

REVISIONES

REVISTA ARGENTINA
DE SALUD PÚBLICA
Suplemento COVID-19

FECHA DE RECEPCIÓN: 22 de febrero de 2021

FECHA DE ACEPTACIÓN: 18 de marzo de 2021

FECHA DE PUBLICACIÓN: 07 de mayo de 2021

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Ninguna.

*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:

fernandotortosa@gmail.com

EFFECTOS DEL TRATAMIENTO CON PLASMA DE CONVALECIENTE EN PACIENTES CON COVID-19: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

Effects of convalescent plasma treatment in patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis

* **Fernando Tortosa**¹. Médico especialista en Clínica Médica, Magíster en Mecánica Vascular.
Gabriela Carrasco². Bioquímica clínica.
Martín Ragusa³. Médico especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
Pedro Haluska⁴. Médico especialista en Obstetricia y Ginecología.
Ariel Izcovich⁵. Doctor en Medicina.

¹ Ministerio de Salud de Río Negro, Argentina.

² Red Argentina Pública de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

³ Hospital General de Agudos Dr. Juan A. Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

⁴ Hospital Área Programa San Carlos de Bariloche "Ramón Carrillo", Bariloche, Argentina.

⁵ Hospital Alemán de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: Se ha sugerido que el tratamiento con plasma de convaleciente en la enfermedad por coronavirus (COVID-19) mejora la evolución clínica en los casos moderados a graves. Este estudio fue diseñado para evaluar los efectos de este tratamiento en comparación con el tratamiento estándar o placebo en la mortalidad, el ingreso a asistencia ventilatoria mecánica y otros desenlaces críticos en personas hospitalizadas con COVID-19 moderada a grave. MÉTODOS: Se siguieron los lineamientos PRISMA para la realización de una revisión sistemática. Se realizó una búsqueda sistemática en la plataforma L-OVE (*Living Overview of Evidence*) de COVID-19 hasta el 15 de enero de 2021. Se incluyeron ensayos clínicos en los cuales se estudiaron personas con COVID-19 moderada, grave o crítica. La certeza de la evidencia se analizó mediante el enfoque de evaluación, desarrollo y evaluación de recomendaciones (GRADE, por su sigla en inglés). RESULTADOS: Se identificaron 10 ensayos controlados aleatorizados que incluyeron 11 854 pacientes, en los que se comparó el tratamiento con plasma de convaleciente y las medidas estándares de cuidado o placebo en pacientes con COVID-19. Estos no mostraron diferencias significativas sobre la mortalidad (riesgo relativo: 1,02; intervalo de confianza del 95%: 0,94-1,12). Podría producir un aumento marginal en el ingreso a ventilación mecánica y de los eventos adversos graves. DISCUSIÓN: La evidencia actual muestra que el uso de plasma de convaleciente no tiene efecto en desenlaces críticos en pacientes con COVID-19 moderada o grave.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; SARS-CoV-2; Tratamiento para COVID-19; Plasma de convaleciente COVID-19; Argentina.

ABSTRACT. INTRODUCTION: It has been suggested that treatment with convalescent plasma in coronavirus disease (COVID-19) improves the clinical course in moderate to severe cases. This study was designed to evaluate the effects of this treatment compared to standard treatment or placebo on mortality, admission to mechanical ventilation, and other critical outcomes in people hospitalized with moderate to severe COVID-19. METHODS: The PRISMA guidelines were followed to carry out a systematic review. A systematic search was carried out on the L-OVE (*Living Overview of Evidence*) platform for COVID-19 until January 15, 2021. Clinical trials were included in which people with moderate, severe or critical COVID-19 were studied. The certainty of the evidence was analyzed using the recommendation evaluation, development and evaluation (GRADE) approach. RESULTS: We identified 10 randomized controlled trials involving 11 854 patients in which convalescent plasma treatment and standard measures of care or placebo were compared in patients with COVID-19. These did not show significant differences on mortality (relative risk: 1.02; 95% confidence interval: 0.94-1.12). It could produce a marginal increase in admission to mechanical ventilation and serious adverse events. DISCUSSION: Current evidence shows that the use of convalescent plasma has no effect on critical outcomes in patients with moderate or severe COVID-19.

KEY WORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; COVID-19 drug treatment; COVID-19 serotherapy; Argentina.

REVISIONES - Tortosa F, Carrasco G, Ragusa M, Haluska P, Izcovich A. Efectos del tratamiento con plasma de convaleciente en pacientes con COVID-19: revisión sistemática y metaanálisis. **Rev Argent Salud Publica.** 2021;13 Supl COVID-19:e28.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes recuperados de la enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) poseen anticuerpos en su sangre que los protegen de futuros episodios causados por el mismo agente infeccioso. Estos anticuerpos pueden obtenerse desde el plasma sanguíneo, que, en este contexto, se denomina plasma de convaleciente.

Los mecanismos de acción del plasma de convaleciente transfundido a una persona con una infección viral 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). De esta forma, se podría neutralizar el microorganismo patógeno que lo afecta y así darle tiempo a esa persona de poner en marcha una respuesta inmune activa, es decir, generada por su propio sistema inmunológico.

