

## Plasma convaleciente en pacientes COVID-19. Se desvanece la esperanza

### Convalescent Plasma in COVID-19 Patients. Hope Fades

Jhossmar Cristians Auza-Santiváñez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7703-2241>

Juan Pablo Jaldín-Vasquez<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6691-6650>

Zuzel Salazar Duany<sup>3</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8649-0885>

Carlos Sánchez Escalante<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0871-5997>

Luis Mariano Tecualt-Gomez<sup>5</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3860-9332>

Jose Pedro Martínez Larrarte<sup>6</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1380-2646>

<sup>1</sup>Universidad Mayor de San Andrés. Centro Psicopedagógico y de Investigación en Educación Superior. La Paz, Bolivia.

<sup>2</sup>NYC Health+Hospitals/Bellevue, Nueva York, Estados Unidos.

<sup>3</sup>Escuela Latinoamericana de Medicina. Dirección de Ciencia Innovación Tecnológica y postgrado. La Habana, Cuba.

<sup>4</sup>Hospital General IESS Quevedo. Unidad de Cuidados Intensivos. Ecuador.

<sup>5</sup>ISSSTE. Departamento de Urgencias. Baja California Sur, México.

<sup>6</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas Miguel Enríquez. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [cristiansauza1@gmail.com](mailto:cristiansauza1@gmail.com)

## RESUMEN

Durante más de un siglo, el plasma de convalecientes se usa como una estrategia de inmunización pasiva para tratar enfermedades infecciosas. Se ha utilizado ampliamente para tratar la enfermedad por coronavirus bajo la presunción de que dicho plasma contiene anticuerpos potencialmente terapéuticos contra el SARS-CoV-2. El objetivo de este artículo es evaluar la eficacia clínica del plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19. La evidencia sobre su uso en los pacientes con COVID-19 en las últimas semanas ha sido respaldada por estudios con más solidez y consistencia. Por tanto, consideramos que no hay suficiente certeza y calidad de la evidencia para recomendar el uso de plasma convaleciente

para prevenir o tratar a pacientes ambulatorios u hospitalizados con COVID-19. Se necesitan más investigaciones y argumentos sólidos antes de que los organismos reguladores lo recomienden e incluyan dentro de sus protocolos.

**Palabras Clave:** COVID-19; Coronavirus; Plasma de convaleciente; SARS-CoV-2; Inmunoterapia pasiva

## **ABSTRACT**

For more than a century, convalescent plasma has been used as a passive immunization strategy to treat infectious diseases. It has been widely used to treat coronavirus disease under the assumption that such plasma contains potentially therapeutic antibodies against SARS-CoV-2. The objective of this article is to evaluate the clinical efficacy of convalescent plasma for the treatment of COVID-19. Evidence on its use in COVID-19 patients in recent weeks has been supported by more robust and consistent studies. Therefore, we consider that there is insufficient certainty and quality of evidence to recommend the use of convalescent plasma to prevent or treat outpatients or hospitalized patients with COVID-19. More research and solid arguments are needed before regulatory bodies recommend and include it in their protocols.

**Keywords:** COVID-19; Coronavirus; Convalescent plasma; SARS-CoV-2; passive immunotherapy

Recibido: 02/04/2021

Aprobado: 01/07/2021

## **Introducción**

La situación de crisis sanitaria mundial, donde los casos de enfermedad por coronavirus (COVID-19) han aumentado exponencialmente. Encontrar una terapia eficaz contra el SARS-CoV-2 se ha convertido en una necesidad imperiosa. Durante más de un siglo, el plasma de convalecientes se usa como una estrategia de inmunización pasiva para tratar enfermedades infecciosas. Esto generó expectativas para el tratamiento potencial del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2).<sup>(1)</sup>

Uno de los primeros estudios que evaluó el efecto de la transfusión de plasma de humanos se realizó en pacientes con fiebre amarilla en Cuba.<sup>(2)</sup> Otro estudio de plasma de convalecencia e inmunoglobulina hiperinmune en pacientes con influenza A y SARS sugirió un beneficio en la mortalidad "cuando el plasma de convalecencia se administra temprano después de la aparición de las manifestaciones clínicas. Sin embargo, en un ensayo controlado aleatorizado, el plasma convaleciente de títulos altos de pacientes que se habían recuperado de la influenza H1N1 fue ineficaz contra la infección grave por influenza A en niños y adultos hospitalizados.<sup>(3)</sup>

En la actualidad no hay tratamiento disponible que pueda controlar esta pandemia ni medicación específica para el COVID-19 y el manejo se basa fundamentalmente en medidas de soporte. En las últimas semanas, en distintas partes del mundo, se han dado flexibilidades para que la comunidad científica conduzca ensayos clínicos con terapias de potencial utilidad para el COVID-19.

La Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y la Asociación Americana de Bancos de Sangre (AABB) recomiendan que el uso de plasma convaleciente se limite a ensayos clínicos.<sup>(4)</sup>

El objetivo de este artículo es evaluar la eficacia clínica del plasma convaleciente para el tratamiento de COVID-19. Esto permitirá a los profesionales de salud una descripción general de la evidencia científica actual y mejor orientación clínica en el pronóstico de los pacientes.

## **Desarrollo**

Algunos informes indican que el plasma de convalecencia es bien tolerado con bajo riesgo de eventos adversos,<sup>(5)</sup> y se ha autorizado desde agosto de 2020 en los EEUU.<sup>(6)</sup>

A la luz de la evidencia se analizaron estudios iniciales que incluyen el uso del plasma en pacientes con COVID-19. Sin embargo, los argumentos que esgrimen los autores para afirmar que el plasma de convalecientes pudiera ser usado en el tratamiento y con un aparente beneficio, presentan limitaciones importantes principalmente porque se apoyan en estudios observacionales y pequeños ensayos clínicos aleatorizados (ECA).<sup>(7),(8),(9),(10),(11),(12)</sup> proporcionaron pruebas débiles de eficacia clínica y algunos sin datos concluyentes.

Consideramos que una postura temprana puede limitar la investigación sólida necesaria para ver, no solo si funciona mejor para la prevención o el tratamiento, sino también si es eficaz según las poblaciones de pacientes y la gravedad de la COVID-19.

### Certeza de la evidencia

Li L *et al.* <sup>(13)</sup> realizaron un estudio en 103 pacientes al azar con COVID-19 grave o potencialmente mortal en China, los cuales recibieron tratamiento estándar con o sin plasma convaleciente. Sólo se administró plasma con un título alto de anticuerpos.

Aunque el plasma convaleciente mejoró la tasa de depuración del ARN viral nasofaríngeo a las 72 horas en comparación con el tratamiento estándar, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas generales de mejoría clínica a los 28 días. Entre el subgrupo subconjunto de pacientes que tenían una enfermedad grave pero que no amenazaba la vida, la tasa de mejoría clínica fue mayor con el plasma convaleciente (91 % frente al 68 %, cociente de riesgo 2,15, 95 % IC: 1,07-4,32).<sup>(13)</sup>

El ensayo se detuvo antes de tiempo debido a una inscripción deficiente, lo que puede haber limitado la capacidad de detectar una diferencia estadísticamente significativa en los resultados clínicos en el grupo general. Además, el plasma de convalecencia se administró bastante tarde en el curso de la enfermedad; la mediana de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta la aleatorización fue de 30 días.<sup>(13)</sup>

Recientemente, se ha publicado los resultados de un metanálisis de cuatro ECA revisados por pares de 1060 pacientes con COVID-19, la razón de riesgo de mortalidad fue 0,93 y otro de 10722 pacientes de otros seis ECA, la razón de riesgo de mortalidad fue de 1,02; ninguno de los hallazgos fue estadísticamente significativo, el tratamiento con plasma convaleciente en comparación con el placebo o el tratamiento estándar, no se asoció con una disminución de la mortalidad por todas las causas, ni con ningún beneficio para otros resultados clínicos.<sup>(14)</sup>

Agarwal A *et al.* <sup>(15)</sup> reportaron los resultados de un ensayo controlado aleatorio, multicéntrico, de fase II, de grupo paralelo, abierto, PLACID, realizado en 39 hospitales y 464 pacientes de la India con hipoxia pero sin necesidad de oxígeno. Este estudio demostró que el plasma convaleciente no se asoció con una reducción de la mortalidad, ni de la progresión a enfermedad grave en comparación con el tratamiento estándar. Sin embargo, el plasma no se evaluó previamente para los títulos neutralizantes, y en las pruebas post-

hoc, la mediana del título en el plasma donado fue solo 1:40, que fue más baja que la mediana del título inicial entre los participantes del ensayo.

