolectado (400 a 800 mL), la posibilidad de donaciones frecuentes y pocos efectos en el nivel de hemoglobina del donante (reinfusión de glóbulos rojos) ^(5, 9). En zonas donde existe una epidemia, la recolección de plasma tiene el valor agregado de proporcionar inmunidad pasiva específica contra el agente infeccioso local ya que la obtención del plasma en otras zonas podría ser menos efectiva debido a la posible variación del agente infeccioso ⁽¹⁰⁾.

Inicialmente se usó el plasma o suero de animales previamente infectados e inmunes contra una infección en otros animales, como es el caso del estudio realizado por Behring et al ⁽¹¹⁾. Uno de los primeros estudios que evaluó el efecto de la TPC en humanos se realizó en pacientes con poliomielitis aguda con algunos resultados favorables ⁽¹²⁾. Durante la pandemia de la gripe española en 1918 ocasionada por el virus Influenza A H1N1 se empleó para el tratamiento de pacientes con neumonía mostrando reducción de la mortalidad y mejoría clínica ⁽¹³⁾, asimismo se ha utilizado para tratar múltiples enfermedades infecciosas como ántrax, peste, fiebre escarlatina, sarampión, tularemia, difteria, meningitis meningocócica o rabia que, si bien con la

aparición de la terapia antibiótica disminuyó su uso, se mantiene como opción terapéutica frente a infecciones virales emergentes ⁽¹⁴⁻¹⁸⁾, como por ejemplo durante el brote del Ébola en el 2014 donde se recomendó su uso como tratamiento empírico ⁽¹⁹⁾. Adicionalmente, el uso de esta terapia se ha realizado durante la pandemia de influenza del año 2009 y en otras infecciones por Coronavirus como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) en 2003 y el Síndrome Respiratorio del Medio Este (MERS-CoV) en 2012 ⁽²⁰⁾.

Presentamos una revisión de los estudios sobre transfusión de plasma convaleciente para el manejo de pacientes con infecciones por Coronavirus, aspectos sobre su seguridad, un flujograma para la selección de donantes y aplicación para pacientes y finalmente nuestras propuestas para su implementación en nuestro país.

BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE de artículos publicados desde el año 2003 hasta mayo del presente año. Se usaron los siguientes términos: “convalescent plasma” AND “COVID-19”/“COVID19”/“SARS-CoV-2”/MERS/SARS. Se incluyeron cartas al editor, reportes de casos, comunicaciones breves/cortas, trabajos originales, trabajos cortos/breves, revisiones narrativas y revisiones sistemáticas preaprobados y aprobados para su publicación en español o en inglés. De los 82 artículos encontrados, se excluyeron 54 por no estar relacionados con el tema y 12 por no estar en inglés o en español (Figura 1). Se analizaron 12 artículos que evaluaron la eficacia de la TPC y 4 artículos para el desarrollo de un protocolo del uso de plasma convaleciente (PC).

TRANSFUSIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE DE PACIENTES CON OTRAS INFECCIONES POR CORONAVIRUS

Existen algunos estudios que evaluaron el uso de la TPC en SARS y MERS (Tabla 1). El estudio más grande en SARS analizó retrospectivamente la administración de PC en 80 pacientes hospitalizados en Hong Kong ⁽²¹⁾. El PC fue obtenido de pacientes recuperados de SARS definido como pacientes afebriles por al menos 7 días, mejoría radiológica, no necesidad de oxígeno suplementario y post 14 días de inicio de los síntomas. Se estableció como un buen resultado el alta del paciente antes del día 22 del inicio de los síntomas mientras que un mal resultado como muerte antes del día 22 o permanencia en hospitalización post día 22. La administración de PC antes del día 14 del inicio de los síntomas (48 pacientes) evidenció un mejor resultado (58.3%); la mortalidad fue de 6.3%, a comparación de aquellos que lo recibieron después (21.9%) y la mortalidad total fue de 12.5%; también se observó una mayor de tasa de alta al día 22 (58.3%). Así mismo, la seronegatividad de los pacientes antes de la TPC evidenció un mejor resultado (66.7%). Previamente a este estudio, Soo et al. realizaron un análisis retrospectivo comparativo de 40 pacientes con SARS (tratados previamente con metilprednisolona y ribavirina) que recibieron PC o pulsos adicionales de metilprednisolona ⁽²²⁾. Diecinueve pacientes recibieron PC (grupo de plasma) mientras que 21 pacientes se incluyeron en el grupo de esteroides. Dos pacientes del grupo de plasma recibieron adicionalmente metilprednisolona y 9 pacientes

recibieron PC en el grupo de esteroides. En el grupo de plasma, el 74% de los pacientes fueron dados de alta al día 22 del inicio de los síntomas, en comparación con el 19% en el grupo de esteroides. Cinco personas murieron en el grupo de esteroides, los cuales solo recibieron esteroides, en comparación con ninguna muerte en el grupo de plasma mientras que la tasa de alta al día 22 fue mayor en el grupo de plasma (73.4% vs 19%). Por otro lado, un estudio prospectivo realizado en Taiwán incluyó a 3 trabajadores de la salud quienes recibieron PC después de no presentar mejoría clínica con tratamiento empírico (ribavirina y metilprednisolona) ⁽²³⁾. El plasma donante se obtuvo de pacientes recuperados de infección por SARS-CoV. Se observó una disminución de la carga viral de 495×10^3 , 76×10^3 o 650×10^3 copias/mL a 0 o 1 copia/mL 24 horas después de la administración de PC. Así mismo, los anticuerpos IgG e IgM anti SARS-CoV aumentaron respecto al tiempo. Dos de los pacientes presentaron una función pulmonar y capacidad de difusión normal al alta mientras que uno de los pacientes tuvo un bebé 13 meses después del alta, tanto la madre como el infante presentaron IgG anti SARS-CoV. Este último estudio sugiere la posibilidad de transmisión pasiva de anticuerpos a infantes después de la administración de PC. Finalmente, Mair-Jenkins et al. en una revisión sistemática incluyeron 32 estudios que evaluaron el uso de PC en SARS e influenza A (H1N1 y H5N5) severa ⁽²⁴⁾. Se identificaron 699 pacientes tratados con PC y 568 controles en un total de 8 estudios que evaluaron mortalidad evidenciándose una disminución considerable a favor de los pacientes tratados con PC, en especial cuando es administrado tempranamente después del inicio de los síntomas (OR: 0.25; IC95%: 0.14-0.45); asimismo, no se reportaron efectos adversos en los pacientes que recibieron PC en los estudios incluidos para el meta análisis. Sin embargo, los estudios incluidos fueron de baja o muy baja calidad, no contaron con grupos control y con sesgo moderado a alto.