Esta terapia tuvo un papel fundamental en la época en que no se contaba con vacunas o medicamentos efectivos para la mayoría de las enfermedades. El antecedente de su uso exitoso en Argentina surge con el tratamiento de la fiebre hemorrágica argentina^{1,2}. En el contexto de la pandemia por la COVID-19, ha resurgido el interés por utilizarla. Existen dificultades prácticas para la obtención de plasma que, a su vez, limita su disponibilidad. Lo más importante para tener en cuenta es que podría ser una alternativa para el tratamiento de la COVID-19 mientras los científicos investigan y encuentran una mejor opción.

Se realizó una revisión sistemática con el objetivo de evaluar los efectos del tratamiento con plasma de convaleciente en pacientes con COVID-19 moderada a grave en comparación con el tratamiento estándar o placebo. Se evaluó y estimó su efecto en desenlaces importantes y críticos como la mortalidad, el ingreso a asistencia ventilatoria mecánica invasiva, el tiempo de hospitalización y eventos adversos graves.

MÉTODOS

Este estudio se realizó con base en los lineamientos PRISMA (para la realización y publicación de revisiones sistemáticas³).

El protocolo fue registrado en PROSPERO con el número CRD42020226735 y bajo el título *Use of convalescent plasma in patients with coronavirus disease (COVID-19): systematic review and meta-analysis*.

PREGUNTA CLÍNICA

¿Debería usarse plasma de convaleciente en personas hospitalizadas con enfermedad por coronavirus (COVID-19) moderada a grave en comparación con el tratamiento estándar solo o placebo? La pregunta PICO se formula en el Cuadro 1.

DISEÑO

Se trata de una revisión sistemática y metaanálisis.

CUADRO 1. Pregunta PICO.

Población	Personas hospitalizadas con enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID-19) moderada a grave
Intervención	Plasma convaleciente más tratamiento estándar
Comparación	Tratamiento estándar o placebo
Desenlaces (en orden de acuerdo con la gravedad y relevancia clínica)	Mortalidad (dentro de los 29 días de internación), ingreso en asistencia ventilatoria mecánica, eventos adversos graves (relacionados con la administración de la intervención), tiempo de ventilación mecánica, tiempo de internación en unidad de cuidado intensivos y tiempo de hospitalización

FUENTES DE DATOS

Se realizaron búsquedas sistemáticas en la plataforma L:OVE (*Living Overview of Evidence*) de COVID-19, un sistema que mapea las preguntas PICO a un repositorio desarrollado por la Fundación Epistemionikos. Este repositorio se actualiza de manera continua mediante búsquedas en las bases de datos electrónicas, preimpresión de servidores, registros de prueba y otros recursos relevantes para COVID-19. También se realizó, por duplicado, la búsqueda en las bases de datos electrónicas PubMed, LILACS, Cochrane Library y en el registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov. Los detalles de la búsqueda pueden encontrarse en el Cuadro 2.

No se impusieron restricciones de búsqueda en bases de datos electrónicas. La última búsqueda se realizó el día 15 de enero de 2021.

Se amplió la búsqueda revisando las referencias de los estudios seleccionados (incluidas las revisiones sistemáticas que respondieran a la pregunta de investigación) y con la herramienta "citado por" de Google Académico®.

SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Para esta intervención terapéutica, se seleccionaron ensayos controlados aleatorizados (ECA) sin restricción de edad en pacientes con COVID-19 y se incluyeron ensayos que comparasen esta intervención cabeza a cabeza o con ninguna intervención o placebo, o que proporcionasen evidencia sobre desenlaces críticos, ordenados de acuerdo con su relevancia clínica y gravedad (mortalidad, ventilación mecánica, síntomas de resolución o mejoría clínica y eventos adversos graves).

Dos revisores examinaron de forma independiente todos los títulos y resúmenes, seguidos de los textos completos de los ensayos que se identificaron como potencialmente elegibles. Los desacuerdos se resolvieron por consenso.

RECOLECCIÓN DE DATOS

Para cada ensayo elegible, pares de revisores extrajeron los datos de forma independiente mediante un formulario de extracción de datos.

CUADRO 2. Estrategia de búsqueda.

Plataforma	Búsqueda	Resultados	Revisión a texto completo
Living Overview of Evidence (L-OVE)	coronavir* OR coronavirus* OR betacoronavir* OR "beta-coronavirus" OR "betacoronaviruses" OR "corona virus" OR "virus corona" OR "corono virus" OR "virus corono" OR hcov* OR covid* OR "2019-ncov" OR cv19* OR "cv-19" OR "cv 19" OR "ncov" OR ncov* OR (wuhan* and (virus OR viruses OR viral)) OR sars* OR sari OR "severe acute respiratory syndrome" OR mers* OR "middle east respiratory syndrome" OR "middle-east respiratory syndrome" OR "2019-ncov-related" OR "cv-19-related" OR "n-cov-related"	908	26
PubMed	((("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "Coronavirus"[Mesh]) AND "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept]) AND ((("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "Coronavirus"[Mesh]) AND "COVID-19 serotherapy" [Supplementary Concept])	538	23
Cochrane Library	((("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "Coronavirus"[Mesh]) AND "COVID-19 serotherapy") AND ((("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) OR "Coronavirus"[Mesh]) AND "COVID-19 serotherapy")	166	27
Clinicaltrials	convalescent plasma AND COVID19	563	4

