



**Comité de Emergencia y Gestión Sanitaria  
COVID-19**

## **Consideraciones Científicas Sobre el Uso de Plasma Convaleciente en la Enfermedad por Coronavirus (COVID-19)**

Dirigido a: Miembros del Comité de Emergencia y Gestión Sanitaria-COVID-19

**08 de agosto de 2020  
Santo Domingo, República Dominicana**

## Introducción

El plasma de convalecencia extraído de pacientes recuperados ha sido una modalidad terapéutica empleada durante más de cien años para diversos patógenos infecciosos. Específicamente, se ha utilizado en el tratamiento de muchas infecciones virales con diversos grados de eficacia clínica. Al considerar el uso de plasma convaleciente en la batalla contra esta nueva cepa de coronavirus, es prudente revisar lo que se conoce de experiencias pasadas<sup>1</sup>.

La transferencia pasiva de anticuerpos se remonta a la década de 1890, cuando los anticuerpos se utilizaron por primera vez para proteger contra las toxinas bacterianas antes de la introducción de los antimicrobianos. Posteriormente, se ha utilizado la administración pasiva de anticuerpos para tratar a los infectados con diversos microorganismos, incluidos bacterias, hongos y virus. Las formulaciones modernas de inmunoglobulina intravenosa (IVIG), obtenidas de miles de donantes sanos, todavía se utilizan para prevenir infecciones virales en ciertas poblaciones de pacientes.<sup>2</sup>

El plasma de convalecencia también se ha utilizado en el contexto de la influenza, que es relevante para su aplicación contra el coronavirus. Los datos sobre el uso de plasma de convalecencia en el tratamiento de la influenza se remontan a la pandemia H1N1 de 1918. Un metaanálisis de varios estudios relacionados publicados entre 1918 y 1925 reveló una disminución de la tasa de letalidad en el grupo tratado frente a los controles no tratados (16% frente a 37%, respectivamente)<sup>3</sup>.

El plasma convaleciente se puede fraccionar en inmunoglobulina intravenosa hiperinmune (H-IVIG), una formulación concentrada con niveles enriquecidos de anticuerpos específicos de patógenos. Con respecto a la calidad, los pocos estudios que examinan la H-IVIG posiblemente proporcionan algunos de los estudios mejor diseñados sobre la transferencia pasiva de anticuerpos en sujetos humanos. Uno de esos estudios fue un ensayo controlado aleatorio, doble ciego, prospectivo y multicéntrico en el contexto de la pandemia de influenza A (H1N1) de 2009<sup>4</sup>. La H-IVIG se fabricó a partir de plasma convaleciente de un total de 276 donantes, todos los cuales tenían títulos de anticuerpos neutralizantes > 1:40; y los pacientes que recibieron H-IVIG (n = 17) tenían datos demográficos iniciales similares y se compararon con los pacientes que recibieron IVIG estándar (n = 18). El grupo que recibió H-IVIG tuvo cargas virales significativamente más bajas en el día 5 y 7 después de la infusión que el grupo de IVIG. El análisis multivariado reveló que el tratamiento con H-IVIG fue la única variable que redujo la mortalidad (0% frente al 40%, grupo experimental frente al grupo control, respectivamente) cuando se administró dentro de los 5 días posteriores al inicio de los síntomas.

---

<sup>1</sup> Roback J.D., Guarner J. Convalescent plasma to treat COVID-19: possibilities and challenges. *JAMA*. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4940.

<sup>2</sup> Raanani P., Gafter-Gvili A., Paul M., Ben-Bassat I., Leibovici L., Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4

<sup>3</sup> Luke T.C., Kilbane E.M., Jackson J.L., Hoffman S.L. Meta-analysis: convalescent blood products for Spanish influenza pneumonia: a future H5N1 treatment? *Ann Intern Med*. 2006;145:599–609.

<sup>4</sup> Hung I.F.N., KKW To, Lee C.K., Lee K.L., Yan W.W., Chan K. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest*. 2013;144:464–473.