En el caso del MERS, se encontró solo un estudio que exploró el efecto de la TPC en tres pacientes con infección severa y sus respuestas serológicas post transfusión en Corea del Sur ⁽²⁵⁾. Los donantes de PC fueron pacientes infectados con MERS-CoV cuya recuperación fue confirmada por dos resultados negativos consecutivos de este virus en esputo usando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la presencia de mejoría clínica. El análisis de la actividad serológica se evaluó usando ELISA IgG, ELISA IgA e IgM por inmunofluorescencia contra el MERS-CoV, y el test de neutralización por reducción en placa (TNRP) para la actividad neutralizante. Se evidenció que solo dos pacientes presentaron actividad neutralizante post TPC; el plasma de los donantes con un título $\geq 1:80$ (usando TNRP) mostró mayor respuesta serológica y el ELISA IgG predijo una actividad neutralizante, comparable a TNRP, con un punto de corte de 1.6 densidad óptica (OD) y 1.9 OD con una especificidad $> 95\%$ y 100% , respectivamente. Sin embargo, el periodo de hospitalización de los tres pacientes fue prolongado (22 días, 94 días y 38 días, respectivamente, post TPC). Esto sugiere que tanto el ELISA IgG o TNRP pueden ser usados para evaluar la efectividad del uso de PC en pacientes con MERS; sin embargo, esta información es limitada y no se ha llevado hasta el momento un estudio con mayor número de pacientes.

TRANSFUSIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE DE PACIENTES CON COVID-19

El uso de PC en COVID-19 se ha reportado en 6 series de casos (5 en China y uno en Corea del Sur) y 1 revisión sistemática (Tabla 2). El primer estudio publicado al respecto fue de Shen et al. quienes estudiaron el efecto de PC en 5 pacientes con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en China ⁽²⁶⁾. Se usó PC de donantes recuperados de infección por SARS-CoV-2 con títulos de anticuerpos > 1:1000 (usando ELISA IgG) y títulos de anticuerpos neutralizantes mayores a 1:40. Todos los pacientes estuvieron en ventilación mecánica al inicio del tratamiento con PC y recibieron tratamiento con metilprednisolona y antivirales. Se evidenció una disminución de la carga viral dentro de los 12 días post TPC, disminución del score SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) de un rango de 2 a 10 a un rango de 1 a 4, aumento de PaO₂/FiO₂ dentro de los doce días post tratamiento (indicando mejoría de la hipoxemia), normalización de la temperatura corporal dentro de los tres días del inicio del tratamiento, mejoría de las lesiones pulmonares a partir de los 3 días del inicio del tratamiento y aumento de los títulos de anticuerpos contra SARS-CoV-2 (IgM e IgG) y anticuerpos neutralizantes respecto al tiempo. El SDRA se resolvió en 4 pacientes a los 12 días de la administración de PC y 3 pacientes dejaron de usar ventilador mecánico a las 2 semanas del tratamiento; 3 de los pacientes fueron dados de alta antes del término del estudio y los dos últimos pacientes, al término del estudio.

Zhang et al. reportaron 4 pacientes con infección por SARS-CoV-2 admitidos a unidades de cuidados intensivos en China ⁽²⁷⁾. Todos los pacientes presentaron SDRA; solo 3 fueron intubados y manejados con ventilación mecánica. En el transcurso de la hospitalización, dos pacientes empeoraron en su función pulmonar y renal por lo que fueron tratados con oxigenación extracorpórea de membrana (ECMO) y terapia de reemplazo renal continua (CRRT), respectivamente. Adicionalmente, dos de los pacientes presentaron complicaciones como shock séptico, neumorragia, cistohemorragia o hemorragia gastrointestinal. Los pacientes recibieron PC entre 2 a 3 semanas después del inicio de los síntomas, dos de ellos solo recibieron 1 dosis de PC mientras que los restantes entre 3 a 8. Después de la TPC, todos los pacientes presentaron PCR negativo para SARS-CoV-2. El tiempo de hospitalización media fue 39 de días; todos los pacientes fueron dados de altas y no se reportaron efectos adversos del uso de PC.

Ye et al. reportaron 6 pacientes con COVID-19 admitidos en el hospital de Wuhan Huoshenshan en China ⁽²⁸⁾. Es importante mencionar que los pacientes atendidos en este hospital fueron tratados previamente en otros centros por lo que se encontraban en un estadio final de la enfermedad. Se obtuvo PC de pacientes recuperados de COVID-19. Se definió recuperación como pacientes sin fiebre por al menos 3 días, mejoría de los síntomas respiratorios, dos test negativos consecutivos por PCR con transcriptasa reversa (RT-PCR) y al menos 3 semanas después del inicio de los síntomas. La medición de anticuerpos IgM e IgG anti SARS-CoV-2 se realizó por quimioluminiscencia usando kits comerciales. De los 6 pacientes, 5 presentaron opacidades bilaterales y múltiples en vidrio esmerilado asociado a disnea y uso de oxígeno suplementario; no se evidenciaron lesiones pulmonares en 1 paciente, sin embargo, fue atendido debido a presencia de anticuerpos anti SARS-CoV-2 y catalogado como posible infectante. Todos los pacientes que presentaron lesiones pulmonares presentaron mejoría clínica (a las 24

horas) e imagenológica (entre 3 días a 2 semanas). Solo se reportó el aumento de niveles de anticuerpos post TPC en dos pacientes y no se observaron efectos adversos.