Fecha de la última búsqueda: 15 de enero de 2021

Los revisores recopilaron información sobre las características de los ensayos (registro del ensayo, estado de publicación, estado del estudio y diseño), características de los participantes y resultados de interés. Los revisores resolvieron discrepancias mediante discusión y, cuando fue necesario, con la intervención de un tercer revisor.

RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Se aplicó una evaluación del riesgo de sesgo a los ECA con base en la aleatorización, la asignación, la ocultación, el cegamiento u otros sesgos relevantes para las fuentes del riesgo de sesgo. Para cada ensayo y resultado elegible, los revisores utilizaron una revisión con la herramienta Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ECA (RoB 2.0[®])⁴ y calificar los ensayos en los siguientes dominios: sesgo que surge del proceso de asignación al azar, sesgo debido a desviaciones de la intervención prevista, sesgo debido a datos de resultado faltantes, sesgo en la medición del resultado, sesgo en la selección de los informes de los resultados (incluidas las desviaciones del protocolo registrado) y sesgo que surge de la terminación anticipada en beneficio de la intervención. Se calificaron los ensayos con alto riesgo de sesgo en general si uno o más dominios se calificaron como "algunas preocupaciones o probablemente alto riesgo de sesgo" o como "alto riesgo de sesgo", y como bajo riesgo de sesgo en general si todos los dominios se calificaron como "algunas preocupaciones, probablemente bajo riesgo de sesgo". Los revisores resolvieron las discrepancias mediante discusión y, cuando no fue posible, fueron resueltas por un tercero.

MEDIDAS DE EFECTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se resumió el efecto de las intervenciones sobre los resultados dicotómicos mediante los riesgos relativos (RR) y los correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC95%).

Se calculó el efecto relativo mediante un metaanálisis de riesgos relativos utilizando el método de Mantel y Haenszel con un modelo de efectos aleatorios. Se estimó el efecto absoluto a partir del riesgo relativo y el riesgo observado en grupos controles de los estudios incluidos.

Se realizó el metaanálisis de comparaciones directas y el resto de los cálculos mediante el paquete "meta" en RStudio Versión 1.3.1093.14^{®5}.

Para evaluar los efectos absolutos de la intervención, se definieron los riesgos iniciales (riesgos sin intervención) para los desenlaces mortalidad y ventilación mecánica, y para los eventos adversos y la resolución y mejoría de los síntomas se utilizó el riesgo observado en los grupos control o tratamiento estándar de los ECA incluidos⁶.

CERTEZA EN LA EVIDENCIA

La certeza de la evidencia se estudió mediante la clasificación de la evaluación de recomendaciones, enfoque de desarrollo y evaluación (GRADE)⁷. Dos metodólogos con experiencia en el uso de GRADE calificaron cada dominio para cada comparación por separado y resolvieron las discrepancias por consenso. Se valoró la certeza para cada comparación y resultado como alta, moderada, baja o muy baja, con base en consideraciones de riesgo de sesgo, inconsistencia, riesgo de evidencia indirecta, sesgo de publicación e imprecisión.

ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD, DE SUBGRUPO Y DE SESGO DE PUBLICACIÓN

Se plantearon, como potenciales efectos de subgrupo o modificadores de efecto, el riesgo de sesgo (RoB alto o bajo) según los estándares actuales para las intervenciones farmacológicas en COVID-19, y la calidad del plasma infundido (alto título de anticuerpos versus bajo título de anticuerpos) con base en la concentración de anticuerpos neutralizantes requerida en los estándares descritos en los ensayos clínicos.

PODER DE LA MUESTRA

Se realizó un cálculo del tamaño muestral para determinar si el número total de pacientes incluidos en el metaanálisis fue menor que el número requerido de pacientes para alcanzar el poder de la muestra, y para determinar si se cumplió el tamaño óptimo de información para un poder del 80%.

Este trabajo se encuentra eximido de la valoración por un comité de ética, dado que, al tratarse de una revisión sistemática, utiliza fuentes secundarias de datos.

RESULTADOS

Se identificaron 10 ECA⁸⁻¹⁷ que incluyeron 11 854 pacientes en los que se comparó el tratamiento con plasma de convaleciente con el tratamiento estándar u otros tratamientos. En el Gráfico 1 se muestra el flujograma con los estudios incluidos.

Todos los estudios incluyeron pacientes moderados y graves, con excepción del trabajo de Libster y col.¹⁴, que incluyó pacientes leves y moderados. La mortalidad en los brazos de control osciló entre el 10% y el 25,6%.