Cuando se compara con el plasma convaleciente, la inmunoglobulina hiperinmune tiene la ventaja de prevenir la transferencia de factores de coagulación potencialmente dañinos que están presentes en los productos plasmáticos (mismos que podrían estar relacionados con la fisiopatología de la COVID-19). La cantidad y la concentración de anticuerpos se pueden dosificar con mayor precisión en comparación con el plasma convaleciente, y la inmunoglobulina hiperinmune se puede preparar de manera consistente<sup>5</sup>. No existen muchos estudios sobre eventos adversos de la inmunoglobulina hiperinmune, pero se conoce el perfil de seguridad de la inmunoglobulina intravenosa estándar. Los eventos adversos comunes de la inmunoglobulina intravenosa que ocurren inmediatamente después de la administración son: dolor en el lugar de la infusión; hinchazón y eritema; y reacciones sistémicas inmediatas, como dolores de cabeza y cuerpo, escalofríos y fiebre<sup>6</sup>. Se ha descrito la transmisión de agentes infecciosos después de la administración de inmunoglobulina intravenosa, pero este riesgo se considera bajo<sup>6</sup>. Otros eventos adversos graves que ocurren tarde después de la administración son la enfermedad pulmonar, la enteritis y los trastornos dermatológicos<sup>6</sup>.

En su serie de casos, Shen et al,<sup>7</sup> presentaron 5 pacientes críticamente enfermos, todos los cuales recibieron plasma convaleciente que contenía anticuerpos contra el SARS-CoV-2 (título > 1: 1000) y anticuerpo neutralizante (título > 1:40) entre los días 10 y 22 de ingreso. Después de la transfusión, 4/5 pacientes experimentaron aumentos en los títulos de anticuerpos virales, disminuciones en las cargas virales del SARS-CoV-2 y normalización de la temperatura y resolución del síndrome de dificultad respiratoria aguda.

Duan et al,<sup>8</sup> presentaron una serie de 10 pacientes con diagnóstico de COVID-19 gravemente enfermos que recibieron una transfusión de 200 ml de plasma convaleciente con títulos altos de anticuerpos neutralizantes (> 1: 640) en una mediana de 16,5 días. El criterio de valoración principal de este estudio fue la seguridad, que se demostró ya que todos los pacientes toleraron la transfusión de plasma sin efectos adversos graves. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la mejora de los síntomas clínicos y la mejora de los valores de laboratorio al tercer día después de la transfusión. Informaron que se registró un aumento en el título de anticuerpos neutralizantes, la saturación de oxígeno y el recuento de linfocitos; y disminuciones en la proteína C reactiva, la carga viral del SARS-CoV-2 y las lesiones pulmonares en el examen radiológico.

Zhang et al. analizaron 4 pacientes críticamente enfermos a los que se les transfundieron entre 200 y 2400 ml de plasma convaleciente desde el día 11 hasta el día 18 del ingreso. Los 4 pacientes se consideraron recuperados de la infección por COVID-19; sin embargo, la recuperación/alta osciló entre aproximadamente 1 semana y 1 mes después de la transfusión inicial, por lo que la relación temporal entre el plasma convaleciente y la mejoría clínica es difícil de conciliar. La definición de recuperación es discutible dado que

---

<sup>5</sup> Hung IF, To KK, Lee CK, Lee KL, Yan WW, Chan K, et al. Hyperimmune IV immunoglobulin treatment: a multicenter double-blind randomized controlled trial for patients with severe 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 2013;144(2):464-73.

<sup>6</sup> Stiehm ER. Adverse effects of human immunoglobulin therapy. *Transfusion Medicine Reviews* 2013;27(3):171-8.

<sup>7</sup> Shen C., Wang Z., Zhao F., Yang Y., Li J., Yuan J. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020 doi: 10.1001/jama.2020.4783.

<sup>8</sup> Duan K., Liu B., Li C., Zhang H., Yu T., Qu J. Effectiveness of convalescent plasma therapy in severe COVID-19 patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 doi: 10.1073/pnas.2004168117.

un paciente fue dado de alta con oxígeno suplementario y otro paciente requirió cuidados críticos continuos por insuficiencia multiorgánica, dado que la carga viral del SARS-CoV-2 había disminuido y las lesiones pulmonares no se percibían en las imágenes.

Sin embargo, estos tres estudios tuvieron algunas limitaciones que se podrían resumir en:

- Muestra pequeña (total n = 19)
- Escasa generalización de los datos: cada informe se basó en la experiencia de una sola institución.
- Diseño de estudio débil: solo uno de los tres estudios tenía un grupo de control para la comparación, pero era un grupo de control histórico.
- Factores de confusión: tratamiento simultáneo con esteroides y antivirales
- Momento del tratamiento: plasma de convalecencia administrado relativamente tarde en el curso de la enfermedad (> Día 10 en la mayoría de los casos)
- Criterios de inclusión estrechos: pacientes tratados limitados a pacientes gravemente enfermos o en estado crítico

En un análisis más reciente (Julio 2020) del uso del plasma convaleciente, se incluyen 20 estudios completos con 5443 participantes; 5211 participantes recibieron plasma de convalecencia. Se encontró un solo ensayo controlado aleatorio (RCT) con 103 participantes; 52 participantes recibieron plasma de convalecencia). Se encontraron tres estudios controlados no aleatorios de intervenciones con 236 participantes; 55 participantes recibieron plasma convaleciente. Estos no asignaron participantes al azar, pero incluyeron un grupo de control de participantes que no recibieron plasma convaleciente. Los 16 estudios restantes (5201 participantes) no fueron aleatorios y no incluyeron un grupo control, pero proporcionaron información sobre los efectos no deseados del plasma convaleciente.