Duan et al. reportaron una serie de 10 casos con COVID-19 severo ⁽²⁹⁾. Todos los pacientes recibieron tratamiento antiviral y antibacteriano o antifúngico en caso de coinfecciones; además, todos presentaron opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y/o consolidación. Se usó una dosis de PC de pacientes recién recuperados con títulos de anticuerpos neutralizantes (medido por TNRP) > 1:640. Los resultados evaluados fueron la seguridad de la TPC, mejoría clínica y parámetros de laboratorio después de 3 días de la TPC. La media de TPC fue al día 16 del inicio de los síntomas; se evidenció una mejoría de los síntomas (fiebre, tos, disnea, dolor torácico) y parámetros respiratorios (como saturación de oxígeno) a los 3 días del tratamiento; así mismo aumento del recuento de linfocitos, disminución de proteína C, mejoría de lesiones radiológicas dentro de la primera semana, no detección de carga viral en 7 pacientes y aumento del título de anticuerpos neutralizantes a 1:640 en 5 pacientes. No se observaron eventos adversos significativos durante ni después de las transfusiones.

Zeng et al. realizaron un estudio retrospectivo para evaluar la eficacia del uso de PC comparado con aquellos que continuaron con tratamiento estándar ⁽³⁰⁾. Se usó PC de pacientes jóvenes recuperados de COVID-19 y con anticuerpos IgM e IgG anti SARS-CoV-2 negativos. Se incluyeron 6 pacientes en el grupo de plasma y 15 en el grupo control (todos los pacientes estuvieron en la unidad de cuidados intensivos). Todos los pacientes recibieron una sola dosis de PC (300 mL), no se evidenció reacciones adversas inmediatas o posteriores a la TPC. La administración del PC tuvo una media de 21.5 días después del diagnóstico, esta administración tardía podría explicar porque solo un paciente sobrevivió en el grupo de plasma a pesar de la eliminación de la carga viral en todos ellos.

El estudio realizado por Ahn et al. en Corea del Sur evaluó el uso de PC en dos pacientes con COVID-19 ⁽³¹⁾. Ambos pacientes recibieron tratamiento antiviral, hidroxicloroquina, antibióticos, metilprednisolona y ventilación mecánica por presentar SDRA. Los donantes fueron pacientes jóvenes recuperados con 18 a 21 días sin presencia de síntomas; se administró una dosis de PC dividida en dos por un periodo de una hora. Se evidenció mejoría clínica en ambos pacientes a las 24 horas, mejoría inmediata de la leucocitosis y linfopenia, disminución del nivel de proteína C reactiva, interleucina 6 una semana después de la TPC, aumento de PaO₂/FiO₂ en una semana, mejoría de las opacidades bilaterales en 3 a 5 días y disminución de la carga viral entre 3 a 10 días. Así mismo no se evidenciaron reacciones adversas inmediatas o posteriores a la TPC.

Finalmente, una revisión sistemática realizada por Rajendran et al. incluyó 5 estudios y un total de 27 pacientes ⁽³²⁾. Todos los estudios reportaron un buen resultado después de la TPC como reducción significativa de la carga viral, aumento de los niveles de anticuerpos neutralizantes, mejoría de síntomas, disminución en la mortalidad y no evidencia de efectos adversos, sin embargo, se evidenció riesgo de sesgo debido a la combinación de evaluaciones no aleatorizadas, pobre desarrollo metodológico para la selección de los participantes, dosaje de la

TPC y duración de la terapia, por lo que, debido a la heterogeneidad de los estudios, no se pudo realizar un meta análisis. Estos resultados sugieren la necesidad de realizar estudios con mejor desarrollo metodológico y ensayos clínicos multicéntricos que permitan identificar con mejor evidencia el beneficio y eficacia del PC en pacientes con COVID-19.

Actualmente, en varias partes del mundo se vienen conduciendo ensayos clínicos (41 hasta la fecha) ⁽³³⁾ que darán mayor solidez a la evidencia descrita previamente.

SEGURIDAD DE LAS TRANSFUSIONES DE PLASMA CONVALECIENTE

Los estudios que evaluaron el uso de PC en infecciones por coronavirus no han reportado eventos adversos como se menciona en las secciones anteriores. Mair-Jenkins et al. no evidenciaron eventos adversos en 32 estudios en SARS e influenza A severa en pacientes que usaron PC ⁽²⁴⁾. Así mismo, un estudio que evaluó el uso de PC en pacientes con enfermedad por virus de Ébola, no encontró eventos adversos serios en 99 pacientes ⁽³⁴⁾. Sólo se observó eventos adversos leves en 8% de los pacientes que consistieron en alza térmica, rash y prurito leve. En el caso del COVID-19, la revisión sistemática realizada por Rajendran et al. concluye que la administración de PC no evidencia mayores efectos adversos ⁽³²⁾, resultados similares a los mencionados en el caso de infecciones por otros Coronavirus y Ébola. Se puede concluir que la realización de TPC en pacientes con diferentes tipos de virus, incluso el SARS-CoV-2, presenta un buen perfil de seguridad y que podría ser administrado como alternativa en paciente con COVID-19 ^(24, 35).

Finalmente, es importante mencionar que en toda transfusión se debe tener los mayores cuidados para evitar transmisión de infecciones inadvertidas, reacciones de hipersensibilidad, así como descripciones anecdóticas de injuria pulmonar aguda relacionada a transfusión ^(35, 36).

PROTOCOLO PARA USO DE PLASMA CONVALECIENTE

El siguiente protocolo ha sido elaborado tomando en cuenta las recomendaciones para transfusión de sangre u otros componentes sugeridos por la Organización Mundial de la Salud ⁽³⁷⁻⁴¹⁾ y de PC en pacientes con COVID-19 sugerido por diversos autores en Francia ⁽²⁰⁾, Estados Unidos ^(42, 43) y Taiwán ⁽⁴⁴⁾. En la Figura 2 se presenta un diagrama de flujo del protocolo sugerido.