En la mayoría de los estudios incluidos, la edad promedio de los pacientes fue de 60 años o más, con predominio del sexo masculino (60-80% de la población incluida), mientras que en el trabajo publicado por Libster y col.¹⁴, la edad media fue de 76 años en el grupo

intervención y de 78 años en el grupo placebo y, además, cerca del 60% de los pacientes incluidos fueron mujeres.

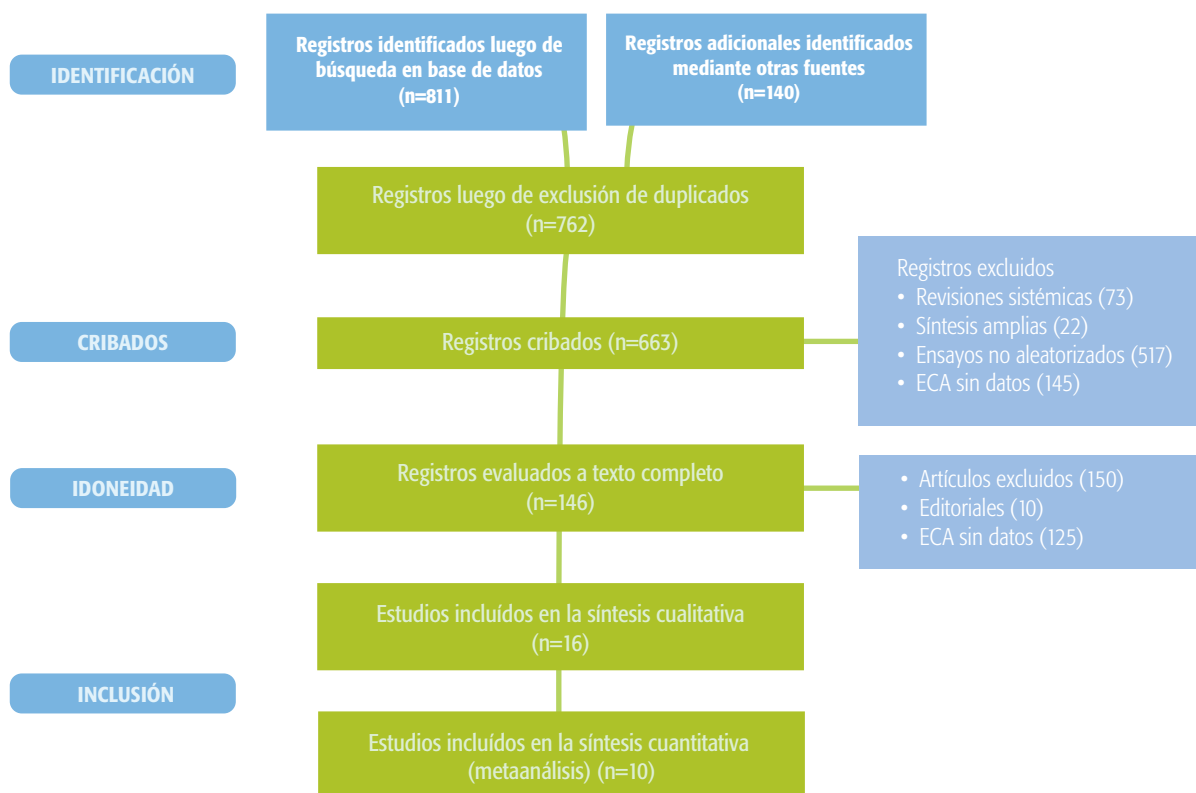
Se administró plasma de convaleciente con títulos altos de anticuerpos (inmunoglobulina [Ig] G total y anticuerpos neutralizantes) en los estudios de Horby y col.¹⁷, Libster y col.¹⁴, Li y col.⁹ y Simonovich y col.¹¹, mientras que, en el resto de los ensayos aleatorizados, se administró plasma con títulos bajos o no se midieron títulos de anticuerpos neutralizantes.

En relación con el momento de la aplicación del plasma de convaleciente, en los estudios publicados por Libster y col.¹⁴, Bajpai y col.¹⁵ y Horby y col.¹⁷, el plasma se administró en algún grupo o subgrupo en forma temprana (menos de 72 horas después del inicio de los síntomas). En el resto de los estudios incluidos, el rango de tiempo de administración media de plasma fue de 8 días, y osciló entre los 5 y los 30 días posteriores a la fecha de inicio de síntomas.

Las características de los estudios incluidos pueden observarse en en Anexo Tabla 1: http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/vol13supl/Rev_Tortosa_Anexo1.pdf

El riesgo de sesgo de los estudios fue bajo en forma global para muerte o ingreso en AVM, y alto para el resto de los desenlaces. Esto ocurrió por problemas en la aleatorización y el cegamiento en la mayoría de los estudios, la presencia de múltiples cointervenciones y el informe de

GRÁFICO 1. Diagrama de flujo de búsqueda y selección de estudios (PRISMA).



*ECA: ensayos clínicos aleatorizados

los resultados. En la Tabla 2 se muestra el riesgo de sesgo.