Para evaluar si el plasma de convalecencia es un tratamiento eficaz para COVID-19, se evaluaron los resultados de los RCT y tres estudios controlados. Los grupos de control recibieron la atención estándar en el momento del tratamiento sin plasma de convalecencia. No hubo evidencia suficiente para determinar si el plasma convaleciente afectaba o no el riesgo de muerte por cualquier causa al alta del hospital, tiempo hasta la muerte o necesidad de soporte respiratorio.

Para evaluar si el plasma de convalecencia causa efectos no deseados, también se evaluaron los 16 estudios no controlados (5201 participantes). En los mismos no se identificaron efectos no deseados graves, que podrían estar relacionados con el plasma convaleciente, incluida la muerte, reacciones alérgicas o complicaciones respiratorias. No hay mucha seguridad sobre si el plasma convaleciente afecta o no al número de eventos no deseados graves. Ninguno de los estudios incluidos informó efectos sobre la calidad de vida.

## Consideraciones Finales:

Al considerar la adición de plasma convaleciente al arsenal actual en la lucha contra la infección por SARS-CoV-2, se deben sopesar los pros y los contras. Las ventajas incluirían la posible eficacia clínica, la disponibilidad inmediata de un gran grupo de donantes, la relativa facilidad para obtener plasma a través de los métodos aprobados actualmente y las posibles ventajas de costes sobre algunos de los antivirales más experimentales.

Además, el plasma convaleciente también puede ofrecer beneficios profilácticos, lo que podría proteger a los proveedores de salud en primera línea, así como prevenir la auto cuarentena después de la exposición, lo que corre el riesgo de disminuir una fuerza laboral ya sobrecargada.

Clínicamente, algunos investigadores han intentado evaluar el potencial profiláctico del plasma de convalecencia, pero se necesita mucha más información antes de sacar conclusiones definitivas, esto se ha visto en especial ante los brotes de virus Ébola.

No hay mucha seguridad sobre si el plasma de convalecencia es beneficioso para las personas ingresadas en el hospital con COVID-19. Para los resultados de seguridad, también se incluyen estudios no controlados. Existe información limitada sobre los eventos adversos. De los estudios controlados, ninguno informó sobre este resultado en el grupo de control. Solo hay evidencia de certeza **muy baja** sobre la seguridad del plasma de convalecencia para COVID-19.

Si bien se están realizando importantes esfuerzos para realizar investigaciones sobre COVID-19, es posible que surjan problemas para reclutar el número anticipado de participantes en estos estudios. Otras consideraciones para estos estudios son la necesidad de informar los resultados de todos los brazos del estudio de la misma manera y la importancia de mantener la comparabilidad en cuanto a las intervenciones administradas de forma simultánea en todos los brazos del estudio.

Los ensayos no aleatorizados de plasma convaleciente parecen demostrar beneficios, mientras que la mayoría de los ensayos aleatorizados no han logrado demostrar una mejoría en los resultados clínicos. Los resultados de los ensayos de control aleatorios que investigan el uso de H-IVIG sugieren cierta eficacia clínica, que puede estar relacionada con títulos uniformemente altos de anticuerpos antivirales en las preparaciones farmacéuticas. Por lo tanto, puede ser conveniente concentrar los esfuerzos futuros en H-IVIG o formulaciones concentradas de anticuerpos antivirales. Cualquiera que sea la formulación de anticuerpos, es evidente la necesidad de realizar ensayos prospectivos aleatorizados que comparen el plasma convaleciente con grupos de control bien definidos. La pandemia actual de SARS-CoV-2 ofrece una ocasión más para realizar estudios de tan alto calibre, sin los cuales la eficacia clínica del plasma convaleciente seguirá estando en duda.

En la actualidad existen 98 estudios registrados en ClinicalTrials.gov que evalúan el plasma convaleciente y la inmunoglobulina hiperinmune, de los cuales 50 son RCT.