Criterios para la selección de evaluación, selección, donación y manejo de unidades de plasma convaleciente

Identificación de donantes de plasma convaleciente en pacientes recuperados de COVID-19

Se debe crear un registro o base de datos de pacientes recuperados de COVID-19 como posibles donantes de PC. Deberán ser considerados como donantes de PC aquellos que cumplan con las siguientes condiciones: Personas diagnosticadas con infección por SARS-CoV-2 mediante prueba de RT-PCR y/o serología, tener más de 14 días de alta, clínicamente asintomáticos, títulos de anticuerpos neutralizantes superiores a 1:320 (medidos por TNRP), y con prueba negativa de detección del virus (hisopado faríngeo y/o muestra de sangre) al momento de la

donación. Para calificar a un postulante como apto, debe pasar una evaluación médica según la Guía Técnica para la Selección del Donante de Sangre Humana y Hemocomponentes ⁽⁴⁵⁾ ser varón, o mujer que no haya estado embarazada, o mujer que tenga resultados negativos para anticuerpos HLA después de su última gestación. Es preferible que no hayan recibido transfusiones sanguíneas en el pasado, de lo contrario, deben contar con resultados negativos para anticuerpos HLA después de la última transfusión.

Si no estuviera disponible la posibilidad de estudio de neutralización de anticuerpos de los donantes convalecientes, recomendamos el almacenamiento de muestra bajo condiciones de estabilidad que garanticen su adecuado estudio posterior. Debido a que los bancos de sangre no realizan pruebas de biología molecular, se recomienda la suscripción de convenios entre el laboratorio de banco de sangre y el de biología molecular para un adecuado trabajo.

Información, consentimiento y selección del donante de plasma convaleciente

El personal del servicio de transfusión sanguínea debe obtener el consentimiento informado por escrito del potencial donante para la donación de plasma para transfusión.

Detección de infecciones de transmisión por transfusión

Las pruebas de laboratorio a realizarse previamente a la donación deben incluir:

- a) Todas las recomendadas por el sistema de control de calidad de banco de sangre según protocolo de seguridad de hemocomponentes.
- b) Hemograma completo.
- c) Determinación de anticuerpos IgG e IgM contra el SARS-CoV-2 por metodología de ELISA o quimioluminiscencia.

Recolección y cuidados del donante de plasma convaleciente

La plasmaféresis permitirá la recolección y almacenamiento de volúmenes de plasma convaleciente que permitan tratar a más de un paciente. Se recomienda que el intervalo entre donaciones de plasma por aféresis debe ser de dos semanas.

Almacenamiento, gestión de inventario y transporte del plasma convaleciente

Al tratarse de un producto terapéutico de características especiales, se deberá almacenar de forma diferenciada al resto de hemocomponentes, consignando en su superficie de forma clara y visible "plasma convaleciente de para uso en estudios relacionados a SARS-CoV-2". La fecha de vencimiento estará de acuerdo con las prácticas de almacenamiento de los bancos de sangre, siendo para el plasma fresco congelado de 1 año desde la fecha de colecta si se almacena a ≤ -180 °C y debiendo ser congelado dentro de las 8 horas posteriores a la colecta. Se deberá mantener registro especial de las unidades recolectadas para revisión de las entidades supervisoras.

Criterios sobre la transfusión de plasma convaleciente

Selección de pacientes con COVID-19

Los pacientes hospitalizados son elegibles para recibir PC si:

- a) Tienen diagnóstico confirmado infección por SARS-CoV-2.
- b) Están en un centro hospitalario especializado para la atención y el tratamiento de complicaciones de COVID-19.
- c) Tienen complicaciones pulmonares graves asociadas (evidenciadas por rayos X de tórax o tomografía computarizada de tórax) e intubados con ventilación mecánica con insuficiencia respiratoria.
- d) Existe un consentimiento informado proporcionado por el paciente o familiar y la solicitud del médico o el representante de atención médica.

Recolección de muestras de sangre del paciente para pruebas de laboratorio

Deben recogerse cuatro muestras de sangre venosa (5 mL cada una) del paciente antes de la transfusión; tres tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para una muestra de plasma y el otro en un tubo sin anticoagulante para una muestra de suero. Estas muestras servirán para determinar el grupo sanguíneo ABO, Rh D, pruebas de compatibilidad, carga viral basal y niveles de anticuerpos.

Selección de unidades de plasma convalecientes para transfusión

Las unidades de PC ABO y Rh compatibles deben seleccionarse para transfusión mientras que las unidades Rh negativas, para transfusiones a mujeres Rh negativas en edad fértil, si es factible. Si no se conoce el grupo Rh del paciente o en caso de no disponibilidad del grupo específico Rh, se puede usar plasma compatible solo para el grupo ABO.

Administración de plasma convaleciente

Se debe transfundir el PC a los pacientes utilizando procedimientos clínicos estándar de transfusión en dosis de 200 mL cada una para pacientes adultos. La transfusión intravenosa debe administrarse lentamente con un control cuidadoso del paciente para detectar cualquier reacción aguda a la transfusión, particularmente durante los primeros 15-20 minutos. La transfusión debe completarse dentro de las 1-4 horas posteriores al comienzo con el monitoreo y registro de los signos vitales del paciente. La necesidad de una transfusión repetida de plasma convaleciente debe realizarse con intervalo de 48 horas y en función de la respuesta clínica del paciente. Así mismo, se debe asegurar un correcto llenado de los formatos de administración de hemocomponentes, vigilando los posibles efectos adversos que pudieran presentarse.

PROPUESTAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE TRANSFUSIÓN DE PLASMA CONVALECIENTE

1. Los pacientes con COVID – 19 requieren urgentemente el desarrollo de tratamientos eficaces y seguros. La transfusión de plasma convaleciente ha demostrado ser beneficioso y tener un buen perfil de seguridad cuando se ha usado para pacientes con infección por Coronavirus

por lo que proponemos pueda ser usado en los pacientes severos con COVID -19 como una opción de tratamiento compasivo mientras se espera los resultados de algunos ensayos clínicos que están en camino.