Un ensayo controlado con placebo de Argentina (PlasmAr) incluyó a 333 pacientes con COVID-19 grave no encontró diferencias en el estado clínico a los 30 días (odds ratio ajustado 0,92, 95 % intervalo de confianza (IC): 0,59-1,42) o en la mortalidad a los 30 días (10,96 % frente al 11,43 %, diferencia de riesgo -0,46 %, 95 % IC: -7,8-6,8) entre el plasma convaleciente (con una mediana del título total de anticuerpos de 1: 3200) y el placebo. La mediana de tiempo desde el inicio de Las manifestaciones clínicas, hasta la inscripción fue de ocho días, y el 46 % de los 218 pacientes que se les realizó la prueba de anticuerpos de referencia no tenían niveles detectables en la inscripción. <sup>(16)</sup>

El ensayo RECOVERY,<sup>(17)</sup> el más grande hasta la fecha de plasma convaleciente en pacientes con COVID 19, informo datos preliminares. demostrando que no existen pruebas convincentes del efecto del plasma convaleciente en los resultados clínicos en pacientes ingresados en el hospital con COVID-19, por tanto, el Comité de Monitoreo de Datos independiente del ensayo, dejo reclutar pacientes en fecha 14 de enero de 2021. El análisis preliminar fue basado en 1873 muertes notificadas entre 10.406 pacientes aleatorizados no muestra diferencias significativas en el criterio de valoración principal de la mortalidad a 28 días (18 % de plasma convaleciente frente al 18 % de tratamiento estándar; cociente de riesgo 1,04 [95 % intervalo de confianza: 0,95-1,14] ; p = 0,34). Si bien el resultado general es negativo, debemos esperar los resultados finales completos antes de que podamos afirmar si el plasma convaleciente tendría alguna efectividad en subgrupos específicos de pacientes.

## **Conclusiones**

Es necesario incluir más ensayos clínicos aleatorios en un metanálisis, con menos sesgos para

aproximarse más al efecto real medible. Consideramos que no hay suficiente certeza y calidad de la evidencia para recomendar el uso de plasma convaleciente para prevenir o tratar a pacientes ambulatorios u hospitalizados con COVID-19.

Se necesitan más investigaciones y argumentos sólidos antes de que los organismos reguladores lo recomienden e incluyan dentro de sus protocolos.

## **Referencias bibliográficas**

- 1- Subbarao K, Mordant F, Rudraraju R. Convalescent plasma treatment for COVID-19: Tempering expectations with the influenza experience. Eur J Immunol 2020[Acceso 23/02/2021];50:1447-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/eji.202048723>
- 2- Serrano-Barrera OR, Bello-Rodríguez MM. Plasma humano de convalecientes, ahora un tratamiento para la COVID-19, tuvo su origen en Cuba. Rev. electrón. Zoilo. 2020 [Acceso 09/03/2021];45(4):[aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2277>
- 3- Beigel JH, Aga E, Elie-Turenne MC, Cho J, Tebas P, Clark C.L, Stapleton RD. Anti-influenza immune plasma for the treatment of patients with severe influenza A: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Respir Med. 2019[Acceso 20/03/2021];7(11):941-950. Disponible en:doi: [10.1016/S2213-2600\(19\)30199-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30199-7) PMID: [PMC6941345](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3301345/)
- 4- Infectious Diseases Society of America. Clarifying the Emergency Use Authorization framework for COVID- convalescent plasma: considerations for clinicians prepared jointly by the Infectious Diseases Society of America and AABB. [Acceso 20/03/2021];November. Disponible en: <https://www.idsociety.org/globalassets/covid--real-timelearning-network/therapeutics-and-interventions/convalescent-plasma/aabb-idsa-convalescent-plasma-eua--nal.pdf>
- 5- Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, Kunze KL, Johnson PW, Lesser ER, et al. Safety Update: COVID-19 Convalescent Plasma in 20,000 Hospitalized Patients. Mayo Clinic Proceedings. 2020 [Acceso 20/02/2021] ;95(9):1888-97. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/J.MAYOCP.2020.06.028>
- 6- US Food and Drug Administration. FDA issues Emergency Use Authorization for convalescent plasma as potential promising COVID-19 treatment, another achievement in administration's fight against pandemic. [Acceso 15/02/2021];Published August/ 23/2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-issues-emergency-use-authorization-convalescent-plasma-potential-promising-covid-19-treatment>
- 7- Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, Yuan J, Liu L. Treatment of 5 Critically Ill Patients With COVID-19 With Convalescent Plasma. JAMA. 2020;323(16):1582-9. doi:[10.1001/jama.2020.4783](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4783) PMID: [PMC7101507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3301507/)
- 8- Ye M, Fu D, Ren Y, Wang F, Wang D, Zhang F, Lv T. Treatment with convalescent plasma for COVID-19 patients in Wuhan, China. J Med Virol. 2020;92(10):1890-901. doi: [10.1002/jmv.25882](https://doi.org/10.1002/jmv.25882) PMID: [PMC7262027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3302027/)