Desenlace mortalidad

El uso de plasma de convaleciente no tiene impacto en la mortalidad de pacientes internados con COVID-19: RR 1,02 (IC95%: 0,94-1,12); DR (diferencia de riesgo) 0,2% (IC95%: de 0,6% menos a 1% menos); certeza alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕ (Gráfico 2).

Desenlace ingreso a asistencia ventilatoria mecánica

El plasma de convaleciente podría producir un aumento marginal en el ingreso a AVIM: RR 1,17 (IC95%: 0,80 a 1,70); DR 2% (IC95%: de 2% menos a 8% más); certeza baja ⊕ ⊕ ○ ○.

Desenlace eventos adversos graves

El plasma de convaleciente podría producir un aumento marginal de los eventos adversos graves: RR 1,27 (IC95%: 0,72-2,24); DR 1,4% (IC95%: -1,6 menos a 6,7 más); certeza baja ⊕ ⊕ ○ ○.

Desenlace tiempo de hospitalización

El uso de plasma de convaleciente podría no impactar en forma significativa en el tiempo de hospitalización:

diferencia promedio de 1,7 días más (IC95%: de 1,7% menos a 5,28% más).

Desenlace tiempo de ventilación mecánica

La duración de AVIM fue de 13 días (QR 4-10) en el grupo cuidados estándar, mientras que fue de 9 días (QR 3-9) en el grupo que recibió plasma de convaleciente (p = 0,46). En la Tabla 3 se muestra un resumen de los hallazgos.

DISCUSIÓN

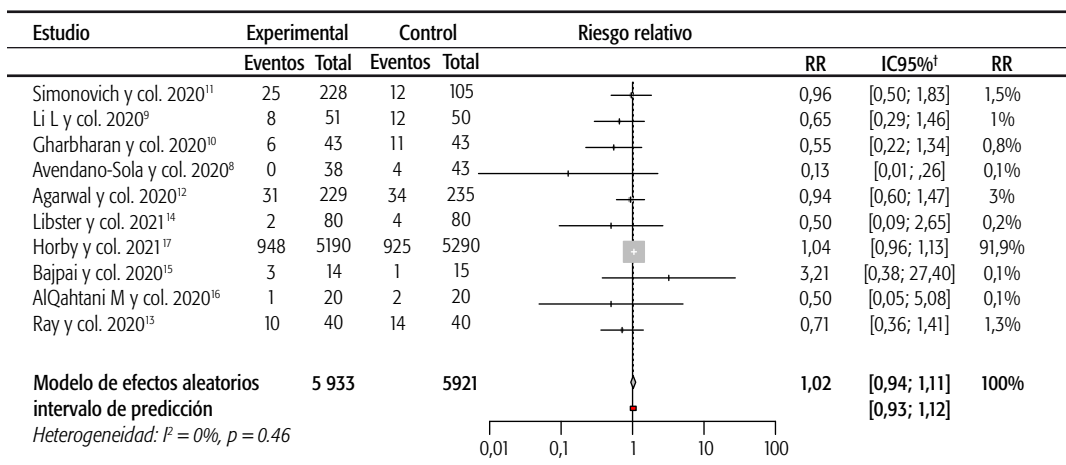
Los resultados de la presente revisión sistemática muestran, con certeza alta, que la administración de plasma de convaleciente no disminuye la mortalidad de pacientes con COVID-19, y no disminuiría el ingreso a AVIM ni la cantidad de días de internación. En relación con la seguridad de dicha intervención, los estudios aleatorizados analizados sugieren, con certeza baja, un incremento en los eventos adversos graves. Sin embargo, el cuerpo de evidencia proveniente de estudios no aleatorizados¹⁸⁻²¹ en los que se administró plasma de convaleciente en forma abierta, (es decir, sin grupo control y sin mediar enmascaramiento en la administración de la intervención) a un gran número

TABLA 2. Riesgo de sesgo global (Rob-2) de los estudios incluidos.

Estudio	Aleatorización	Desvío de la intervención	Pérdida de datos	Medición de resultados	Desenlaces informados	Riesgo de sesgo global
Simonovich y col. (2020) ¹¹	Bajo	AP†	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Li L y col. (2020) ⁹	Alto	AP	Bajo	AP	Bajo	Alto
Gharbharan y col. (2020) ¹⁰	Bajo	AP	Bajo	AP	Bajo	Bajo
Avendano-Sola y col. (2020) ⁸	Bajo	AP	Bajo	AP	Bajo	Bajo
Agarwal y col. (2020) ¹²	Bajo	AP	Bajo	AP	Bajo	Bajo
Libster y col. (2021) ¹⁴	Bajo	AP	Bajo	AP	Alto	Bajo
Horby y col. (2021) ¹⁷	Bajo	AP	AP	Bajo	Bajo	Bajo
Ray y col. (2020) ¹³	Alto	AP	AP	Bajo	Bajo	Alto
AlQahtani y col. (2020) ¹⁶	Bajo	AP	AP	AP	Bajo	Alto
Bajpai y col. (2020) ¹⁵	Alto	AP	AP	Bajo	Bajo	Alto

*ECA: ensayos clínicos aleatorizados; †AP: algunos problemas.