2. La transfusión de plasma convaleciente necesita de una adecuada selección de donantes de pacientes curados de COVID – 19 que tengan anticuerpos específicos y titulaciones altas por lo que proponemos la creación de un sistema nacional de receptores de donantes, así como su respectiva promoción y difusión.
3. La transfusión de plasma convaleciente es un tratamiento y procedimiento especializado y puede ser realizado en varias instituciones de salud de nuestro país por lo que proponemos la creación de una red de instituciones que realicen la transfusión de plasma convaleciente bajo un mismo protocolo nacional. Consideramos que el Ministerio de Salud, a través de la dirección de Bancos de Sangre y Hemoterapia (PRONAHEBAS) y el Instituto Nacional de Salud podrían comandar y vigilar este sistema, evaluando y seleccionando los Bancos de Sangre que realizarán las colectas de plasma convaleciente, así como los demás procesos de la cadena transfusional con el fin de garantizar su seguridad y calidad, tomando en cuenta infraestructura apropiada, equipamiento, personal capacitado, procedimientos operativos estandarizados, sistema de gestión de calidad entre otros.
4. Se requiere fomentar el trabajo conjunto entre laboratorios de biología molecular y/o laboratorios inmunológicos con los laboratorios de banco de sangre en centros donde se realice la administración de PC.
5. Se recomienda que en los Comités de Ética participen médicos con conocimiento de efectos adversos transfusionales, con el objetivo de que estudien los protocolos de uso del plasma convaleciente COVID-19 en el marco de ensayos clínicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-2019) situation report – 103 [Internet]. WHO; 2020 [citado el 8 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>
2. Plataforma digital única del Estado Peruano [Internet]. Lima: Estado Peruano; 2020 [citado el 2 de mayo de 2020]. Ministerio de Salud – Noticias. Disponible en: [https://www.gob.pe/busquedas?contenido\[\]=noticias&reason=sheet&sheet=1&term=ministerio%20de%20salud](https://www.gob.pe/busquedas?contenido[]=noticias&reason=sheet&sheet=1&term=ministerio%20de%20salud)
3. Medidas para el desarrollo de los ensayos clínicos de la enfermedad COVID-19, Decreto Supremo, No. 014-2020-SA [Internet]. Estado Peruano. 11 abril 2020 [citado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/483022-014-2020-minsa>
4. Tanne JH. Covid-19: FDA Approves Use of Convalescent Plasma to Treat Critically Ill Patients. *BMJ*. 2020;368:m1256. doi: 10.1136/bmj.m1256.
5. Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19. *J Clin Invest*. 2020;130(4):1545-48. doi: 10.1172/JCI138003
6. Casadevall A, Pirofski LA. Antibody-mediated regulation of cellular immunity and the inflammatory response. *Trends Immunol*. 2003;24(9):474-8. doi: 10.1016/s1471-4906(03)00228-x
7. Hogarth PM. Fc receptors are major mediators of antibody based inflammation in autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2002;14(6):798-802. doi: 10.1016/s0952-7915(02)00409-0
8. Robbins JB, Schneerson R, Szu SC. Perspective: hypothesis: serum IgG antibody is sufficient to confer protection against infectious diseases by inactivating the inoculum. *J Infect Dis*. 1995;171(6):1387-98. doi: 10.1093/infdis/171.6.1387
9. Marano G, Vaglio S, Pupella S, Facco G, Catalano L, Liunbruno GM, et al. Convalescent plasma: new evidence for an old therapeutic tool? *Blood Transfus*. 2016;14(2):152-7. doi: 10.2450/2015.0131-15.
10. Dodd RY. Emerging pathogens and their implications for the blood supply and transfusion transmitted infections. *Br J Haematol*. 2012;159(2):135-42. doi: 10.1111/bjh.12031.
11. Simon J. Emil Behring's medical culture: from disinfection to serotherapy. *Med Hist*. 2007;51(2):201-18. doi: 10.1017/s0025727300001198
12. Amoss HL, Chesney AM. A report on the serum treatment of twenty-six cases of epidemic poliomyelitis. *J Exp Med*. 1917;25(4):581-608. doi: 10.1084/jem.25.4.581
13. Luke TC, Kilbane EM, Jackson JL, Hoffman SL. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*. 2006;145(8):599-609. doi: 10.7326/0003-4819-145-8-200610170-00139.

14. Maiztegui JI, Fernandez NJ, de Damilano AJ. Efficacy of immune plasma in treatment of Argentine haemorrhagic fever and association between treatment and a late neurological syndrome. *Lancet*. 1979;2(8154):1216-7. doi: 10.1016/s0140-6736(79)92335-3
15. Casadevall A. Passive antibody administration (immediate immunity) as a specific defense against biological weapons. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(8):833-41. doi: 10.3201/eid0808.010516
16. Luke TC, Casadevall A, Watowich SJ, Hoffman SL, Beigel JH, Burgess TH. Hark back: passive immunotherapy for influenza and other serious infections. *Crit Care Med*. 2010;38(4 Suppl):e66-73. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d44c1e
17. Winkler AM, Koepsell SA. The use of convalescent plasma to treat emerging infectious diseases: focus on Ebola virus disease. *Curr Opin Hematol*. 2015;22(6):521-6. doi: 10.1097/MOH.0000000000000191
18. World Health Organization. Blood Regulators Network (BRN) - Position paper on use of convalescent plasma, serum or immune globulin concentrates as an element in response to an emerging virus [Internet]. WHO; 2017 [citado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.who.int/bloodproducts/brn/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma.pdf
19. World Health Organization. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks – interim guidance for national health authorities and blood transfusion services [Internet]. WHO; 2014 [citado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/268787/Use-of-Convalescent-Whole-Blood-or-Plasma-Collected-from-Patients-Recovered-from-Ebola-Virus-Disease-for-Transfusion,-as-an-Empirical-Treatment-during-Outbreaks-Eng.pdf
20. Tiberghien P, de Lambalerie X, Morel P, Gallian P, Lacombe K, Yazdanpanah Y. Collecting and evaluating convalescent plasma for COVID-19 treatment: why and how. *Vox Sang*. 2020. doi: 10.1111/vox.12926.
21. Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MH, et al. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005 Jan;24(1):44-6. doi: 10.1007/s10096-004-1271-9.
22. Soo YO, Cheng Y, Wong R, Hui DS, Lee CK, Tsang KK, et al. Retrospective comparison of convalescent plasma with continuing high-dose methylprednisolone treatment in SARS patients. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(7):676-8. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.00956.x.
23. Yeh KM, Chiueh TS, Siu LK, Lin JC, Chan PK, Peng MY, et al. Experience of using convalescent plasma for severe acute respiratory syndrome among healthcare workers in a Taiwan hospital. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56(5):919-22. doi: 10.1093/jac/dki346.
24. Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, Cleary P, Khaw FM, Lim WS, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis*. 2015;211(1):80-90. doi: 10.1093/infdis/jiu396.