- 9- Duan K, Liu B, Li C, Zhang H, Yu T, Qu J, Yang X. 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](https://doi.org/10.1073/pnas.2004168117) PMID: [PMC7196837](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32584322/)
- 10-Olivares-Gazca JC, Priesca-Marín JM, Ojeda-Laguna M, Garces-Eisele J, Soto-Olvera S, Palacios-Alonso A, et al. Infusion of convalescent plasma is associated with clinical improvement in critically ill patients with COVID-19: A pilot study. *Rev Invest Clin*. 2020;72(3):159-64. doi: [10.24875/RIC.20000237](https://doi.org/10.24875/RIC.20000237) PMID: **32584322**
- 11- Erkurt MA, Sarici A, Berber İ, Kuku İ, Kaya E, Özgül M. Life-saving effect of convalescent plasma treatment in covid-19 disease: Clinical trial from eastern Anatolia. *Transfus Apher Sci*. 2020;59(5):102867. doi: [10.1016/j.transci.2020.102867](https://doi.org/10.1016/j.transci.2020.102867) PMID: [32620409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620409/)
- 12- Cheng Y, Wong R, Soo YO, Wong WS, Lee CK, Ng MHL, Cheng G. Use of convalescent plasma therapy in SARS patients in Hong Kong. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005;24(1):44-6. doi: [10.1007/s10096-004-1271-9](https://doi.org/10.1007/s10096-004-1271-9) PMID: [PMC7088355](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/157088355/)
- 13- Li L, Zhang W, Hu Y, Tong X, Zheng S, Yang J, Liu Z. Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020. 4;324(5):460-70. doi: [10.1001/jama.2020.10044](https://doi.org/10.1001/jama.2020.10044) PMID: [32492084](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32492084/)
- 14- Janiaud P, Axfors C, Schmitt AM, Gloy V, Ebrahimi F, Hepprich M, et al. Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2021;325(12):1185-95. doi:[10.1001/jama.2021.2747](https://doi.org/10.1001/jama.2021.2747)
- 15- 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*. 2020;371. doi:[10.1136/bmj.m3939](https://doi.org/10.1136/bmj.m3939) PMID: [PMC7578662](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32578662/)
- 16- Simonovich VA, Burgos Prax LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, Belloso WH. A Randomized Trial of Convalescent Plasma in Covid-19 Severe Pneumonia. *N Engl J Med*. 2021;384(7):619-629. doi:[10.1056/NEJMoa2031304](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2031304) PMID: [PMC7722692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32722692/)
- 17- RECOVERY Trial. Press release: RECOVERY trial closes recruitment to convalescent plasma treatment for patients hospitalized with COVID-19. Published January 15, 2021. [Acceso 25/03/2021]; Disponible en: <https://www.recoverytrial.net/news/statement-from-the-recovery-trial-chief-investigators->

[15-january-2021-recovery-trial-closes-recruitment-to-convalescent-plasma-treatment-for-patients-hospitalised-with-covid-19](#)

### **Conflicto de interés**

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

### **Contribución de los autores**

Jhossmar Cristians Auza-Santiváñez: Concibió la idea, redacción del artículo, revisión crítica del artículo y aprobó la versión final.

Juan Pablo Jaldín-Vasquez: Ayudó en la redacción y la revisión crítica del artículo y aprobó la versión final de manuscrito

Zuzel Salazar Duany: Hizo la búsqueda bibliográfica de apoyo, ayudó en la redacción y aprobó la versión final de manuscrito

Carlos Sánchez Escalante: Revisión crítica del artículo y aprobó la versión final de manuscrito.

Luis Mariano Tecualt-Gomez: Revisión crítica del artículo y aprobó la versión final de manuscrito

Jose Pedro Martínez Larrarte: Redacción del artículo, revisión crítica del artículo y aprobó la versión final de manuscrito