GRÁFICO 2. Efecto del uso de plasma de convaleciente en ECA (desenlace estudiado: mortalidad a los 30 días).



*RR: Riesgo relativo, †IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

de personas, sugiere que los eventos adversos graves asociados a la infusión de plasma de convaleciente posiblemente sean excepcionales.

A pesar de esto, y dadas las características clínicas en la evolución de la COVID-19 (en ocasiones, con manifestaciones clínicas y hallazgos en los estudios por imágenes difíciles de distinguir, por ejemplo, de una lesión pulmonar relacionada con la transfusión) y la escasa rigurosidad en los informes de eventos adversos en este tipo de registros¹⁹ (o sustancialmente menor a la de un ensayo clínico), es que se prefiere priorizar la certeza en la evidencia en los eventos adversos ocurrida en ensayos clínicos (Tabla 3).

Cabe destacar que la mayoría de los estudios analizados en la presente revisión sistemática incluyeron pacientes hospitalizados por COVID-19. En este sentido, los resultados publicados por Libster y col.¹⁴ plantean un posible efecto diferencial y sugieren que el plasma de convaleciente podría ser efectivo cuando se utiliza en forma temprana (pacientes con síntomas de menos de 72

horas de evolución). Sin embargo, este estudio presenta problemas metodológicos que impiden sacar conclusiones certeras: 1) el desenlace primario fue un subrogado, la "enfermedad grave" (definida como taquipnea o hipoxemia) es un resultado sustituto cuyo significado es incierto. Su asociación con la muerte es necesaria pero no suficiente para considerarla un sustituto válido; 2) de los 38 pacientes que desarrollaron el desenlace primario ("enfermedad grave") solo 10 (26%) recibieron tratamiento con flujo elevado de oxígeno; es incierto cómo la reducción informada en este desenlace subrogado, de gravedad definida en forma imprecisa, se traduciría en un efecto sobre otros desenlaces críticos como el requerimiento de asistencia ventilatoria mecánica o la muerte; 3) el desenlace primario está definido por mediciones como la frecuencia respiratoria o la saturación arterial de oxígeno, que tienen una gran variabilidad en períodos cortos, lo que lo hace particularmente vulnerable al sesgo de medición; y 4) la estimación de efecto informada es frágil, ya que, si tan solo un paciente del grupo experimental pasa de no tener

TABLA 3. Riesgo de sesgo global (Rob-2) de los estudios incluidos.

Resultado y n° de participantes (estudios)	Efecto relativo (IC95%)	Efectos absolutos anticipados (IC95%)			Certeza	Explicación
		Riesgo en el grupo control	Riesgo con plasma convaleciente	Diferencia de riesgo		
<ul style="list-style-type: none"> Mortalidad evaluado con el máximo tiempo del seguimiento N° de participantes: 11854 (10 ECA)⁸⁻¹⁷ 	RR 1,02 (0,93 a 1,11)	33% ⁸	33,7% (30,7 a 36,6)	0,7% más (2,3 menos a 3,6 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	El tratamiento con plasma de convaleciente no tiene impacto en la mortalidad de los pacientes con COVID-19
<ul style="list-style-type: none"> Ingreso en AVM N° de participantes: 979 (6 ECA)⁹⁻¹⁷ 	RR 1,17 (0,80 a 1,70)	11,6% ⁸	13,6% (9,3 a 19,7)	2% más (2,3 menos a 8,1 más)	⊕⊕○○ BAJA *†	El uso de plasma podría aumentar marginalmente el ingreso a AVM
<ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos graves evaluado con suspensión del tratamiento N° de participantes: 1065 (5 ECA)⁹⁻¹² 	RR 1,27 (0,72 a 2,24)	5,5% **	6,9% (3,9 a 12,2)	1,5% más (1,5 menos a 6,8 más)	⊕⊕○○ BAJA ††	El uso de plasma podría generar un aumento marginal en el riesgo de eventos adversos graves
<ul style="list-style-type: none"> Eventos adversos graves N° de participantes: (4 estudios observacionales)¹⁸⁻²¹ 	Descripción narrativa del desenlace: Eventos adversos: sobrecarga circulatoria relacionada con la transfusión 0,14%; Injuria pulmonar relacionada con la transfusión 0,22%; Reacción alérgica transfusional grave 0,06%				⊕○○○ MUY BAJA	
<ul style="list-style-type: none"> Tiempo de hospitalización evaluado con media de días de seguimiento: 90 días N° de participantes: 987 (4 ECA)⁹⁻¹² 		La media del tiempo de hospitalización en el grupo control era de 13 días **	La media del tiempo de hospitalización en el grupo intervención era de 14,77 días	DM 1,77 días más (1,73 menos a 5,28 más)	⊕⊕○○ BAJA §§ ††	El uso de plasma podría no impactar significativamente en el tiempo de hospitalización ***
<ul style="list-style-type: none"> Tiempo de la ventilación mecánica evaluado con días de seguimiento: media 30 días N° de participantes: 464 (1 ECA)¹² 	Descripción narrativa del desenlace: La duración de ARM fue de 13 días (RIC 4-10) en el grupo SOC, mientras que fue de 9 días (RIC 3-9) en el grupo plasma de convaleciente (p = 0,46)				⊕⊕○○ BAJA	