25. Ko JH, Seok H, Cho SY, Ha YE, Baek JY, Kim SH, et al. Challenges of convalescent plasma infusion therapy in Middle East respiratory coronavirus infection: a single centre experience. *Antivir Ther.* 2018;23(7):617-22. doi: 10.3851/IMP3243.
26. 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.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4783.
27. Zhang B, Liu S, Tan T, Huang W, Dong Y, Chen L, et al. Treatment with convalescent plasma for critically ill patients with SARS-CoV-2 infection. *Chest.* 2020. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.039.
28. Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, et al. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25882.
29. 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;117(17):9490-6. doi: 10.1073/pnas.2004168117.
30. 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 COVID-19 Patients. *J Infect Dis.* 2020. doi: 10.1093/infdis/jiaa228.
31. Ahn JY, Sohn Y, Lee SH, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, et al. Use of Convalescent Plasma Therapy in Two COVID-19 Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome in Korea. *J Korean Med Sci.* 2020;35(14):e149. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e149.
32. Rajendran K, Narayanasamy K, Rangarajan J, Rathinam J, Natarajan M, Ramachandran A. Convalescent plasma transfusion for the treatment of COVID-19: Systematic review. *J Med Virol.* 2020. doi: 10.1002/jmv.25961.
33. National Institute of Health – US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. NIH; 2020 [citado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=convalescent+plasma+&term=covid-19&cntry=&state=&city=&dist=>
34. van Griensven J, Edwards T, de Lamballerie X, Semple MG, Gallian P, Baize S, et al. Evaluation of Convalescent Plasma for Ebola Virus Disease in Guinea. *N Engl J Med.* 2016;374(1):33-42. doi: 10.1056/NEJMoa1511812.
35. Brown BL, McCullough J. Treatment for emerging viruses: Convalescent plasma and COVID-19. *Transfus Apher Sci.* 2020:102790. doi: 10.1016/j.transci.2020.102790.
36. Mora-Rillo M, Arsuaga M, Ramírez-Olivencia G, de la Calle F, Borobia AM, Sánchez-Seco P, et al. Acute respiratory distress syndrome after convalescent plasma use: treatment of a patient with Ebola virus disease contracted in Madrid, Spain. *Lancet Respir Med.* 2015;3(7):554-62. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00180-0.
37. World Health Organization. Blood Donor Selection: Guidelines on assessing donor suitability for blood donation [Internet]. WHO; 2012 [citado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/bloodsafety/publications/guide_selection_assessing_suitability.pdf

38. World Health Organization. Guidelines on drawing blood: Best practices in phlebotomy [Internet]. WHO; 2010 [citado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599221_eng.pdf?ua=1
39. World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention, International Federation of Red Cross and Red Crescent Societies. Blood Donor Counselling: Implementation guidelines [Internet]. WHO, CDC, IFRCRCS; 2014 [citado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/bloodsafety/voluntary_donation/Blooddonorcounselling.pdf?ua=1
40. World Health Organization. How to safely collect blood samples from persons suspected to be infected with highly infectious blood-borne pathogens [Internet]. WHO; 2014 [citado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: <http://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/blood-collect-en.pdf?ua=1>
41. World Health Organization. Checklist for essential items for blood transfusion in emergency settings [Internet]. WHO; 2014 [citado el 2 de mayo de 2020]. Disponible en: http://www.who.int/entity/bloodsafety/transfusion_services/essential-items_bts.pdf?ua=1
42. 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. *J Clin Invest*. 2020. doi: 10.1172/JCI138745.
43. Food and Drug Administration. Recommendations for investigational COVID-19 convalescent plasma [Internet]. FDA; 2020 [citado el 7 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/investigational-new-drug-ind-or-device-exemption-ide-process-cber/recommendations-investigational-covid-19-convalescent-plasma>
44. Epstein J, Burnouf T. Points to consider in the preparation and transfusion of COVID-19 convalescent plasma. *Vox Sang*. 2020. doi: 10.1111/vox.12939.
45. Guía técnica para la selección del donante de sangre humana y hemocomponentes, Resolución Ministerial, No. 241-2018/MINSA [Internet]. Estado Peruano. 22 marzo 2018 [citado el 7 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/187434-241-2018-minsa>

Tabla 1. Estudios que evaluaron el uso de plasma convaleciente en pacientes con SARS o MERS

Autor - País	Tipo de Estudio	Número de pacientes	Título de anticuerpos en donantes	Dosis de PC	Día de administración de PC	Resultados	Carga viral	Evento adverso severo y complicaciones
Cheng et al – Hong Kong	Estudio retrospectivo - SARS	80	Títulos entre 1:160 a 1:2560 (no se reportó el método usado)	200 a 400 mL (no se reporta número de dosis)	Grupo buen resultado: día 11 de inicio de síntomas (media) Grupo mal resultado: día 16 de inicio de síntomas (media)	41% salieron de alta al día 22 de inicio de síntomas o menos Mejor resultado en el grupo que recibió plasma al día 14 del inicio de los síntomas: 58.3% vs 15.6% (alta) 6.3% vs 21.9% (mortalidad)	No se reportó	No se reportaron eventos adversos ni complicaciones
Soo et al – Hong Kong	Estudio retrospectivo - SARS	40	Títulos entre 1:160 a 1:2560 (no se reportó el método usado)	200 a 400 mL (no se reporta número de dosis)	No se reportó	2 grupos: 19 recibieron plasma y 21 continuaron con metilprednisolona 73% vs 19% tuvieron el alta el día 22 del inicio de los síntomas, 0% vs 23.8% de mortalidad Mejoría clínica y radiológica en la primera semana de tratamiento Aumento de anticuerpos IgG e IgM	No se reportó	No se reportaron eventos adversos ni complicaciones
Yeh et al – China	Serie de casos - SARS	3	IgG > 1:640 (inmunofluorescencia indirecta)	500 mL (no se reporta dosis)	No se reportó	Función pulmonar normal en 2 pacientes después del alta Presencia de anticuerpos IgG en infante y madre post embarazo	Disminución e indetectable a las 24 horas del tratamiento	No se reportaron eventos adversos ni complicaciones

Ko et al – Corea del Sur	Serie de casos - MERS	3	TAN > 1:80	No se reportó	Entre las dos primeras semanas de inicio de síntomas	Mejoría clínica y de soporte ventilatorio entre las 3 semanas de inicio de tratamiento Aumento de anticuerpos neutralizantes y ELISA IgG entre los 5 días de inicio de tratamiento	Disminución e indetectable dentro de 1 a 3 semanas del tratamiento	No se reportaron eventos adversos ni complicaciones
--------------------------	-----------------------	---	------------	---------------	--	---	--	---

ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima; TAN: Título de anticuerpos neutralizantes

Tabla 2. Estudios que evaluaron el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19

Autor - País	Tipo de Estudio	Número de pacientes	Título de anticuerpos en donantes	Dosis de PC	Día de administración de PC	Resultados	Carga viral	Evento adverso severo y complicaciones
Shen et al - China	Series de casos	5	ELISA IgG > 1:1000 TAN > 1:40	400 mL en dos dosis el mismo día	Entre día 10 y 22 después del ingreso	Normalización de la temperatura a los 3 días en 4 pacientes. Disminución de score SOFA, aumento de PaO ₂ /FiO ₂ dentro de los doce días. Aumento de anticuerpos neutralizantes (de rango 40-60 a 80-320 al día 7).	Disminución e indetectable dentro de los 12 días después del tratamiento	No se reportaron eventos adversos ni complicaciones
Zhang et al - China	Series de casos	4	No se reportó	De 200 a 400mL en 1 a 8 dosis	Entre día 12 y 19 después del ingreso	Tiempo de hospitalización media de 39 días Mejoría clínica, ventilatoria y radiológica variable (de 1 día a 4 semanas, dependiendo de severidad del paciente)	Disminución e indetectable entre día 6 y 30 después del tratamiento	No se reportaron eventos adversos ni complicaciones
Ye et al - China	Series de casos	6	No se reportó	200 mL en 1 a 3 dosis	Entre 3 a 7 semanas del inicio de síntomas	Solo 5 pacientes presentaron lesiones radiológicas Mejoría clínica (a las 24 horas) y radiológica (entre 3 días a 2 semanas) Solo se reportó incremento de anticuerpos IgG e IgM en un paciente (2 veces)	Disminución e indetectable a los 8 días (1 paciente) 3 pacientes fueron negativos antes del tratamiento No se reportó en 2 pacientes	No se reportaron eventos adversos ni complicaciones
Duan et al - China	Series de casos	10	TAN > 1:160	200 mL en una dosis el mismo día	Entre día 3 y 17 después del ingreso	Mejoría de sintomatología dentro de los 3 días.	Disminución e indetectable en la primera	Dos pacientes presentaron un rash facial.

						Aumento de saturación de oxígeno dentro de los 3 días Mejoría de lesiones radiológicas dentro de la primera semana de tratamiento Rápido aumento de anticuerpos neutralizantes a 1:64 (en 5 pacientes) Anticuerpos neutralizantes permanecieron altos a títulos de 1:640 (en 4 pacientes) 2 grupos: 6 pacientes en grupo plasma, 15 pacientes en grupo control	semana después del tratamiento	No se reportaron eventos adversos severos ni complicaciones
Zeng et al - China	Estudio retrospectivo	21	No se reportó	Media de 300 mL en 1 a 2 dosis	Media de 21.5 días después del diagnóstico	Solo un paciente sobrevivió en cada grupo Mayor periodo de supervivencia en el grupo plasma Mejoría de marcadores de inflamación (CRP, IL-6) a la semana de tratamiento.	Disminución e indetectable en el grupo plasma, no se reportó tiempo	No se reportaron eventos adversos ni complicaciones
Ahn et al – Corea del Sur	Reporte de casos	2	ELISA IgG: entre 0.532 y 0.586 OD	500 mL en dos dosis el mismo día	Entre día 6 y 10 después del ingreso	Mejoría de demanda de oxígeno y PaO ₂ /FiO ₂ a las 24 horas de inicio de tratamiento. Mejoría de lesiones radiológicas entre los 3 días de inicio de tratamiento.	Disminución dentro de los 10 días después del tratamiento	No se reportaron eventos adversos ni complicaciones

CRP: Proteína C reactiva; ELISA: Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima; IL-6: Interleucina 6; OD: Densidad óptica; SOFA: Evaluación de falla orgánica secuencial; TAN: Título de anticuerpos neutralizantes