IC95%: Intervalo de confianza, RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de media, ECA: ensayo clínico aleatorizado, RIC: Rango intercuartílico, AVM: Asistencia ventilatoria mecánica. * Se decidió restar certeza por riesgo de sesgo considerando que solo uno de los cinco estudios tiene un diseño (ciego) que minimiza el riesgo de cointervenciones y en su potencial impacto en la evolución de los pacientes que recibieron y no recibieron plasma. † Se decidió restar certeza por inconsistencia considerando las mejores estimaciones de efecto de los estudios de mayor peso en el metaanálisis. ‡ Se consideró restar adicionalmente por imprecisión considerando la fragilidad de la estimación (menos de 200 eventos). § La estimación global a favor de plasma está impactada por 2 estudios pequeños, con 109 estudios aleatorizados registrados y aun no publicados. Se decidió restar certeza por posible sesgo de publicación. ¶ El margen de error incluye beneficios y perjuicios muy significativos. ** Rama control de los estudios aleatorizados que informan este desenlace. †† El margen de error incluye ausencia de impacto y perjuicios muy significativos, basados en menos de 100 eventos y una incidencia de 22% en Plasm-AR. ‡‡ Estudios observaciones sin grupo control. §§ 3/4 estudios que informan este desenlace no son ciegos por lo que se decidió restar por riesgo de sesgo ¶¶ Los estudios de mayor peso en el meta análisis reportan aumentos marginales o significativos en la estadia hospitalaria, se decidió restar certeza por inconsistencia. *** Se consideró que la reducción o el aumento en 2 días de internación es clínicamente significativo.

enfermedad grave a tenerla, la estimación del efecto perdería significancia estadística.

Además, el estudio publicado por Balcells y col.²², un ensayo clínico en el que se administró en forma aleatoria plasma de convaleciente con títulos elevados de anticuerpos en forma temprana (dentro de las 72 horas de inicio de síntomas) versus tardía (en caso de deterioro clínico) a pacientes con COVID-19 moderada, no mostró diferencias en la mortalidad, la duración de la hospitalización o la necesidad de ventilación mecánica. Más recientemente, el estudio publicado por Horby y col.¹⁷ como parte del grupo colaborativo RECOVERY en su rama de tratamiento con plasma y sobre 11 558 pacientes internados por COVID-19 (moderados, graves y críticos) no encontraron diferencias en la mortalidad o en otros desenlaces importantes, ni estimaciones de efecto que sugieran un beneficio, en aquellos en los que se administró la intervención antes de las 72 horas en comparación con la administración tardía. En consonancia, los análisis de subgrupo realizados en el presente estudio, con base en el título de anticuerpos y el momento de administración (temprana frente a tardía), no mostraron evidencias de un posible efecto de subgrupo en ninguno de los desenlaces evaluados.

Con base en lo antes descrito, se considera poco probable que el plasma de convaleciente indicado en forma temprana proporcione grandes beneficios, por lo que los hallazgos de la presente revisión sistemática aplican a

todo el universo de pacientes con COVID-19.

Por otro lado, como afirman Katz y col.²³, identificar y tratar a pacientes de alto riesgo con síntomas tempranos sin criterios de gravedad, podría no ser factible, ya que probablemente generaría una presión importante sobre el sistema de salud al desviar recursos a un subgrupo de pacientes que no desarrollará enfermedad grave, aún si no fueran tratados. Otras barreras potenciales incluyen las preferencias de los pacientes, los problemas de logística para administrar el plasma a tiempo y el suministro insuficiente de plasma para tratar a todos los pacientes con factores de riesgo y síntomas tempranos.

Otras revisiones sistemáticas actualizadas y de alta calidad metodológica, como las realizadas por Chai y col.²⁴ del grupo Cochrane y la Organización Panamericana de la Salud²⁵, mostraron incertidumbre en el efecto del plasma sobre la mortalidad, el ingreso a ventilación mecánica o la ocurrencia de eventos adversos graves.

CONCLUSIONES

El plasma de convaleciente no reduce la mortalidad en pacientes con COVID-19 y posiblemente no reduzca la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Para algunos desenlaces, la certeza en la evidencia todavía es baja. Existe incertidumbre en el efecto del uso de plasma convaleciente en la ocurrencia de eventos adversos graves.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización de este estudio.