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de artículos

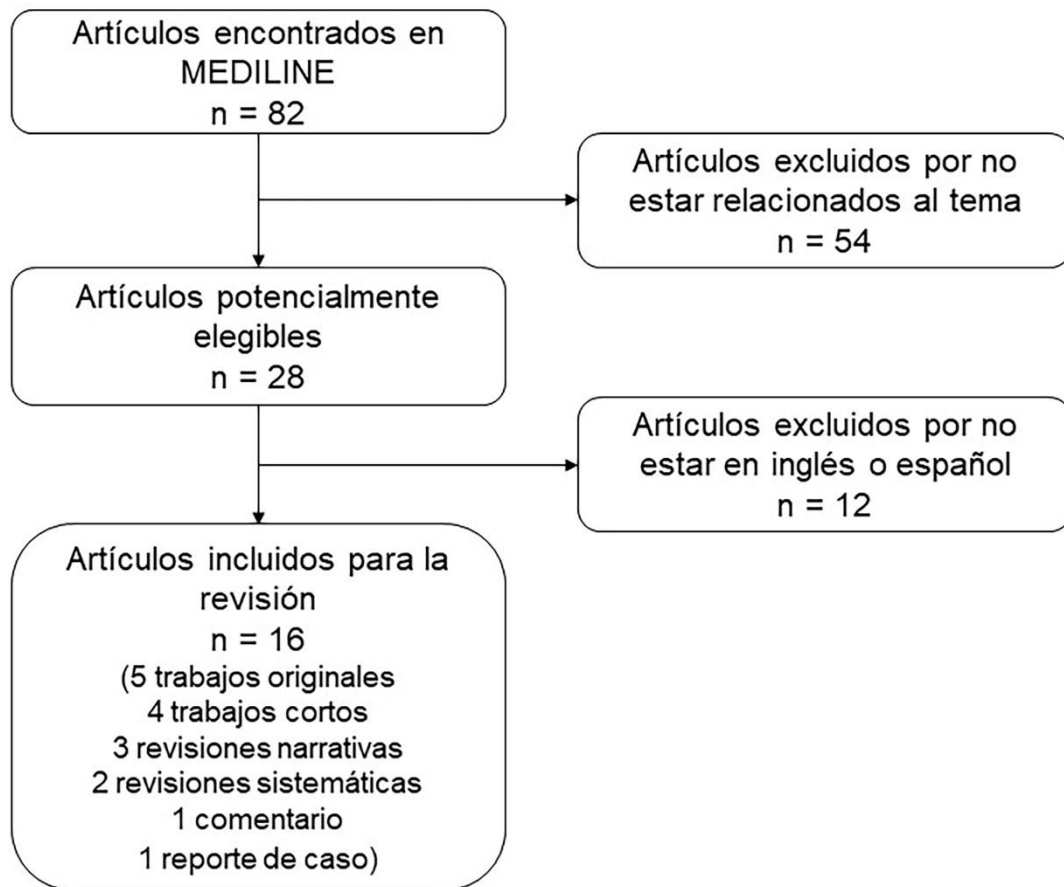
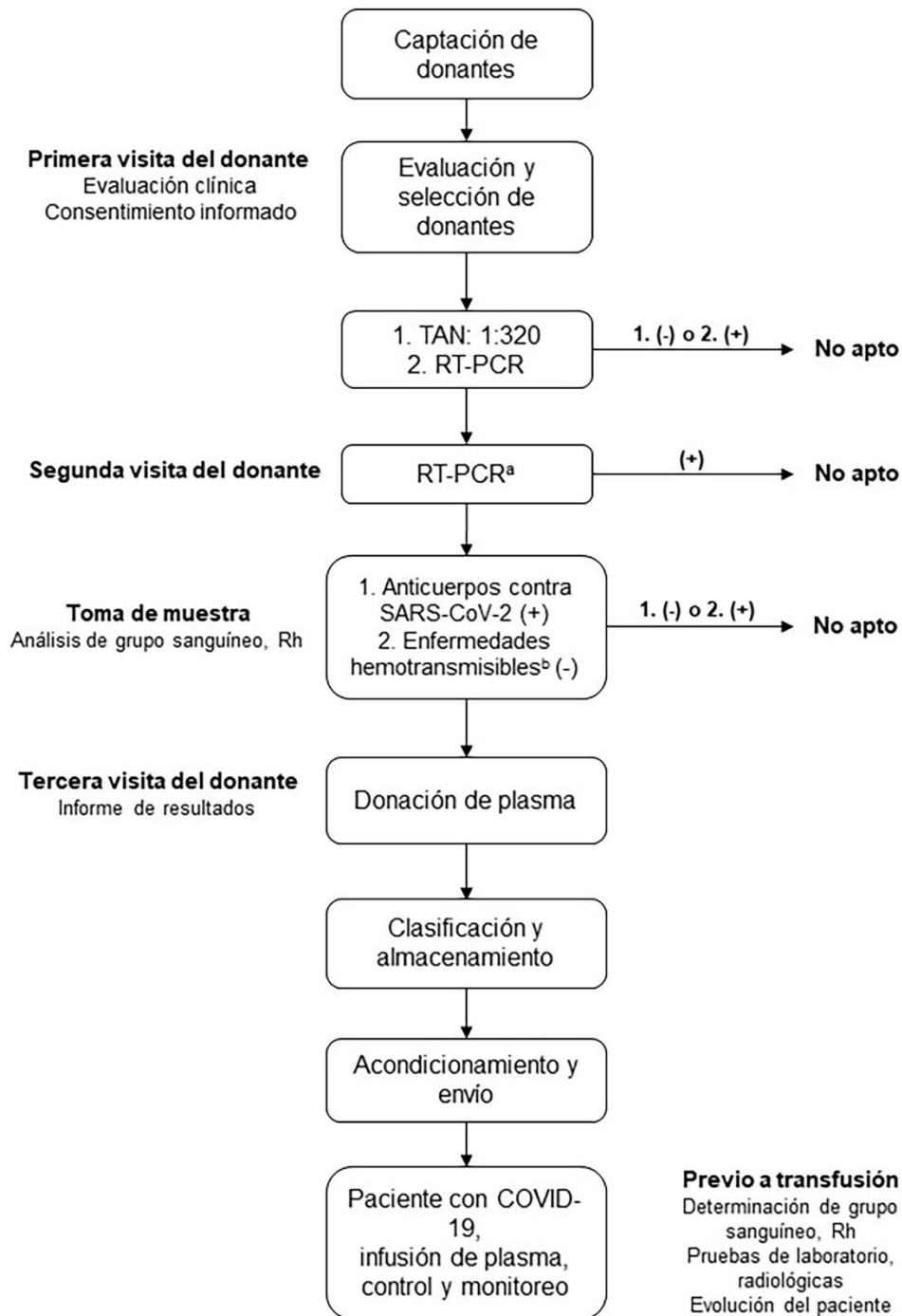


Figura 2. Diagrama de flujo de protocolo sobre el uso de plasma convaleciente en pacientes con COVID-19



RT-PCT: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa, TAN: título de anticuerpos neutralizantes.

^a Segunda evaluación por RT-PCR

^b Enfermedades hemotransmisibles: virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus linfotrópico humano de células T (HTLV), virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (VHC), sífilis y enfermedad de Chagas.