Cómo citar este artículo: Tortosa F, Carrasco G, Ragusa M, Haluska P, Izcovich A. Efectos del tratamiento con plasma de convaleciente en pacientes con enfermedad moderada a grave por el nuevo coronavirus (COVID-19): revisión sistemática y metaanálisis. *Rev Argent Salud Pública*. 2021;13 Supl COVID-19:e28. Publicación electrónica 07 May 2021.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Sánchez JD. Fiebre hemorrágica argentina. Washington DC: Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2013 [citado Ene 2021]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=8306:2013-fiebre-hemorrágica-argentina&Itemid=39845&lang=es
- ² Epistemonikos P. Could convalescent plasma be effective in treating COVID-19? Epistemonikos Foundation. [Internet]. 2020. [citado Ene 2021] Disponible en: <https://es.epistemonikos.cl/2020/04/17/podria-ser-efectivo-el-plasma-convaleciente-para-tratar-covid-19/>
- ³ Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ*. 2009;339:b2700.
- ⁴ Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:14898.
- ⁵ Balduzzi S, Rucker G, Schwarzer G. How to perform a meta-analysis with R: a practical tutorial. *Evid Based Ment Health*. 2019;22(4):153-60.
- ⁶ Hall M, Baillie JK, Baruch J, Blumberg L, Carson G, Citarella BW, *et al.* ISARIC clinical data report. medRxiv. 11 de febrero de 2021; 2020.071720155218.
- ⁷ Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, *et al.* Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.
- ⁸ Avendano-Sola C, Ramos-Martinez A, Munez-Rubio E, Ruiz-Antoran B, Molina RM de, Torres F, *et al.* Convalescent Plasma for COVID-19: A multicenter, randomized clinical trial. medRxiv [Internet]. 29 de septiembre de 2020 [citado 9 Oct 2020];2020.08.26.20182444. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.26.20182444v3>
- ⁹ 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. *JAMA*. 2020;324(5):1-11.
- ¹⁰ Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, Hollander JG den, Karim F, Mollema FPN, *et al.* Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. medRxiv [Internet]. 3 de julio de 2020 [citado 9 de octubre de 2020];2020.0701.20139857. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.01.20139857v1>
- ¹¹ Simonovich VA, Burgos Pratz LD, Scibona P, Beruto MV, Vallone MG, Vázquez C, *et al.* A randomized trial of convalescent plasma in COVID-19 severe pneumonia. *NEJM*. 2021;384(7):619-29.
- ¹² Agarwal A, Mukherjee A, Kumar G, Chatterjee P, Bhatnagar T, Malhotra P, *et al.* 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:m3939.
- ¹³ Ray Y, Paul SR, Bandopadhyay P, D'Rozario R, Sarif J, Lahiri A, *et al.* Clinical and immunological benefits of convalescent plasma therapy in severe COVID-19: insights from a single center open label randomised control trial. medRxiv.2020. Doi: 2020.11.25.20237883.
- ¹⁴ Libster R, Pérez Marc G, Wappner D, Coviello S, Bianchi A, Braem V, *et al.* Early high-titer plasma therapy to prevent severe COVID-19 in older adults. *NEJM*. 2021;384(7):610-8.
- ¹⁵ Bajpai M, Kumar S, Maheshwari A, Chhabra K, Kale P, Gupta A, *et al.* Efficacy of convalescent plasma therapy compared to fresh frozen plasma in severely ill COVID-19 patients: a pilot randomized controlled trial. medRxiv. 2020. Doi: 2020.10.25.20219337.
- ¹⁶ AlQahtani M, Abdulrahman A, Almadani A, Alali SY, Zamrooni AMA, Hejab AH, *et al.* Randomized controlled trial of convalescent plasma therapy against standard therapy in patients with severe COVID-19 disease. medRxiv.2020. Doi: 2020.11.02.20224303.
- ¹⁷ Horby PW, Estcourt L, Peto L, Emberson JR, Staplin N, Spata E, *et al.* Convalescent plasma in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv [Internet]. 2021. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.09.21252736v1>
- ¹⁸ Salazar E, Christensen PA, Graviss EA, Nguyen DT, Castillo B, Chen J, *et al.* Significantly decreased mortality in a large cohort of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients transfused early with convalescent plasma containing high-titer anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) spike protein IgG. *Am J Pathol*. 2021;191(1):90-107.
- ¹⁹ 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 Clin Proc*. 2020;95(9):1888-97.
- ²⁰ Liu STH, Lin HM, Baine I, Wajnberg A, Gumprecht JP, Rahman F y otros. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: a propensity score-matched control study. *Nature Medicine*. 2020;26(11).
- ²¹ Rogers R, Shehadeh F, Mylona EK, Rich J, Neill M, Touzard-Romo F, *et al.* Convalescent plasma for patients with severe COVID-19: a matched cohort study. *Clinical Infectious Diseases* [Internet]. 10 de octubre de 2020 [citado 8 de diciembre de 2020];(ciaa1548). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1548>
- ²² Balcells ME, Rojas L, Corre NL, 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 Medicine* [Internet]. 2021;18(3):e1003415. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003415>
- ²³ Katz LM. (A little) Clarity on convalescent plasma for COVID-19. *NEJM* [Internet]. 2021. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2035678>
- ²⁴ Chai KL, Valk SJ, Piechotta V, Kimber C, Monsef I, Doree C, *et al.* Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;10:CD013600.
- ²⁵ Pan American Health Organization. (2021, January 14). Ongoing Living Update of Potential COVID-19 Therapeutics: Summary of Rapid Systematic Reviews. Rapid Review, 14 Enero 2021. <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52719>



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.